

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

Intitulé :

***ETUDE DE L'ASSOCIATION DES GENES HLA DQ2
ET HLA DQ8 AVEC LA MALADIE COELIAQUE***

Présenté par :

- BOUDERBALA Sara Fadila
- LAGOUN Zeineb
- MAMOU Asma

Encadré par

Pr BOUDJELLA Mohamed Lotfi
Co-encadré par: Pr BENAZZIZ
Ouarda

Devant le jury :

Dr CHERGUELAIN Khaled
Dr REZGUI Imene

Session : Juillet 2023

Remerciements

On adresse nos sincères remerciements à notre promoteur, Professeur BOUDJELLA Mohamed Lotfi, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils judicieux.

On remercie vivement toute l'équipe du laboratoire d'immunologie du CHU HASSIBA BENBOUALI, BLIDA pour leur aide à la réalisation de la partie pratique.

On tient à témoigner toute notre reconnaissance au Docteur BARKI Manel pour nous avoir aidé par ses précieux conseils et pour son grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.

On remercie également les membres du jury Docteur CHERGUEL AINE Khaled et docteur REZGUI Imene pour avoir examiné et jugé ce travail.

On remercie tous nos enseignants de la Faculté de Médecine de l'Université Saad Dahleb Blida1 qui ont participé à notre formation

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie cet humble travail à tous ceux qui me sont chers ;

A la mémoire de mes chers parents ;

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour et bonneté, a la femme la plus brave et forte que je connaisse, qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui ... ma maman chérie

A mon héros, mon pilier...mon papa chéri

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon respect et mon amour éternel pour vous mes chers parents. J'aurais tant aimé que vous soyez présents... Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Je vous aime tellement

A ma tante Rania, et mon oncle Kamel, à mes sœurs Amel, Hanane, Kamelia, à mon frère Islam ;

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude. Votre soutien, vos encouragements et votre amour inconditionnel ont été essentiels pour moi. Je vous aime

A mon fiancé ;

Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail. Que Dieu te garde pour moi et te bénisse.

A mes tantes et oncles ; cousins et cousines ;

Pour leurs amours, leurs présences, leurs patiences et encouragements, qu'ils m'ont offert durant toute ma vie. Je vous aime

A ma chère amie Zeineb, mon binôme;

Merci pour ton soutien plus que précieux, merci pour ton grand cœur, pour tous les moments inoubliables qu'on a passé ensemble durant ces quatre dernières années. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que Dieu te préserve et te garde

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail

A tous les malades cœliaques

BOUDERBALA Sara Fadila

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents,

*Cette dédicace est pour vous deux,
Les piliers de ma vie, les plus précieux.*

Votre amour inconditionnel,

M'a donné des ailes.

Je vous aime du plus profond de mon cœur,

Vos sacrifices, je les honore avec honneur.

Merci pour tout, mes chers parents,

Votre amour restera éternellement présent.

*Qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard de me soutenir et de m'èpauler pour
que je puisse atteindre mes objectifs.*

A mon frère mohamed ,a mes sœurs Hafsa ,Amel,Fatima,Meriem

pour ces soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études

A mon cher neveu,

Qui apporte joie et plaisir à toute la famille

A mes chères grands père et grand mères

Qui je souhaite une bonne santé

A mon chère fiancé ahmed

Qui m'a aidè et supportè dans les moments difficiles ,

À mes merveilleux binômes, Sara et Zeineb

Qui ont toujours été là pour moi,

Votre soutien inébranlable m'a porté,

Et ensemble, nous avons brillé.

A mes chers amis et a toute ma famille

Mamou Asma.

Dédicace

A tous ceux qui ont été présents dans ma vie, je veux vous exprimer ma gratitude et vous dédier mon modeste travail. Vous avez tous joué un rôle essentiel dans mon parcours en m'apportant votre soutien.

A mes parents : Votre amour, votre soutien et vos sacrifices inestimables ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Aucun mot ne s'aurait vous exprimer toute ma gratitude.

A mes frères, la prunelle de mes yeux, vous avez été mes premiers mentors et mes plus grands défenseurs.

A mes grands parents : à celle dont je porte le nom ma grand mère Zeineb, tu restes présente dans mon cœur par ton héritage qui continue de m'habiter. A Elhadja Zohra qui illumine ma vie par ses conseils et ses anecdotes qui n'en finissent jamais

A la mémoire de mes grands pères qui n'ont cessé de m'encouragés jusqu'à leurs derniers souffles.

A mes deux familles Lagoun et Benderrah ; sources de ma fierté.

A mes copines :vous êtes des sœurs de cœurs, des compagnes d'aventures et des piliers de soutien dans ma vie

A tous ceux qui combattent la maladie coeliaque et ceux qui cherchent à l'anéantirent

Lagoun Zeineb

Table des matières

Dédicace :

Table des matières

Liste des Figure :

Liste des Tableaux :

Liste des Abréviations :

Introduction Générale.....	1
1. Généralités.....	3
1.1. Définition :	3
1.2. Historique :	3
2. Epidémiologie.....	4
2.1. L'incidence :	4
2.2. La prévalence :	4
3.Etiologie :	5
2.3. Facteurs environnementaux :	5
2.3.1. Le gluten :	5
2.3.2. Autres facteurs environnementaux :	6
A. Allaitement :	6
B. Age d'introduction du gluten :	6
C. Infection :	6
2.4. Facteurs génétiques.....	6
2.4.1. De la région HLA.....	6
A. Gènes HLA :	7
• CMH de classe I :	7
• CMH de classe II (CMH-II) :	7
• CMH de classe III :	7
1. La contribution des gènes de la région HLA dans la MC :	8
B. Gènes non CMH (non-HLA) :	10

3.	Mécanisme physiopathologique de la MC :	10
3.1.	Fragmentation du gluten :	11
3.2.	Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion :	11
3.3.	Formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : déamination de la Gliadine et augmentation de son immunogénicité :	11
3.4.	Activation du système immunitaire :	12
3.4.1.	Activation du système immunitaire innée :	12
A.	Réponse inflammatoire :	12
3.4.2.	Activation du système immunitaire adaptatif :	13
A.	Réponse humorale :	13
B.	Réponse cellulaire.....	14
4.	Manifestations cliniques et biologiques de la maladie :	14
4.1.	Forme typique de la MC (forme classique) :	14
4.1.1.	Chez le nourrisson :	14
4.1.2.	Chez l'enfant :	15
4.1.3.	Chez l'adulte :	15
4.2.	Les formes pauci symptomatiques (atypique) : (surtout chez l'adulte).....	15
4.3.	Les formes silencieuses ou asymptomatiques	15
4.4.	Les formes latentes	16
5.	Les affections et syndromes associés à la maladie cœliaque.....	17
5.1.	Diabèteinsulino-dépendant.....	17
5.2.	Troubles thyroïdiens auto-immuns	17
5.3.	Dermatite herpétiforme	18
6.	Diagnostic de la MC	18
6.1.	Diagnostic clinique.....	18
6.2.	Les manifestations cliniques digestives et extra digestives	18
•	Manifestations digestifs.....	19
•	Manifestations extra-digestives.....	19
6.3.	Diagnostic immunologique :	20

6.3.1.	Les anticorps anti transglutaminase:.....	22
6.3.2.	Les anticorps anti-endomysium (EMA) :.....	22
6.3.3.	Les anticorps anti-gliadine d'iso type IgG et IgA :.....	23
6.3.4.	Anticorps IgA et IgG anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG antiDPGs) :	23
6.3.5.	Les anticorps anti réticuline (ARA)	24
6.4.	Diagnostic histologique :	24
Classifications des lésions.....		25
6.5.	Analyse génétique :	28
6.6.	Autres méthodes de diagnostic :.....	28
6.7.	Diagnostic différentiel :	28
6.7.1.	La maladie de Crohn :.....	28
6.7.2.	L'allergie au blé :.....	29
6.7.3.	La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) :.....	29
6.8.	Diagnostic positif :	30
7.	Les complications de la MC	31
7.1.	Complications nutritionnelles :.....	31
Le retard de croissance :		31
La dénutrition :		31
7.2.	Complications hématologiques	31
Anémie :		31
Hyposplenisme :.....		31
7.3.	Complications neuropsychiatrique :.....	32
7.4.	Complications osseuses.....	32
7.5.	Complications reproductives dans la MC	32
7.6.	Complications cardio-vasculaires	32
7.7.	Complications hépatiques	32
7.8.	Complications malignes.....	32
8.	Traitement :	33
8.1.	Régime sans gluten :.....	33

8.2.	Autres Approches Thérapeutiques :	34
9.	Evolution et surveillance :	34
	Objectif :	37
	Objectif principal :	37
	Objectifs secondaires :	37
	Description de l'étude :	38
1.	La population étudiée :	38
1.1.	Critères d'inclusion :	38
1.2.	Critères d'exclusion :	38
2.	Matériel :	38
2.1.	Le recueil d'information :	38
2.2.	Fiche de renseignement :	38
2.3.	Tube de prélèvement :	39
2.4.	Méthodes d'exploration :	39
2.4.1.	Technique ELISA :	39
2.4.1.1.	Le mode opératoire :	45
2.4.1.2.	Préparation du test :	45
2.4.1.3.	Exécution du test :	45
2.4.1.4.	Les avantages et les inconvénients de la technique Elisa :	46
	Avantages :	46
	Inconvénients :	46
2.4.2.	Immunofluorescence indirect (IFI) :	46
➤	Principe :	47
➤	Les avantages de l'IFI :	47
➤	Les inconvénients de l'IFI :	48
2.4.3.	Technique de turbidimétrie pour le dosage du taux d'IgA sécrétoire.	48
2.4.3.1.	SPAPlus	48
A.	Descriptif de l'automate :	48
B.	Méthodes et matériels :	49

• Réactif :.....	49
C. Antisérums IgA1 humaine :.....	50
D. Calibrateurs et contrôles :.....	50
E. Tampon de réaction :.....	50
F. Collecte et préparation des échantillons :.....	50
G. Les étapes pour doser les IgA d'un patient atteint de la maladie cœliaque :.....	51
3. Résultats :.....	52
1-population générale étudiée :.....	52
1.1. Données épidémiologiques :.....	52
1.1.1. Répartition selon le sexe :.....	52
1.1.1. Répartition selon l'âge :.....	53
1.1.2. Les circonstances de recrutements :.....	53
Manifestations cliniques :.....	54
1.2.1. Symptômes digestifs :.....	54
1.2.3. Association des symptômes digestifs et extra-digestifs :.....	55
2.1. Population positive :.....	57
2.1. Données épidémiologiques :.....	57
2.2.1. Répartition selon le sexe :.....	57
2.2.2 Répartition selon l'âge.....	58
2.2.2. Données immunologiques :.....	58
2.3. Données cliniques :.....	59
1 /Troubles du transit :.....	59
Autres signes digestifs :.....	59
2-Troubles de croissances :.....	59
3-Signes biologiques :.....	59
4-Signes généraux :.....	59
Maladies associées :.....	60
Discussion :.....	62
Résumé	

Abstract :

Bibliographie :

[1] « Misleading presentations of celiac disease ». (n.d.). *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 572–578.....

a. Annexes :

Liste des Figure :

figure 1: La Prevalence De La Mc Dans Le Monde	5
Figure 2: Locus Génétique Dans La Mc (87)Ctla4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, Celiac2: Gène Coeliaque 2,Myo9b : Myosine Ixb.....	9
Figure 3: Locus Génétique Dans La Mc (87)Ctla4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, Celiac2: Gène Coeliaque 2,Myo9b : Myosine Ixb.....	9
Figure 4: Mécanismes Physiopathologiques De La Mc.....	13
Figure 5: Le Modèle De L'ice Burg De La Maladie Cœliaque	17
Figure 6: Principales Affections Significativement Associées À La Maladie Cœliaque De L'adulte. [3].....	18
Figure 7: Stratégie De Diagnostic De La Mc Selon Epsghan.....	21
Figure 8: Figure. Histologie Intestinale D'un Sujet Sain Et Un Sujet Atteint D'une Mc.....	25
Figure 9: Automate Elisa	44
Figure 10: : Le Principe De L'ifi	47
Figure 11: : Résultat D'analyse D'anticorps Anti Endomysium (Ema) Par Immuno Fluorescence Indirecte	47
Figure 12: : Image Représente L'automate Spaplus	49
Figure 13: Image Représente Le Réactif De Dosage Des Iga En Spaplus	50
Figure 14: Répartition De La Population	52
Figure 15: Répartition De La Population Générale Selon Le Sexe	52
Figure 16: Répartition De La Population Générale Selon L'âge	53
Figure 17: Circonstances De Recrutement Des Patients.....	53
Figure 18: Les Symptômes Digestifs Chez La Population Étudiée	54
Figure 19: Fréquence Des Signes Digestifs Dans La Population Générale	54
Figure 20: Les Symptômes Extra-Digestifs Chez La Population Générale.....	54
Figure 21: Fréquence Des Signes Extra-Digestifs Dans La Population Générale	55
Figure 22: Association Des Symptomes Digestifs Et Extra-Digestifs.....	56
Figure 23: Répartition De La Population En Fonction Du But De La Sérologie	56
Figure 24: Fréquence De La Mc Dans La Population Générale	57
Figure 25: Repartition De La Population Seropositifs Selon Le Sexe.....	57
Figure 26: Répartition De La Population Séropositive Selon L'âge	58
Figure 27: Distribution Des Pourcentages Des Anticorps Spécifiques De La Maladie Cœliaque (Résultats En Anticorps Doses)	58
Figure 28: Les Signes Cliniques Prédominants.....	60
Figure 29: Fréquence Des Différentes Pathologies Associées.....	60

Liste des Tableaux :

Tableau 1: Les Différentes Formes Cliniques De L'intolérance Au Gluten.	16
Tableau 2: : Les Signes Cliniques De La Mc	19
Tableau 3: La Sensibilité Et La Spécificité De La Mc (Leffler Da, 2010).....	24
Tableau 4: Tableau. Classification Marsh-Oberhuber (Nardin)	26
Tableau 5: Aspect Des Lésions.....	27
Tableau 6: Le Pourcentage Des Femmes Et Sex-Ratio (F/H) Dans Différentes Séries.	62
Tableau 7: : La Fréquence Des Signes Digestifs Dans Différentes Séries	63

Liste des Abréviations :

- **AC** : Anticorps
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **AGA**: Anticorps anti-Gliadine
- **ARA** : Anticorps anti réticuline
- **ARN** : Acide Ribonucléique
- **ARNm** : Acide Ribonucléique messenger
- **AtTG** : anticorps Anti-transglutaminase
- **ACG: American** college of gastroenterology
- **AI** : Auto immune
- **ATCDs** : antécédents
- **AV** : Atrophie villositaire
- **AVC** : Accident Cardio Vasculaire
- **BA** : ballonnements abdominales
- **BDJ** : Biopsie duodéno_jéjunale
- **CD4+**: Cluster de différenciation 4.
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigènes
- **DA** : Douleurs abdominales
- **DH** : Dermate herpétiforme
- **DID** : Diabète insulino dépendant
- **DMO** : Densitométrie osseuse
- **DGPs** :Anticorps anti-peptides désaminés de la gliadine
- **EDTA**: Ethylenediaminetetraacetic acid
- **ELISA**: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- **EMA**: Anticorps anti-Endomysium
- **ESPGHAN** : Société Européenne de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique
- **HLA**: Human Leucocyte Antigen
- **Hep 2: Human Epithelial Cell**
- **IEC**: Intestinal Epithelial Cell
- **IFI**: Immunofluorescence indirecte
- **INF**: Interferon
- **Ig**: Immunoglobuline
- **IgA** : Immunoglobuline de type A.
- **IgG** : Immunoglobuline de type G.

- **IL** : Interleukine
- **g** : gramme.
- **Kg**: kilogramme.
- **LB** : Lymphocyte B
- **LIE** ; lymphocyte intraépithélial
- **LT**: Lymphocyte T
- **MAIs** : Maladies Auto Immunes
- **MC** : Maladie Cœliaque
- **MEC** ; Matrice extracellulaire
- **MICA** :Majorhisto_compatibility complex class I chain_related gene A
- **Mm**: millimole
- **µL** : microlitre
- **µM** : micromole
- **min** : minute
- **ml**: millilitre
- **NASPGHAN**: North American Society for PediatricGastroenterology, Hepatology and Nutrition
(Société nord-américaine pour la gastroentérologie, l'hépatologie et la nutrition pédiatrique)
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **NICE**: National Institute for Healthand care excellence
- **NK** : Natural killer
- **OR** : Odds Ratio
- **RI** : Réponse immunitaire
- **RSG** : Régime Sans Gluten
- **RSP** : Retard staturo pondéral
- **SGNC** : Sensibilité au Gluten Non Cœliaque
- **SR** : sprue réfractaire
- **TCR**: T Cell Receptor des lymphocytes T
- **Th** : Lymphocyte T helper
- **TNF** :tumorNecrosis Factor
- **Treg** : LT régulatrice
- **UV**: Ultraviolet
- **%**: Pourcentage.

Introduction Générale

Introduction Générale

La maladie cœliaque (MC) ou l'intolérance au gluten est une entéropathie auto-immune chronique [80] et multifactorielle (10). Déclenchée par l'ingestion du gluten chez les individus génétiquement prédisposés [20]

Les allèles HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont fortement associés à la prédisposition génétique à la MC. Environ 90 -95% des personnes atteints de la MC portent l'allèle HLA-DQ2, tandis que le reste possèdent l'allèle HLA-DQ8

Les gènes HLA DQ2 DQ8 jouent un rôle crucial dans la MC car ils sont responsables de la présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire L'interaction complexe entre les peptides de gluten, les molécules HLA-DQ2 ou HLA DQ-8 et les cellules T joue un rôle central dans la pathogenèse de la MC. Déclenchant ainsi une réponse immunitaire inflammatoire dans l'intestin grêle. Cette inflammation chronique provoque des lésions au niveau des villosités intestinales. La présentation clinique de la maladie est hétérogène avec des formes atypiques, latente, asymptomatique, ou avec des formes symptomatiques mais moins fréquente (A, 2016)[3] et le régime sans gluten (RSG) est le seul traitement actuellement disponible pour palier au complications

Problématique : Quel est le rôle de l'intervention des gènes HLA DQ2 et DQ8 dans le développement la maladie cœliaque ?

Notre thèse est divisée en trois parties, dont la premier se focalise sur un rappel bibliographique de la MC, ensuite la deuxième partie présente la problématique du sujet, les buts, la méthodologie et les résultats. Enfin la troisième partie expose la conclusion de notre travail.

Chapitre I :

Partie Théorique

1. Généralités

1.1. Définition :

C'est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés. Classiquement, il s'ensuit une dégradation des villosités intestinales pouvant aller jusqu'à l'atrophie totale, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques. Ces lésions intestinales se résorbent avec l'instauration d'un régime strict sans gluten. Les signes cliniques peuvent apparaître dans l'enfance ou à l'âge adulte. Il existe des formes symptomatiques faciles à détecter, et des formes plus silencieuses qui peuvent passer inaperçues durant plusieurs années, exposant le malade à des complications carenciales et néoplasiques

1.2. Historique :

Nos premiers ancêtres et précisément les romains au cours de leurs développements de l'agriculture, ils ont choisi les espèces de blé qui avaient des bonnes capacités à s'agglutiner afin de constituer une pâte à pain de qualité liée à la présence de gluten, donc a permis l'apparition de l'intolérance au gluten (la MC) [20]

En 1^{er} premier siècle après JC, [Arrêtée de Cappadoce](#), qui identifia cette maladie, comme la maladie chronique consistant à ne pas digérer la nourriture ni absorber les nutriments qu'elle contient [108]

En 1856 : les écrits furent traduits du grec et édités par Francis Adams

En 1888 : la pathologie est étudiée de façon détaillée par le pédiatre Samuel Gee, pédiatre londonien. Il a décrit l'apparition chez l'enfant de signes digestifs comme des diarrhées chroniques, troubles de la croissance et fatigue extrême. La cause alimentaire est recherchée dans les graisses, les aliments sources de glucides mais sans succès [23]

En 1950 : le hollandais Dicke a démontré dans sa thèse que l'état des enfants cœliaques s'améliorait grâce à l'exclusion de toutes les farines. [27]

En 1954 : un chirurgien, Paulley, préleva des échantillons qui mirent en évidence les dommages de l'intestin chez les cœliaques et à partir de ce moment, la biopsie du haut-intestin devint un moyen de diagnostic de la maladie.

Dans les années 1980 : Apparitions des premiers tests sérologiques dosant les anticorps anti-transglutaminases.

En 1990 : les facteurs de prédispositions génétiques HLA-(DQ2 et DQ8) sont démontrés [9]

DES années plus tard la physiopathologie de la maladie est précisée grâce au développement de l'endoscopie digestive et les études immunologiques

2. Epidémiologie

2.1. L'incidence :

La MC a deux pics d'incidence avec une révélation soit dans la petite enfance, le plus souvent entre 1-2 ans, c'est-à-dire après l'introduction du gluten dans le régime alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent aux alentours de 40 ans. Les formes à révélation tardive (après 65 ans) ne sont cependant pas rares. Le ratio homme/femme est de 1/2. Chez les adultes, la prévalence féminine s'atténue actuellement, avec l'augmentation du taux de diagnostic des formes cliniquement asymptomatiques (sans signe apparent) et une amélioration du diagnostic [7]

2.2. La prévalence :

La prévalence de la MC se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques mais la majorité des formes silencieuses ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. [98] La maladie touche 1 personne sur 300 à 1 sur 100 en Europe et aux Etats-Unis [56]. Et elle prédomine dans les pays du bassin méditerranéens et les pays scandinaves [81]

On observe une forte prévalence de la maladie en Argentine (1,67%) corrèlent avec une fréquence élevée du HLA-DQ8 > 20 % [40]

La prévalence de la prédisposition familiale à la MC est de l'ordre de 19.5 % chez les Parents de premier degré d'un patient atteint selon l'âge de l'apparition de la maladie [8]

La maladie est présente chez des patients porteurs de certains gènes HLA (HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8), mais la présence de ces gènes n'explique pas, pour autant, la maladie car la prévalence de ces gènes HLA est de l'ordre de 30% chez la population générale [33]. taux au monde connu selon Catassi et al. (2001) [15] s'élève à 5,6% chez la population Sahraouie en Afrique du nord, cette forte prévalence pourra être expliquée Potentiellement par des niveaux élevés de consanguinité, des fréquences élevées de HLA-DQ2 et par l'ingestion de gluten [98]

On estime qu'en Amérique du Nord, elle affecte une personne sur 100. Le nombre de Canadiens et de Canadiennes atteints de MC Pourrait atteindre 300 000. Cependant, la majorité des cas demeurent non diagnostiqués[29].et une amélioration du diagnostique[7]

Région	Selon la séroprévalence				Selon la biopsie			
	Nombre d'études	Effectif de la population	Diagnostic positif	Prévalence groupée (IC95%)	Nombre d'études	Effectif de la population	Diagnostic positif	Prévalence groupée (IC95%)
Europe	49	163700	2340	1.3 (1.1-1.5)	33	98391	1119	0.8 (0.6-1.1)
Asie	20	68632	2607	1.8 (1-2.9)	12	18052	114	0.6 (0.4-0.8)
Amérique du sud	11	20245	280	1.3 (0.5-2.5)	5	16550	69	0.3 (0.1-0.6)
Amérique du nord	7	17778	200	1.4 (0.7-2.2)	1	200	01	0.5
Afrique	7	15775	253	1.1 (0.4-2.2)	4	7902	42	0.8 (0.2-1.7)
Océanie	2	4075	59	1.4 (1.1-1.8)	2	4075	27	0.5 (0.2-0.9)
Moyen orient	17	41750	847	1.6 (1.2-2.1)	11	15063	89	0.6 (0.4-0.8)
Sud-Est Asie	4	28382	1784	2.6 (0.3-7.2)	2	4489	59	0.8 (0.4-1.4)
Afrique du nord	6	14275	229	1.0 (0.2-2.3)	3	12686	27	0.4 (0.2-0.6)

Tableaux 1: la prevalence de la MC dans le monde

3.Etiologie :

La MC est une pathologie multifactorielle, la physiopathologie de la maladie comporte une combinaison complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux, et immunologique

2.3. Facteurs environnementaux :

2.3.1. Le gluten :

Le grain des céréales est principalement constitué d'un polysaccharide (sucre complexe),d'amidon, et d'un mélange complexe de protéines.

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon,ces protéines se répartissent en deux groupes :les glutélines (insolubles dans l'alcool),et les prolamines(solubles dans l'alcool) qui sont riches en proline et glutamine [7]

Seul le groupe des prolamines est responsable des maladies liées au gluten, les glutélines sont quant à elles non toxiques [90]

- l'orge, ou les prolamines sont des hordenines
- le blé, ou les prolamines sont des alpha-gliadines
- le seigle, ou les prolamines sont des secalines

- le triticales, hybride synthétique de blé et de seigle
- l'avoine, ou les prolamines sont des avenines.

2.3.2. Autres facteurs environnementaux :

A. Allaitement :

Les sujets intolérants au gluten ont été, en moyenne, allaités deux mois de moins que les sujets non intolérants. L'allaitement maternel aurait donc un effet protecteur. L'association de gluten pendant l'allaitement maternel réduirait le risque de la MC Dans les familles où il existe déjà un enfant atteint d'intolérance au gluten il est recommandé à la mère d'allaiter le suivant [102]

B. Age d'introduction du gluten :

L'introduction du gluten avant 3 mois ou après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la maladie céliaque sous toutes ses formes. Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel [47]

C. Infection :

Les infections intestinales favoriseraient l'apparition de la maladie. Certains virus comme le rotavirus ou l'adénovirus entraîneraient une fragilité de la muqueuse intestinale, qui favoriserait l'entrée des peptides immunogènes. Donc la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin selon une précédente étude prospective. Ainsi une étude récente rapporte que la vaccination contre le rotavirus pourrait avoir un effet protecteur sur le développement de la MC [30]

2.4. Facteurs génétiques

2.4.1. De la région HLA

Comme beaucoup de pathologies auto-immune (AI), la prédisposition génétique est l'une des causes principales de la survenue de la maladie [14]

.Le facteur de risque génétique le mieux caractérisé de la MC est la présence de gènes codant pour des protéines du CMH de classe 2 [28]

A. Gènes HLA :

La maladie est directement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui est un ensemble de gènes multialléliques, d'expression codominante et qui permet la reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés . Chez l'être humain, on le nomme HLA pour Human Leucocyte Antigène et il est localisé sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3).

La région HLA, totalement séquencée en 1999 porte plus de 200 gènes codant pour des produits très divers, ce qui en fait la région du génome humain la plus riche en gènes exprimés. Les principaux produits codés dans le CMH sont les antigènes de classe I et II ces protéines sont également responsables de la présentation des déterminants antigéniques [23].

La région HLA est connue comme la région la plus polymorphe du génome humain grâce à l'existence d'un très grand nombre de variants alléliques, la transmission de ces gènes se fait en bloc, l'enfant hérite un haplotype paternel et un haplotype maternel, la plupart sont hétérozygotes pour chaque locus Le CMH est subdivisé en 3 régions dont les gènes codent pour des produits qui diffèrent par leur localisation, leur structure et leur fonction (figure 2):

- **CMH de classe I :** Ainsi que des gènes HLA de classe I dits non classiques (HLA-E, F et G, MICA et MICB et HFE et de nombreux autres gènes dont la fonction n'est actuellement pas connue..
- **CMH de classe II (CMH-II) :** la plus centromérique, contient les gènes HLA de classe 2 ainsi qu'une série de gènes codant pour des produits intervenant dans les voies de présentation antigénique (gènes LMP, TAP, DM, DO). Chacun des 3 locus de classe II (DR, DQ, DP) porte deux gènes A et B (DRA-DRB, DQA-DQB, DPA-DPB)(Solliid, 1989). Les molécules de classe II sont exprimées uniquement à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, monocytes, macrophages, lymphocytes B). Les molécules de classe 2 sont fonctionnelles, et interviennent dans l'induction de la réponse immunitaire [36]
- **CMH de classe III :** Intermédiaire Cette classe ne contient pas de gènes d'histocompatibilité mais des gènes codant pour des particules intervenant dans la réponse immunitaire comme certains facteurs du complément (C2, C4A, C4B et Bf), Facteurs nécrosant des tumeurs (TNF-alpha et beta), protéines de choc thermique (HSP70.2 ,70.1 et AOM) ainsi que des gènes qui n'ont a priori rien à voir avec la réponse immune tel que le gène CYP21_B codant pour la 21hydroxylase[36]

1. La contribution des gènes de la région HLA dans la MC :

Des études de liaison et d'association ont identifié plusieurs régions génomiques qui contiennent probablement des gènes de susceptibilité à la MC. Le facteur génétique le plus important identifié est la région CMH qui contient les haplotypes codants pour les molécules HLADQ2 et HLA-DQ8. Ces deux haplotypes sont nécessaires mais pas suffisants pour le développement de la maladie. Ce qui laisse penser que d'autres gènes non-HLA contribuent à la pathogenèse de la maladie[64]

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 La molécule HLA-DQ2 peut être produite soit en « cis » (par des gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA-DR3-DQ2, soit en trans (gènes sur des chromosomes différents) dans les cas des haplotypes DR5-DQ7 codant pour la chaîne DQA1*05 et DR7- DQ2 pour DQB1*02 [33]

Le risque de développer une MC est en effet plus élevé chez les individus homozygotes (HLADR3-DQ2/DR3-DQ2 ou HLA-DR3-DQ2/DR7-DQ2) [33]

Les 5 à 10 % de malades qui ne sont pas HLA-DQ2 portent des gènes codant pour la molécule HLA-DQ8 (DQB1*0302 et DQA1*03), dont les propriétés structurales sont proches de celles de HLA-DQ2. Cependant, ces haplotypes à risque (HLA-DQ2 et DQ8) sont présents chez plus de 30 % des individus d'origine caucasienne. À l'inverse, ils n'expliquent que 40 à 50 % du fond génétique de la MC (Figure 8) .[11]

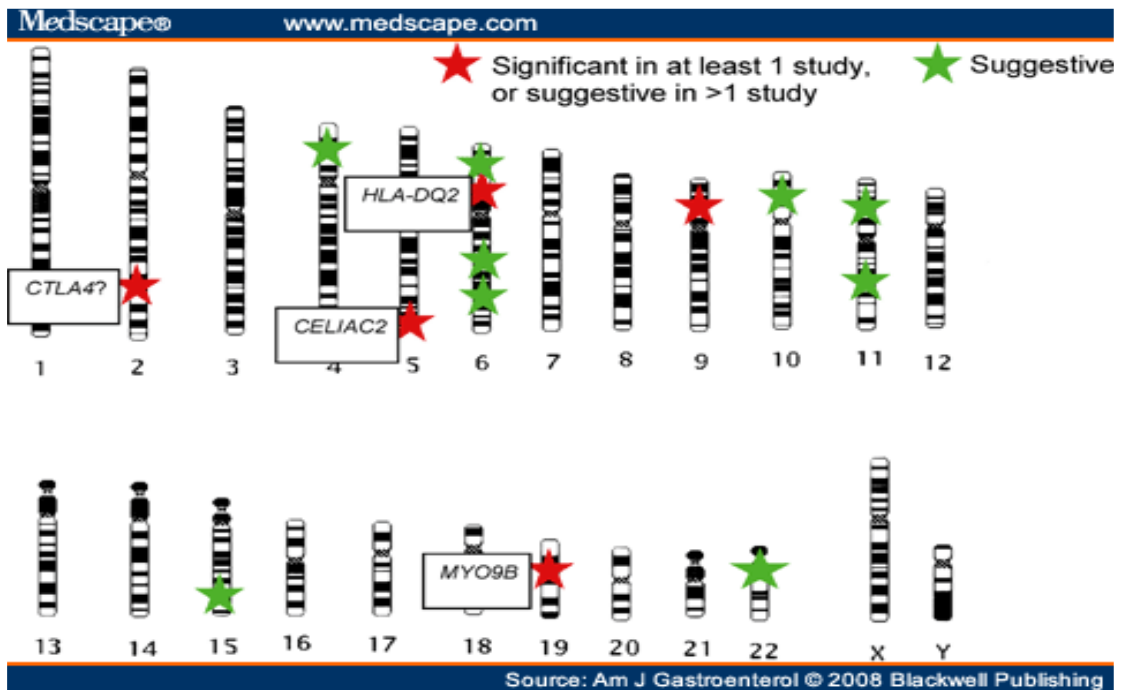


Figure 2: Locus génétique dans la MC (87)CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CELIAC2: gène coeliaque 2, MYO9B : myosine IXB.

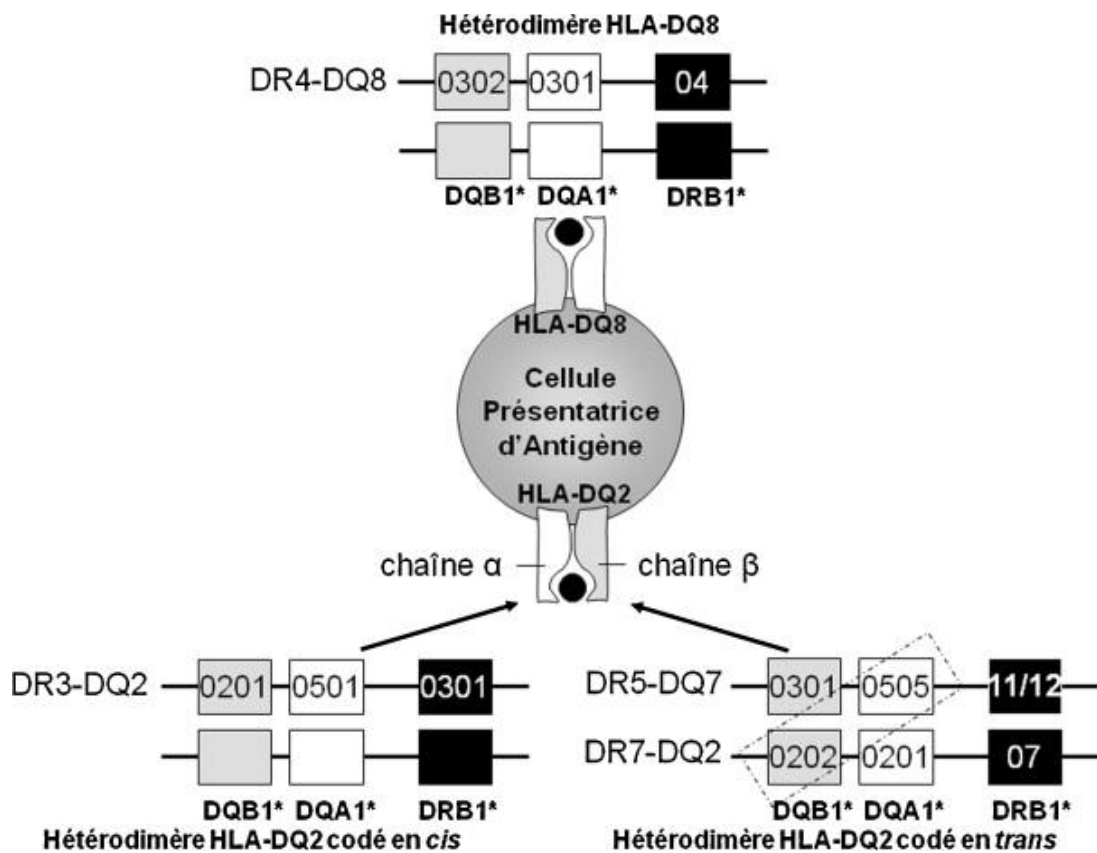


Figure 3: Locus génétique dans la MC (87)CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CELIAC2: gène coeliaque 2, MYO9B : myosine IXB.

La MC est en effet fortement associée avec les gènes codant pour les molécules HLA de classe II : HLA-DQ2 et HLA-DQ8[80]

B. Gènes non CMH (non-HLA) :

Différentes études suggèrent que la MC est multifactorielle, mettant en cause de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire, probablement chacun à des degrés divers et assemblés de façon différente chez les individus. Toutefois, les associations décrites à ce jour avec les gènes situés en dehors de la région HLA n'expliqueraient qu'une très faible portion de l'hérédité dans la MC (seulement 3 à 4 %) Parmi les régions de prédisposition qui ont été identifiées: 5q31-33 (CELIAC2) qui joue un rôle dans l'asthme et la maladie de Crohn, 2q33 (CELIAC3) contenant des gènes impliqués dans le contrôle de l'activation du LT: CD28, CTLA-4 et ICOS., 19p13.1 (CELIAC4), 6q21-22 et 9p21 et MICA (6p21), une molécule non classique du CMH-I.

La liaison avec 19p13.1 a été rapportée à un polymorphisme dans une région non codante de la myosine IXB qui joue un rôle dans la perméabilité intestinale. [34]D'autres nouvelles régions d'intérêt dont six contiennent des gènes jouant un rôle dans l'immunité comme *RGS1* (régulateur de la transduction de signaux, localisé en 1q 31), *CCR3* (récepteur de chimiokines, en 3p21), *IL12A* (la chaîne α de la cytokine IL-12, en3q25) et *IL18RAP* (chaîne β du récepteur à l'IL-18, en 2q12), *TAGAP* (activité GTPase du LT, en 6q25), *SH2B3* (activation du LT, en 12q24) et *IL21* (4q27) codant pour une cytokine pro-inflammatoire [70]

La MC est cinq à dix fois plus fréquente chez les patients atteints de diabète type1, parmi les loci communs aux deux maladies, *RGS1* (1q 31), *IL18RAP* (2q12), *TAGAP*(6q25), *CCR5* (récepteur de chimiokine, en 3p21), *PTPN2* (18p11), *CTLA4* (2q33), *SH2B3* (12q24) et *IL21*(4q27) sont retrouvés. Certains loci ont quant à eux des effets favorisants ou protecteurs dans l'une mais pas dans l'autre de ces deux maladies comme *INS* (insuline, en 11p15), *IL2RA* (chaîne α du récepteur à l'IL-2 ou CD25, en 10p15), *PTPN22* (tyrosine phosphatase, en 1p13) pour le DT1, et *IL12A* (3q25) et *LPP* (adhérence cellulaire, en 3q28) pour la MC [70]

3. Mécanisme physiopathologique de la MC :

La MC est induite par l'ingestion de gluten, dérivé du blé, de l'orge et du seigle. La protéine du gluten est enrichie en glutamine et en proline et est mal digérée par le tractus gastro-intestinal supérieur de l'homme. [20]

Le gluten et les prolamines de céréales apparentées sont les principaux facteurs déclenchant de la MC, ils ne sont cependant toxiques que chez les sujets génétiquement prédisposés. Ils induisent une cascade d'évènements conduisant à un dérèglement immunitaire avec production d'auto-anticorps et une atrophie villositaire [39]

3.1. Fragmentation du gluten :

Le terme "gluten" désigne l'ensemble des protéines du blé; la gliadine est la fraction du gluten soluble dans l'alcool qui contient l'essentiel des composants toxiques. Les molécules de gliadine non digérées, comme un peptide provenant d'une fraction d' α -gliadine composée de 33 acides aminés, résistent à la dégradation par les protéases gastriques, pancréatiques et de la membrane de la bordure en brosse intestinale et restent donc dans la lumière intestinale après l'ingestion de gluten. Ces peptides traversent la barrière épithéliale de l'intestin, éventuellement lors d'infections intestinales ou en cas d'augmentation de la perméabilité intestinale, et interagissent avec les cellules présentatrices d'antigènes dans la lamina propria. [39]

3.2. Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion :

Pour la majorité des personnes, les molécules de gliadine restent dans la lumière de l'intestin et finissent par être expulsés de l'organisme, mais pour les individus porteurs des gènes HLA-DQ2/DQ8, ils peuvent se lier au récepteur de chimiokine CXCR3 sur les cellules épithéliales intestinales pour induire la surexpression de la zonuline.[18]

La structure de la zonuline est similaire à celle de la toxine zona occludens de *Vibrio cholera* et a pour fonction de démanteler les jonctions serrées entre les cellules épithéliales par l'intermédiaire du récepteur 2/EGFR activé par la protéase. Cela permet aux peptides de gluten à moitié digérés de traverser la barrière de la muqueuse et d'atteindre la lamina propria [18]

Les peptides du gluten peuvent également atteindre la lamina propria à travers les cellules épithéliales en utilisant les canaux IgA/CD71. [18]

3.3. Formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : déamination de la Gliadine et augmentation de son immunogénicité :

La transglutaminase tissulaire joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie cœliaque [49]. Elle transforme par désamination les glutamines chargées positivement en résidu d'acide glutamique, chargés négativement. Lorsqu'une telle désamination se produit, les peptides de

gliadine peuvent être présentés plus efficacement (dans le contexte des molécules DQ2/DQ8 du CMH) aux cellules T CD4 réagissant à la gliadine, ce qui accroît leur immunogénicité [49] Ceci permet leur liaison aux poches a peptides chargées positivement, des molécules HLA-DQ2 ou DQ8 qui sont situés à la surface des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes[32]

3.4. Activation du système immunitaire :

Les peptides du gluten déclenchent l'activation des réponses immunitaires adaptatives et innées. [52]

3.4.1. Activation du système immunitaire innée :

A. Réponse inflammatoire :

Une caractéristique de la réponse immunitaire intestinale associée à la MC est une hyperplasie massive et constante des lymphocytes intra épithéliaux[71]

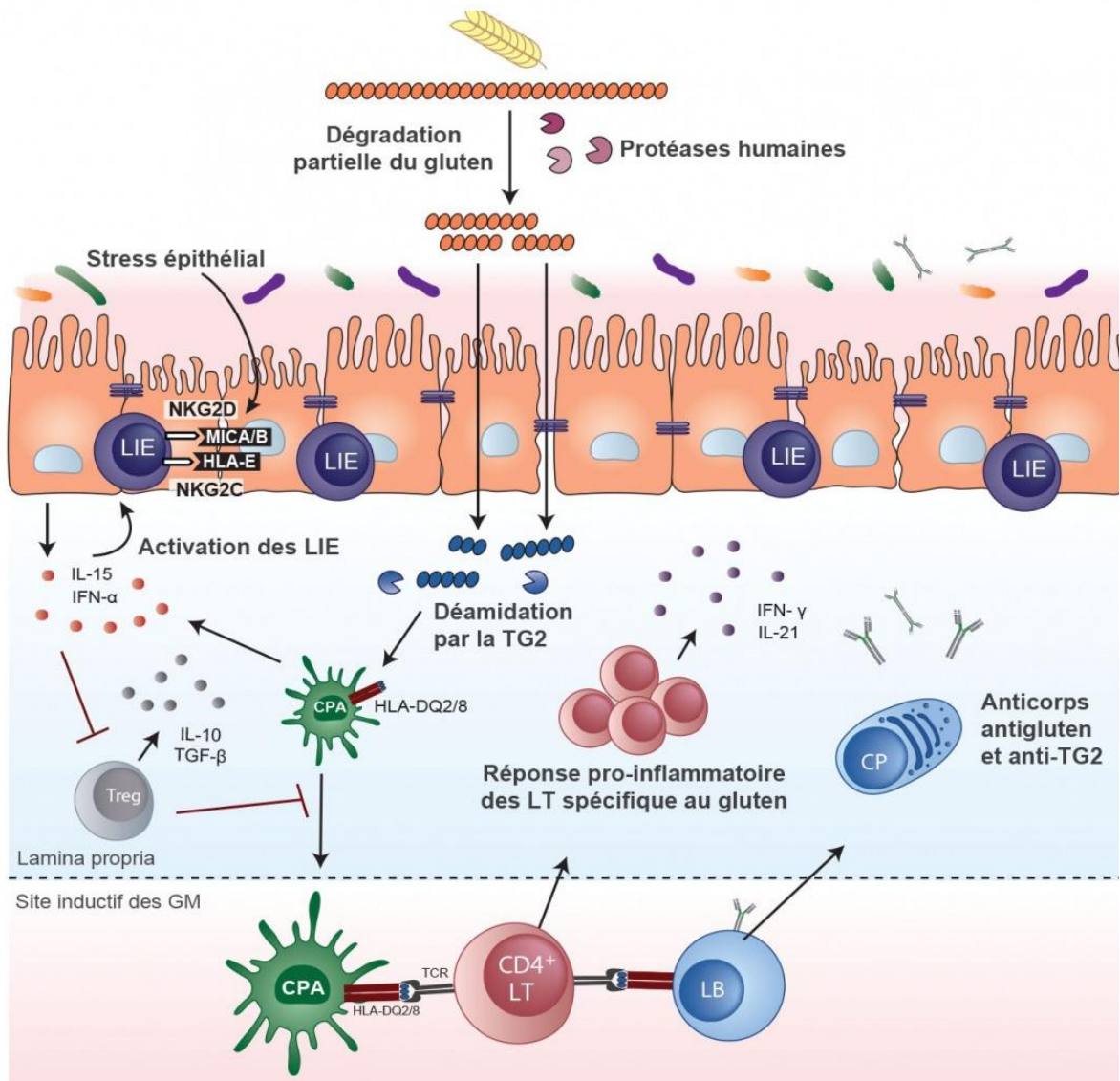
Les recherches montrent que le taux élevé de l'IL-15 peut également conduire à l'activation des lymphocytes T intra épithéliauxin dépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten, les LIE intestinaux sont une population hétérogène composée principalement de lymphocytes TCR $\alpha\beta$ + CD8+, des TCR $\gamma\delta$ et des NK (Natural Killer)[17]

Les LIE intestinaux cytotoxiques interagissent directement avec les entérocytes causant leur apoptose et leur destruction [52]

Le stress épithélial a un rôle dans la destruction villositaire : en état normal les LIE expriment uniquement les inhibiteurs des récepteurs CD94 /NKG2A.

Cependant en cas de MC, Les LIE expriment les récepteurs CD94/NKG2D et CD94/NKG2C qui reconnaissent les molécules de stress MICA/ MICB du HLA I et HLA-E sur les cellules épithéliales, ce qui conduit à la destruction épithéliale[52]

Ces mécanismes contribuent au développement de l'atrophie villositaire de l'intestin grêle, mais les contributions relatives de chaque voie dans l'introduction de l'apoptose des cellules épithéliales ne sont toujours pas claires et nécessite d'autres études[52]



LIE : lymphocytes intra-épithéliaux ; CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; LT : lymphocytes T ; LB : lymphocyte B ; GM : ganglions mésentériques ; TG : transglutaminases ; CP : cellule plasmatique

Figure 4: mécanismes physiopathologiques de la MC

3.4.2. Activation du système immunitaire adaptatif :

La réponse immunitaire adaptative dans la maladie cœliaque est caractérisée par l'activation des cellules T CD4⁺ spécifiques du gluten dans la muqueuse de l'intestin grêle. Et des anticorps dirigés contre la gliadine du blé et l'enzyme TG2[52]

A. Réponse humorale :

Les lymphocytes T CD4⁺ spécifique du gluten reconnaissent les peptides de gliadine présenté par le HLA avec les récepteurs de surface (TCR) [52]

Une fois activées, les cellules T CD4+ spécifiques du gluten sécrètent diverses cytokines Qui constitue des signaux d'aide aux cellules B spécifiques du gluten et du TG2, favorisant ainsi leur activation et leur différenciation en plasmocytes qui sécrètent des anticorps contre les peptides de gliadine désaminés (DGP) [52]

B. Réponse cellulaire

La migration des cellules dendritiques dans les plaques de PEYER ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques pour présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T spécifiques du gluten de type Th1, ces derniers migrent après leurs activations dans la lamina propria et qui vont en réponse sécréter des médiateurs pro-inflammatoires : l'interféron γ (IFN γ), l'IL-21 et le TNF α . [68]

Les IL-15 sont également produites par les macrophages de la lamina propria après qu'ils aient été stimulés par des cytokines comme l'IFN gamma et l'IL-21[108]

L'augmentation de la concentration en IL-15 active les lymphocytes intra-épithéliaux, notamment les CD8+ Natural killer T (NKT) [66]

Le taux élevé de l'IL-21 régule à la fois les réponses adaptatives et innée, entraînant la production d'IFN γ , stimule les réponses des lymphocytes B, augmente l'activité cytotoxique des LIE et rend les cellules T effectrices résistants à la suppression des LT régulatrices [52]

4. Manifestations cliniques et biologiques de la maladie :

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie fréquente touchant tous les âges de la vie.[1] Son expression clinique est très polymorphe qui peut aller de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère.

En fonction de ses différentes manifestations, La MC est classée en différentes classes :

4.1. Forme typique de la MC (forme classique) :

4.1.1. Chez le nourrisson :

Les formes classiques sont les mieux connues et les plus rapidement diagnostiquées [75]. La forme typique débute après l'âge de six mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation [75]. L'enfant souffre de diarrhée, devient triste, anorexique, apathique, souffre d'un retard staturo-pondérale, de ballonnements et le pannicule adipeux devient inexistant[75]

4.1.2. Chez l'enfant :

La MC classique se révèle principalement vers 5-7 ans, au décours de problèmes digestifs tel que diarrhée, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et des vomissements. Ces signes digestifs sont associés à une anémie ferriprive, un retard de puberté chez l'adolescent, des anomalies de l'émail dentaire et des désordres neurologiques. [73]

4.1.3. Chez l'adulte :

Les manifestations sont peu spécifiques. La forme symptomatique concerne seulement 20% des adultes atteints de MC [73]

Les patients atteints de cette forme typique présentent le plus souvent des diarrhées avec stéatorrhée, amaigrissement, asthénie, dénutrition et des douleurs abdominales.

Les manifestations les moins fréquentes sont les nausées, vomissements, ballonnements, œdèmes, constipation.[73]

4.2. Les formes pauci symptomatiques (atypique) : (surtout chez l'adulte)

À côté de l'expression classique de la maladie cœliaque, il existe de nombreuses formes cliniques, plus volontiers observées chez le grand enfant, et qui correspondent aux situations dans lesquelles la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption sont au second plan [54]

Les formes pauci symptomatiques ou trompeuses sont plus fréquentes[68]et se sont diagnostiquées chez plus de 50 % des patients.

Ainsi, on décrit des maladies cœliaques se traduisant par : une anémie ferriprive résistante aux traitements substitutifs, un retard de croissance ou pubertaire isolé[54]

Des manifestations dermatologiques et neurologiques sont également retrouvées chez 10 à 30% des cœliaques [12]

4.3. Les formes silencieuses ou asymptomatiques

Les formes silencieuses sont estimées à 1 cas sur 300[73]. Elles correspondent aux situations dans lesquelles on observe des lésions histologiques de maladie cœliaque et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase alors que le sujet est asymptomatique [1]

Ces malades présentent une atrophie villositaire totale et sont soit totalement asymptomatique, soit présentent des troubles digestifs variés ou une anémie avec une carence en fer. [1]

4.4. Les formes latentes

Les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la maladie cœliaque [88]

Présentant une hyper lymphocytose intraépithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique maladie cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten[35]

Ces formes ont été retrouvées chez des adultes qui ont déclaré la MC tardivement. [73]

Tableau 1: les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten.

Formes cliniques	Signes cliniques	Auto-anticorps	Atrophie villositaire	Marqueurs génétiques
Symptomatique	+	+	+	+
Pauci-symptomatique	+	+	+	+
Asymptomatique	-	+	+	+
Latente	-	+	-	+

➤ La prévalence élevée de la maladie cœliaque dans sa forme silencieuse et pauci-symptomatique a conduit Ferguson à regrouper ces formes dans l'iceberg caractéristique de la MC

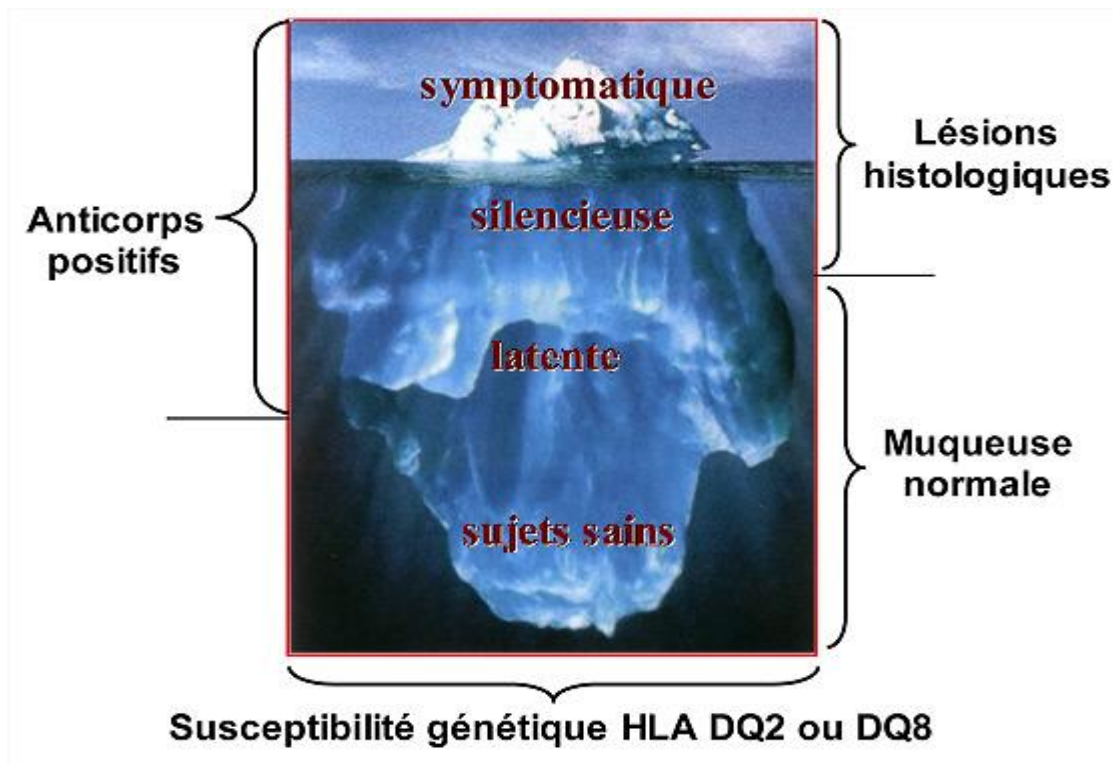


Figure 5: le modèle de l'ice burg de la maladie cœliaque

5. Les affections et syndromes associés à la maladie cœliaque

Les allèles DQ2 /DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le DID et la maladie d'Addison, ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développent une autre maladie auto immune avec le temps [63]

5.1. Diabèteinsulino-dépendant

Le DID est probablement la forme la plus grave et la plus fréquente d'auto-immunité associée à la MC, ceci s'explique par des facteurs génétiques plus fréquemment associés (HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8) chez les patients touchés par ces deux maladies [62]

La prévalence de la MC chez les patients diabétiques insulino-dépendant varie de 3 à 6%[62]

5.2. Troubles thyroïdiens auto-immuns

Les troubles thyroïdiens auto immuns, y compris la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow, sont les MAI les plus fréquents. Responsables d'une destruction du tissu thyroïdien et présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de la MC [99]

5.3. Dermatite herpétiforme

La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une DH. [83]

Elle est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses distribués symétriquement qui affectent généralement les côtés stretch des extrémités et des fesses, ces lésions répondent favorablement au RSG et au traitement par Dapsone[10]

D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la MC dont les aphtes buccaux, l'alopecie hippocratisme digital et pyodermagangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG [10]. Les maladies significativement associées à la maladie cœliaque sont résumées dans la Fig. 1

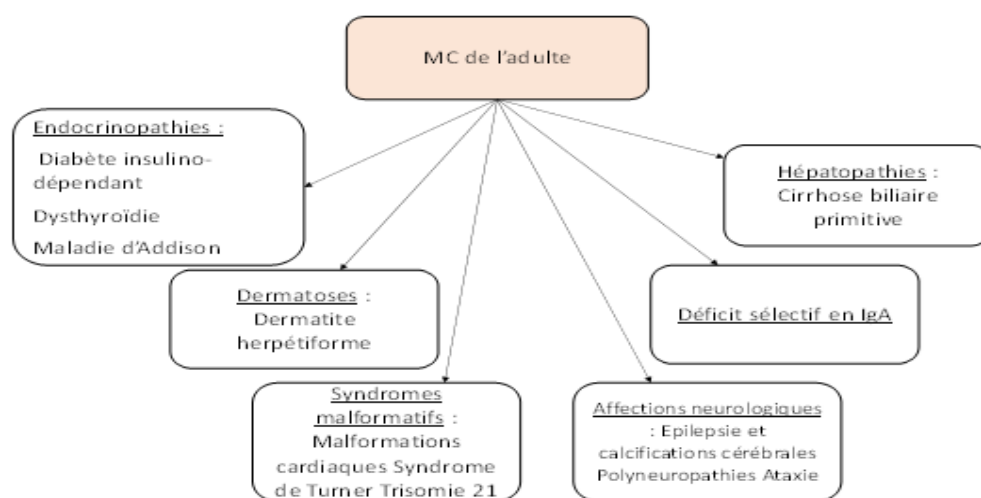


Figure 6: Principales affections significativement associées à la maladie cœliaque de l'adulte. [3]

6. Diagnostic de la MC

6.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic de la MC est assuré grâce à une combinaison d'arguments cliniques, immunologique et histologiques [2]

Suspecter une MC doit conduire en premier lieu à rechercher des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs. [53]

6.2. Les manifestations cliniques digestives et extra digestives

Les manifestations cliniques de la maladie cœliaque sont classiques (symptômes de malabsorption, notamment diarrhée, stéatorrhée, perte de poids ou retard de croissance). Ou non classique (avec des symptômes gastro-intestinaux et/ou extra-intestinaux évidents). [21]

Il existe deux types de manifestations cliniques :

- **Manifestations digestifs**

Ils sont le plus souvent banals sous la forme d'une diarrhée, qui peut alterner avec des épisodes de constipation, un amaigrissement, des douleurs abdominales ou encore une dyspepsie [44]

- **Manifestations extra-digestives**

Des perturbations biologiques orientent généralement, mais pas toujours vers un syndrome de malabsorption. [32]

- Les anomalies biologiques classiquement retrouvées sont une anémie par carence en fer (MC serait responsable d'environ 5 % des anémies ferriprives inexplicée [93] folates et vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendant (II, VII, IX et X), une hypo albuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc
- Dans les formes sévères avec malnutrition, des perturbations des taux plasmatiques, d'acides aminés sont observés, qui peuvent contribuer à l'apparition de modifications du caractère et du comportement ou de signes neurologiques. [32]
- Les atteintes extradigestives et atypiques décrites sont : une perturbation du bilan hépatique, une déminéralisation osseuse diffuse, des arthralgies, des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathies périphériques, migraines), une Aftose buccale récidivante, des troubles de la reproduction[57]

Tableau 2: : les signes cliniques de la MC

Manifestations digestives	Signes cliniques :
Digestives	<ul style="list-style-type: none">• Diarrhée avec stéatorrhée [57]• Constipation, ballonnement [78]• Douleurs abdominales [78]• Reflux gastro-œsophagien [78]

Manifestations extra digestives	Signes cliniques
Générale	<ul style="list-style-type: none">• Asthénie• Amaigrissement [78]

	<ul style="list-style-type: none"> • Retard staturo-pondérale [50]
Cutanéomuqueuse	<ul style="list-style-type: none"> • Aftose buccales récidivante, glossite [74] • Dermatite herpétiforme [78] • Alopecie[57]
Ostéoarticulaires	<ul style="list-style-type: none"> • Fracture, ostéoporose, ostéomalacie [96] • Arthralgie[78]
Neuromusculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathies périphériques[57] • Epilepsie [57] • Migraines [57] • Ataxie [57] • Vertige
Génitales	<ul style="list-style-type: none"> • Retard pubertaire[13] • Ménopause précoce[13] • Aménorrhée [13] • Infertilité[13] • Fausses couches [13]
Biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie avec déficit en fer, folates, B12 [57] • Syndrome hémorragique par déficit en facteurs vit K dépendants [78] • Hypo albuminémie, hypocalcémie, • Hypomagnésémie, déficit en zinc[57] • Augmentation des transaminases [57]

6.3. Diagnostic immunologique :

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de MC devant des signes frustrés ou atypique. [32]

L'interprétation des résultats doit tenir compte de l'Age de l'enfant, du taux sérique d'IgA, du niveau de consommation du gluten, et d'un éventuel traitement immunosuppresseur en cours.

➤ **Selon les critères de L'ESPGHAN 2020 :**

L'ESPGHAN recommande le dosage des Anticorps anti-transglutaminase tissulaires (tTg-IgA), qui sont très sensibles, spécifiques et moins coûteux que le test d'anticorps anti-endomysium (EMA IgA), comme test de dépistage initial pour une suspicion de maladie cœliaque, et le dosage des IgA totales pour exclure un déficit sélectif en IgA.

L'analyse du test IgA du peptide de gliadine désamidée (DGP) est recommandée pour les enfants de moins de 2 ans.

Pour le diagnostic de la MC, la Société Européenne de Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le diagramme présenté dans la figure ci-dessous :

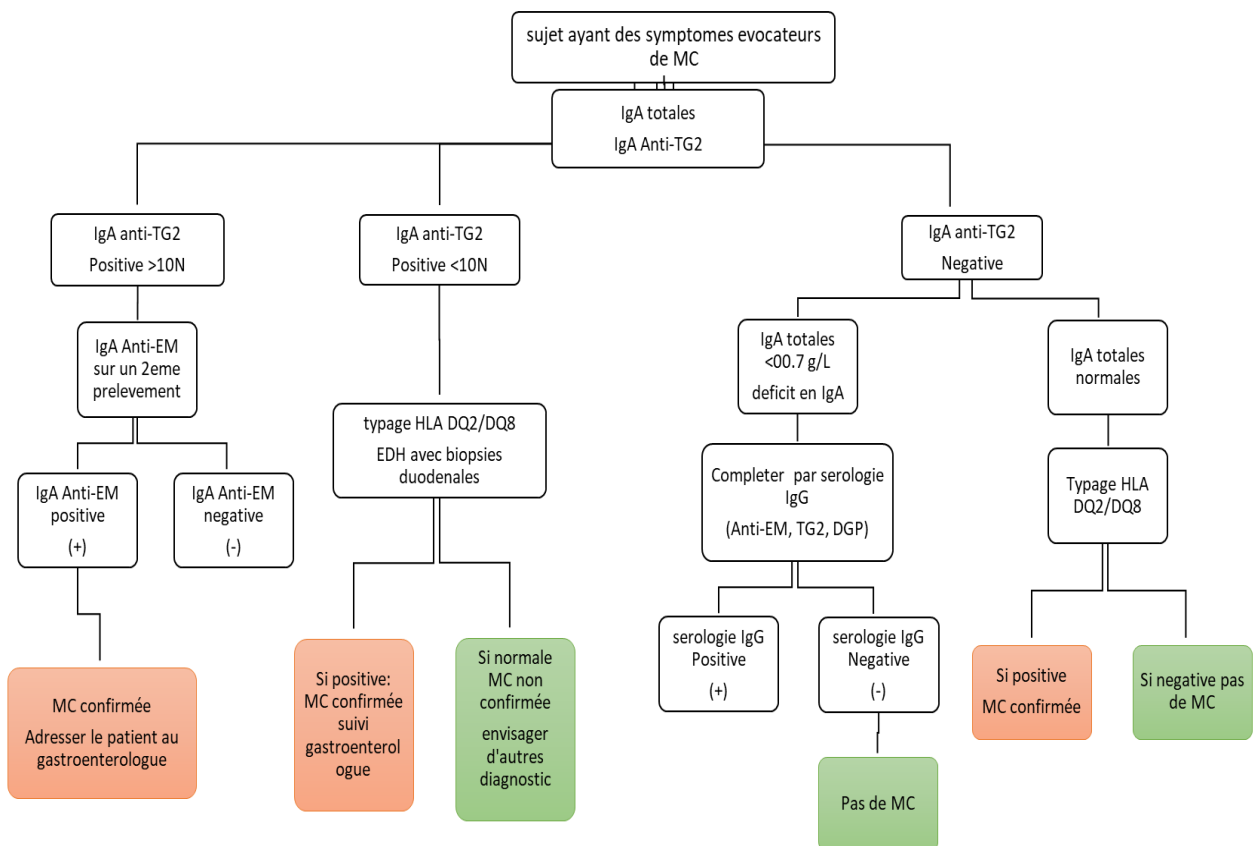


Figure 7: stratégie de diagnostic de la MC selon EPSGHAN

6.3.1. Les anticorps anti transglutaminase:

La TTG est une enzyme ubiquitaire intracellulaire, calcium dépendante possédant plusieurs fonctions, y compris la déamination des peptides de gliadine au sein de la lamina propria [20]

Plusieurs iso formes de la TtG ont été décrites, dont la TTG2 qui est localisée au niveau de la muqueuse intestinale [20]

Les techniques utilisées pour la recherche de ces auto-anticorps anti-TtG sont essentiellement l'Elisa. La sensibilité et la spécificité sont très bonnes (97–100 %), à condition que l'antigène utilisé soit la TG recombinante humaine (plutôt que la TtG extraite de foie de cobaye) [69]

Du fait de sa praticabilité de ses facilités et rapidité d'exécution, de son automatisation et de la transmission informatique des résultats, ainsi que l'objectivité d'interprétation ce test tend à remplacer la recherche d'EMA. La recherche d'AC anti tTgA est inscrit a la nomenclature d'examens de biologie depuis novembre 2008. Cette recherche doit être effectuée en première intention lors de suspicion de maladie cœliaque [76]

Ce test permet la détection des formes latentes ou subcliniques et le dépistage de population a risque[86]

Très peu d'études rapportent les performances des anticorps anti-transglutaminase d'iso typeIgG[89]

6.3.2. Les anticorps anti-endomysium (EMA) :

Les EMA ont été décrits pour la première fois en 1983 par l'équipe de CHORZELSKI [29]

En 1997, l'équipe de (Dieterich et al., 1997) a montré que la transglutaminase (TtG) est l'auto-antigène principal reconnu par les anticorps anti endomysiume.

Ils étaient détectés initialement par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe d'œsophage de singe, mais actuellement du cordon ombilical humain est principalement utilisé comme substrat [82]

La recherche des anticorps anti-endomysiume d'iso type IgA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC. Ce marqueur présente une bonne sensibilité, même s'il semble moins performant chez les enfants moins de deux ans [82]

La réalisation de ce test est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi la nomenclature

française ne permet pas leur codification en première intention pour un dépistage chez un adulte. [76]

La recherche d'EMA IgG doit être réservée en déficit en IgA [76]

6.3.3. Les anticorps anti-gliadine d'iso type IgG et IgA :

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamination par la TtG forment des complexes antigéniques, à l'origine de la formation d'AGA et anti-TtG, de classes IgG et IgA [49]

Les IgA-AGA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG [5]. Les AGA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique Elisa [17]

La fiabilité de ce test varie avec l'âge de l'enfant et le degré d'activité de la maladie : chez les enfants plus âgés, surtout quand la maladie est cliniquement muette, les résultats de ce test sont moins fiables [52]

Les AGA IgA sont détectables sur le sang des malades non traités. Ils disparaissent après quelques mois du RSG et ré-augmentent dès l'introduction du gluten [11]

Les AGA IgG sont décelés chez les patients cœliaque traités ou non, ils disparaissent plus longtemps que les AGA IgA [11]

Les AGA ne peuvent pas être utilisés seuls à visée diagnostique [87] En effet, ces derniers peuvent être positifs au cours de pathologies digestives diverses (gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache...) [59]

6.3.4. Anticorps IgA et IgG anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG antiDPGs) :

Ce sont des tests ELISA basés sur la détection d'anticorps IgA ou IgG dirigés contre une combinaison de peptides désaminés de gliadine obtenus par synthèse[73]

Des études ont démontré qu'en générale la détection de la classe IgG est hautement sensible et hautement spécifique pour une suspicion de MC ainsi que pour la détection de la maladie dans le cas anti TtG séronégatifs et chez les patients avec un déficit sélectif en IgA, ou pour les enfants moins de 2ans [95]

Plus récemment les deux tests anti DGP ont été associés dans un seul test pour IgA et IgG anti-TTG[95]

6.3.5. Les anticorps anti réticuline (ARA)

Les anticorps anti réticuline ont été parmi les premiers AC décrits dans la MC, au début des années 1970 [24]

Le principe général du test consiste en la détection des autoanticorps anti-tissu utilisant comme support des coupes de foie-rein-estomac de rat

Les ARA sont principalement de classe IgA et sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) [91]

Tableau 3: la sensibilité et la spécificité de la MC (Leffler DA, 2010)

Anticorps	Technique de détection	Iso type	Sensibilité	Spécificité	Remarques
Anti-transglutaminase	ELISA	IgA (ou IgG si déficit en IgA)	> 90%	>99%	Simple et automatisable
Anti-endomysium	Immunofluorescence directe	IgA	> 90%	> 95%	Onéreux Lecture subjective au microscope
Anti-réticuline	Immunofluorescence indirecte		médiocre	excellente	Plus utilisé
Anti-gliadine	ELISA	IgA IgG	53-100 57-100	65-100 42-98	Peu spécifique HAS : pas recommandé
Anti peptide deamidé de la gliadine	ELISA	IgA IgG	80 (70-95)	98 (95-100)	

6.4. Diagnostic histologique :

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse anatomopathologique des biopsies intestinales [76]

Les biopsies étagées du deuxième et ou troisième duodénum, sont prélevées lors d'une fibroscopie gastroduodénale qui permet de visualiser les aspects macroscopiques caractéristiques de l'atrophie de la muqueuse [109]

Quatre à six biopsies prélevées au cours d'une endoscopie au niveau de la partie proximale de l'intestin, [5] sont recommandées idéalement en raison de la distribution hétérogène de l'atrophie. L'analyse histologique de la biopsie duodenojejunale doit être réalisée par un praticien expérimenté pour permettre une interprétation correcte de l'architecture villositaire

La biopsie va démontrer les quatre anomalies caractéristiques de la MC :

Une AV de degré variable et une augmentation du nombre des LIE ces deux signes majeurs, bien que non spécifiques sont fortement évocateur d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion[79]

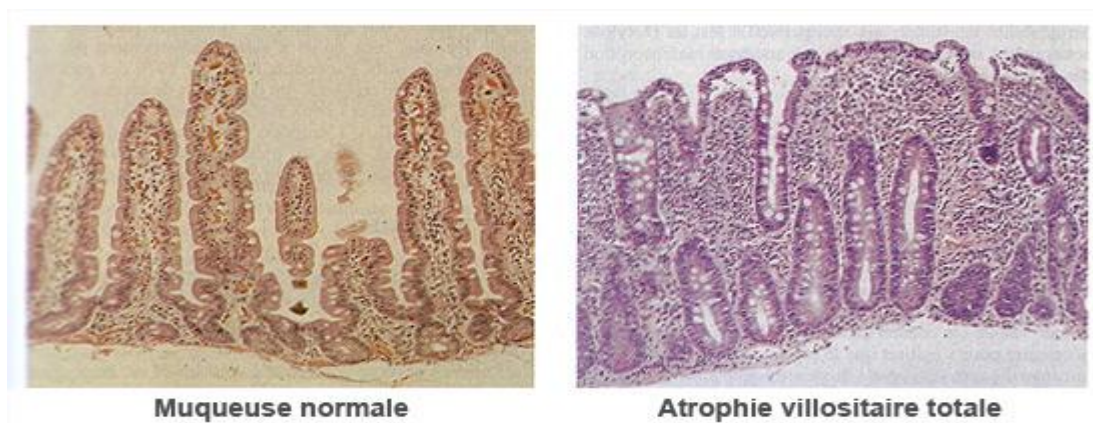


Figure 8: Figure. Histologie intestinale d'un sujet sain et un sujet atteint d'une MC

L'examen microscopique des biopsies de l'intestin grêle doit être effectué en assurant l'inspection et l'évaluation non seulement de la muqueuse et sous-muqueuse, mais aussi de l'aspect luminal, pour identifier les organismes infectieux adhérents ou flottant librement, les corps étrangers et autres.[73]

Classifications des lésions

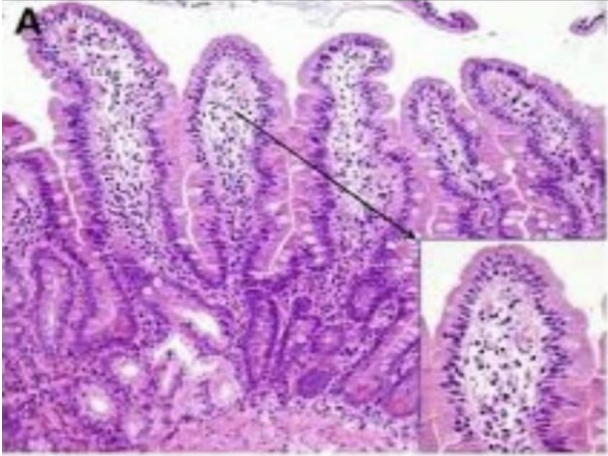
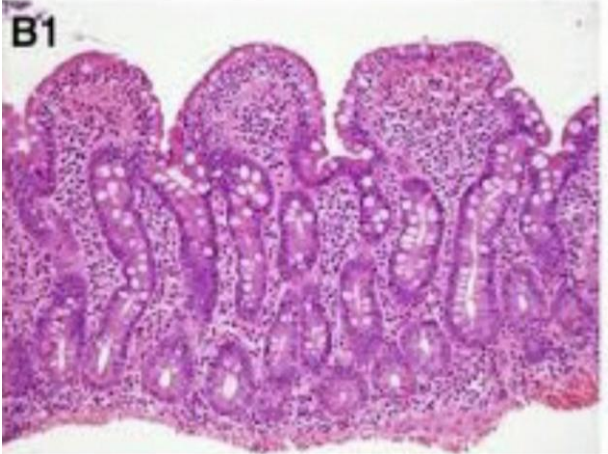

Différentes classifications ont été proposées pour évaluer les lésions des muqueuses duodénales des patients atteints de MC. Les 2 classifications les plus pertinentes et les plus utilisées sont celles de Marsh-Oberhuber et celle de Corraza-Vilanaci. [73]

Tableau 4: Tableau. Classification Marsh-Oberhuber (Nardin)

Classification Marsh-Oberhuber	% LIE	Aspect des cryptes	Aspect des villosités
Type 0, Préinfiltrative	Normal (<40)	Normal	Normal
Type 1, Infiltrative	>40	normal	normal
Type 2, Hyperplasique	>40	Hypertrophique	Normal
Type 3a, Destructive	>40	Hypertrophique	Atrophie légère
Type 3b, Destructive	>40	Hypertrophie	Atrophie modérée
Type 3c, Destructive	>40	Hypertrophie	atrophie sévère, muqueuse plate
Type 4, Hypoplasique	>40	Atrophique	atrophie sévère, muqueuse plate

La classification de Corazza et Villanacci divise les lésions muqueuses de la maladie cœliaque en 2 catégories :

Tableau 5: aspect des lésions

Aspect des lésions	Histologie
Grade A : Lésion non atrophique	 <p>A histological section of colonic mucosa showing normal architecture. The surface is covered by numerous tall, finger-like villi (crypts) that are closely packed together. Each villus has a central crypt. The epithelium is columnar and densely packed. An arrow points to a villus, and an inset shows a higher magnification of a villus, highlighting its structure and the underlying crypt.</p>
Grade B : Lésions atrophiques Niveaux B1: avec villosités encore apparentes	 <p>A histological section of colonic mucosa showing atrophy. The villi are significantly shortened and flattened compared to the normal state. The crypts are deeper and more irregular. The overall mucosal thickness is reduced. The label 'B1' is in the top left corner.</p>
Grade B : Lésions atrophiques : Niveaux B2 : absence totale de villosités	 <p>A histological section of colonic mucosa showing severe atrophy. There is a complete loss of villi. The mucosal surface is flat, and the crypts are deep and irregular. The epithelium is flattened. The label 'B2' is in the top left corner.</p>

La classification de Corraza-Vilanaci est plus simple et démontre une meilleure concordance des stades de la MC que la classification plus lourde de Marsh-Oberhuber

L'analyse histologique intestinale est utile au diagnostic et au suivi de la MC. Cependant, le caractère invasif de cette méthode la place en seconde intention après le dosage sérique des anticorps. L'analyse histologique est donc surtout utilisée pour confirmer le diagnostic sérologique de la MC [73]

6.5. Analyse génétique :

La recherche des HLA de prédisposition (ou de susceptibilité) de la MC s'effectue grâce à la technique de biologie moléculaire. C'est une technique de typage ADN par PCR (polymérase Chainreaction).

Les HLA les plus significatifs sont HLA DQ2 et DQ8. L'absence des HLA DQ2 et DQ8 est en faveur d'une absence de MC (spécificité 95%). La présence des HLA DQ2 et/ou DQ8 ne permet pas de suspecter une MC puisqu'ils sont aussi retrouvés chez 30 % des individus sains. Les individus homozygotes pour les HLA DQ2 et/ou DQ8 ont plus de risque d'être atteints de MC.

L'analyse HLA DQ2 et DQ8 peut être utile au diagnostic de la MC pour sa valeur prédictive négative mais elle se place en 3^{ème} intention après l'analyse sérique et histologique intestinale.

6.6. Autres méthodes de diagnostic :

Test rapide : BIOCARD Celiac Test est un test Immuno chromatographique sur bandelette pour la détection des anticorps IgA anti transglutaminase associées à la MC

Il est réalisable par le patient lui-même ou dans un cabinet médical. Les globules rouges renferment la transglutaminase native utilisée comme antigène de la réaction. [101]

Le test salivaire a été proposé pour la recherche des auto-AC anti-TTg dans la salive, étant non invasive, Ils seront utiles pour le diagnostic et pour le suivi de la maladie. Ils sont pratiques et facilement réalisables, mais le diagnostic devra toujours être confirmé par une biopsie. [101]

6.7. Diagnostic différentiel :

6.7.1. La maladie de Crohn :

Les signes cliniques de la maladie de Crohn, à type de douleurs abdominales, diarrhées chroniques parfois accompagnées de glaires, fatigue et amaigrissement, sont la principale cause de confusion avec la MC. [73]

Au niveau de l'histologie intestinale, les lésions de la maladie de Crohn à type d'inflammation et d'atrophie des villosités ressemblent aussi à celles de la MC. [73]

Cependant, dans la maladie de Crohn, elles sont plus fréquemment observées dans la partie inférieure, à la jonction de l'intestin grêle et du gros intestin, et elles sont associées à un épaississement de la paroi, contrairement à la MC. De plus, ces lésions inflammatoires sont discontinues et multi segmentaires à l'inverse aussi de la MC.[73]

La recherche des anticorps sériques spécifiques de la maladie cœliaque est essentielle dans le cas d'une suspicion de maladie cœliaque ou de maladie de Crohn, car elle permet de différencier ces 2 maladie de façon claire [73]

6.7.2.L'allergie au blé :

Les symptômes de l'allergie au blé se produisent quelques minutes à quelques heures après l'ingestion du blé. L'allergie au blé se traduit par des manifestations respiratoires (asthme, rhinite), cutanées (urticaire, eczéma) ou digestives (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales). L'un des syndromes rares mais grave de l'allergie au blé médiée par les IgE est l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort. Les signes cliniques de type anaphylactiques (œdème de Quincke) de ce syndrome se manifestent une dizaine de minutes après un effort effectué après une consommation de blé dans les 10 min à 4 heures avant. [110]

En présence d'une réaction immédiate suite à l'ingestion de blé, le diagnostic de l'allergie au blé est confirmé par la positivité des prick-tests et des IgE spécifiques du blé, et la négativité des lésions histologiques à type d'atrophie villositaire, hypertrophie des cryptes, et infiltration des lymphocytes intra-épithéliaux. Les prick-tests cutanés doivent être pratiqués avec les protéines allergènes solubles et insolubles du blé. [110]

6.7.3.La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) :

La SGNC est un syndrome d'intolérance au gluten plus fréquent que la MC dont les mécanismes Immuno pathologiques sont nettement différents. Les patients se plaignent de troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, ballonnement, constipation) et extra intestinaux (maux de tête, fatigue, eczéma, rash cutané, douleurs musculaire). Survenant après ingestion d'aliments contenant le gluten [42]

Il est noté fréquemment chez les patients atteints de SGNC, la présence d'anticorps anti-gliadine native et non d'anticorps anti-gliadine désaminée.

Les marqueurs de prédisposition génétique, HLA DQ2 et/ou DQ8, présents chez 95% des patients atteints de MC, ne sont présents que chez 40% environ des patients atteints de SGNC, c'est-à-dire pratiquement à la même fréquence que dans la population générale saine.

La principale différence de la SNGC avec la MC est la sérologie et Le diagnostic de SGNC nécessite la recherche des anticorps anti-gliadine native, associée à la recherche des anticorps anti-protéines des farines. [73]

6.8. Diagnostic positif :

En 2013, L'ACG (American collège of gastroenterology) a publié de nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de MC, ces recommandations indiquent que le diagnostic de la MC doit reposer sur un ensemble d'éléments : Anamnèse, examen clinique, sérologie et endoscopie digestive haute avec plusieurs biopsies du duodénum [85]

Pour compléter le diagnostic de la MC, on procède à des bilans complémentaires afin de vérifier la gravité de la malabsorption et des conséquences qu'elle pourrait entraîner. On réalise :

- Une numération de la formule sanguine (NFS) ;
- Un dosage de fer sérique et de ferritine : anémie fréquente, elle peut être le seul symptôme d'une maladie silencieuse
- Un dosage des folates : carence fréquente
- Un dosage de vitamines B12 : carence fréquente
- Le dosage de la prothrombine : il diminue avec conservation du facteur V, en raison de la malabsorption de la vitamine K
- Un bilan hépatique : augmentation fréquente des transaminases
- Un dosage de la calcémie, de la magnésémie et de la vitamine D, et une ostéodensitométrie pour l'évaluation de l'ostéopénie
- Un dosage pondéral des immunoglobulines : forte diminution des immunoglobulines M et augmentation des immunoglobulines A
- Un dosage des protéines et de l'albumine : l'hypoprotéidémie et l'hypo albuminémie sont responsables des œdèmes. [101]

Le plus souvent, à la suite à une symptomatologie clinique évocatrice, le diagnostic commence par des tests sérologiques recherchant les anticorps suivants : les t-TGA, les EMA, les ARA, les AGA.

Un résultat positif nécessite une confirmation par une BDJ (Biopsie duodéno-jéjunale) qui doit révéler une atrophie villositaire. En cas de négativité des tests sérologiques et de la BDJ, un phénotypage HLA doit être effectué. [37]

7. Les complications de la MC

La présence de patients avec complications pourrait être due à un diagnostic tardif de la MC ou à une mauvaise observance du RSG, ces complications sont nombreuses et diverses [25]

7.1. Complications nutritionnelles :

Elles peuvent être au premier plan et précéder le diagnostic de l'intolérance au gluten

Le retard de croissance :

Le retard staturo-pondérale(RSP) est une manifestation fréquente, parfois révélatrice de la maladie surtout chez l'enfant. La croissance du patient et les carences ferriprives et vitaminiques (vit B, D et E...) sont généralement normalisées après la restauration d'un RSG[25]

La dénutrition :

Rarement observée aujourd'hui, cette complication est liée à un état de malabsorption avancée [25]

7.2. Complications hématologiques

Anémie :

La moitié des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et les $\frac{3}{4}$ ont des carences en folates qui retentissent sur l'hématopoïèse, si la carence n'est pas corrigée, elle évolue en anémie macrocytaire, troubles de l'humeur et manifestations neurologiques [25]

Hyposplenisme :

C'est l'une des premières manifestations de la MC, bien que le mécanisme exact de son développement ne soit pas connu. Il a été démontré qu'il existe une sensibilité accrue à l'infection due en particulier aux bactéries encapsulées [25]

7.3. Complications neuropsychiatrique :

Il existe une association établie entre la MC et les différents symptômes neuropsychiatriques, notamment les maux de tête, la neuropathie périphérique, l'ataxie, la dépression, la dysthymie, l'anxiété et l'épilepsie[19], la MC peut aussi causer une démence imitant la maladie d'Alzheimer

7.4. Complications osseuses

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui est actuellement la complication la plus fréquente de la MC et est définie par diminution de la densité minérale osseuse, due à la carence en vitamine D et calcium

Le RSG peut corriger partiellement l'ostéopénie mais une normalisation est rarement observée [97]

7.5. Complications reproductives dans la MC

L'infertilité est l'un des problèmes gynécologiques les plus fréquents, il a été démontré que les femmes infertiles ont un risque de 3,5 fois plus élevé d'avoir une MC par rapport à la population générale[92]

Les chercheurs ont également observé un risque plus élevé de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traités, risque qui disparaît après un an de RSG [4]

7.6. Complications cardio-vasculaires

Les patients atteints de la MC présentent un risque d'accident cardio vasculaire (AVC) double de celui de la population générale[48]

7.7. Complications hépatiques

La présence d'une élévation inexplicquée des transaminases, s'expliquerait d'une part par une augmentation de la perméabilité intestinale, qui pourrait favoriser le passage d'antigène et de toxines dans la circulation portale, d'autres part par la présence d'un processus inflammatoire chronique de la muqueuse intestinale [25]

7.8. Complications malignes

Les lymphomes sont responsables du développement de tumeurs au niveau des organes lymphatiques ainsi qu'au niveau du territoire non lymphoïde

Le risque relatif de lymphome dans la population cœliaque est augmenté de 3 à 80 selon les études[48]

8. Traitement :

Il n'existe aucun traitement médicamenteux contre la maladie. Seule une diète sans gluten permet de diminuer, voire supprimer, les symptômes, de palier les carences et de prévenir d'éventuelles complications [101]

8.1. Régime sans gluten :

Le régime sans gluten repose sur l'exclusion totale des aliments à base de blé, seigle, orge et avoine. Il doit être poursuivi à vie. Le gluten est présent sous différentes formes dans les produits du commerce, ce qui rend ce régime compliqué et contraignant. Le malade doit apprendre à repérer les traces de gluten grâce à la lecture complète des emballages des produits. Ces traces peuvent être évidentes (farine) ou masquées (dans les excipients de médicaments)[101]

Les indications à ce régime sont principalement la MC, l'allergie au blé et la SGNC, donc il ne doit pas être instauré avant que le diagnostic de certitude ait été posé[58]

L'objectif du RSG est de corriger les anomalies cliniques (résolution de diarrhée ou réduction des douleurs abdominales), biologiques (régression de l'hyper-LIE à un an), il prévient également les risques de complications [60]

Malgré son efficacité dans la normalisation des marqueurs sérologiques et de l'atrophie villositaire duodénale chez la plupart des patients, le RSG a de nombreuses difficultés.[65]

Le RSG strict est contraignant, difficile à respecter, ayant de possibles conséquences sociales, psychologiques et potentiellement nutritionnelles et médicales[55]

Les céréales, sources de gluten, sont aussi des sources de protéines, des vitamines B, fibres, de minéraux (magnésium, phosphore, potassium) et de micronutriments (zinc, fer), leur suppression peut être responsable d'un déséquilibre alimentaire et des conséquences en termes de couvertures des besoins nutritionnels et donc de santé.[84]

Les aliments de substitution sont nettement plus chers que leurs homologues contenant du gluten[77]

8.2. Autres Approches Thérapeutiques :

Le RSG strict limite inévitablement les activités sociales et professionnelles du patient, induisant des effets significatifs sur la qualité de vie des patients. De ce fait, les scientifiques font un grand effort pour trouver des solutions thérapeutiques non diététiques afin de contrôler la maladie. L'effort s'est concentré sur les éléments clé du processus pathogénique[101]

Un certain nombre d'études suggèrent l'utilisation de gluténase PEP :STAN 1 (enzymes protéolytiques) comme thérapie enzymatique orale qui pourrait éliminer la capacité immunogène du gluten.

D'autres chercheurs ont suggéré d'utiliser des anticorps spécifiques(IgY généré à partir d'œufs de poulet) pour séquestrer le gluten dans l'intestin afin qu'il ne soit pas dégradé. La prise de capsules AGY s'est avérée capable de réduire l'absorption de la gliadine de 42 / à 0 ,7/ dans une étude animale.

L'inhibition du passage para cellulaire et l'expression de la zonuline par l'acétate de larazotide pourrait également être une nouvelle approche

L'inhibition de l'activité de tTG-2 réduirait la quantité de production d'immunogène. Des résultats encourageants en utilisant cette stratégie dans le traitement de MC ont été observés

La dernière approche cible la réaction immunitaire ;cela comprend l'utilisation de bloqueurs chimiques pour masquer les sites actifs de DQ2,l'utilisation peptides de gluten immuno dominants pour vacciner les porteurs de DQ2 /DQ8,le blocage des IL15et transplantation des bactéries spéciales capables de produire du gluten non toxique dans l'intestin humain [30]

A nos jours le traitement des patients atteints de MC fait encore l'objet de recherches in vitro et in vivo, soit en tant que thérapie complémentaire au RSG, comme thérapie de secours après une exposition accidentelle au gluten, ou comme un substitut au RSG [30]

9. Evolution et surveillance :

Dès le premier diagnostic de la maladie, on conseille au patient la réalisation d'une Ostéodensitométrie ainsi que le dépistage de la maladie chez les parents du 1er degré.

L'évaluation globale se fait après un an de régime, délai nécessaire à la réparation des lésions, pour évaluer l'évolution de la maladie. Lors de la visite annuelle, on procède à un et a un bilan biologique sérologique.

En cas de bonne réponse, on constate la disparition totale des symptômes et des carences, l'absence d'anticorps spécifiques à la maladie et une amélioration de l'aspect des villosités duodénales, observée lors d'une biopsie. Celle-ci est contraignante mais elle peut motiver le patient qui continuera son régime avec une bonne observance.

La figure 10 explique les différents bilans réalisés lors des visites de suivi, ainsi que les différentes évolutions possibles.

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

En cas de résistance au régime, il faut procéder à une analyse complète car il peut apparaître certaines complications graves. En l'absence d'amélioration après 6 à 12 mois de régime, les principales causes de résistance sont un diagnostic erroné, une mauvaise observance, des pathologies associées et l'apparition de complications graves.

Chapitre II :

Etude Et Pratique

Objectif :

Les objectifs de notre étude sont :

Objectif principal :

Etude de l'association des gènes HLA DQ2/DQ8 avec la MC

Objectifs secondaires :

- Actualiser les données scientifiques qui concernent la MC
- Améliorer le diagnostic et contribuer à une prise en charge précoce de cette affection.

Description de l'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospectives portant sur les données de 3580 Patients recrutés sur une période s'étalant de 10/12/2007 Au 30/12/2021; au niveau du laboratoire d'immunologie, de l'unité de HASSIBA BEN BOUALI, CHU de Blida.

Certains patients proviennent des services de pédiatrie, externes, pour chaque patient une fiche de renseignement a été établi afin de répertorier les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, ainsi que évolutifs. Ces données ont été recueillis à partir des registres.

1. La population étudiée :

1.1. Critères d'inclusion :

- Tout patient, sexes et âges mentionnés, chez qui le diagnostic de la MC a été évoqué.
- Tout patient ayant suivie un RSG et se présente au laboratoire pour control.

1.2. Critères d'exclusion :

- Tout patient avec un dossier médical incomplet (age, sexe, clinique manquant)
- Tout patient qui n'a pas effectué de sérologie de MC

2. Matériel :

Technique d'exploitation des résultats :

2.1. Le recueil d'information :

Se fait par un interrogatoire recueillant les informations personnelles du patient : nom, prénom, Age, sexe, signes cliniques....

2.2. Fiche de renseignement :

Les données initiales au moment du diagnostic de la MC sont collectées sur une fiche de renseignement qui se base principalement sur :

- Les données anamnestiques qui porte sur :
- L'identité, l'Age et le sexe du patient.
- Type de recrutement : à titre externe ou interne (pédiatrie, médecine interne...)

- Les antécédents (ATCD) personnels, médicaux et chirurgicaux, gyneco-obstetricaux, toxiques, médicamenteux et allergiques familiaux, de maladie chronique (diabète, dermatite herpétiforme, épilepsie, arthrite ou autre devrait être mentionnée)
- L'histoire de la maladie(HDM) : en précisant la date de début des symptômes digestifs et/ou extra-digestifs avec l'existence ou non d'une : diarrhée, un RSG, ostéoporose, ballonnement abdominal, la présence éventuelle d'autres signes.

2.3. Tube de prélèvement :

Les échantillons sont prélevés sur tube sec, portant le nom du malade et son numéro d'ordre.

2.4. Méthodes d'exploration :

L'exploration immunologique dans notre étude nécessite un ensemble de technique fiables et validées qui sont :

- ❖ Technique ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) pour l'étude sérologique des anticorps anti transglutaminases (TtG) et de l'anti gliadine deamidé (DGP)
- ❖ Technique IFI (Indirect Immunofluorescence) pour le dosage de l'anti endomysium.
- ❖ Technique de turbidimétrie pour le dosage du taux d'IgA sécrétoire.

2.4.1. Technique ELISA :

➤ **ELISA** est l'abréviation d'enzyme-linked

Immunosorbent assay, également appelée EIA (Enzyme Immunoessay)

Développée depuis 1971(Maxence PFEIFFER (2014-2015) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay))[64] Est une technique immuno enzymatique utilisée pour la détection qualitative et semi-quantitative des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (TtG) de type IgA et IgG, et les anticorps anti gliadine. Gliadine déamidé.

➤ **Principe :**

- Le test est réalisé comme un test immunologique en phase solide.
- Les micro-puits sont recouverts d'antigène recombinant htTG suivi par une procédure de blocage pour réduire les liaisons non-spécifiques durant le déroulement du test.
- Les contrôles, les étalons et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits, autorisant chaque anticorps tTG présent à se lier à l'antigène en place.
- Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage des micro-puits.

- Un conjugué enzymatique anti- IgG ou IgA humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les anticorps du patient.
- Le conjugué non fixé est éliminé par lavage.
- L'enzyme spécifique au substrat (TMB) est ensuite ajoutée aux puits et la présence d'anticorps est détectée par un changement de couleur lors de la conversion du substrat TMB en un produit de réaction coloré.
- La réaction est arrêtée et l'intensité du changement de couleur, qui est proportionnel à la concentration de l'anticorps, sera déterminée par lecture au spectrophotomètre à 405 nm. Les résultats sont exprimés en unités g/L et reportés comme positifs ou négatifs. [16]

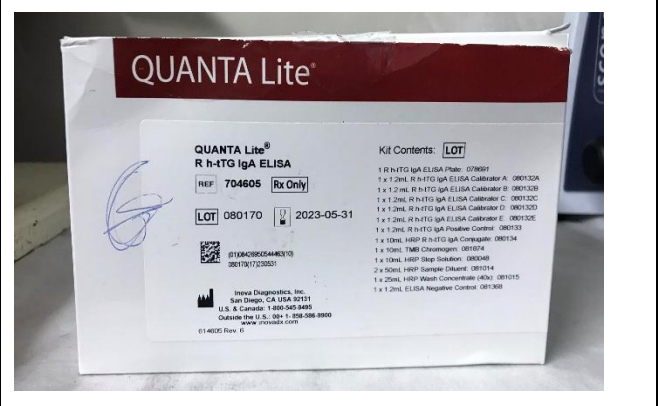
➤ **Réactifs :**

Conserver tous les réactifs du coffret entre 2 et 8°C. Ne pas congeler.

Ne pas employer le réactif s'il est trouble ou si un précipité s'est formé. Tous les réactifs doivent être portés à la température ambiante (20-25°C) avant de les utiliser. Reconstituer le tampon de lavage en y ajoutant de l'eau distillée ou déionisée pour un volume de 1 L (dilution 1/40). Conservé entre 2 et 8°C, le tampon de lavage est stable jusqu'à la date limite d'utilisation du kit. Les micro-puits ne peuvent être utilisés qu'une seule fois [16]

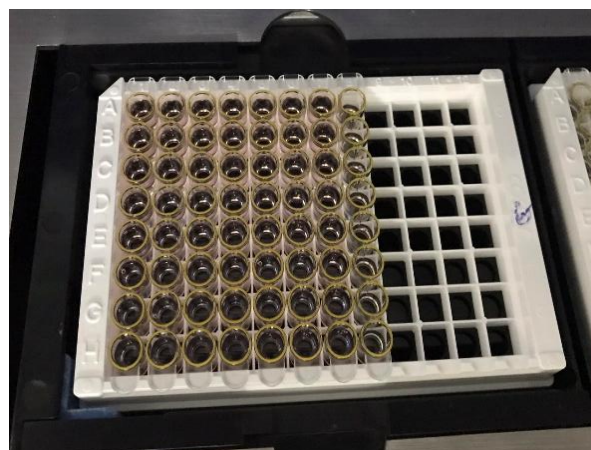
➤ **Matériel utilisé :**

Coffret de TtG IgA ELISA



Puits de microplaques

12 barrettes de 8 puits sécables coâtés avec de la transglutaminase recombinante. Donnat en tout 96 micro puits.



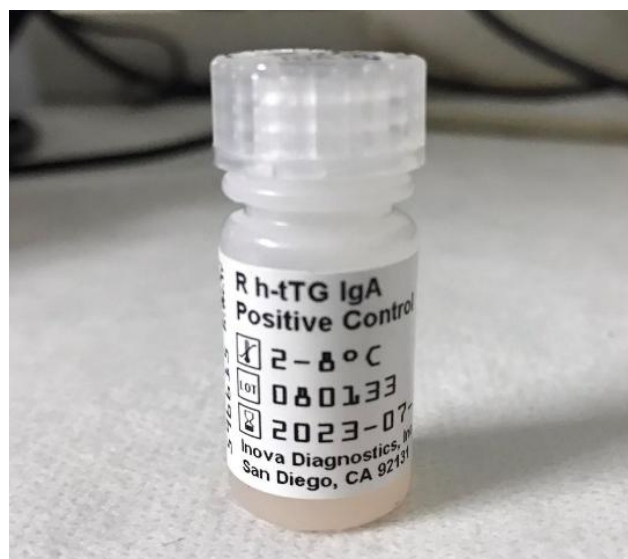
Les Calibreurs : R h-Ttg IgA

5 flacons de 1.2ml de sérum humain dilué dont les concentrations en autoanticorps anti-transglutaminase IgA sont les suivantes : 100 ;33.3 ;11.1 ;3.7 ;1.23 U/ml chacun étant prêt à l'emploi.



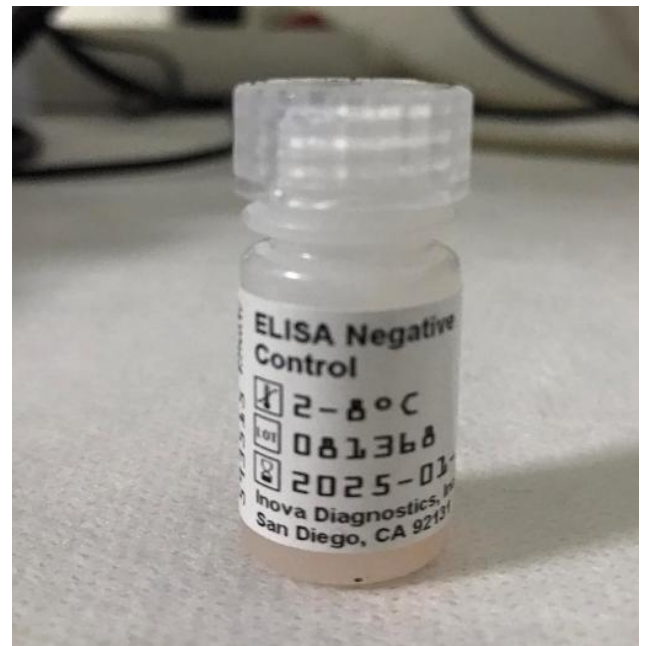
Contrôle positif

1 flacons de 1.2 ml de sérum humain pr dil .



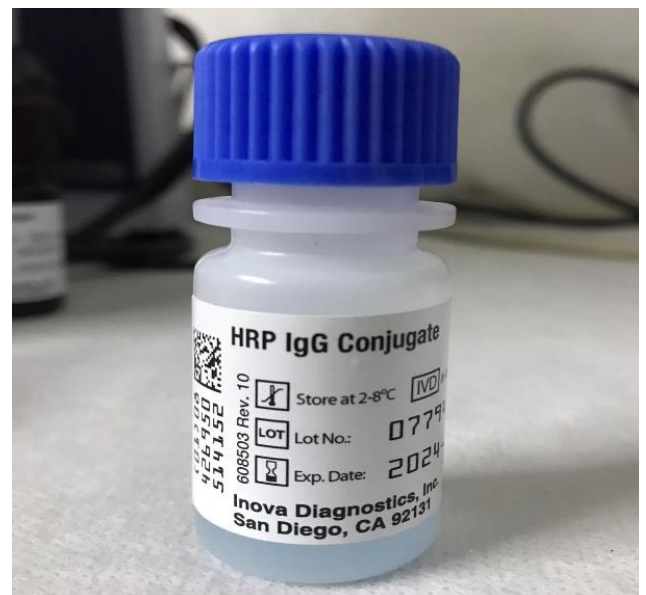
Contrôle négatif

1 flacon de 1.2 ml de sérum humain pré dilué.



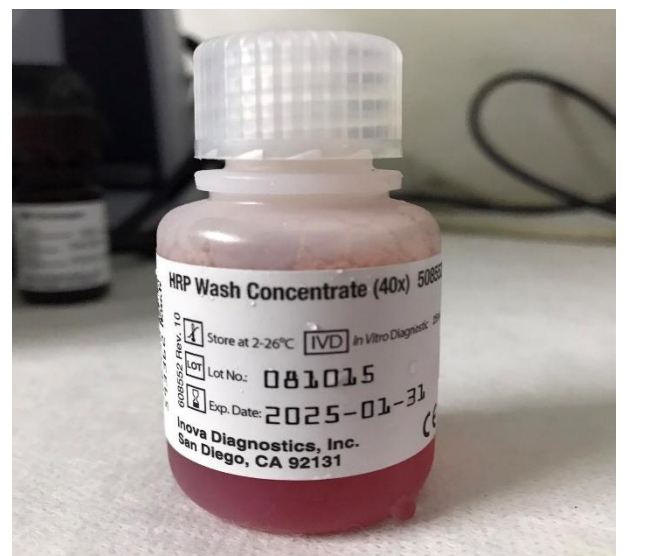
Conjugué enzymatique

1 Flacon de 10 ml d'antisérum anti-IgA humaines purifié et conjugué à la peroxydase. Il est prêt à l'emploi.



Tampon de lavage (HRP) concentré

Flacon de 25 ml de tampon concentré 40 fois pour le lavage des puits.



Chromogène : solution de substrat

Substrat TMB contient (3, 3', 5,5', tetramethylbenzidine) , 10ml prêt à l'emploi.



Solution stop

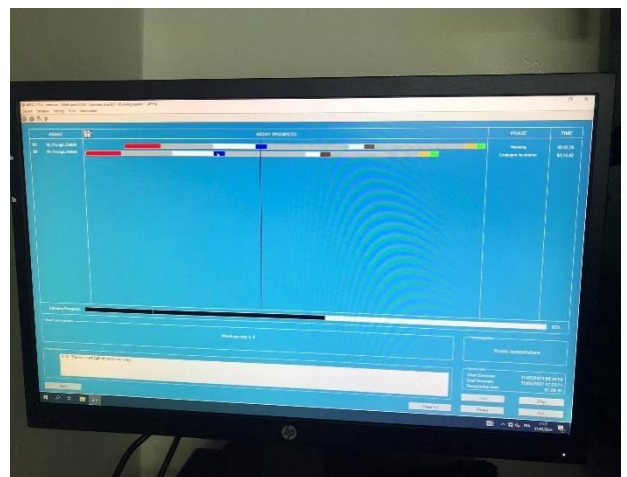
Flacon de 10 ml d'acide sulfurique (H2SO4),
0.5 M

Prêt à l'emploi.

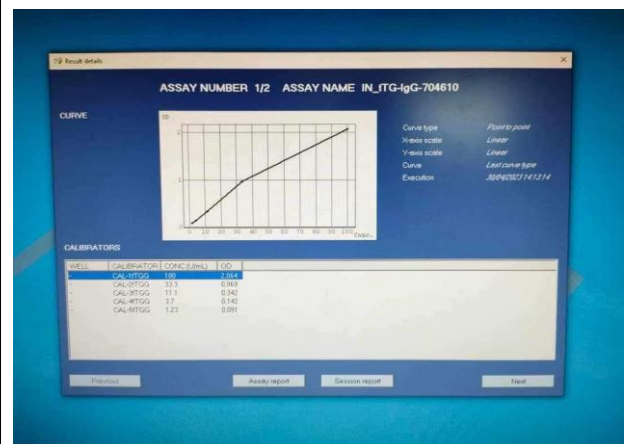


Le lecteur de DO

Logiciel APEX T



La courbe



Le résultat

WELL	SOURCE	S-POS	OD	CONC (U/ml)	RESULT
ZC-1	1138	PO-01	0.068	41.23	Negative
ZC-1	1369	PO-02	0.172	2.35	Negative
ZC-1	1371	PO-03	0.073	41.23	Negative
ZC-1	1372	PO-04	0.087	41.23	Negative
ZC-1	1284	PO-05	0.086	41.23	Negative
ZM-1	1153	PO-06	0.147	41.23	Negative
ZM-1	1362	PO-07	0.076	41.23	Negative
ZB-2	1383	PO-08	0.060	41.23	Negative
ZC-2	1397	PO-09	0.030	18.64	Positive
ZC-2	1389	PO-10	0.038	18.96	Positive
ZC-2	1405	PO-11	0.054	41.23	Negative
ZC-2	1406	PO-12	0.040	41.23	Negative
ZG-2	1408	PO-13	0.086	41.23	Negative
ZM-2	1411	PO-01	0.087	41.23	Negative
ZM-2	1413	PO-02	0.041	41.23	Negative
ZB-3	1415	PO-03	0.095	41.23	Negative
ZC-3	1418	PO-04	0.049	41.23	Negative
ZD-3	1432	PO-05	0.079	41.23	Negative
ZC-3	1390	PO-06	1.346	42.92	Positive
ZF-3	1388	PO-07	0.070	41.23	Negative
ZG-3	1346	PO-08	0.103	41.23	Negative
ZM-3	1331	PO-09	0.105	41.23	Negative
ZM-4	1436	PO-10	0.320	4.47	Positive
ZB-4	1437	PO-11	0.082	41.23	Negative
ZC-4	1440	PO-12	0.086	41.23	Negative

➤ Autres matériels :

L'automate : Appareil constitué de lecteur ELISA combiné à un Laveur et a un incubateur de micros-plaques pour former une chaine elisa complété allant de la distribution à la lecture. Cependant les lavages manuels sont également possibles.



Figure 9: Automate Elisa

- Eau distillée ou eau desionnisée
- Micro pipettes : Pour la distribution de volume de 1000, 100 et 10 micro litre
- Pipette multicanaux : pour la distribution de volumes de 100 micro litre de conjugué, de substrat et de solution d'arrêt.
- Tubes en plastique ou en verre : Pour la dilution des échantillons.

2.4.1.1. Le mode opératoire :

Une démarche précise en cascade est suivie au niveau du Laboratoire d'immunologie de l'unité de HASSIBA BEN BOUALI.

2.4.1.2. Préparation du test :

- Ramener le coffret a une température ambiante 20.24c
- Les réactifs du coffret doivent être homogénéisé avant utilisation.
- Préparation du tampon lavage.

2.4.1.3. Exécution du test :

1- Dilution des sérums : Diluer 10 μL de chaque échantillon avec 1000 μL de diluant (1/100)

2- Manipulation des barrettes : sortir le nombre nécessaire de puits et les insérer sur le cadre à partir de la position A1, remplir les colonnes de gauche à droite.

Déposer 100 μL de chaque calibrateur, contrôle, et échantillon dilué dans les puits appropriés suivant le plan de plaque.

3- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

4- Lavage de la plaque : Laver 3 fois les puits avec 200-300 μL de tampon de lavage.

5- Déposer 100 μL de conjugué par puit. Incuber à une température ambiante pendant 30 minutes.

- 6- Laver la plaque 3 fois avec du tampon de lavage.
- 7- Déposer 100 µL de TMB solution de substrat par puit.
- 8- Incuber 30 minutes à température ambiante à l'obscurité.
- 9- Arrêt de la réaction : Ajouter 100 µL de solution d'arrêt dans chaque puits, dans le même ordre que le dépôt du substrat. Ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune.
- 10-10-Lecture : La densité optique de chaque puits doit être lu à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaque dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction.

2.4.1.4. Les avantages et les inconvénients de la technique Elisa :

Avantages :

L'ELISA présente de nombreux avantages. C'est une technique simple et très sensible avec une spécificité élevée [103] qui permet la réalisation rapide de grandes séries d'analyses et qui est automatisable.

Les automates sont devenus de plus en plus performants et ont pour avantages : une économie de temps de travail, une reproductibilité souvent meilleure qu'en technique manuelle, une gestion informatisée des résultats et des contrôles de qualité [93]

Inconvénients :

L'ELISA est influencée par de nombreux facteurs, principalement la nature et la qualité de l'antigène ainsi que l'efficacité de son adsorption sur le support solide. Elle est exposée à de nombreuses causes d'erreur, en particulier des réactions faussement positives.[93]

2.4.2. Immunofluorescence indirect (IFI) :

Test d'immunofluorescence indirecte pour la recherche qualitative et semi-quantitative d'anticorps anti-endomysium (EMA) dans le sérum humain servant de support dans le cours du diagnostic de la maladie cœliaque

L'IFI se fait sur des cultures cellulaires notamment le muscle lisse d'œsophage du singe. Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient et donc une amélioration de ses performances au cours de ses dernières années. [104]

➤ **Principe :**

L'IFI est une technique d'immunofluorescence, elle s'effectue en deux temps : incubation des dilutions croissantes du sérum des patients dans des lames sur lesquelles ont été fixées une coupe d'œsophage du singe.

Les autoanticorps fixés sur le tissu sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-Ig humain couplé à un fluorochrome (souvent l'isothiocyanate de fluorescéine ou FITC)

La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence. [105]

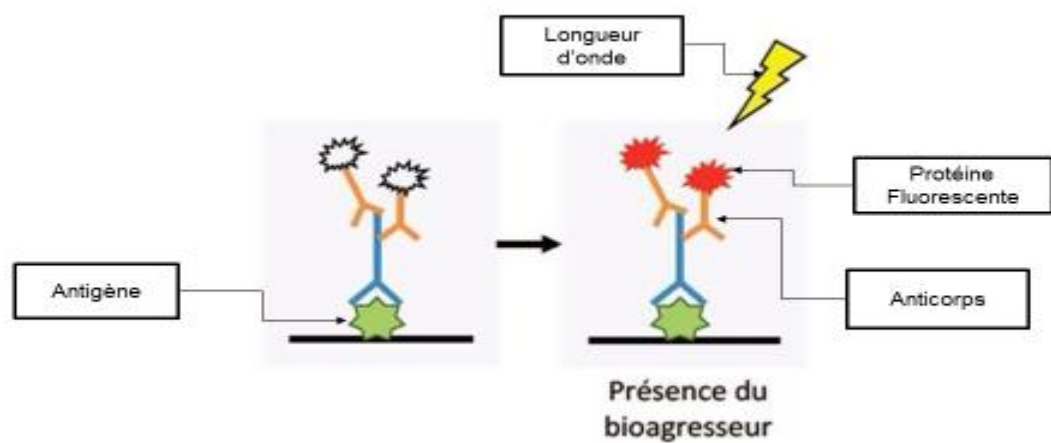


Figure 10: : Le principe de l'IFI

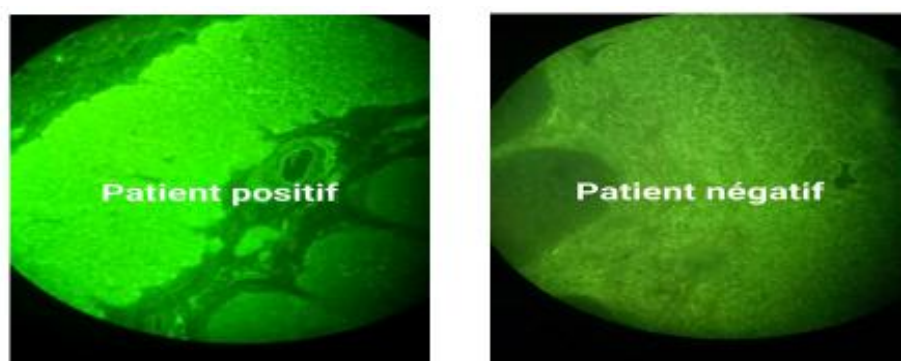


Figure 11: : Résultat d'analyse d'anticorps anti endomysium (EMA) par Immuno fluorescence indirecte

➤ **Les avantages de l'IFI :**

- Spécifique

- Facilité d'exécution : deux incubations de 30 minutes entrecoupées de lavages, ne nécessitant que des dilutions du sérum à tester.
- Possibilité de détecter plusieurs anticorps en même temps.

➤ **Les inconvénients de l'IFI :**

- L'investissement dans un microscope à fluorescence avec des objectifs de qualité
- Le caractère non automatisable pour la totalité de la méthode avec le nécessaire contrôle de qualité de chaque étape.
- L'expertise de lecture indispensable à une interprétation pertinente des résultats.

2.4.3. Technique de turbidimétrie pour le dosage du taux d'IgA sécrétoire.

2.4.3.1. SPAPlus

A. Descriptif de l'automate :

Le SPAPLUS est un turbidimètre compact distribué par The Binding Site. Cet automate permet de doser 42 protéines spécifiques dans différents échantillons tels que le sérum, le plasma, les urines et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il dispose de quatre modules : réactifs, échantillons, réaction et optique

L'automate effectue une vérification d'excès d'antigène pour certaines protéines en mesurant la cinétique de la réaction. En cas de soupçon d'excès d'antigène, le résultat est marqué d'un 'P' pour risque de 'Prozone'.

Les consommables utilisés comprennent un diluant échantillon, une solution de lavage hebdomadaire, ainsi que des solutions acide et alcaline pour le lavage continu de l'appareil.[46]



Figure 12: : image représente l'automate SPAPLUS

B. Méthodes et matériels :

L'étude a utilisé des échantillons de sérum provenant d'analyses de routine effectuées au laboratoire d'immunologie.

Les échantillons comprenaient des patients présentant des anomalies monoclonales, des déficits immunitaires et d'autres pathologies. Pour les IgA et leurs sous-classes, deux niveaux de concentration ont été évalués. La reproductibilité a été évaluée à l'aide de contrôles de qualité internes. Les échantillons ont été conservés à -20°C . Une seule calibration a été effectuée pour les IgA et leurs sous-classes. L'étude visait à évaluer la performance analytique des dosages des IgA et de leurs sous-classes. [46]

• Réactif :

Les réactifs fournis par la société Binding Site sont utilisés pour le dosage des IgA et de leurs sous-classes. Les dosages des IgA sont calibrés vis-à-vis du matériel de référence international CRM470. Pour les sous-classes d'IgA, le fabricant a vérifié que la somme des sous-classes d'IgA obtenues correspondait aux IgA totales du CRM470. De plus, le fabricant a vérifié que les proportions d'IgA1 et d'IgA2 obtenues chez des sujets sains et des patients étaient similaires aux proportions en sous-classes d'IgA habituellement publiées.



Figure 13: image représente le réactif de dosage des IgA en SPAPLUS

C. Antisérum IgA1 humaine :

Fourni sous forme liquide stabilisée. Contient des conservateurs tels que du 0,099% de sodium azide, du 0,1% d'acide E-amino-n-caproïque (EACA), du 1 mM d'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA), du 0,5% de sérum albumine bovine (BSA) et du 0,01% de benzamidine.

D. Calibrateurs et contrôles :

Constitués de sérum humain poolé. Fournis sous forme liquide stabilisée. Contiennent du 0,099% de sodium azide, du 0,1% d'acide E-amino-n-caproïque (EACA) et du 0,01% de benzamidine en tant que conservateurs. La concentration d'IgA1 est déterminée par comparaison avec le matériau de référence international DA470k.

E. Tampon de réaction :

Contenant du 0,099% de sodium azide en tant que conservateur.

F. Collecte et préparation des échantillons :

Utilisez des échantillons de sérum frais ou profondément congelés. Les échantillons de sang doivent être prélevés par ponction veineuse, laissés coaguler naturellement, puis le sérum doit être séparé dès que possible pour éviter l'hémolyse. Le sérum peut être conservé à une température de 2 à 8°C pendant un maximum de 48 heures avant l'analyse, ou

conservé à -20°C ou moins pour un stockage prolongé. Évitez les cycles de congélation et de décongélation répétés. Les échantillons de sérum contaminés par des microbes, présentant une hémolyse, une lipémie ou contenant des particules ne doivent pas être utilisés. [45]

G. Les étapes pour doser les IgA d'un patient atteint de la maladie cœliaque :

En utilisant le réactif SPAPLUS et l'automate de turbidimétrie :

Préparation des échantillons : Collectez un échantillon de sérum frais ou profondément congelé du patient. Assurez-vous d'éviter toute contamination ou présence de particules.

Préparation des réactifs : Avant de charger les échantillons, mélangez doucement les réactifs fournis, en évitant la formation de mousse ou de bulles.

Calibration : Utilisez les calibrateurs fournis pour créer une courbe d'étalonnage de la turbidité mesurée en fonction de la concentration d'IgA. Suivez les instructions spécifiques fournies avec le kit de calibrateurs SPAPLUS.

Contrôles de qualité : Effectuez des tests de contrôle à plusieurs niveaux en utilisant les contrôles fournis avec le réactif SPAPLUS. Vérifiez que les résultats des contrôles se situent dans une plage acceptable conformément aux spécifications indiquées sur le certificat de contrôle qualité.

3. Résultats :

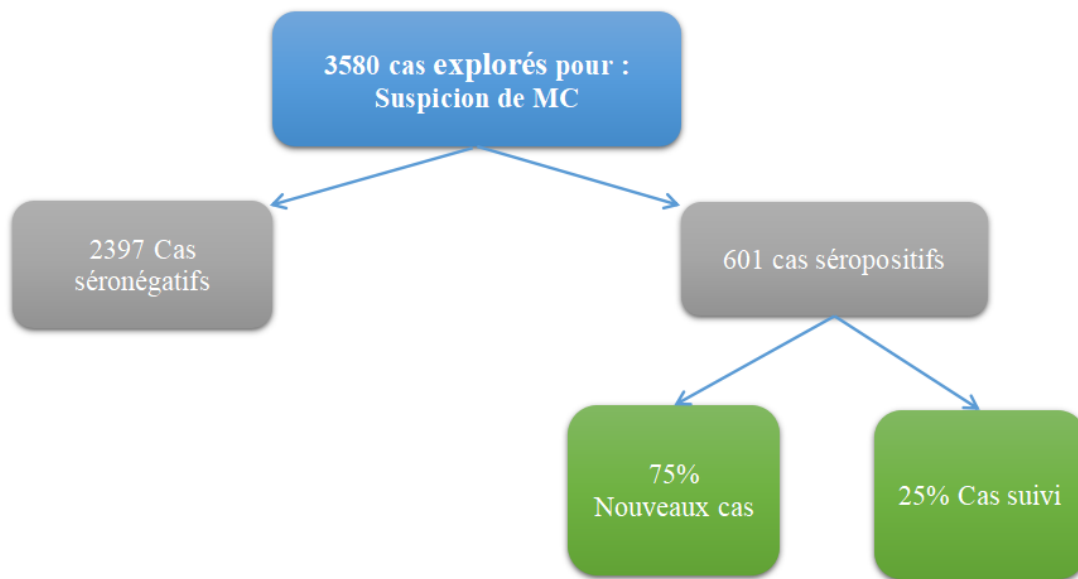


Figure 14: Répartition de la population

Notre étude a été menée sur une population totale de 3580 patients. la population séronégative est présentée par 2397 cas tandis que, les patients séropositifs égalent à 601 cas

1-population générale étudiée :

1.1. Données épidémiologiques :

1.1.1. Répartition selon le sexe :

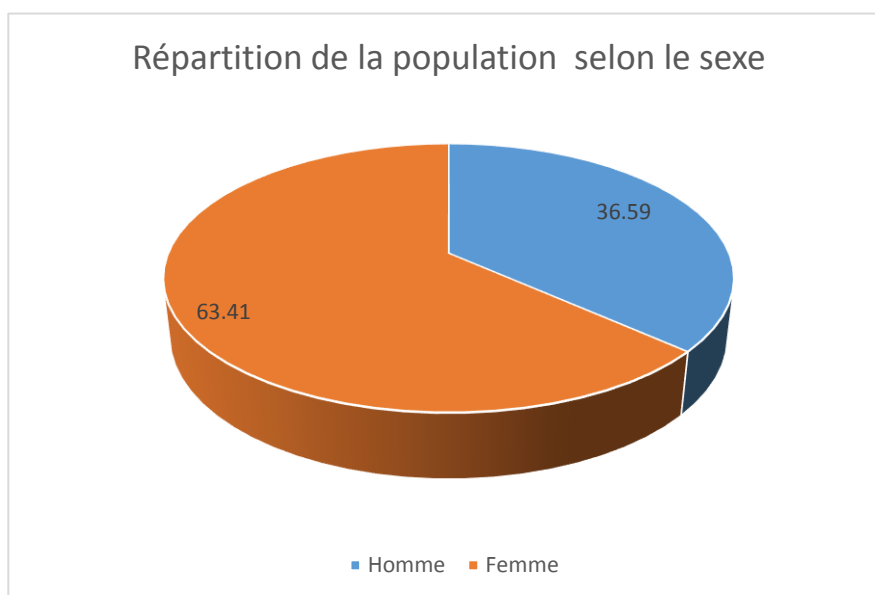


Figure 15: Répartition de la population générale selon le sexe

Parmi les 3580 patients de notre population générale, le sexe féminin représente 63,41% soit 2270 femmes alors que le sexe masculin représente 36,59 /% soit 1310 hommes.

Le sexe ratio H/F est donc égal à 0,65

1.1.1. Répartition selon l'âge :

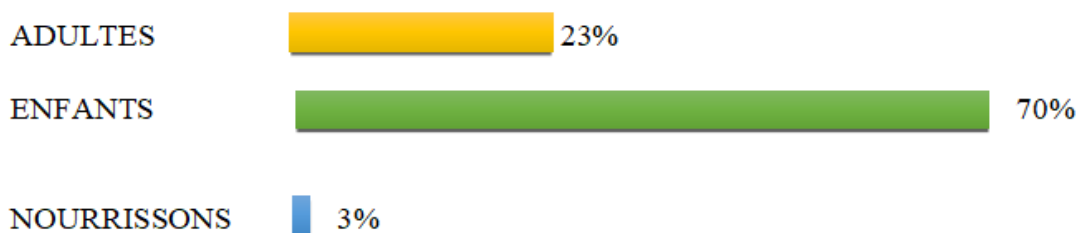


Figure 16: Répartition de la population générale selon l'âge

Les nourrissons représentent 3% et les enfants 70% de la population étudiée, tandis que les adultes représentent 23%

1.1.2. Les circonstances de recrutements :

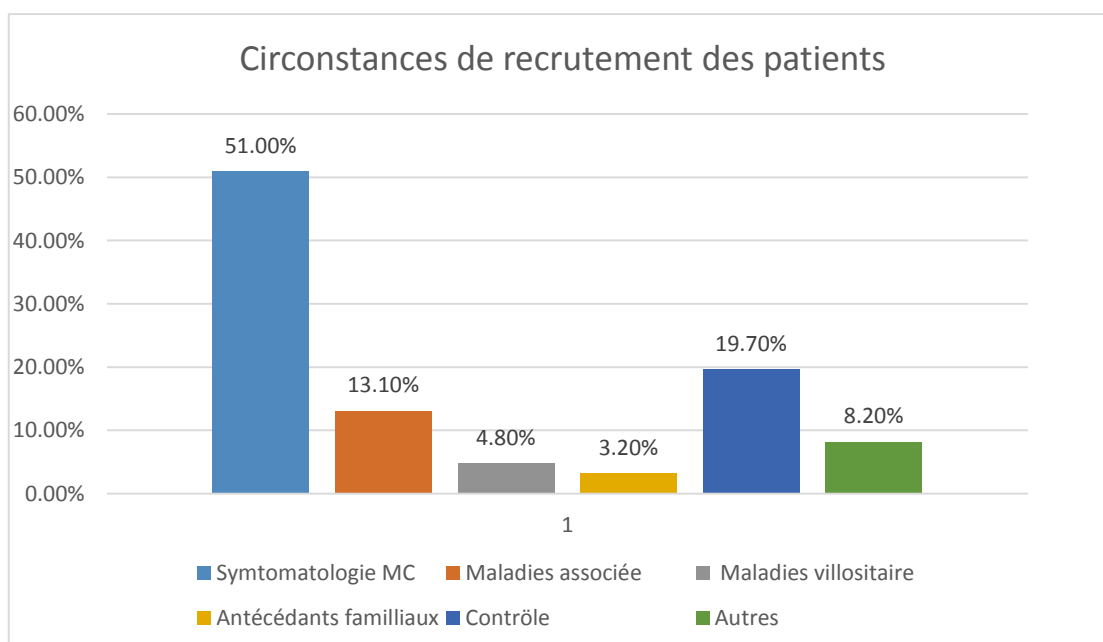


Figure 17: Circonstances de recrutement des patients.

Les symptômes en faveur de la MC représentent la moitié (51%) des causes qui font appel à la sérologie. Certains patients se sont présentés avec des signes histologiques évocateurs(4,8%) alors que

(3,2%)des cas possèdent des antécédents de MC dans leurs familles ,les chiffres ont aussi révélé que(19,7%)de la population a été admise pour un contrôle de leurs maladies

Manifestations cliniques :

1.2.1. Symptômes digestifs :

Signes	Vomissement	douleurs abdominales	ballonnement	Trouble de transit	constipation	Diarrhée	total
pourcentage	0,59%	17,09%	3,77%	4,94%	13,55%	60,06%	100,00%

Figure 18: Les symptômes digestifs chez la population étudiée

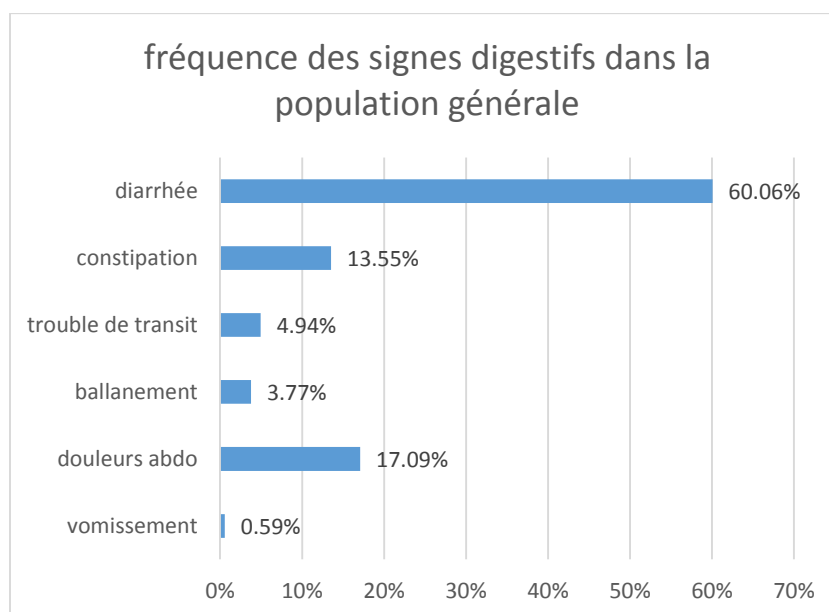


Figure 19: Fréquence des signes digestifs dans la population générale

On note que 1217des cas présentent des manifestations digestives, parmi eux 60,06avec des diarrhées. La fréquence des autres signes fluctue entre 0,59% à 17,09%.

1.2.2. Symptomatologie extra-digestive :

Signes extra-dg	Aptose	anorexie	vertiges	amaigrissement	asthénie	anémie	RSP
Pourcentage	1,83%	1,66%	0,67%	1,16%	2,83%	35,94%	55,91%

Figure 20: Les symptômes extra-digestifs chez la population générale

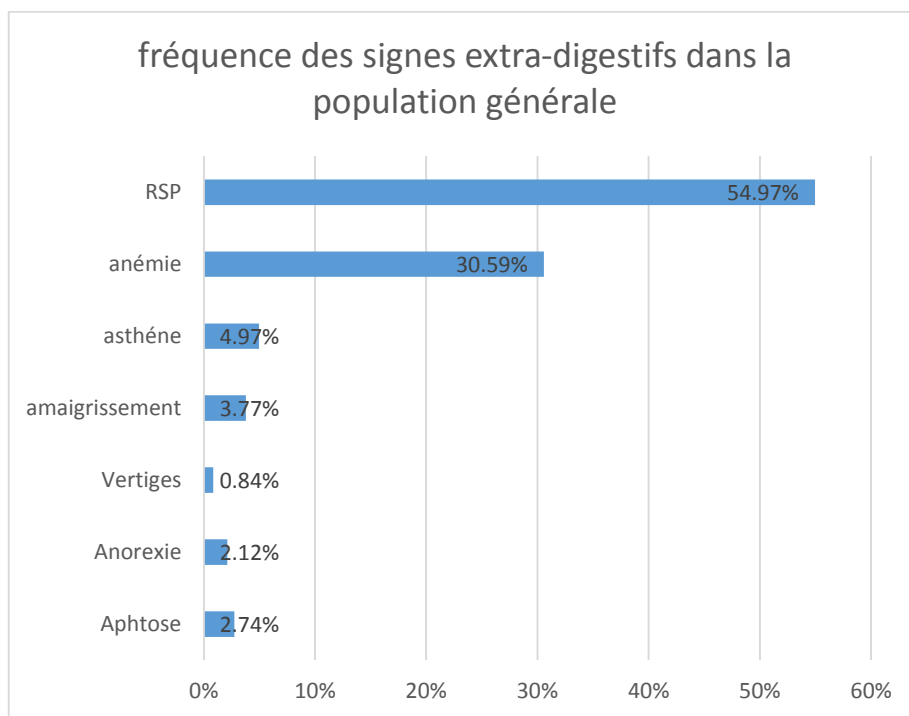


Figure 21: Fréquence des signes extra-digestifs dans la population générale

Parmi les 1943 cas qui présentent des signes extra digestifs, on rapporte que le retard staturo-pondéral est le signe extra digestif le plus fréquent, suivi de l'anémie. Les autres signes donnent des pourcentages plus faibles entre (30,59% et 0,84%).

1.2.3. Association des symptômes digestifs et extra-digestifs :

Plus de 55% des patients présentent une symptomatologie évoquant la MC, qu'ils soient digestifs, extra-digestifs ou bien par association des deux.

Répartition des patients en fonction de la symptomatologie présente

Symptomatologie présentée	Effectif
Symptomatologie digestive seule	12%
Symptomatologie extra-digestive seule	27%
Association des deux symptomatologies et plus	19%
Ne présentant aucune symptomatologie	42%

Figure 22: association des symptômes digestifs et extra-digestifs

Données Immuno cliniques :

Répartition de la population en fonction du but de la sérologie

Données sérologiques :

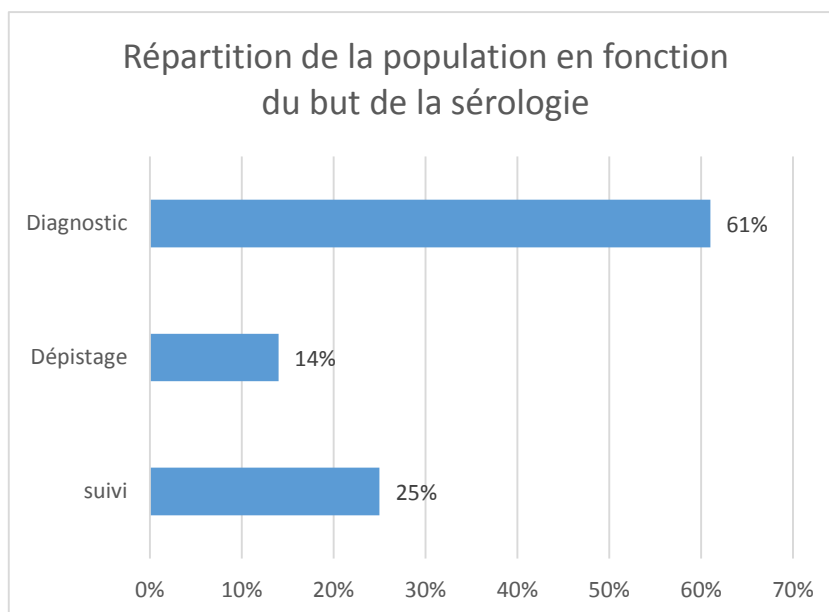


Figure 23: Répartition de la population en fonction du but de la sérologie

La majorité des patients été admis à des fins de diagnostic, 25% s'est présente pour un suivi de leur MC, alors que 14% ont été réceptionnes pour dépistage.

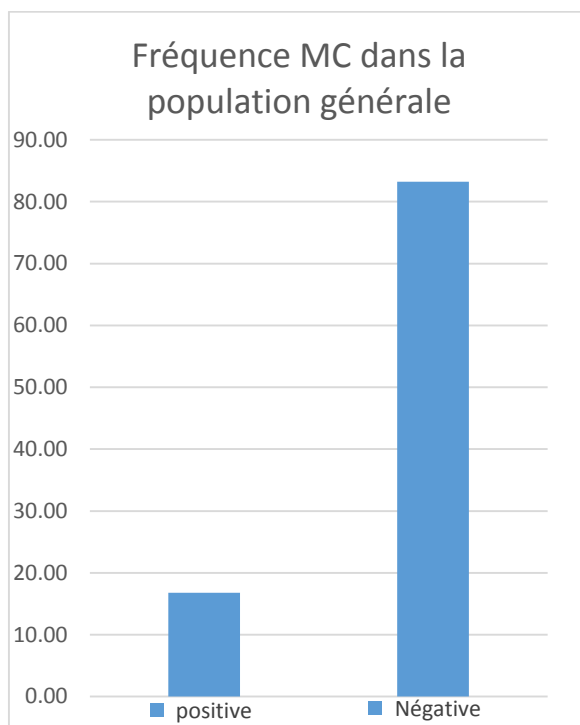


Figure 24: Fréquence de la MC dans la population générale

Parmi les 3580 patients, 601 se sont révélés séropositifs soit 16,79 de la population

2.1. Population positive :

2.1. Données épidémiologiques :

2.2.1. Répartition selon le sexe :

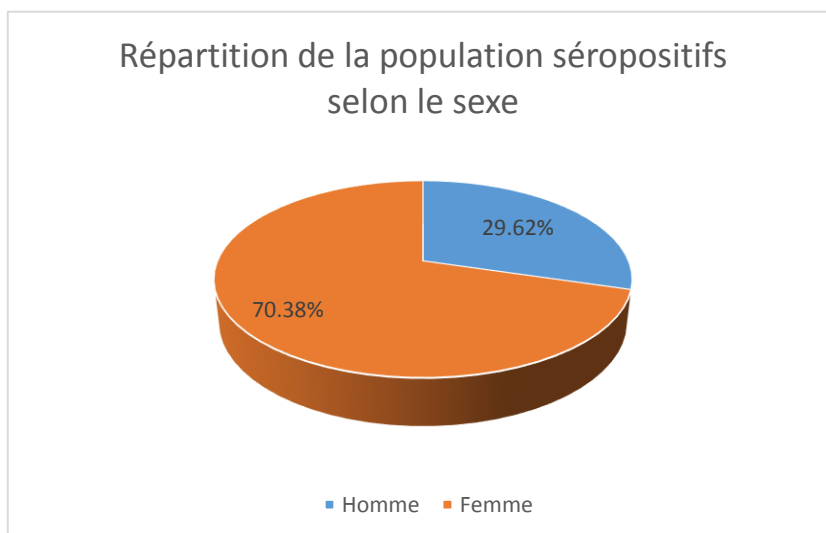


Figure 25: Répartition de la population séropositifs selon le sexe

Dans notre échantillon, 70,38% étaient de sexe féminin (423 cas) alors que le sexe masculin représentait 29,62%

Le sexe ration Homme /femme est ainsi égal à 1/2

2.2.2 Répartition selon l'âge :

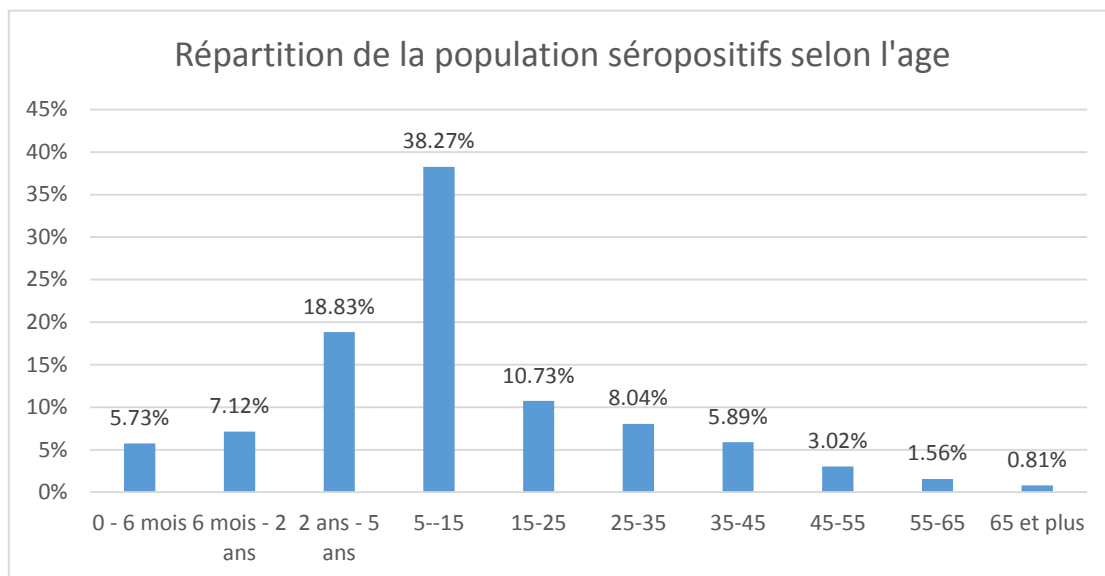


Figure 26: Répartition de la population séropositive selon l'âge

L'âge moyen de nos malades est de 16 ans, avec des extrêmes allant de 1 à plus de 65ans.

On note deux pics de fréquence, le 1^{er} entre six mois et cinq ans avec 32% de la population, et un pic à l'âge adulte avec 38%

2.2.2. Données immunologiques :

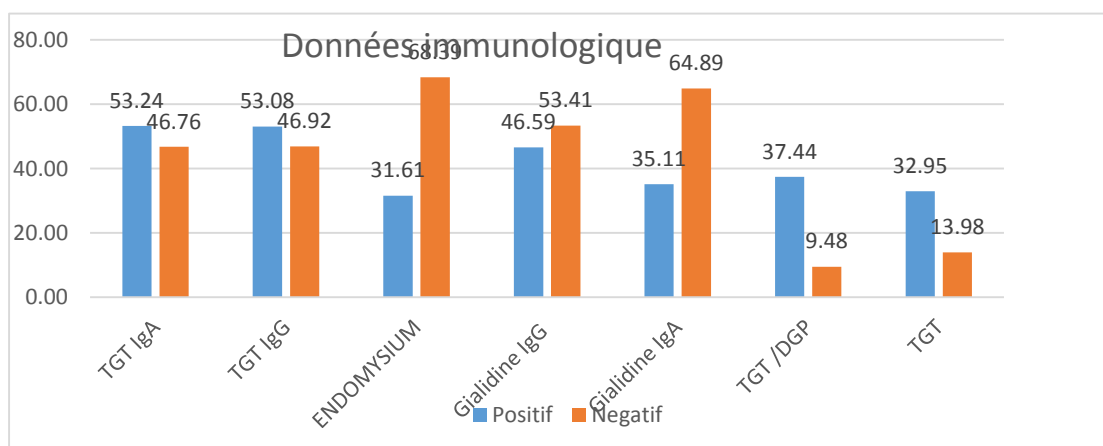


Figure 27: Distribution des pourcentages des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (résultats en anticorps doses)

Parmi les 3580 cas de malades recensés :

Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgA ont été demandés 984 fois et retrouvés positifs chez 109 fois

Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgG ont été demandés 601 fois et retrouvés positifs chez 543

La recherche des anticorps TTG-DGP a été demandée chez 601 Sujets dont 70 sont révélées positives

Le dosage des anticorps TTG/IGA/IGG a été demandé chez 1585 Patients, il a été positif chez 652

2.3. Données cliniques :

Parmi les 601 patients séropositifs recensés, 230 cas ont rapportés des symptômes évocateurs de la MC

1 / Troubles du transit :

Les troubles retrouvés chez nos patients sont :

La diarrhée a été énoncée chez 418 cas soit 69,5% de l'ensemble des malades.

La constipation a été notée chez 63 cas, soit 10,5% de l'échantillon

Autres signes digestifs :

Le ballonnement : rapporté chez 27 cas d'un pourcentage de 4,5%

Les douleurs abdominales : retrouvées dans 58 cas soit 9,6%

2- Troubles de croissance :

Concerne 336 cas voire 60% de l'ensemble des malades séropositifs.

3- Signes biologiques :

L'anémie est rapportée chez 216 cas soit 36% de l'ensemble des malades séropositifs.

4- Signes généraux :

L'amaigrissement est présent dans 7 cas

L'asthénie est énoncée chez 17 patients

L'anorexie est retrouvée dans 10 cas

Les aphtes buccaux ont été remarqués chez 11 cas

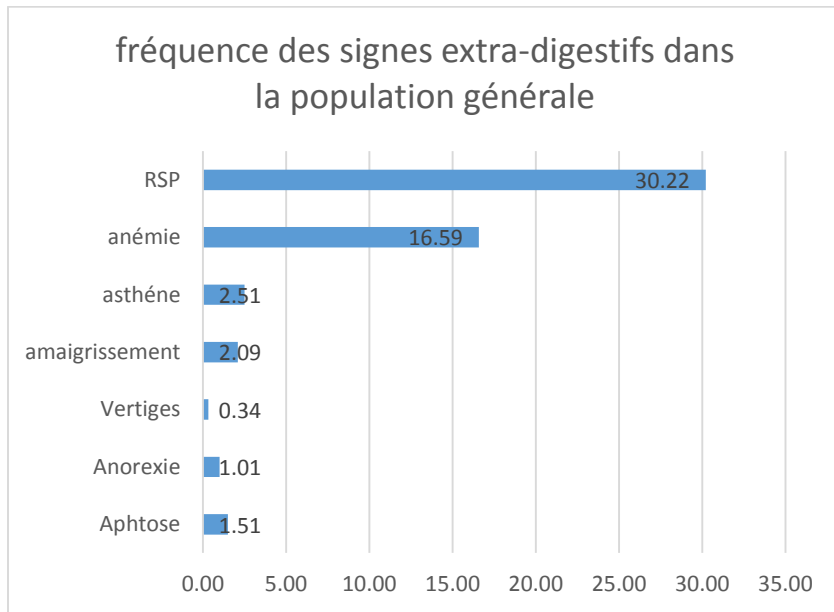


Figure 28: Les signes cliniques prédominants

Maladies associées :

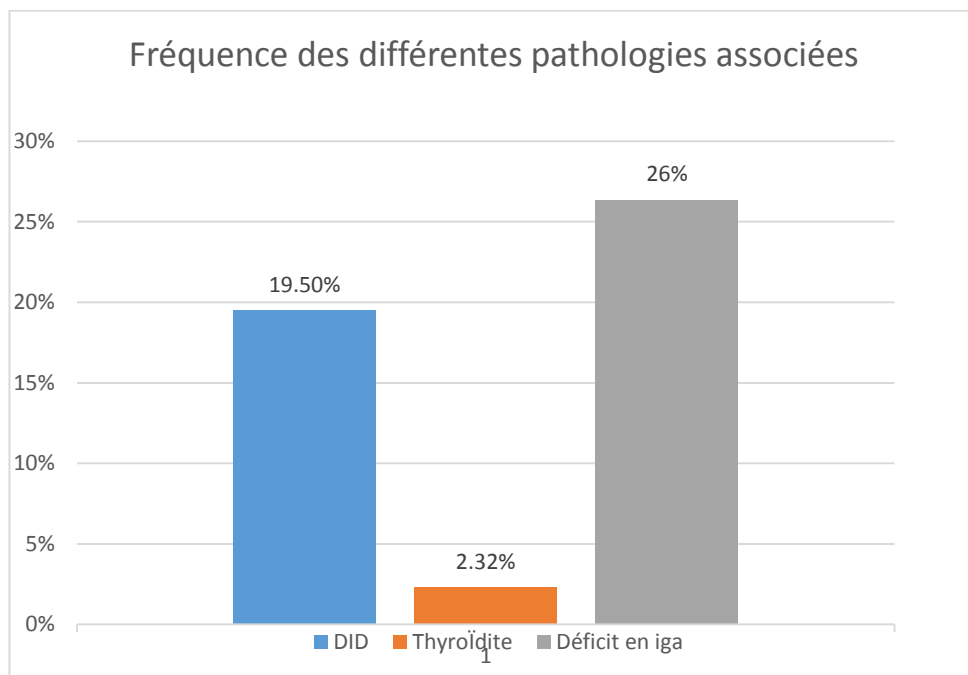


Figure 29: Fréquence des différentes pathologies associées

Chapitre III:

Résultats Et Discussions

Chapitre III: Résultats et Discussions

Discussion :

L'étude que nous avons réalisée est une étude rétrospective, elle nous a permis de déterminer les principales caractéristiques cliniques et d'actualiser les données scientifiques de la MC.

Dans notre série d'étude, la sérologie est positive chez 16,79% des patients avec une prédilection chez les enfants ainsi qu'une prédominance féminine. Les données présentes dans ce travail nous montrent que la maladie peut se diagnostiquer à tout âge avec présence de deux pics de fréquence un premier entre 6 mois et cinq ans et un autre entre l'âge adulte. Ces études sont corrélées avec l'étude (Malamut, 2010)[66]

L'âge moyen de notre population est de 16 ans avec des extrêmes allant de 1 an à plus de 65 ans

L'âge moyen était de 34,9+/-14 chez 39 cas dans d'autre étude menée à Ankara (Turquie)[41] avec des extrêmes allant de 17 à 66 ans, une autre étude faite en Turquie aussi sur 28 patients céliaques a trouvé un âge moyen de 34,4+ 11,3 ans (22 à 55 ans) [100] Ce qui suggère que notre population étudiée est dispersée en raison de son hétérogénéité.

Dans notre série, Les patients du sexe féminin (63%) sont plus nombreux que ceux du sexe masculin (37%). Le sexe ratio définit par le rapport entre le nombre des sujets de sexe féminin sur ceux du sexe masculin est de 2 au niveau de notre population étudiés, ce qui est en accord avec le sexe ratio objectivé dans les autres séries de la littérature (tableau 11), qui révèlent que la MC est deux à trois fois plus fréquente chez les sujets de sexe féminin. Ce ci suggère l'implication d'un terrain hormonal dans la MC.

Tableau 6: Le pourcentage des femmes et sex-ratio (F/H) dans différentes séries.

Série	% des femmes	Sex-ratio
ArabieSaoudite [106]	67,4%	1,9
France [107]	61,3%	1,58
Notre série	67%	2

Après l'analyse des antécédents familiaux chez les membres de la famille de nos patients et particulièrement les apparentés de premier degré; nous avons noté un pourcentage de 2,1% (9 cas) des patients ayant la MC.

La MC est clairement liée à une prédisposition familiale, cela est cohérents avec la théorie, selon laquelle l'intolérance au gluten se manifeste sur un terrain génétique spécifique. Dans la théorie le risque de la MC chez les apparentés du premier degré sera en fait d'environ 10%. (913 cas, Allemagne) [43], cependant Gautam et al Gautam [38] (80 cas, Pendjab), ont noté que les apparentés du second degré sont également à risque augmenté avec une fréquence de l'affection de 2,43% à comparer aux 1% dans la population générale.

L'analyse des manifestations digestives et extra-digestives de la MC chez la population étudiée à permet d'obtenir les résultats suivantes;

La diarrhée est présente dans (418 cas) 67% des cas, le retard staturo-pondéral (RSP) est rapporté par 56% (336 cas) et 9,6% de nos patients séropositifs souffraient de douleurs abdominales.

Dans une étude Tunisienne publiée par Kallel. R en 2009, les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance (50%), la diarrhée chronique (48%), la douleur abdominale (576) et vomissements (2.6%).[50]

Dans un autre échantillon de Fès portant sur 266 patients atteints de la MC, la diarrhée chronique était prédominante (68.07%) suivie de RSP (60.9%) puis un ballonnement abdominal 27,8% [29]

Tableau 7: : La Fréquence des signes digestifs dans différentes séries

	Etude en Tunisie	Etude en Fès	Notre etude
Diarrhée	48%	68.07%	67%
RSP	50%	60.9%	56%
Douleurs abdominales	5%	-	9,6%

La constipation est noté chez 10.5 % (63 cas) des patients de notre population, ce qui est en accord avec une étude menée en Iran, en Roumanie et en Italie avec une collecte de données de 450 patients durant 3 ans a mentionné que 4% (18 cas) des cœliaques ont présenté une constipation [108].

L'anémie est observée dans 36 % (216cas) des cas de notre population, tandis que d'autre étude porté dans la région de Tébessa a démontré qu'un pourcentage de 64% des coelinques sont anémiques [31], qui peut être causé par la malabsorption des éléments suivantes; fer, B9,B12...

Autres expressions de la maladie :

- D'après Sylvie Brock-Junk, 2003 les lésions de la cavité buccale ont été rapportées dans 1,2% des cas dans une série de coeliaques. Dans notre étude, l'aphtose buccale représente 1,83%.
- Des états d'anorexie ont également étaient remarqués dans 10 cas.

Nos résultats ont montré que les taux des anticorps sériques anti-transglutaminase IgA ont retrouvé positive chez 18,14%, Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgG ont retrouvé positive chez 90,35%, également on note que la recherche des anticorps TTG-DGP dont 11,65% s'est révélée positive et le dosage des anticorps TTG/GA/IGG il a été positif chez 17,64%

Nombreuses pathologies peuvent être associées à la MC dont; la thyroïdite chez 4% (5 cas) et le DID chez 15% (66 cas), ce qui est rapporté par l'étude faite au Maroc [26] et Tunisie [72] ou les auteurs ont trouvé que la MC peut être associée à d'autres MAI.

Durant notre enquête nous avons reporté que 3580 cas de notre population général sont venus pour suivre leurs MC, 83,21% entre eux présentent une sérologie négatif tandis que 16,79% des cas avaient une sérologie positive.

Dans une autre étude, 96% cas parmi 100 enfants ont une correction de transit. [22], et cela est dû à l'intervention de régime dans la correction des différentes déficiences liée à la malabsorption. Tandis que, chez d'autres sujets qui n'ont pas senti une amélioration de leur état générale malgré le suivi de RSG : la prise des médicaments ou des aliments contenant des fractions des gluten, un manque d'informations sur les aliments contenant le gluten (Annexe !!) la non surveillance des enfants et même le refus de patient de suivre son RSG vu le manque d'éducation sur les complications de la maladie peut être en cause.

Conclusion Générales

Conclusion :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune complexe caractérisée par une intolérance au gluten . Elle présente une physiopathologie multifactorielle. Les manifestations cliniques de la maladie sont diverses et peuvent varier d'une personne à l'autre. Cette pathologie résulte de l'interaction complexe entre des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.

Il est important de noter que la maladie cœliaque présente souvent des formes atypiques ou frustes, qui représentent la majorité des cas diagnostiqués chez les adultes. Par conséquent, un diagnostic précis reposant sur des tests sérologiques et histologiques est essentiel pour identifier correctement les patients atteints de cette maladie.

La prévalence de la maladie cœliaque a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, ce qui souligne l'importance d'une meilleure compréhension de ses mécanismes sous-jacents, de son diagnostic précoce et de son traitement optimal. Les progrès de la recherche ont permis d'identifier les gènes HLA DQ2 et DQ8 comme des marqueurs génétiques majeurs associés à la susceptibilité à la maladie cœliaque.

Le traitement principal et le plus efficace de la maladie cœliaque demeure un régime strict sans gluten à vie. Ce régime permet d'améliorer les symptômes cliniques (le RSP , diarrhée, anémie, constipation et douleurs abdominales ...) , de normaliser les marqueurs immunologiques et de restaurer l'intégrité histologique de l'intestin chez la plupart des patients.

En conclusion, un diagnostic précoce basé sur des méthodes immunologiques et histologiques, associé à une sensibilisation accrue des patients et de leurs familles, est crucial pour prévenir les complications et permettre une meilleure qualité de vie chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque. La recherche continue dans ce domaine, en se concentrant sur les mécanismes génétiques, immunologiques et environnementaux de la maladie, ouvre la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques pour une prise en charge plus efficace et personnalisée de cette condition auto-immune.

Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune inflammatoire, chronique, qui se développe chez des individus génétiquement susceptibles après ingestion de gluten qui induit à une inflammation intestinale chronique à l'origine de la malabsorption.

L'objectif de notre travail est l'étude de l'intervention des gènes HLA DQ2 DQ8 chez les patients atteints de la MC, colligés au laboratoire d'Immunologie, CHU de Blida

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective étalée sur une période allant de 10/12/2007 au 30/12/2021 elle a porté sur 601 patients séropositifs parmi les 3580 cas qui se sont présentés pour effectuer une sérologie MC. Après avoir exploités les données personnelles ,cliniques et para-cliniques ,un prélèvement sanguin sur 2 tubes sec a été effectué pour la réalisation des tests sérologiques ,représentés principalement par les anticorps anti transglutaminase Ttg(IgA)et tTG(IgG)par technique ELISA,et par technique IFI pour les EMA

Le taux de positivité des tests sérologiques est 16,79%,avec un sexe ratio F/H égale à 2.

L'âge moyen est de +/-16 ans. La symptomatologie digestive est représentée essentiellement par la diarrhée tandis que l'extradigestive était dominée principalement par un RSP et une anémie.

Les pathologies associées ont été notées et représentées majoritairement par le DID.

L'étude que nous avons menée est une étude préliminaire qui nous a permis de réaliser une actualisation des données immuno clinique de la MC.

MOTS Clés : maladie cœliaque ,clinique ,sérologie,Régime sans gluten

Abstract :

Celiac disease(CD) is an autoimmune inflammatory enteropathy,induced by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals.

The objective of our work is ,collected at the immunology laboratory,Blida University Hospital

The study we conducted is a retrospective study spread over a period from 10/12/2007 au 30/12/2021,it involved 601 seropositive patients among the 3580 cases suspected presenting the disease.After collecting and exploiting the personnel, clinical and paraclinical data, a blood sample on 2dry tubes was taken for the realization of the serological tests, represented mainly by the anti-transglutaminase antibodies tTG(IgA) and tTG(IgG) dosed by Elisa technique.and the IFI technique for EMAs

The positivity rate of serological tests is 16,79% with a sex ratio W/M equal to 2. The average age is +/- 16 years. Digestive symptoms are mainly represented by diarrhea, while extra digestive was dominated mainly by an RSP and anemia. Associated pathologies were noted and mainly represented by DID.

The study we conducted is a preliminary study that allowed us to update the immunoclinical data of CD

KEY WORDS : celiac disease, autoimmune, serology, symptoms

Bibliographie :

- [1] « Misleading presentations of celiac disease ». (n.d.). *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 572–578.
- [2] 23. Bienvenu F. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coéliquaue. Rev Fr Lab 2008;404:31—6. (n.d.).
- [3] A, C. (2016, avril). Curemently diagnosed cases of celiac disease are just the tip of iceberg. doi:105(4):3468.
- [4] al., S. L. (», 2004.). La revue de médecine interne .
- [5] Arguelle-Grande C, T. C. (2012). Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice setting: impact on the diagnosis of celiac disease.
- [6] Benjamin Lebwohl, J. F. (2015). Celiac disease and non celiac gluten sensitivity.
- [7] Benjamin Lebwohl, J. F. (2015). celiac disease and non celiac gluten sensitivity .
- [8] Berrah M, B. F. (Nov 2000). Actualité sur la maladie coéliquaue de l'enfant . *sosiete algerienne de pediaterie* .
- [9] Beyond celiac. (n.d.).
- [10] Bolotin D, P.-R. V. (Juin 2011). « dermatits herpetiformis Part II. Diagnosis, management, and prognosis. Jpurnal of the American Academy of dermatology » .
- [11] Boudjerda E., B. A. (n.d.). Maladie coéliquaue: étude du comportement alimentaire chez 200 sujets: comparaison ente les wilayas de Bouira et Constantine . *Université Mentouri, Constantine*.
- [12] Briani, C. e. (2008.). « Neurological complications of celiac desease and autoimmune mechanism : a prospective study. » .
- [13] Bruneau J, C. M. (2018). « role du pathologiste dans le diagnostic de la maladie coéliquaue et ses complications. Revue francophone des laboratoires » .
- [14] Caio G, V. U. (2019). Celiac disease: comprehensive current review.
- [15] Catassi C. Abu-Zakey M, M. K. (2004). Celiac Disease among school children in egypt :results of a pilot study . *Belfast:11th International syposium on celiac disease*.

- [16] Catherine JOHANET, É. B. (n.d.). echniques ELISA en auto-immunité. .
- [17] Cerf-bensussan, N. j. (2001). « La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigene alimentaire. ». doi:doi :10.1051/medsci/200117111129
- [18] Chai, J. (n.d.). « Introductory Chapter: Celiac Disease - Now and Then ».
- [19] Chin RL, S. H. (n.d.). Neuropathie coeliaque. Neurologie.
- [20] Chyderiotis G, C. E.-O. (nov 2008). maladie coaliaque : la place des autoanticorps dansle diagnostic et le suivi ; EASI (European Autoimmunity Standardisation Initiative) . p 1-8.
- [21] Ciarán P. Kelly, M. J. (n.d.). « Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease ».
- [22] Cnehm, H. (2016, juin). Profil clinique de la maladie coeliaque de l'enfant dans la population de l'est algerien. *Université des frères Mentouri Constantine Faculté des science de la nature et de la vie.*
- [23] COELIAQUE, H. M. (n.d.). *maviesansgluten*. Retrieved from www.maviesansgluten.bio.
- [24] Collin P, P. T. (2008). Celiac disease, brain atrophy, and dementia.
- [25] Cosnes J, N.-I. I. (2013). Les complications de la maladie coeliaque .Pathol Boil .
- [26] Derrou S, E. G. (2018). Association du diabète de type I à la Thyroïdite auto-immune et à la maladie coeliaque . *Annales d'Endocrinologie*.
- [27] Dicke.W.K., H. W. (1953). coeliac disease The Presence in wheat of a factor having a deletrious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.*, pp. 34-42.
- [28] Dieli-Crimi R, C. M. (2015, 07). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications.J Autoimmun. *Idoi:10.1016/J.Jaut.*, pp. 26-41.
- [29] El Yabouti S. (2010). La maladie coeliaque chez l'enfant (A propos de 266 cas) . *Faculté de médecine et de pharmacie*,.
- [30] Elsayhori, N. A. (2021). Departement of Nutrition , Faculty of Pharmacy and medical sciences, The University of Petra, Amman,Jordan .
- [31] F.Boukezoula M-NEZ. (2014, sep). Gluten free diet adherence and its consequences on the nutritional and health status of 100 celiac patients in Tébessa Algeria. *Médecine des maladies Métaboliques* .
- [32] F.Gottrand, D. T. (n.d.). *Gastro-énerologie pédiatrique*.
- [33] Fabris, A. a. (1011). HLA-G 14bp deletion/insertion polymorphism in celiac disease . *The american Journal of gastroenterology*, 139-144.

- [34] Farrell R.J, K. C. (2001). Diagnosis of celiac sprue .Am J . *Gastroenterol*.
- [35] Ferguson A, A. E. (n.d.). Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34: 150–1.
- [36] Forbes SA., T. J. (1999). *The MHC quarterly report. immunogenetics.* .
- [37] G, B. (2011). Maladie coeliaque et diabète de l'enfant et l'adolescent, 2eme entretien euromaghrébin de pédiatrie, Annaba, Algérie.
- [38] Gautan et al, G. . (2006). prevalence of celiac disease among siblings of celiac disease patients . *Indian journal of Gastroenterology*.
- [39] Green PH, C. C. (2007). « celiac disease.N Engl J Med » .
- [40] gujal, N. H. (2012). celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment . *world j gastroenterol* .
- [41] Gulseren YD, A. A. (mars,2019). Comparaison of non-invasive tests with invasive in the diagnosis of celiac disease. *Journal of clinical laboratory analysis PMID:30461063*.
- [42] Haseeb, E. B. (mai 2020). StatPearls, StatPearls Publishing.
- [43] Hummel. (2000). Developement of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes.
- [44] I, R. (2007). « la maladie coeliaque du diagnostic a la prise en charge. These de doctorat d'état de l'université de Nates faculté de pharmacie ».
- [45] in, h. I. (n.d.). *Manuallzz.com*. Retrieved from <https://manualzz.com/search/?q=human+IGA+KIT+FOR%20USE%20ON%20spaplus>.
- [46] Isabelle Thevenet, C. B. (2014). *Annales de biologie clinique*.
- [47] Ivarsson A., P. L. (2000). Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatric*.
- [48] J, C., & I, N.-I. (2013). Les complications de la maladie coeliaque .*Pathol Boil* .
- [49] Jennifer M. Barker, M. E. (n.d.). « Celiac Disease: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Associated Autoimmune Conditions ».
- [50] K, L. R. (2001). « the changing face of celiac disease. Pediatrics and child health » .
- [51] Kallel.R ., K.-M. S. (2009). Aspects histologique de la maladie coeliaque dans le sud tunisien: étude de 114 cas pédiatriques . *La Tunisie Médicale*.
- [52] Katri Lindorfs, C. C. (2019). celiac disease. doi:doi : <http://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>

- [53] Kelly C, B. E. (2015). « Advances in diagnosis and management of celiac disease cast coenerology » .
- [54] Kokkonen J, H. M. (n.d.). Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: a population-based study. . *Acta Paediatr* 2004;93:880–6.
- [55] La lettre de l'hépatogastroentérologue. Vol.XXI . (mai-juin2018.).
- [56] la maladie coeliaque. (n.d.). Retrieved from <http://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/>
- [57] La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ? Une revue de la littérature Marie-Anne Bigare. (n.d.).
- [58] Laboratory medicine, immunology Universitaire Ziekenhuizen Leuven Herestraat 49 B-3000 Leuven Belgique. (juill. 2014).
- [59] Lamireau T, C. H. (2008). Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Arch Pediatr.*
- [60] Lebwohl B, L. J. (2015). celiac disease and non celiac gluten sensitivity .
- [61] Leffler DA, S. D. (2010). Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.*
- [62] Lenmark A. (Juill.2016). « environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and nar colepsy.Pediatric diabetes ».
- [63] Lohi S, M. M. (2009). « prognosis of unrecognised coeliac disease as regards mortality : apopulation based cohort study. » .
- [64] Louka AS, S. L. (2003, février). HLA in celiac disease : unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. pp. 105-175.
- [65] Mahmud FH, D. M. (2015). The Celiac Disease and Diabetes Dietary Intervention and Evaluation Trial (CD-DIET) protocol: a randomised-controlled study to evaluate treatment of asymptomatic coeliac disease in type 1 diabetes. .
- [66] Malamut, G. c. (2010). « maladie coeliaque ». *La revue de medecine interne* n° 31, p 428-433. doi:doi : 10.1016/j.revmed.2009.04.009
- [67] Maxence PFEIFFER (2014-2015) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). (n.d.).
- [68] Mesin et al. (oct 2012.). « the intestinal B-cell response in celiac desease » .
- [69] Miklos Sardy, U. O. (n.d.). Recombinant Human Tissue Transglutaminase.
- [70] MOHSIN, R. (2016, janvier). Tests sérologique dans la maladie coeliaque . *Guide pratique à l'usage des cliniciens*.

- [71] Mouterder O, D. &. (2013). les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant ,pathologie.
- [72] Mrabet S.Akkari I .Hmidi Y, B. j. (2018). Maladies auto-immunes associées à la maladie coeliaque chez les adultes . *Annales d'Endocrinologie*.
- [73] Nardin, C. (n.d.). « Maladie coeliaque : mieux comprendre pour mieux prendre en charge (prévention et traitement) ».
- [74] Nion Larmurier I, C. J. (2009). « la maldie coeliaque gastroenterologie clinique et biologique ».
- [75] O. Mouterde a, * ., (n.d.). « Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant ».
- [76] P, C. (2011). Auto anticorps dans la maladie coeliaque. *EMC Biologie medicale: 90-30-0100-A: Elsevier Masson SAS, Paris*.
- [77] Panagiotou, S., & Kontogianni, M. (2017). The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: A cost estimation analysis in Greece. *J. Hum. Nutr.*
- [78] Pascual V, D. C. (2014). « inflammatory bowel disease and celiac disease : overplast and differences *World journal of gastroenterology* ».
- [79] patey-mariaud de serre N, e. a. (2000). Diagnostic etiologique d'une atrophie villositaire . . *Gastro entero Clin Biol* .
- [80] Quantin F., P. F. (2007). Rcherche d'anticorps dans la maladie coeliaque:Diagnostique et suivi de l'observance du régime sans gluten. *service évaluation des actes professionnels, Haute autorité de santé (HAS)*, pp. 1-99.
- [81] quelques chiffre de l'intolerance au gluten (maladie coeliaque) en france. (n.d.). Retrieved from <http://www.agir-crt.com/>
- [82] Rashid, M. (janv. 2016.). Tests sérologiques dans la Maladie coeliaque : Guide pratique à l'usage des cliniciens .
- [83] Reunala T, S. T. (nov 2015). « dermatitis herpetiformis : pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten free diet.*Acta derm Venereol* » .
- [84] Rostami k, B. J. (2017). Gluten-free diet indications,safety, quality, labels,and challenges.*Nutrients*.
- [85] Rubio-Tapia A, H. I. (2013). ACG clinical guidelines:diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*.

- [86] S, B. j. (juin 2003). anticorps anti gliadine, anti transglutaminases, anti endomysium circulants chez une population de patients cirrhotiques, marqueurs de la maladie coeliaque asymptotique ou une consequence d'une augmentation de la permeabilite intestinale.
- [87] S, H. (2005). Celiac disease and gluten-associated diseases. Review.10(3):172—92. *Altern Med Rev* .
- [88] S. Lepers, S. C.-F. (n.d.). « Celiac disease in adults: new aspects ».
- [89] Sblattero D, B. I. (2000.). Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol*.
- [90] Schalk K, L. B. (2017). Isolation and characterisation of gluten protein types from wheat, rye, barley, and oats for use as reference materials.
- [91] Seah PP, F. L. (1971). Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. .
- [92] Singh P, A. S. (2016). Celiac disease in women with infertility: a meta- analysis. *J Clin Gastroenterol* .
- [93] Singh, P. .. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin . Gastroenterol .Hepatol* . , pp. 823-836.
- [94] Sollid, L. (1989). Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. pp. 345-350.
- [95] Sugai E, M. M. (2010.). Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* .
- [96] T, L. (oct, 2009). « celiac disease ». *Vol XII, n°5163,4,5*.
- [97] Thomason K, W. J. (2003). Fracture experience of patients with celiac disease: a population based survey.
- [98] Torres M, e. a. (2006). new advances in celiac disease: serum and intestinal expression of HLA G . *international immunology* , 713-718.
- [99] Tuhan H, I. S. (Juin 2016). « Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Turk pediatri arsivi* » .
- [100] Uzel MM, C. M. (2017). Local Ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease . *Eye LONDON England* .31(7):1093-8.
- [101] Weber, A.-L. (n.d.). *La maladie coeliaque : physiopathologie et traitement*.
- [102] Wessels, M. M. (2016.). Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up.

- [103] B. Terrier, L. Mouthon, « les auto-anticorps en pratique clinique- revue des maladies respiratoires, organe officiel de la société de pneumologie de langue Française. », déc.2006
- [104] Juliette LasoudrisLaloux, « Nouvelle recommandation pour le dépistage des anticorps antinucléaire Meroni. », déc. 2010.
- [105] M. Koumouvie, C. Paulin., « LES AUTO-ANTICORPS. », 2014.
- [106] Safi MA., « Celiac disease among at-risk individuals in Saudi Arabia. Saudi medical journal.. PubMed PMID: 30617375. Pubmed Central PMCID: PMC6452613. Epub 2019/01/09. », janv. 2019.
- [107] Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, Digeon B, Ginies JL, Larchet M, et al., « Incidence of symptomatic celiac disease in French children. Presse medicale (Paris, France: 1983).. PubMed PMID: 11225478. Epub 2001/02/28. », janv. 2001
- [108] Mémoire de fin d'étude : «Diagnosticimmuno-clinique des patients atteints de la maladie cœliaque ».juil,2022
- [109] Mémoire de fin d'etude: "Maladie coeliaque: données actuelles, et apport de la serologie dans le diagnostic et le suivi" ..juin, 2014
- [110] Ewa B, Posner et Muhammed Hasseeb, "statpearl, statpearls publishing" ., mai 2020

a. Annexes :