

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Thème :

MALADIE CÛLIAQUE : ENJEUX, ACTUALITÉS, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Mémoire de fin d'études

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

Session : JUILLET 2023

Présenté par :

OULD BOUAMAMA ANIS

Devant le jury :

**Président : Dr. BRIKI. A : Maître assistante en Pharmacologie**

**Promoteur : Dr. MERZOUGUI. H : Maître assistante en Hydro-Bromatologie médicale**

**Examineur : Dr. SEMMAR. I : Maître assistante en Hydro-Bromatologie médicale**

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie **ALLAH** tout puissant pour chaque instant, la confiance en DIEU est la clé de tout.

Je remercie **Docteur MERZOUGUI HANA** qui m'a beaucoup aidé à réaliser ce travail par ses conseils, sa disponibilité et ses encouragements.

Je remercie les membres du jury d'avoir pris leur temps afin d'évaluer notre travail.

Je remercie **Professeur BENAZIZ OUERDA**, maître de conférence en Pharmacie Galénique et chef de département de Pharmacie Blida.

Je remercie toutes les personnes cœliaques qui ont répondu à mon questionnaire.

Je remercie tous les médecins ayant répondu à mon questionnaire.

## Dédicaces

À mes parents, qui ont été présents à chaque instant, qui m'ont apporté toutes les conditions pour que je puisse vivre ce moment grâce à Dieu, et à leur sacrifices.

À mes frères et belles sœurs qui m'ont toujours soutenu.

À ma grand mère l'or pur.

À Anaïs l'bidass.

À tous les Malades Cœliaques.

À Jazz et Gold.

À Coco.

Au Salon de la maison, dans lequel j'ai vécu les plus beaux moments.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Liste des abréviations</b>	<b>I</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>II</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>III</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE THÉORIQUE</b>	<b>3</b>
<b>Chapitre I : Rappel sur la maladie cœliaque</b>	<b>4</b>
1- Historique	5
2- Définitions de la Maladie cœliaque et de la maladie auto-immune	7
1.1 - Maladie cœliaque	7
1.2 - La maladie auto-immune	7
3 - Épidémiologie	7
3.1 - Prévalence et incidence	8
3.1.1 Au niveau mondiale	8
3.1.2 - En Europe	9
3.1.3 - En Afrique	9
3.1.4 - En Algérie	10
4 - Physiopathologie	10
4.1 - Digestion du gluten	10
4.2 - Mécanismes de transformation des peptides du gluten	12
4.3 - Réponse immunitaire adaptative	13
4.4 - Immunité humorale	14
4.5 - Rôle de l'IL15	14
5 - Physiopathologie de la sprue cœliaque réfractaire	17
6 - Rappel histologique et physiologique de l'intestin grêle	18

6.1 - Villosités	19
6.2 - Microvillosités	20
7 - Facteurs favorisant la maladie cœliaque	21
7.1 - Facteurs environnementaux	21
7.1.2 - Quantité et moment d'introduction du gluten, et rôle de l'allaitement	21
7.1.3 - Infections intestinales	21
7.2 - Facteurs génétiques	22
7.2.1 - Relation entre HLA et maladie cœliaque	22
8 - Différence entre Maladie Cœliaque, Allergie au blé et Sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC)	23
9 - Formes cliniques	24
9.1.1 - La forme classique	24
9.1.2 - La forme non classique	24
9.2.1 - Forme atypique	24
9.2.2 - Forme silencieuse	24
9.2.3 - Forme latente ou potentielle	25
9.3 - Forme réfractaire	25
10 - Symptômes	25
10.1 - Signes digestifs	25
10.1.1 - Signes digestifs classiques	25
10.1.2 - Le syndrome de malabsorption	26
10.1.3 - Reflux gastro oesophagien	26
10.1.4 - Intolérance au lactose	26
10.1.5 - Insuffisance pancréatique exocrine	26
10.1.6 - Lésions buccales	27
10.2 - Manifestations extra intestinales	27

10.2.1 Anémies	27
10.2.1.1 - Anémie microcytaire ferriprive	27
10.2.1.2 - Anémie par carence en folates et / ou en cobalamines	28
10.2.2 - Hyposplénisme	28
10.2.3 - Ostéoporose	29
10.2.4 - Manifestations cutanées	30
10.2.4.1 - Dermatite herpétiforme	30
10.2.5 - Manifestations neurologiques	31
10.2.6 - Troubles reproductifs	32
10.2.7 - Complications malignes	32
11- Maladies auto-immunes associées à la MC	33
12 - Chez l'enfant	34
13 - Diagnostic histologique	34
13.1 - Endoscopie	34
13.1.1 - Water immersion technique	35
13.1.2 - Chromoendoscopie à base de colorants	36
13.1.3 - La chromoendoscopie virtuelle	36
13.1.4 - L'endoscopie de grossissement ou de zoom	37
13.2 - Biopsie intestinale et histologie	37
13.2.1 - Système Marsh	38
14 - Diagnostic sérologique	39
14.1 - Faux positifs	40
14.2 - Faux négatifs	40
15 - Typage HLA	40
16 - Régime sans gluten présomptif	41
17 - Protocole de diagnostic	41

17.1 - Les patients à tester	41
17.2 Diagnostic chez les patients déficients en IgA	41
<b>Chapitre II : Gluten</b>	<b>43</b>
1 - Définition	44
2 - Composition	44
3 - Principale source naturelle du gluten	45
4 - Structure de la graine de blé	46
5 - Produits sans gluten	47
6 - Analyses et contrôle des produits sans gluten	50
6.1 - Réglementation	50
6.1.1 - Aliments exempts de gluten	50
6.1.2 - Aliments spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten	50
6.2 - Étiquetage	51
6.3 - Analyse et dosage du gluten	52
<b>Chapitre III : Prise en charge</b>	<b>54</b>
1 - Régime sans gluten	55
2 - Éducation thérapeutique du patient	55
3 - Observance des patients	55
4 - Innovation thérapeutiques	58
4.1 - Stratégies axées sur la physiopathologie de la MC	58
4.1.1 - Inhibition de l'exposition au gluten	58
4.1.1.1 - Thérapie enzymatique ( Endopeptidase )	58
4.1.1.2 - Séquestration du gluten dans la lumière intestinale	59
4.1.1.3 - diminution de la perméabilité intestinale	59
4.1.2 - Inhibition de la transglutaminase tissulaire	59
4.2 - Modulation immunologique	59

4.2.1 - Blocage des molécules HLA DQ2 / DQ8	59
4.2.2 - Antagoniste de l'IL15	60
4.2.3 - Agoniste de l'IL10	60
4.2.4 - Antagoniste du CCR9	60
4.3 - Mécanismes portant sur l'induction de la tolérance	60
4.3.1 - Nexvax 2	60
4.3.2 - Nanoparticules	61
4.3.3 - Necator americanus	61
4.4 - Probiotiques	61
5 - Rôle du pharmacien	62
5.1 - Excipients à base de gluten	62
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	<b>63</b>
<b>Enquête I : Destinée aux patients</b>	<b>64</b>
1 - Objectifs de l'étude	65
2 - Matériel et méthodes	65
3 - Résultats	67
4 - Discussion	84
<b>Enquête II : Destinée aux médecins</b>	<b>88</b>
1 - Objectif principal	89
2 - Matériel et méthodes	89
3 - Analyse des résultats	91
4 - Discussion	104
<b>Conclusion</b>	<b>107</b>
<b>Recommandations</b>	<b>108</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>109</b>

## Liste des abréviations

**AC** : Anticorps.  
**AFDIAG** : Association française des intolérants au gluten.  
**AOECS** : Association Of European Coeliac Societies  
**CCK** : Cholécystokinine.  
**CLE** : Confocal laser endomicroscopy.  
**CPA** : Cellule présentatrice d'antigènes.  
**DGP** : Deamidated Gliadin Peptides.  
**DH** : Dermatite herpétiforme.  
**DMO** : Densité minérale-osseuse.  
**EATL** : Lymphome T associé à une entéropathie.  
**ELISA** : Enzyme-linked immunosorbent assay.  
**EMA** : Endomysial antibody.  
**ESPGHAN** : Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique.  
**GTP** : Guanosine triphosphate.  
**HLA** : Human leukocyte antigen.  
**IBS** : Irritable bowel syndrome.  
**IFN $\gamma$**  : Interféron gamma.  
**IF** : Immuno-fluorescence.  
**IgA** : Immunoglobuline A.  
**IgG** : Immunoglobuline G  
**ILC** : Innate lymphoid cells. ( Cellules lymphoïdes innées )  
**IL 10** : Interleukine 10.  
**IL 15** : Interleukine 15.  
**IPE** : Insuffisance pancréatique exocrine.  
**LIE** : Lymphocytes intra-épithéliaux.  
**LNH** : Lymphome non hodgkinien.  
**LH** : Luteizing hormone.  
**LP** : Lamina propria.  
**MAI** : Maladie auto-immune.  
**NF- $\kappa$ B** : nuclear factor-kappa B.  
**NK** : Natural killer  
**OCT** : Tomographie en cohérence optique.  
**PR** : Polyarthrite rhumatoïde.  
**RCH** : Rectocolite hémorragique.  
**RSG** : Régime sans gluten.  
**SCD** : Specific carbohydrate diet.  
**SGNC** : Sensibilité au gluten non cœliaque.  
**SNFGE** : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.  
**TGF $\beta$**  : transforming growth factor  $\beta$ .  
**TGt** : Transglutaminase tissulaire.  
**ZOT** : Zonula occludens toxine.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la maladie cœliaque en Europe.....	9
Tableau 2 : Différence entre la MC, allergie au blé et la SGNC sur les différents aspects.....	23
Tableau 3 : Maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque.....	33
Tableau 4 : Classification des lésions intestinales par le système Marsh.....	38
Tableau 5 : Liste des aliments classés en aliments autorisés sans restriction, aliments autorisés après contrôle et aliments incompatibles (non autorisés).....	47
Tableau 6 : Ingrédients et additifs entrant dans la composition de produits alimentaires classés en produits autorisés et interdits pour les malades cœliaques.....	49
Tableau 7 : Les facteurs essentiels de composition et de qualité cités dans la norme du Codex Alimentarius.....	50
Tableau 8 : les différentes techniques de dosage du gluten dans les aliments.....	52
Tableau 9 : Les possibles origines de la persistance de la symptomatologie de la MC.....	56
Tableau 10 : Les caractéristiques des endopeptidases.....	58
Tableau 11 : Regroupement des suggestions des patients.....	83
Tableau 12 : Représentation des éléments d'orientation vers le diagnostic.....	95
Tableau 13 : Remarques et suggestions des médecins.....	103

## Liste des figures

Figure 1 : Le tube de biopsie jejunale du Dr Margot Shiner.....	6
Figure 2 : Représentation de l'iceberg cœliaque.....	8
Figure 3 : Évolution de la prévalence de la maladie cœliaque à Tébessa de 2000 à 2014.....	10
Figure 4 : Schéma montrant le passage Trans-cellulaire du complexe SIgA-gliadine.....	11
Figure 5 : Liaison du peptide après sa transformation par la tTG aux molécules HLA DQ2/8.....	12
Figure 6 : Les différents signaux d'activation du LT CD4 par une cellule présentatrice d'antigènes.....	13
Figure 7 : Les différentes étapes de la réponse immunitaire cellulaire et humorale suite à l'ingestion du gluten chez les malades cœliaques.....	14
Figure 8 : La cascade induite par l'IL15 par la voie de signalisation JAK1-STAT3.....	15
Figure 9 : Le mécanisme de l'IL15 dans la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque.....	16
Figure 10 : Les différents mécanismes de la transformation des ILC.....	17
Figure 11 : Les différentes couches de la paroi du tube digestif.....	18
Figure 12 : Les différentes cellules épithéliales intestinales.....	19
Figure 13 : Schéma de la villosité intestinale.....	19
Figure 14 : Schéma représentant des microvillosités au niveau d'une cellule épithéliale de la muqueuse digestive.....	20
Figure 15 : Algorithme proposé pour le choix du fer dans la MC.....	28
Figure 16 : Les différents mécanismes liés à la maladie cœliaque contribuant aux problèmes osseux.....	29
Figure 17 : Lésions cutanées causées par la dermatite herpétiforme.....	30
Figure 18 : Biopsie cutanée.....	31
Figure 19 : Examen par immersion dans l'eau du duodénum montrant des villosités normales.....	35

Figure 20 : Examen d’immersion dans l’eau chez un patient présentant une atrophie partielle des villosités.....	<b>36</b>
Figure 21 : Algorithme de diagnostic de la MC en fonction des différents cas.....	<b>42</b>
Figure 22 : Organisation des glutenines du blé.....	<b>45</b>
Figure 23 : Structure d’un grain de blé.....	<b>46</b>
Figure 24 : Logo épi de blé barré de l’AFDIAG.....	<b>51</b>
Figure 25 : Schéma montrant l’utilisation des bandelettes RIDA®QUICK Gliadin.....	<b>53</b>
Figure 26 : Répartition des patients selon le sexe.....	<b>67</b>
Figure 27 : Répartition des patients selon l’âge.....	<b>68</b>
Figure 28 : Répartition des patients selon les régions du pays.....	<b>69</b>
Figure 29 : Répartition des patients selon le niveau d’instruction.....	<b>70</b>
Figure 30 : Fréquence des maladies chroniques additionnelles à la MC.....	<b>71</b>
Figure 31 : Fréquence des maladies auto-immunes associées.....	<b>72</b>
Figure 32 : Fréquence des différents symptômes.....	<b>73</b>
Figure 33 : Fréquence des intensités.....	<b>74</b>
Figure 34 : Fréquence des tests diagnostics effectués.....	<b>75</b>
Figure 35 : Fréquence de la présence d’antécédent familial.....	<b>76</b>
Figure 36 : Représentation de l’observance du régime sans gluten par les patients.....	<b>77</b>
Figure 37 : Efficacité du régime selon les patients.....	<b>78</b>
Figure 38 : Représentation des difficultés liées au régime rencontrées par les patients...	<b>79</b>
Figure 39 : Répartition des patients selon leur connaissance concernant la présence du gluten dans certains médicaments.....	<b>80</b>
Figure 40 : Représentation de l’aide apporté par le pharmacien d’officine.....	<b>81</b>
Figure 41 : Représentation de l’aide des associations dans la procuration des produits sans gluten.....	<b>82</b>

Figure 42 : Représentation de la présence des patients cœliaques chez les médecins interrogés.....	91
Figure 43 : Représentation des patients prédominants selon les tranches d'âge.....	92
Figure 44 : Fréquence des différentes spécialités des médecins participant à l'enquête.	93
Figure 45 : Fréquence des patients selon le sexe.....	94
Figure 46 : Représentation de la fréquence des différents tests de diagnostic.....	96
Figure 47 : Représentation des différentes maladies associées recherchées.....	97
Figure 48 : Fréquence de l'observance du régime par les patients selon les médecins...	98
Figure 49 : Efficacité du régime selon les patients.....	99
Figure 50 : Influence de la présence du gluten dans certains médicaments dans la prescription des médecins.....	100
Figure 51 : Représentation des différentes complications.....	101
Figure 52 : Fréquence des complications selon les médecins.....	102

## Introduction

La maladie cœliaque (MC), aussi nommée entéropathie au gluten, sprue cœliaque ou sprue non tropicale est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune de l'intestin grêle et pouvant s'accompagner de plusieurs atteintes extra intestinales, induite chez les sujets génétiquement prédisposés par l'ingestion du gluten présent dans la majorité des céréales comme le blé, l'orge et le seigle, ce qui complique le régime suivi par les malades cœliaques[1].

En effet, il existe un lien étroit aux antigènes d'histocompatibilité HLA de classe II : HLA DQ2 et HLA DQ8, leur interaction avec les peptides du gluten va enclencher tout un processus immunologique impliquant l'immunité adaptative avec l'activation des lymphocytes T4 (LT4), la synthèse d'auto anticorps (AC) ainsi que la stimulation de l'immunité innée. Les conséquences directes sont des lésions au niveau de la muqueuse intestinale évoluant progressivement vers une atrophie des villosités intestinales et qui se manifestent cliniquement par une malabsorption avec de lourds retentissements à long terme[1].

La MC était classée parmi les maladies pédiatriques rares, mais grâce au développement des méthodes de diagnostic et la compréhension plus poussée de la clinique et de la physiopathologie, cette constatation a changé en faveur des maladies touchant toutes les catégories d'âges[2].

La maladie cœliaque est estimée entre 0,5% et 1% dans le monde, avec une appréciation de 1% concernant la prévalence groupée en Afrique du Nord selon "Global Prevalence of Celiac Disease", néanmoins, il faut prendre en considération le fait qu'il s'agit d'une pathologie sous diagnostiquée, particulièrement en Algérie et dans les pays en voie de développement, notons aussi que l'Algérie est un pays consommateur de blé, et selon la même source, le chiffre des nouveaux cas ne cesse d'augmenter malgré son sous diagnostic. D'après "Celiac Disease in the Pediatric Population" le taux de mortalité des enfants est estimé à 42000 décès par an en raison des complications de la maladie et aux diarrhées secondaires[2], à cet effet, le diagnostic et l'instauration d'un régime doivent être impératifs, ainsi que l'accompagnement du malade en raison de l'abondance des difficultés liées au régime sans gluten en Algérie ( le faible nombre de produits, coût élevé de ces derniers ) d'où le rôle du pharmacien d'officine à qui il appartient de s'impliquer tant au niveau du

dépistage en recommandant aux personnes à risque une visite médicale, ainsi que le conseil et l'orientation des malades dans leur régime.

Ce mémoire de fin d'études va s'articuler en trois chapitres principaux, le premier chapitre abordera l'essentiel de la maladie cœliaque, suivi du second centré sur le gluten, enfin, le troisième chapitre va concerner la prise en charge de la pathologie sur tous les plans ainsi que ses enjeux.

Le but à atteindre est de réunir le maximum d'informations liées au vécu des patients dans leur quotidien, devant permettre l'analyse et la compréhension des différents paramètres et difficultés qui pèsent sur la vie des patients et montrer l'étendue de cette maladie à tous les âges en soulignant l'hétérogénéité que peut revêtir la clinique de la maladie cœliaque, par ailleurs, porter un éclairage sur la conduite à tenir des médecins dans la prise en charge de la maladie.

La maladie cœliaque a connu des avancées dans plusieurs domaines, quels sont les différents symptômes que cette dernière peut revêtir ? quels sont les difficultés qui pèsent sur le malade coeliaque en Algérie et existe t il des solutions ? Enfin, comment les médecins s'adaptent à l'évolution de la maladie cœliaque ?

# PARTIE THÉORIQUE

# **Chapitre I : Rappel sur la maladie cœliaque**

## 1- Historique

La maladie coeliaque est une pathologie ancienne en lien étroit avec le développement de la civilisation dans le domaine de l'agriculture et l'apparition de différentes variétés végétales ainsi que l'évolution des modes de nutrition ainsi que la naissance des industries alimentaires.

L'origine de son appellation vient de l'ancien grec "Kœliakos" qui signifie "Maladie de l'abdomen", "kœlia" désignant l'abdomen.

À la fin du premier siècle de notre ère, le médecin grec Aretæus ( Arétée ) de Cappadoce a décrit la MC pour la première fois et l'identifia comme une maladie chronique de malabsorption[3].

Vers le 18 eme siècle le Dr Mathew Baillie a publié ses propres observations concernant un ensemble de symptômes chez les adultes, ces derniers souffraient d'une diarrhée chronique, une distension abdominale et un syndrome de malabsorption. Il a suggéré alors sa propre position sur le traitement par le biais de l'alimentation en observant que certains patients ont semblé tirer un avantage considérable en vivant presque uniquement du riz[3].

Viendra Samuel Gee médecin et pédiatre anglais à l'hôpital pour enfants malades « Great Ormond Street » qui a décrit la maladie en utilisant le terme donné par Aretæus. Il a noté que cela se produisait aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La diarrhée était la principale manifestation, avec des selles encombrantes, pâles, mousseuses et malodorantes, il y avait aussi des ballonnements, des gaz, des douleurs abdominales, de la constipation, des vomissements et souvent une perte de poids. Gee a estimé que la guérison devrait être par un régime, que "la quantité de nourriture farineuse doit être faible », et a également observé l'arrêt des symptômes chez un enfant nourri par des moules, alors que la cause exacte de la maladie restait toujours inconnue même si l'alimentation était incriminée[3].

Plusieurs solutions étaient proposées afin de remédier à la maladie tel le régime en glucides spécifiques « Specific Carbohydrate Diet » ( SCD ) proposé par le pédiatre américain Sidney Valentin Haas, avec comme explication, l'incrimination des sucres complexes mal digérés.

Pendant la Seconde guerre mondiale le pédiatre néerlandais Willem Dicke a remarqué une nette amélioration de l'état des malades à cause d'une pénurie de pain, ce qui a affirmé le lien entre la manifestation de la maladie cœliaque et la consommation des céréales ainsi que la mise en cause du gluten[4].

Le mécanisme de la Maladie Cœliaque restait non élucidé, les moyens ne permettant pas alors l'exploration et l'analyse de l'intestin grêle, cette dernière ne se faisait que chez les sujets décédés.

L'année 1956 était marquée par les recherches menées par le Dr Margot Shiner, chercheuse et entérologue, qui a apporté plus de précisions au diagnostic de la maladie et ceci par la conception d'une technique permettant la biopsie de l'intestin grêle, sa technique était publiée dans le « Lancet ». Dr Shiner n'était pas au courant de l'article publié par Royer en 1955 qui décrivait lui aussi un tube de biopsie de l'intestin[5].

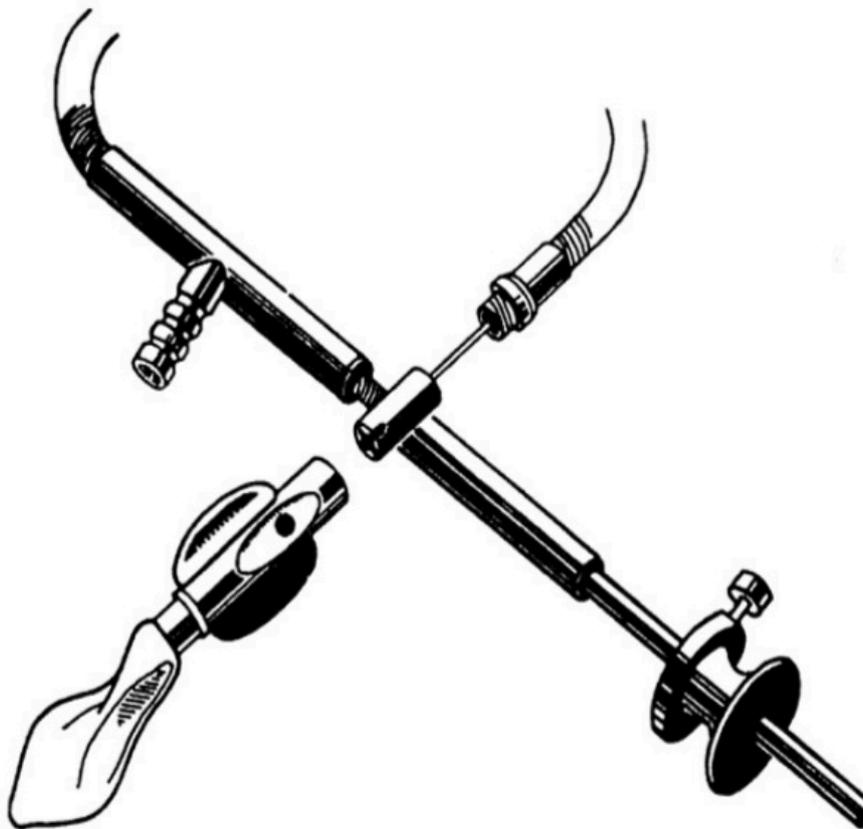


Figure 1 : Le tube de biopsie jéjunale du Dr Margot Shiner[3].

Durant les années 1980 viendra le développement des moyens de diagnostics non invasifs comme la détection des auto-anticorps et de la transglutaminase tissulaire ( TGt )[5].

C'est grâce à toutes ces études et recherches qui demeurent en évolution que la MC a pu être circonscrite et comprise, ce qui a permis de développer les soins adéquats.

## **2- Définitions de la Maladie cœliaque et de la maladie auto-immune**

### **1.1 - Maladie cœliaque**

La maladie cœliaque est une entéropathie chronique auto-immune, induite par l'ingestion du gluten ( formé secondairement par hydratation ) présent dans plusieurs céréales comme le blé, le seigle, l'orge, l'épeautre et l'avoine chez des sujets génétiquement prédisposés ( gènes HLA ) et de tout âge, ce qui déclenche une réaction exagérée du système immunitaire et en conséquence une inflammation chronique des muqueuses intestinales provoquant une atrophie villositaire et une hyperplasie des cryptes intestinales.

La clinique de la MC est très variable et va des symptômes intestinaux qui englobent la malabsorption (carences), diarrhées, ballonnements, aux manifestations extra-intestinales et peut même revêtir un aspect asymptomatique[6].

### **1.2 - La maladie auto-immune**

La maladie auto-immune a pour cause le dérèglement du système immunitaire qui perd sa tolérance vis à vis au soi et attaque les différents antigènes du soi. De nombreux troubles auto-immuns ont été fortement associés à des facteurs de prédisposition génétiques, infectieux et/ou environnementaux[7].

Les MAI peuvent être systémiques ou spécifiques d'organe. Comme exemple de MAI : le diabète sucré insulino-dépendant, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, la thyroïdite et la sclérose en plaques[7].

## **3 - Épidémiologie**

Actuellement, la maladie cœliaque n'est plus considérée comme une maladie pédiatrique rare ni comme une maladie européenne, le développement du domaine médical a permis une meilleure compréhension de la maladie, en effet, cette dernière touche toutes les tranches d'âges, plus de 70% des nouveaux cas sont âgés de plus de 20 ans[8]. Aussi, son expression clinique peut prendre différentes formes, sa prévalence se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses ou avec une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues[9]. En raison de ces nouvelles connaissances ainsi que du développement des protocoles de diagnostics, la MC a connu une nette augmentation de sa prévalence pendant ces deux dernières décennies même si elle reste toujours sous diagnostiquée.

### 3.1 - Prévalence et incidence

#### 3.1.1 Au niveau mondiale

Sa prévalence mondiale est estimée à 1% avec de multiples variations entre pays, mais cela reste difficile à estimer car plus de 70% des cas ne sont pas diagnostiqués. En effet, le rapport entre les cas diagnostiqués et non diagnostiqués varie entre 1:3 et 1:5. Cette prévalence est représentée par un iceberg, la partie émergée de l'iceberg représente le nombre de cas non diagnostiqués alors que la partie visible représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués.

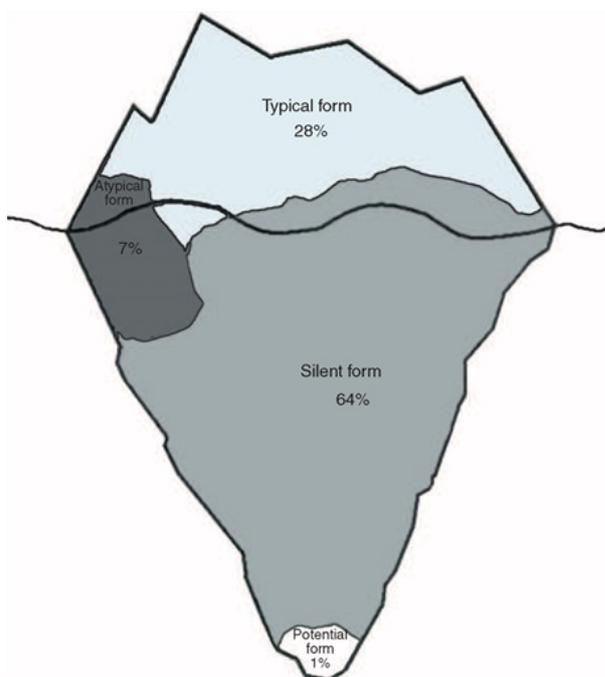


Figure 2 : représentation de l'iceberg cœliaque[10].

Au moyen orient et en Inde, la prévalence est de 1 à 2%, cependant, elle reste rare dans certaines zones comme le Japon et le Sahel.

L'Afrique du Nord, le Moyen Orient et l'Inde présentent une incidence proche de celle de l'Europe et des États Unis, mais reste inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire[2].

Il est important de savoir qu'un nombre de décès allant jusqu'à 42000 enfants par an est dû aux complications de la maladie[2].

### 3.1.2 - En Europe

Tableau 1 : Prévalence de la maladie cœliaque en Europe[8].

Pays	Prévalence	Remarques
République tchèque	1 : 218	
Danemark	6.9 : 100,000	
Estonie	0.34%	
Finlande	2%	
France	1 : 250	
Allemagne	0.9%	
Grèce	0.18% 8.6%	Adultes Enfants avec diabète sucré insulino-dépendant
Hongrie	1 : 166	
Irlande	1 : 300	
Italie	1 : 106	
Lettonie	0.35–0.49%	
Pays-Bas	1 : 198	
Norvège	1 : 262	Niveau bas de consommation de blé, basse fréquence de HLA-DQ2
Pologne	1 : 404	Chez les enfants
Portugal	1 : 134	
Roumanie	3.9%	Patients avec diabète sucré insulino-dépendant
Russie	Donnée manquante	
Espagne	1 : 118	
Suède	1 : 190	
Suisse	1 : 132	
Royaume-Uni	1 : 100	
Ukraine	Donnée manquante	

### 3.1.3 - En Afrique

L'Afrique connaît la prévalence la plus élevée mondialement, et ceci chez une population spécifique du Sahara de l'Ouest avec 5.6%, presque 10 fois plus que dans la plupart des pays européens, cela peut s'expliquer par une fréquence plus élevée de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ainsi qu'une consommation très élevée de gluten dans cette population.

En Afrique du Nord, la prévalence est de 1 à 2. inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire[2].

### 3.1.4 - En Algérie

En Algérie, les études visant à estimer la prévalence de la maladie sont peu nombreuses, toutefois, la prévalence est de 1,09‰ à Oran, 0,25‰ à Jijel, 0,3‰ à Batna, 0,88‰ à Khenchela, 1,4‰ à Guelma et 1,7‰ à Mila. L'Étude Bensmina dans la wilaya d'Alger sur 4868 enfants montre une séroprévalence à 0,53‰ ainsi qu'une prévalence (Biopsie) à 0,51‰[2].

Une étude par analyse rétrospective menée à Tebessa qui consiste à évoluer la prévalence de la maladie entre 2000 et 2014, montre une augmentation significative de 0,12‰ en 2000 à 1,1‰ en 2014 avec une moyenne de 0,66‰ plus ou moins 0,28‰, le sex ratio était égal à 1,53 avec prédominance féminine[11].

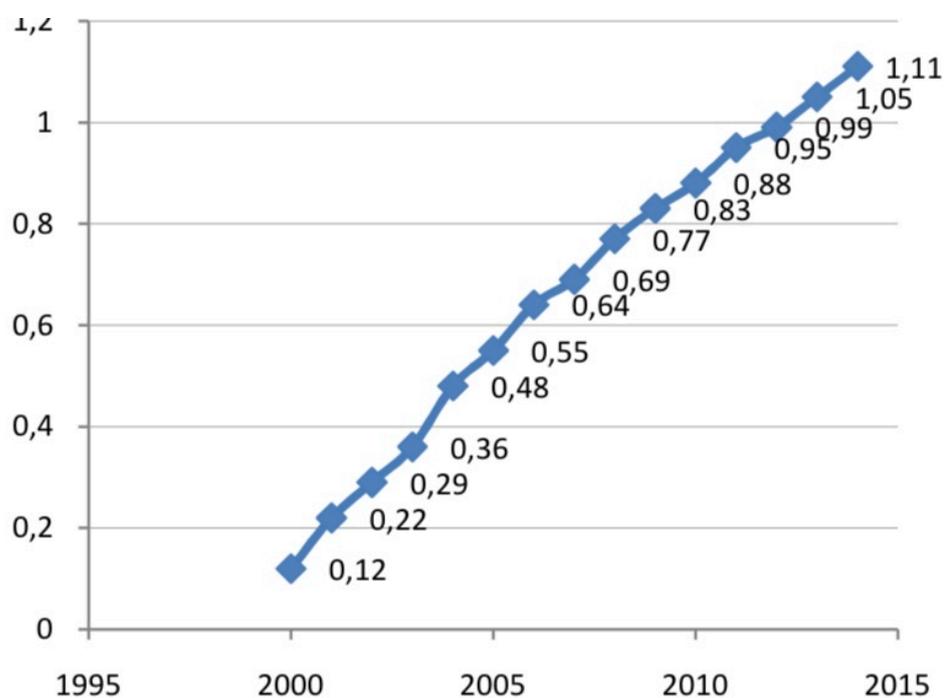


Figure 3 : Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque à Tebessa de 2000 à 2014[11].

## 4 - Physiopathologie

### 4.1 - Digestion du gluten

En raison de la forte teneur en proline et en glutamine des gliadines ( prolamines du blé) composant le gluten, les protéases (endoprotéases) sont incapables de les dégrader complètement, ce qui libère de gros peptides riches en proline et en glutamine : 33-mer immunogénique de  $\alpha$ -gliadin et un 26-mer de  $\gamma$ -gliadin qui peuvent atteindre le tissu sous épithélial[12].

Au contact de la paroi des cellules épithéliales, les peptides incomplètement dégradés se fixent et activent le récepteur des chimiokines CXCR3 identifié comme cible des peptides. Ce récepteur est surexprimé chez les malades cœliaques[13].

Cette liaison induit la libération de la zonuline qui est impliquée dans la régulation de la perméabilité épithéliale en agissant au niveau des jonctions serrées des cellules ce qui entraîne alors le passage para cellulaire des peptides, en effet, après la stimulation des cellules intestinales normales du rat avec la gliadine, la zonuline libérée a induit une polymérisation médiée par la protéine kinase C des filaments d'actine intracellulaires qui sont directement connectés aux protéines du complexe des jonctions serrées, régulant ainsi la perméabilité épithéliale[14].

Un autre mécanisme de passage implique les SIgA ( IgA sécrétoire ), en effet la muqueuse intestinale comporte des plasmocytes sécréteurs d'IgA et d'IgM de spécificité multiple afin de neutraliser les antigènes. Ces dernières sont véhiculées du pôle basale vers le pôle apicale où elles seront sécrétées. Ainsi, les IgA produites par les plasmocytes spécifiques du gluten vont se fixer à ce dernier et former le complexe SIgA-gliadine caractérisé par une certaine affinité au récepteur de la transferrine CD71 qui permet le passage trans cellulaire du complexe[15].

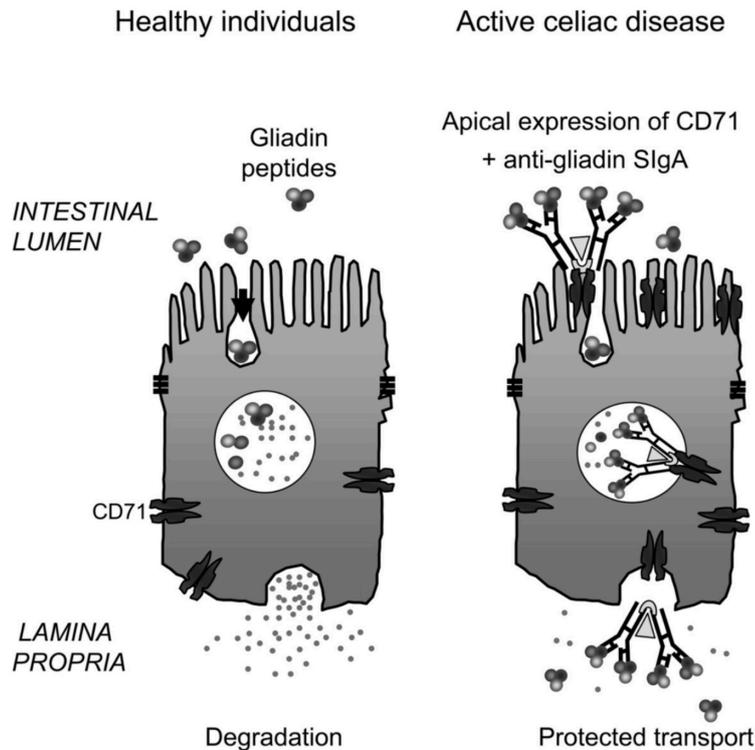


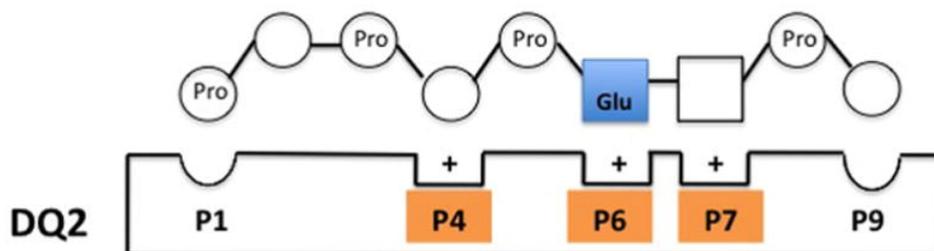
Figure 4 : Schéma montrant le passage trans cellulaire du complexe SIgA-gliadine[15].

## 4.2 - Mécanismes de transformation des peptides du gluten

Suite à leur passage, les peptides vont interagir avec l'enzyme transglutaminase tissulaire ( type 2) tTG. Dans les conditions normales, la tTG est principalement localisée au niveau intracellulaire dont les conditions ( faible calcémie, concentration élevée en GTP) favorisent l'inhibition de son activité enzymatique, mais lors d'un stress cellulaire, l'enzyme est transloquée vers le milieu extra cellulaire où la concentration calcique ainsi que le potentiel réducteur du milieu inflammatoire favorisent son activation[15]. L'enzyme tTG peut se trouver aussi au niveau luminal lors de la lyse des cellules épithéliales.

Cette enzyme en se liant au peptide forme le complexe tTG-peptide et catalyse la déamidation des glutamines neutres en acides glutamiques chargés négativement[16]. L'augmentation des charges négatives dans le peptide favorise leur liaison aux molécules HLA II DQ2 et DQ8 qui vont les présenter aux lymphocytes T CD4 et ainsi enclencher la réaction immunitaire.

Aussi, la transglutaminase tissulaire a la capacité de former avec le peptide le complexe haptène-porteur qui est impliqué dans l'induction de la réponse humorale[15].



### 7.3 - Réponse immunitaire adaptative

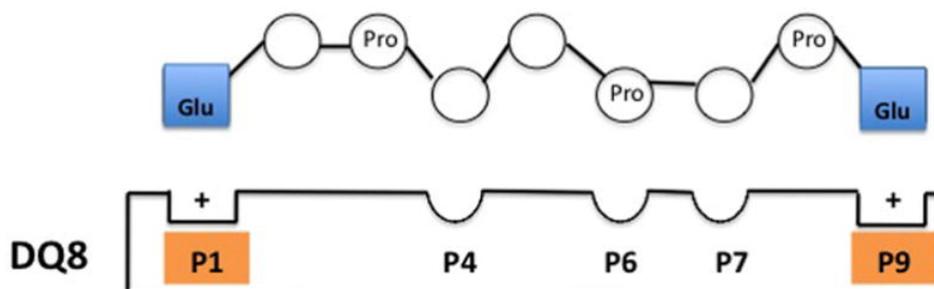


Figure 5 : Liaison du peptide après sa transformation par la tTG au molécules HLA DQ2/8[17].

### 4.3 - Réponse immunitaire adaptative

Au niveau de la lamina propria (LP) ou des plaques de Peyer, les peptides immunogènes fixés aux molécules HLA DQ2/DQ8 sont présentés par le biais des CPA ( cellules présentatrices d'antigènes ) aux LT CD4 encore naïfs, cette interaction va induire plusieurs signaux nécessaires à l'activation des LT4[14].

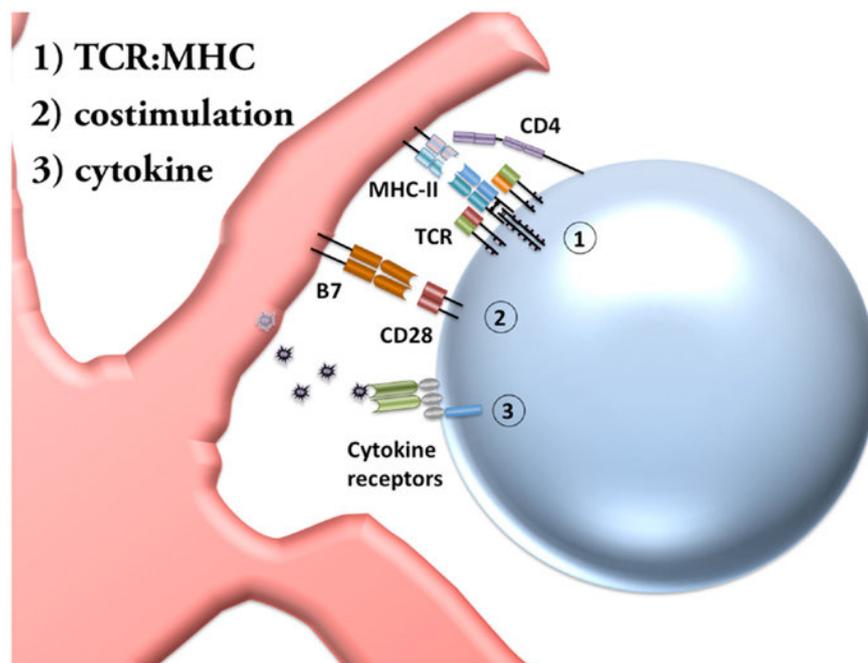


Figure 6 : les différents signaux d'activation du LTCD4 par une cellule présentatrice d'antigènes[18].

Les LTH1 promeuvent l'inflammation en produisant un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires représentées par l'IL21, IL2 et l'IFN $\gamma$ . Ces derniers sont responsables d'une part de la sécrétion des métallo-protéinases matricielles impliquées dans le remodelage tissulaire et d'autre part de l'augmentation de l'expression des molécules HLA DQ par les CPA ainsi que de la prolifération et l'activation des lymphocytes intra épithéliaux intestinales ( LIE )[14, 15].

Il faut préciser que les lésions épithéliales requièrent l'expansion et l'activation des lymphocytes cytotoxiques intra-épithéliaux majoritairement, en effet, les LIE intestinaux sont présents à la partie basale de l'épithélium et ont un rôle dans la réponse immunitaire innée et adaptative, les 2

populations principales sont les LT CD8 avec TCR ( $\alpha\beta$ ) majoritaires et les LT à TCR ( $\gamma\delta$ ) n'exprimant pas les molécules CD4 et CD8 appelés sentinelles[16].

Par l'action des cytokines produites par les LT4 (  $\text{IFN}\gamma$ , IL2 et IL21) et par celle de l'IL15 qu'on verra plus tard, Les LIE s'activent et synthétisent à leur tour l' $\text{IFN}\gamma$ , le granzyme B et régulent l'expression de 2 récepteurs de surface : NKG2D et CD94/NKG2C qui interagissent avec leurs ligand : MICA et HLA E exprimés au niveau des cellules épithéliales exposées au stress inflammatoire et induisent la destruction de l'épithélium[16].

#### 4.4 - Immunité humorale

Le complexe tTG-peptide peut traverser l'épithélium et gagner les plaques de Peyer, ces derniers renferment des LB réactives au tTG qui interagissent avec le complexe et l'endocytent, son antigène est présenté par le biais des molécules HLA II au LT CD4 H2 qui va activer et différencier les LB en plasmocytes producteurs d'Ig Anti-transglutaminase[16].

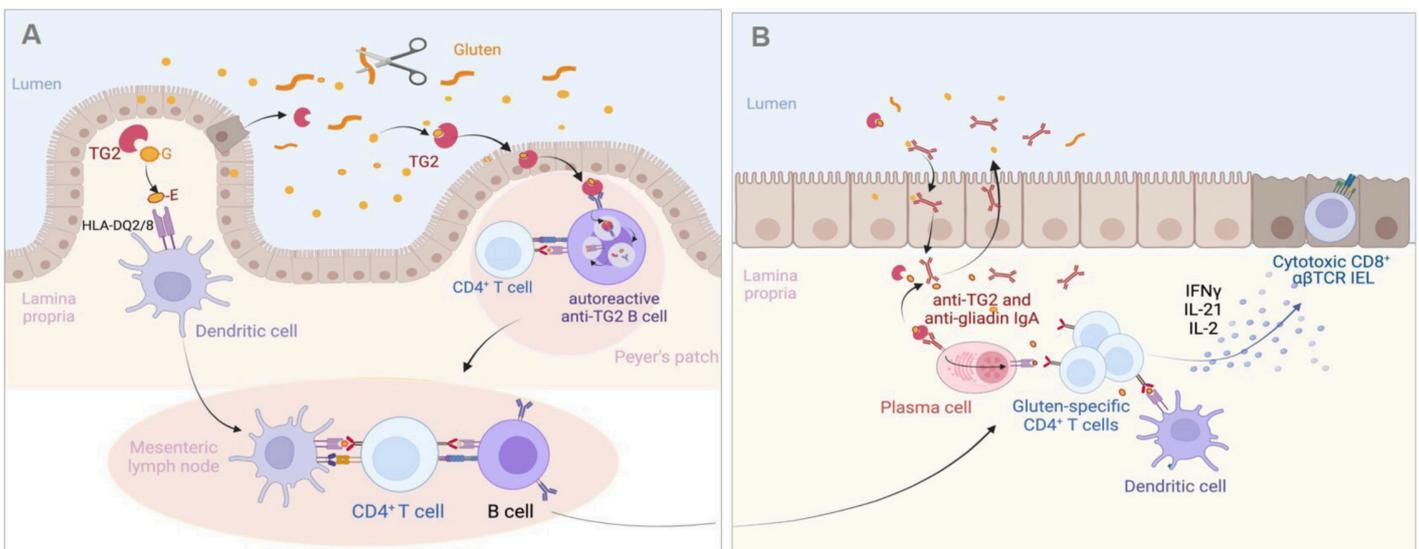


Figure 7 : Les différentes étapes de la réponse immunitaire cellulaire et humorale suite à l'ingestion du gluten chez les malades cœliaques[16].

#### 4.5 - Rôle de l'IL15

L'IL15 est une cytokine produite par l'épithélium intestinal, les cellules dendritiques et les macrophages. Dans la MC active, l'IL15 est surexprimée au niveau de l'épithélium et de la LP et agit aussi bien sur les acteurs de l'immunité innée qu'adaptative, en effet, elle a la capacité d'agir rapidement sur les cellules cibles[14].

La signalisation induite par l'IL15 se fait par le biais d'un récepteur hétérotrimérique formé par la chaîne IL2/15R $\beta$  et la chaîne  $\gamma$  exprimées au niveau de la cellule cible ainsi que par la chaîne IL15R $\alpha$  exprimée par la cellule productrice de l'IL15 et qui forme un complexe avec cette dernière (IL15). Le complexe formé va se fixer sur les chaînes exprimées par la cellule cible (LIE) et active la voie de signalisation JAK1/STAT3 qui induit la prolifération et la survie des LIE, ce qui fait de cette cytokine un acteur important à l'activation des LIE et le maintien de la destruction épithéliale[14].

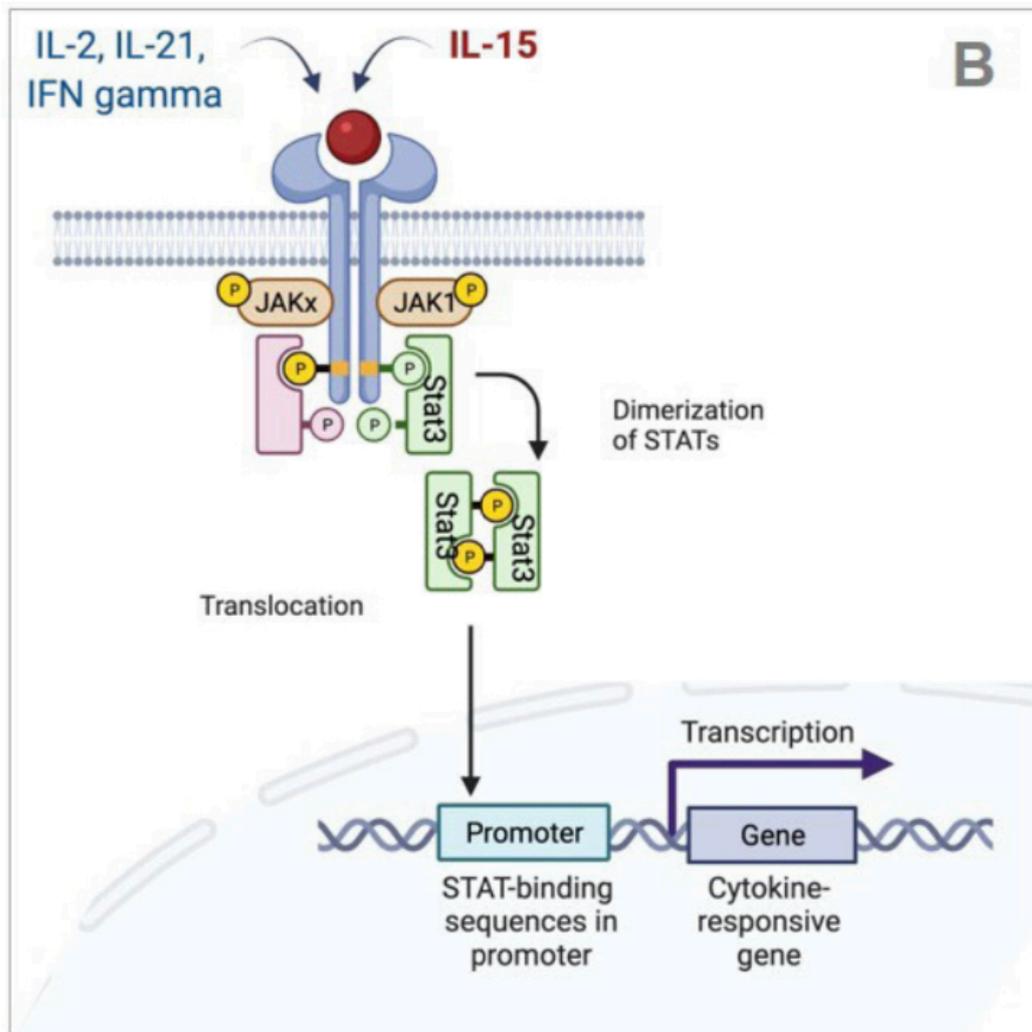


Figure 8 : La cascade induite par l'IL15 par la voie de signalisation JAK1-STAT3[16].

L'IL15 provoque la lyse des cellules épithéliales par l'expression des récepteurs activateurs cytotoxiques NKG2D et CD94/NKGC sur les LIE ainsi que de leurs ligands au niveau épithélial, d'autre part, sa surexpression altère l'activité immunosuppressive du TGF $\beta$  par la voie des MAPK[15].



## 5 - Physiopathologie de la sprue cœliaque réfractaire

La grande majorité des malades cœliaques guérissent en suivant le régime sans gluten, néanmoins il existe des résistances au régime qui définissent la MC réfractaire qui peut se manifester suite à une période d'amélioration sous régime.

2 types de MC réfractaires sont déterminés en fonction des LIE impliqués. Le type I est caractérisé par l'expansion polyclonale des LIE CD8 à TCR $\alpha\beta$  de phénotype normal, ce qui ne permet pas de différencier biologiquement et immunologiquement le type I de la MC, mais des LTCD8 au niveau sanguin ont été observées, cependant ceci n'est pas spécifique[16].

Le type II, plus sévère, représente un grand risque vers le développement des EATL ( Enteropathy Associated T cell Lymphoma ). Les LIE impliquées expriment les molécules CD3, TCR, CD8, NKR, NKG2D, NKP46, le TCR $\gamma$  clonal ainsi que la molécule CD3 $\epsilon$  intracellulaire. Il a été démontré que leur origine serait issue des cellules innées lymphoïdes ( ILC ) dépendante de l'IL15[16]. Aussi, notons l'émergence d'une population d'ILC avec un phénotype mixte, à la fois de LT et de NK[19].

Leur origine maligne a été discutée, en effet, ces LIE peuvent se disséminer au niveau de la lamina propria puis au compartiment sanguin et gagner d'autres organes, aussi, les cellules malignes retrouvées lors de l'EATL expriment le même réarrangement clonal du TCR clonal. D'autre part, des mutations de gain de fonction de la voie de signalisation JAK-STAT3 ainsi que des mutations de perte de fonction du TNFAIP3/A20 qui régule négativement le NF- $\kappa$ B ont été observés[16].

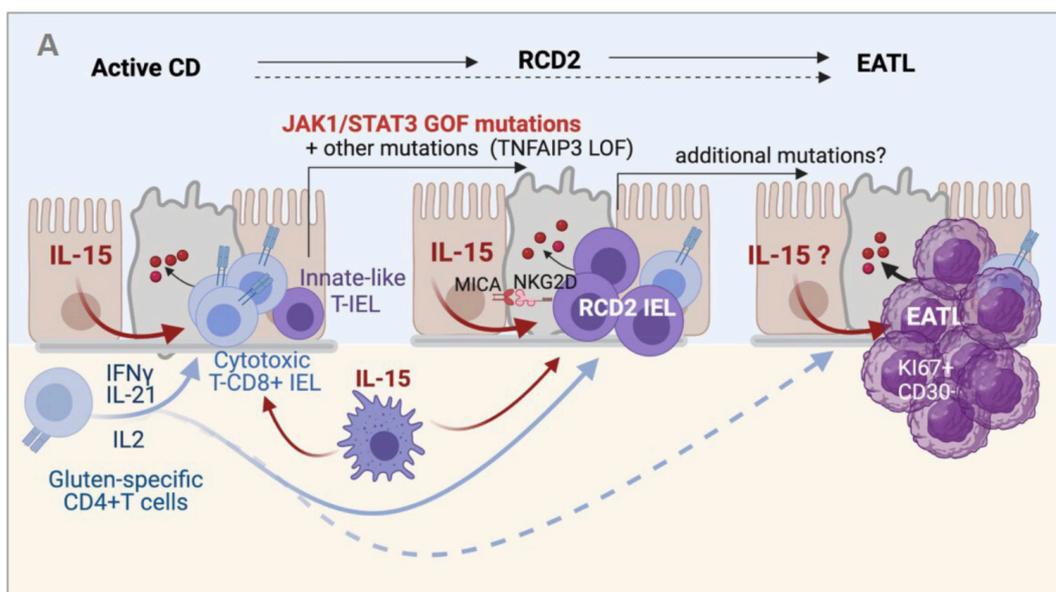


Figure 10 : Les différents mécanismes de la transformation des ILC[16].

## 6 - Rappel histologique et physiologique de l'intestin grêle

L'appareil digestif est constitué du tube digestif qui est une canalisation de 4,5m de long composée de la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin ( cæcum et appendice, colon et rectum ) et l'anus, et des organes accessoires représentées par les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire.

C'est au niveau de l'intestin grêle que se fait la grande partie de la digestion et de l'absorption, ce dernier est un tube pelotonné dans la cavité abdominale qui mesure environ 3 mètres, débute après le pylore, se termine à la valvule de Bauhin et est divisé en 3 segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon[20].

Sur toute sa longueur la paroi du tube digestif se compose de 4 couches avec des particularités régionales, de l'extérieur vers l'intérieur :

La séreuse, la musculuse, la sous muqueuse.

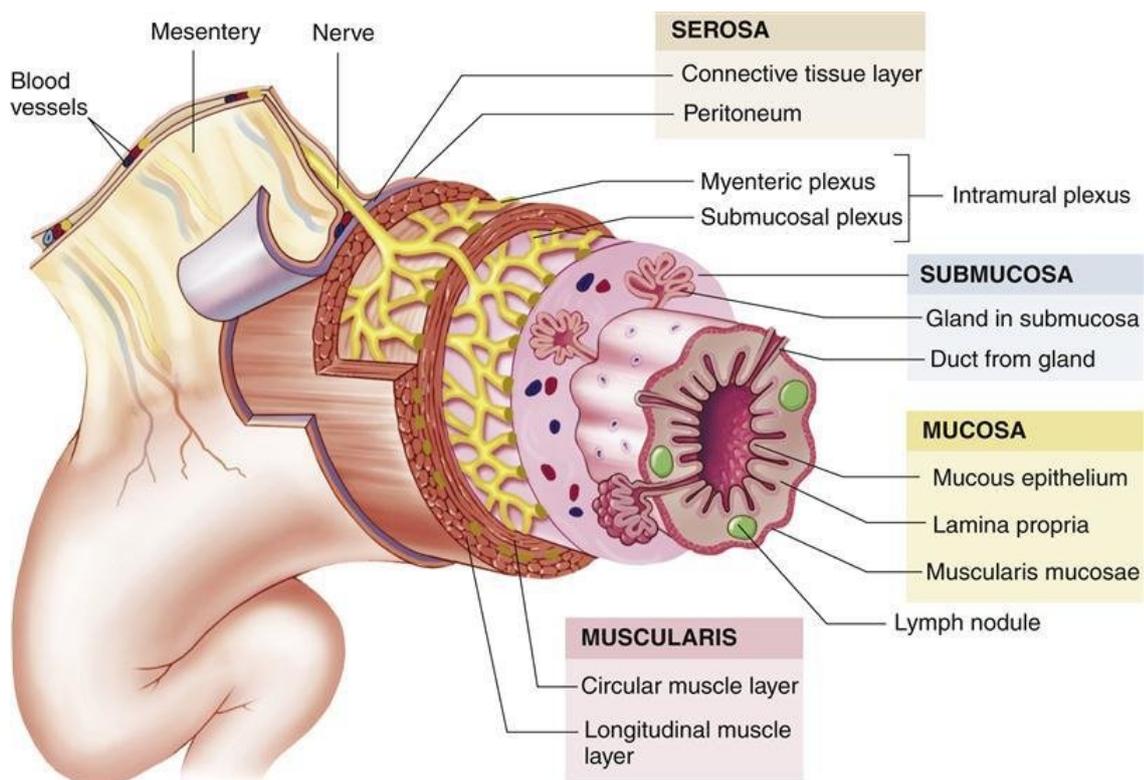


Figure 11 : les différentes couches de la paroi du tube digestif[21].

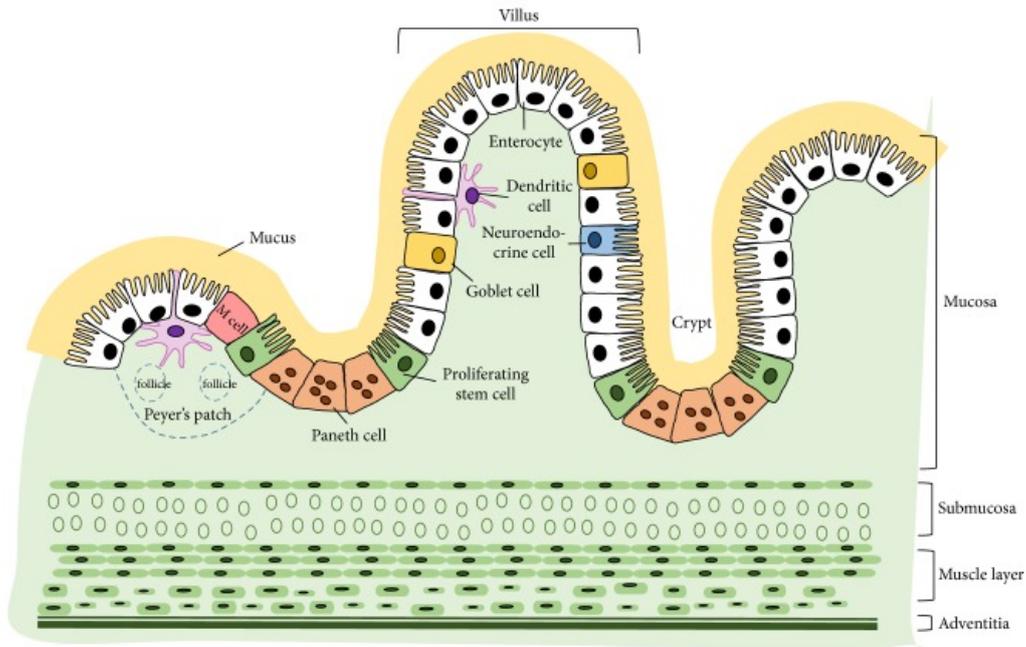


Figure 12 : les différentes Cellules épithéliales intestinales[22].

## 6.1 - Villosités

les villosités sont définies comme des replis de la muqueuse intestinale où chaque villosité est recouverte de cellules épithéliales jointes latéralement par le biais des jonctions serrées et sont hérissées par des microvillosités à leur face luminale[20].

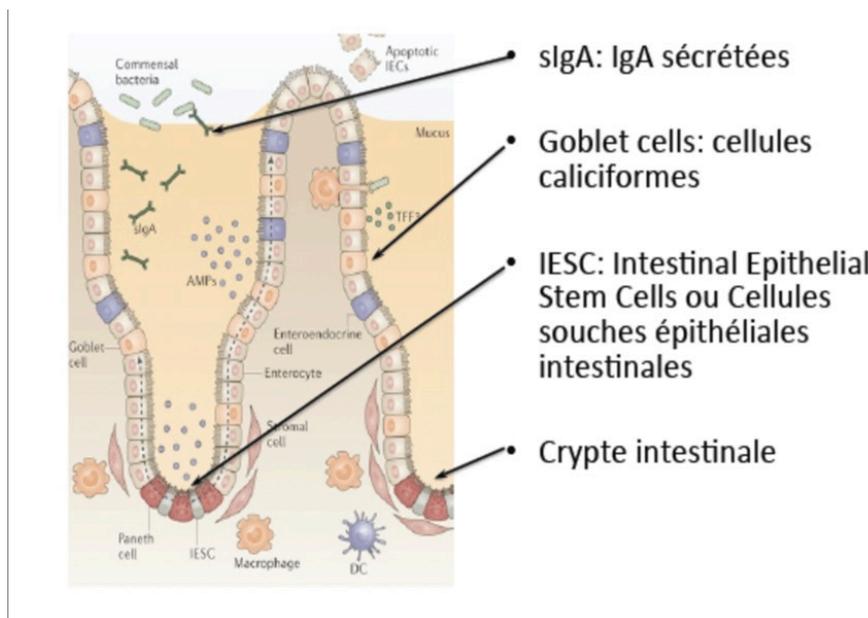


Figure 13 : schéma de la villosité intestinale[23].

## 6.2 - Microvillosités

Les microvillosités sont des allongements d'environ 0,5 à 1 micromètre de longueur et de 1 micromètre de largeur en doigts de gant de la membrane plasmique, ainsi ils augmentent la surface de cette dernière jusqu'à 30 fois. Ces dernières contiennent des transporteurs pour l'absorption des nutriments ainsi que des enzymes qui terminent la digestion[20].

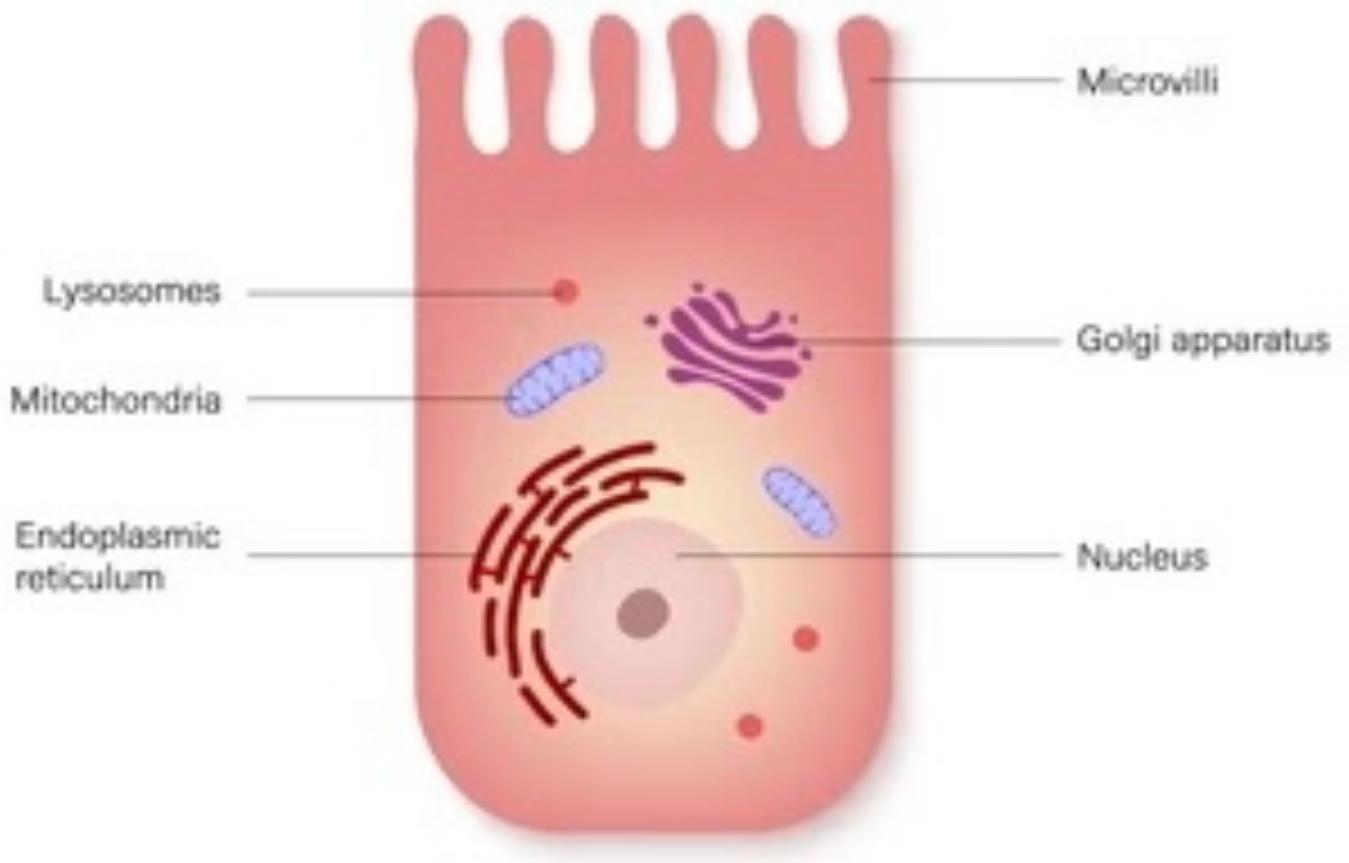


Figure 14 : Schéma représentant des microvillosités au niveau d'une cellule épithéliale de la muqueuse digestive[20].

## **7 - Facteurs favorisant la maladie cœliaque**

### **7.1 - Facteurs environnementaux**

#### **7.1.2 - Quantité et moment d'introduction du gluten, et rôle de l'allaitement**

Le comité de la nutrition de la société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique ( ESPGHAN ) a recommandé l'éviction de l'introduction du gluten avant l'âge de 04 mois et après l'âge de 07 mois, ainsi, le moment idéal serait entre 04 et 06 mois, mais avec l'évolution du domaine scientifique des mises à jour seraient nécessaires[24].

Une étude systématique publiée dans « THE JOURNAL OF PEDIATRICS » qui s'est basée sur des essais contrôlés randomisés et sur des études observationnelles dont l'objectif était d'évaluer le moment et la quantité à l'introduction du gluten ainsi que l'effet de l'allaitement maternel devant le risque de développer la MC. les données ont été synthétisées sous forme de meta-analyses[24].

En comparant l'introduction du gluten au moment recommandé (entre 04 et 06 mois) et celui de plus de 06 mois, une méta-analyse a démontré une augmentation de 25% du risque de MC chez la deuxième population, ce qui peut associer un risque plus élevé suite à l'introduction tardive[24].

Les résultats sur la quantité introduite étaient différents, selon Ivarsson et al, une grande teneur en gluten (16g) au moment de son introduction augmenterait le risque de MC, alors que Norris et al montrent qu'une importante quantité à 07 mois peut être associée à un risque accru.

Concernant l'effet de l'allaitement maternel, les résultats diffèrent aussi, Strodal et al rapportent un risque élevé de MC chez les nourrissons allaités pendant plus de 12 mois par rapport à ceux allaités pendant moins de 06 mois, tandis qu'Ivarsson et al en comparant la durée d'allaitement maternel chez 02 populations, il a été constaté que chez la population allaitée pendant une période plus longue, un risque plus faible a été observé. Les résultats restent difficiles à déterminer et aucune preuve concrète peut assurer ce lien[24].

#### **7.1.3 - Infections intestinales**

L'implication des infections intestinales comme facteur contribuant au développement de la MC semble de plus en plus évident.

D'une part, les virus induisent l'expression d'Ag de surfaces au niveau des entérocytes, ce qui contribue à la destruction de l'épithélium intestinal, d'autre part, les virus peuvent induire l'auto-immunité par mimétisme moléculaire. En outre, l'inflammation causée augmenterait la perméabilité

intestinale et faciliterait cependant l'entrée des peptides immunogènes au niveau de la lamina-propria (LP )

Plusieurs études se sont intéressées aux infections intestinales précédant le diagnostic de la MC et plus particulièrement sur les infections à rotavirus, aussi la vaccination contre le rotavirus pourrait réduire ce risque[25].

## **7.2 - Facteurs génétiques**

### **7.2.1 - Relation entre HLA et maladie cœliaque**

En raison de l'établissement d'une concordance pour la MC de 75 à 86% chez les jumeaux monozygotes ( supérieur à plusieurs autres MAI), 16 à 20% chez les jumeaux dizygotes, ainsi que de 10% entre parents de premier degré, les scientifiques ont pu établir l'importante implication de la composante génétique dans la maladie. Aussi, il a été calculé que l'attribution génétique de la maladie par rapport aux facteurs environnementaux est d'environ 87% ce qui fait de la génétique un acteur fondamental au développement de la MC.

Les allèles HLA DQ2 et HLA DQ8 représentent La plus grande partie du risque génétique, en effet, leur absence a une grande valeur prédictive négative. Il existe aussi des gènes non HLA impliqués.

Le système HLA explique environ 40% de la composante génétique de la MC et cette association a été mise en évidence en 1973 par des techniques sérologiques[26].

Les gènes HLA de classe II qui sont DQ A1 (chaîne  $\alpha$ ) et DQ B1 (chaîne  $\beta$ ) nommés CELIAC I par « HUGO Gene Nomenclature Committee » déterminent le risque génétique lié à la HLA en codant pour les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8, en effet 90% des malades coeliaques expriment la molécule HLA DQ 2.5 (variant du HLA DQ2), ceux restants expriment les molécules HLA DQ2.2 (autre variant HLA DQ2) ou DQ8[25].

Il est important de préciser que 20 à 30% de la population non coeliaque exprime l'hétérodimère HLA DQ2, ce qui indique que sa présence ne signifie pas obligatoirement le développement de la MC[26].

## 8 - Différence entre Maladie Cœliaque, Allergie au blé et Sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC)

Tableau 2 : Différence entre la MC, Allergie au blé et la SGNC sur les différents aspects[27, 28].

Entité	Maladie cœliaque	Allergie au blé	Sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC)
<b>Caractéristiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entéropathie chronique auto-immune</li> <li>- Présence d'auto-anticorps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction immunologique non auto immune vis à vis des protéines du blé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ni une allergie, ni une maladie auto-immune.</li> <li>- Absence de lésions intestinales à type d'atrophie villositaire et des anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium.</li> </ul>
<b>Mécanismes</b>	<p>Auto immun impliquant les molécules HLA DQ2/ DQ8</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgE médiée aigue</li> <li>- IgE mediée induite par l'effort</li> <li>- Non IgE médiée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-N'est pas connu et controversé.</li> <li>- Le rôle du gluten reste à démontrer, d'autres protéines du blé pourraient être la cause des symptômes.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Digestifs et extra-digestifs</li> <li>- Malabsorption</li> <li>- Complications métaboliques et malignes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IgE médiée: urticaires, rhinoconjonctivite, bronchospasme</li> <li>- Non IgE médiée : symptômes digestifs chroniques et d'apparition non immédiate qui évoquent fortement la MC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Digestifs et extra digestifs semblables à ceux observés lors de la MC et du syndrome de l'intestin irritable.</li> </ul>

## **9 - Formes cliniques**

La maladie cœliaque est très hétérogène, du moins en partie en fonction de l'âge du patient, de la durée et de l'étendue de la maladie, et de la présence de comorbidités extra-intestinales[29]. En 2011, la classification d'Oslo de la MC a identifié les présentations cliniques suivantes : classique, non classique, subclinique, potentielle et réfractaire[30].

### **9.1.1 - La forme classique**

La présentation classique de la MC regroupant la diarrhée, les douleurs abdominales et la malnutrition sévère est devenue rare, et de nombreux patients manifestent des symptômes non digestifs, notamment l'anémie, l'ostéoporose ou l'arthralgie[31, 32], ce qui implique d'utiliser le mot « classique » au lieu du mot « typique », aussi, tout cas de malabsorption est défini comme une maladie classique[33]. Cette dernière est décrite comme étant l'extrémité de l'iceberg de la maladie coeliaque[34].

### **9.1.2 - La forme non classique**

Les formes non classiques peuvent être classées en :

#### **9.2.1 - Forme atypique**

Définie par l'absence ou la rareté des symptômes gastro-intestinaux et la présence de symptômes atypiques extra-intestinaux tels que l'anémie due à une carence en fer, l'ostéoporose ou l'ostéopénie, l'infertilité ou une faible stature. La forme atypique est généralement observée chez les enfants plus âgés et les adultes[14].

#### **9.2.2 - Forme silencieuse**

En raison du caractère asymptomatique, le diagnostic est occasionnel et se fait par sérologie ou histologie car en effet on retrouve des modifications histologiques dans cette forme[14].

### **9.2.3 - Forme latente ou potentielle**

Malgré la positivité de la sérologie ainsi que du génotypage HLA DQ2 et DQ8, la biopsie intestinale est normale ou seulement légèrement altérée. Ils peuvent manifester des symptômes intestinaux[14]. Ce groupe de patients présente un risque de développer une MC plus tard[35].

### **9.3 - Forme réfractaire**

Cette forme ne répond pas au régime sans gluten malgré une stricte adhérence au régime pendant 6 à 12 mois, ce qui se traduit par des symptômes persistants ou récurrents et une atrophie villositaire persistante. La diarrhée persistante, les douleurs abdominales et la perte de poids sont les symptômes les plus courants de la MC réfractaire, ainsi que les déficits en vitamines, l'anémie, la fatigue. Aussi, les événements thromboemboliques et les troubles auto-immuns coexistants sont fréquents[36]. Il existe la MC réfractaire de type 1 bénigne caractérisée par des LIE poly-clonaux et la MC réfractaire de type 2 caractérisée par des LIE monoclonaux anormaux et présente un plus grand risque de développer l'EATL[37].

## **10 - Symptômes**

### **10.1 - Signes digestifs**

#### **10.1.1 - Signes digestifs classiques**

La diarrhée est l'émission quotidienne fréquente et abondante de selles liquides ou pâteuses (> 300g/j) plus de 3 fois par jour. Dans la maladie coeliaque c'est la diarrhée chronique qui nous intéresse, cette dernière dure plus d'un mois, et peut évoquer également d'autres pathologies dont les maladies inflammatoires du tube digestif (rectocolite hémorragique (RCH), maladie de Crohn) et maladies endocriniennes. Dans la MC, la diarrhée chronique est causée par un mécanisme de malabsorption avec selles grasses. Non traitée, des complications comme la carence nutritionnelle et le retard staturo-pondéral chez l'enfant aggravent l'état clinique[38].

Les symptômes digestifs se caractérisent aussi par la perte d'appétit, distention abdominale, retard de croissance chez l'enfant, ballonnement, constipation, nausées, vomissements et perte de poids[30]. Il est important de préciser que les symptômes de MC comme le météorisme

paroxystique, flatulences, douleurs abdominales est ce qu'on appelle IBS-like, peuvent en imposer pour un syndrome de l'intestin irritable[30].

### **10.1.2 - Le syndrome de malabsorption**

La malabsorption dû à l'atrophie villositaire provoque des carences protéiques, vitaminiques et d'électrolytes aux conséquences extra digestives qu'on verra plus tard.

### **10.1.3 - Reflux gastro oesophagien**

Le lien entre la MC et les lésions muqueuses de l'œsophage a été décrite mais avec des résultats inconstants.

L'hypothèse de la physiopathologie implique 3 mécanismes : le retard de la vidange gastrique en raison de la malabsorption, le désordre des hormones gastro-intestinales régulant la fonction de différents segments du tube digestif et enfin l'hypothèse que l'inflammation causée par le gluten peut diminuer la perméabilité au niveau de la muqueuse de l'œsophage augmentant ainsi le risque de reflux[39].

### **10.1.4 - Intolérance au lactose**

les microvillosités au niveau apical des entérocytes, contiennent la lactase, enzyme responsable de la dégradation du lactose en glucose et galactose, cependant, dans la MC non traitée, les villosités sont atrophiées, ce qui cause une déficience partielle en lactase et comme conséquence une malabsorption de lactose puis secondairement une intolérance au lactose[40].

### **10.1.5 - Insuffisance pancréatique exocrine**

L'insuffisance pancréatique exocrine ( IPE ) a été rapportée chez les malades cœliaques avec des fréquences variables en fonction du test réalisé[41, 42].

L'IPE survient chez les cœliaques en raison de 4 à 80% mais se résout généralement grâce au suivi du régime sans gluten[43]. Le mécanisme peut être expliqué d'une part par la perturbation de la libération des hormones entériques (CCK, sécrétine) par la muqueuse intestinale atrophiée et d'autre part la carence en acides aminés dû à la MC qui peut diminuer la synthèse des enzymes pancréatiques[42].

### **10.1.6 - Lésions buccales**

Les lésions buccales ainsi que l'érythème, l'atrophie et la douleur, la sensation de brûlure de la langue ont été associées à la MC et peuvent être résolues avec un régime sans gluten[44].

### **10.1.7 - La carence en d'autres minéraux**

La carence en magnésium, cuivre et le zinc est observée. Bien que la carence en magnésium chez l'homme soit très inhabituelle, elle a été observée chez des personnes ayant un régime alimentaire très restreint ou atteints de maladie cœliaque[44].

## **10.2 - Manifestations extra intestinales**

### **10.2.1 Anémies**

Les signes cliniques d'une anémie sont variables et sont fonction de la profondeur de l'anémie ainsi que de sa rapidité d'installation, de l'activité physique, de l'âge et des performances de l'organisme. L'aspect clinique commun le plus évocateur contient : pâleur cutanée-muqueuse, tachycardie à l'effort, polypnée, asthénie, œdèmes des membres inférieurs, céphalées et vertiges en cas d'anémie sévère[38].

#### **10.2.1.1 - Anémie microcytaire ferriprive**

Certains symptômes sont plus spécifiques de l'anémie ferriprive comme les commissures labiales, altération des ongles, cheveux secs et cassants, dysphagie, gastrite atrophique [38].

L'anémie ferriprive est le symptôme extra-intestinal le plus courant de la MC, avec un pourcentage significatif de patients testés positifs. L'inverse est également vrai, c'est-à-dire qu'une fraction importante des personnes ayant une carence en fer ont également une maladie cœliaque[45].

### 10.2.1.2 - Anémie par carence en folates et / ou en cobalamines

Plusieurs études menées chez des patients adultes atteints de la MC ont montré un risque accru de carence en folate qui peut atteindre jusqu'à 20 à 30% des patients nouvellement diagnostiqués. En ce qui concerne la vitamine B12, Des études récentes ont suggéré que 8 à 41% des sujets atteints de MC et non traités étaient déficients en vitamine B12. Une carence sévère en acide folique peut entraîner une diminution des leucocytes et des plaquettes et même se manifester par une pancytopenie sévère[46].

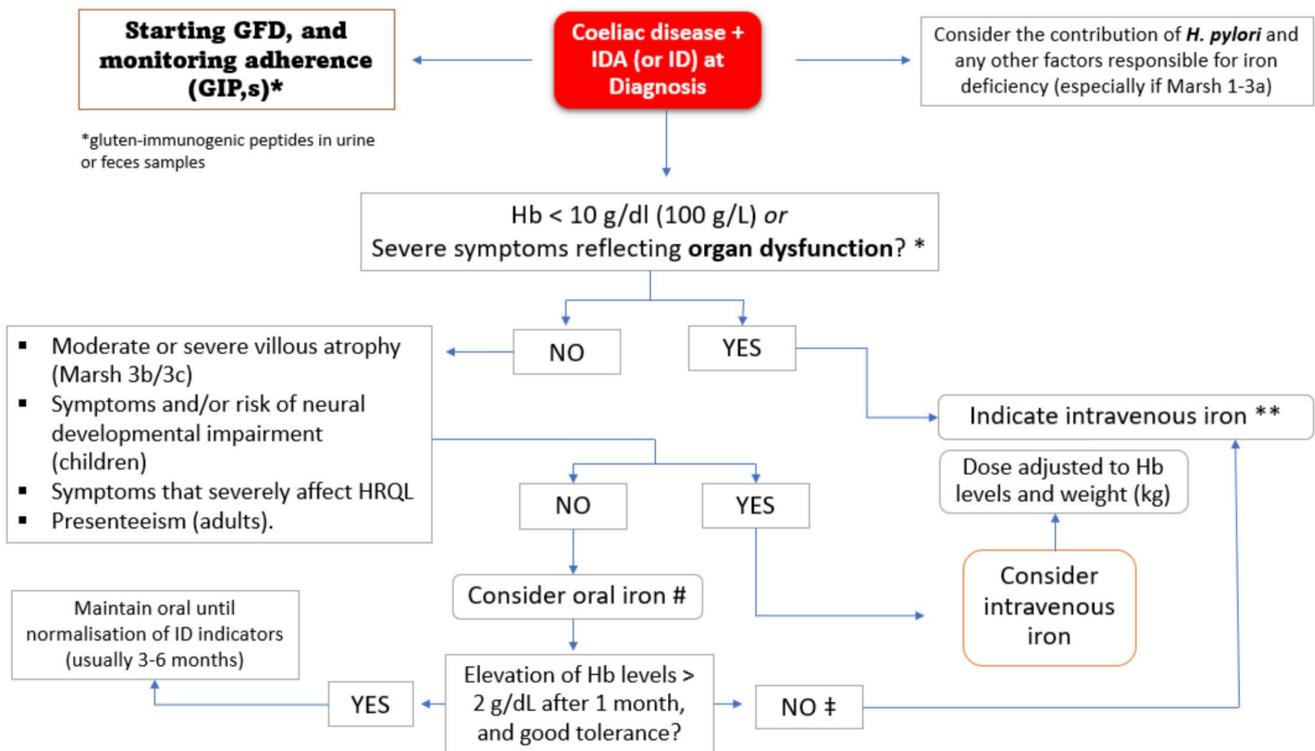


Figure 15 : Algorithme proposé pour le choix du fer dans la MC[47].

### 10.2.2 - Hyposplénisme

Retrouvé chez 30% des patients cœliaques et est l'une des premières manifestations de la MC. Son mécanisme exact de développement n'est pas connu. En raison de l'hyposplénisme, il y a une susceptibilité accrue à l'infection et en particulier aux bactéries encapsulées[48].

### 10.2.3 - Ostéoporose

L'ostéoporose pourrait être la seule manifestation de la MC non diagnostiquée et sans symptômes gastro-intestinaux[49].

Il existe plusieurs mécanismes qui peuvent expliquer la diminution de la densité minérale-osseuse (DMO) et la survenue de l'ostéoporose chez les cœliaques comme l'hypocalcémie causée par la malabsorption, la sécrétion de la parathormone (PTH) qui est une hormone hypercalcémiante, cette dernière favorise la résorption osseuse afin d'augmenter la calcémie et la diminution du taux de la vitamine D[49].

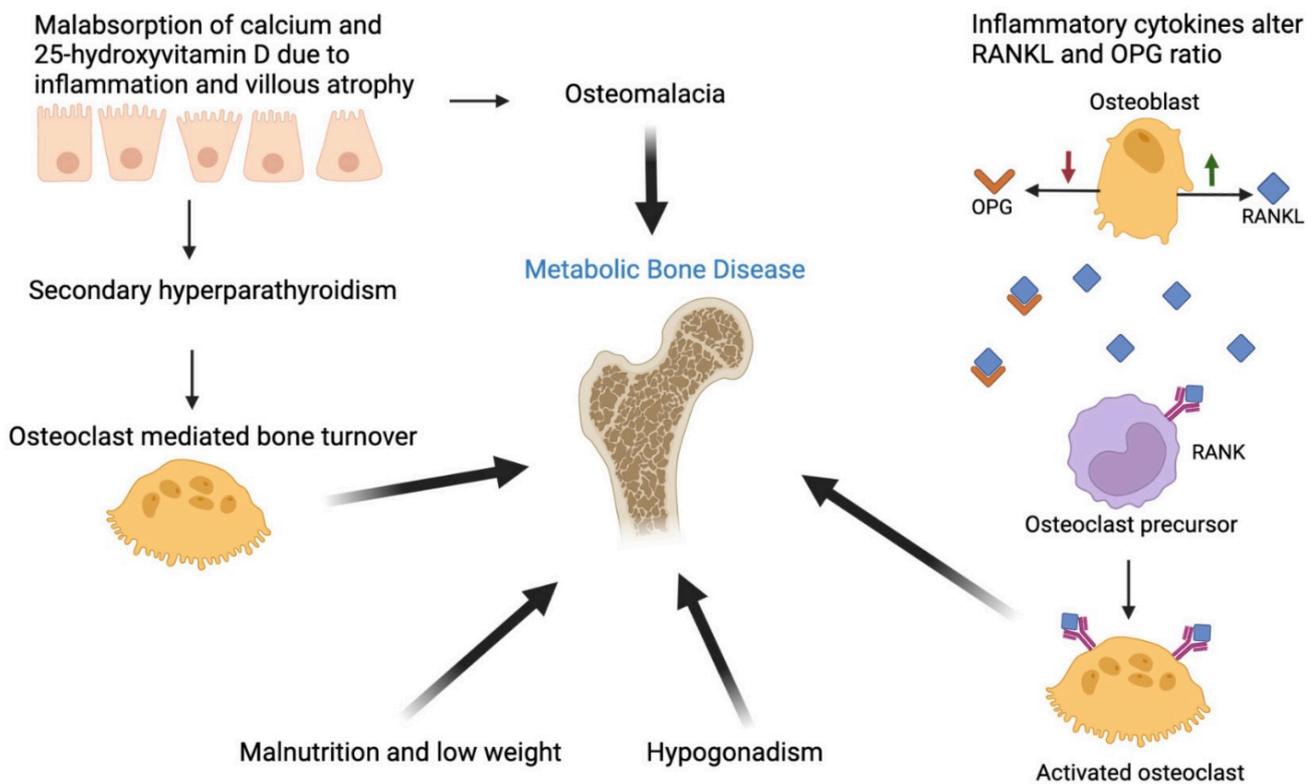


Figure 16 : Les différents mécanismes liés à la maladie coeliaque contribuant aux problèmes osseux[50].

## 10.2.4 - Manifestations cutanées

### 10.2.4.1 - Dermatite herpétiforme

La dermatite hérpétiforme ( DH ), considérée comme la manifestation cutanée spécifique de la MC est une maladie inflammatoire de la peau[51]. La DH touche principalement les adultes, en effet l'âge moyen est de 50 ans et est plus fréquente chez le sexe masculin, et contrairement à la prévalence de la MC qui augmente, celle de la DH diminue et ceci peut être expliqué par l'amélioration des diagnostics[52].

Des signes digestifs patents de la maladie coeliaque sont présents dans 15% des cas, les autres expriment une forme infraclinique silencieuse ou latente[53].

Le tableau clinique présente une éruption cutanée prurigineuse polymorphe et symétrique composée de petites cloques, papules et d'érythème. En raison du grattage, des croûtes et une hyperpigmentation post-inflammatoire peuvent dominer le tableau clinique. La localisation de l'éruption cutanée est typique, les sites les plus touchés sont les coudes, les genoux, les fesses et la région sacrée, cependant, d'autres sites peuvent être touchés tel que le cuir chevelu, le visage et le haut du dos[51].

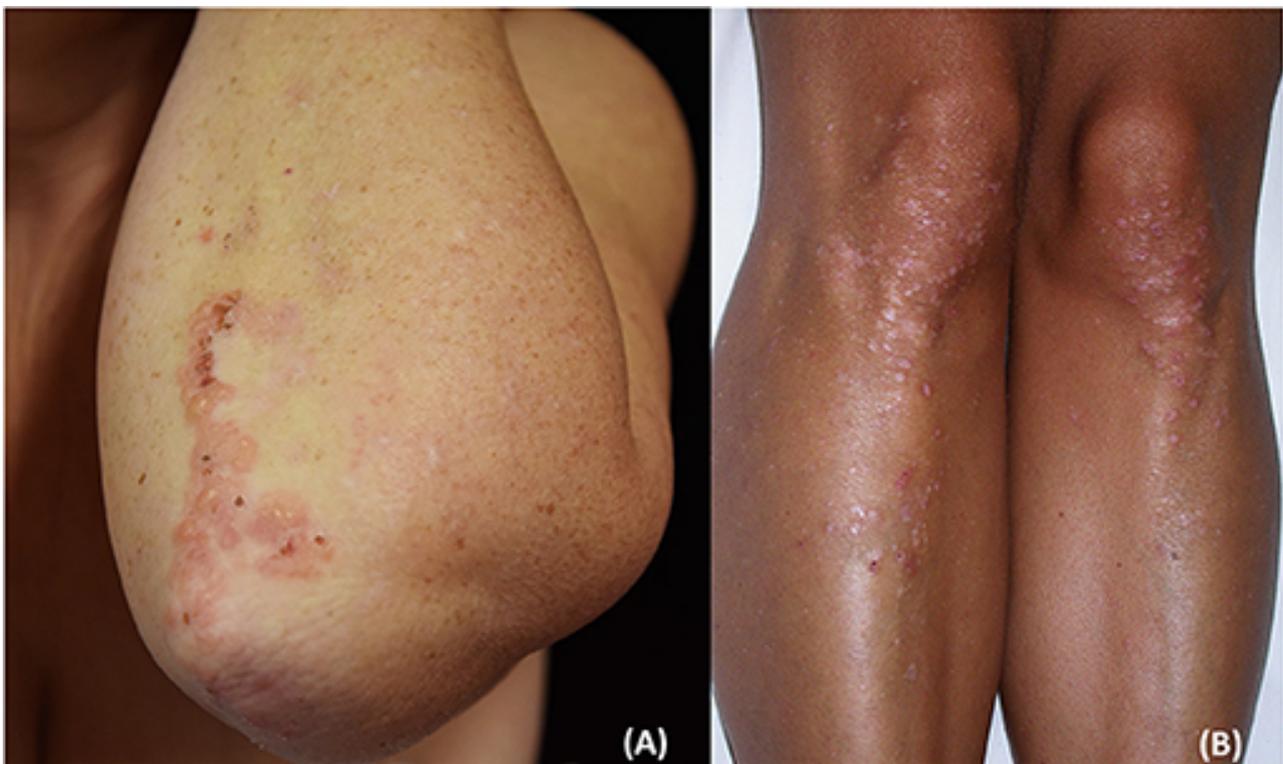


Figure 17 [51] : L'image (A) montre des papules et des vésicules regroupées ainsi que des croûtes aux coudes et au membres inférieures dans l'image (B).

L'image (B) montre également une hypo-pigmentation post inflammatoire.

Il est important de citer qu'à l'instar de la MC, la DH est déclenchée par l'ingestion du gluten, aussi, pratiquement tous les patients atteints de DH expriment les molécules HLA II DQ2/DQ8[52]. L'élastase produite par l'infiltrat des neutrophiles dans le derme papillaire est à l'origine des lésions vésico-bulleuses[54].

L'examen direct par immuno-fluorescence ( IF ) est généralement suffisant et permet de détecter les dépôts d'IgA au niveau du derme papillaire, la biopsie cutanée est prélevée sur une zone saine de la peau, si l'IF revient négative d'autres tests peuvent être réalisés. L'examen histo-pathologique des lésions permet d'identifier des micro-abcès neutrophiles[54].

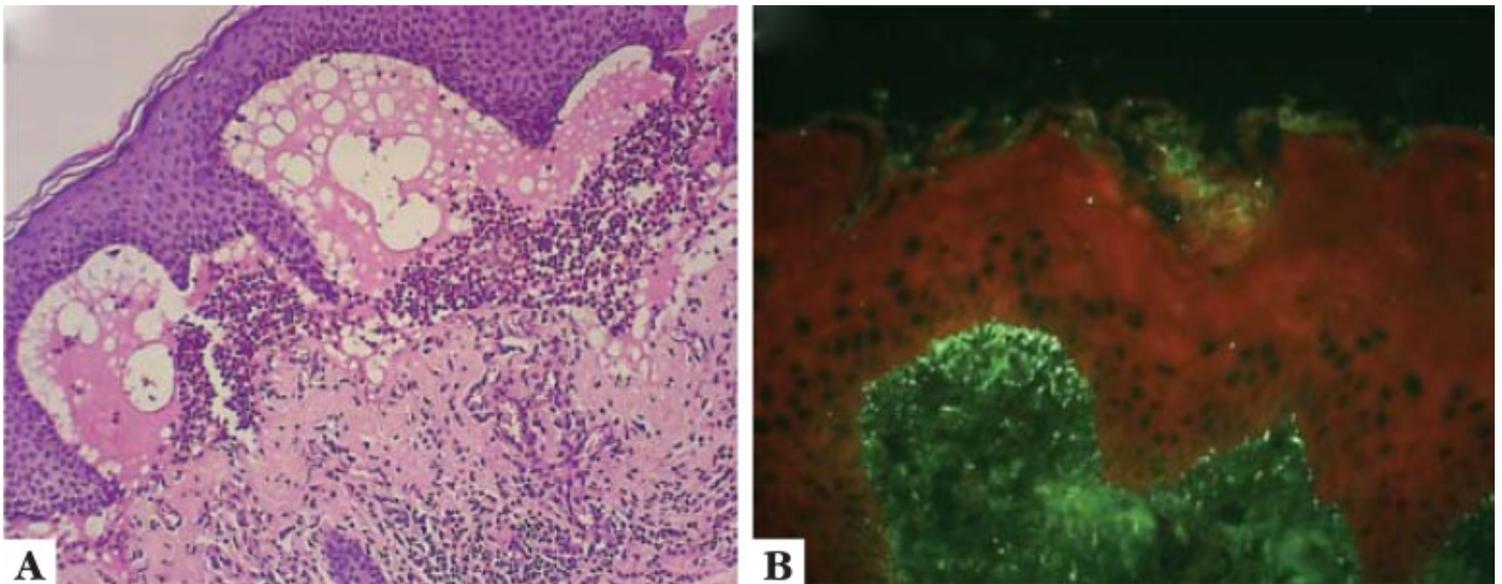


Figure 18 [59] : A : biopsie cutanée

B : Examen direct par immuno-fluorescence

### 10.2.5 - Manifestations neurologiques

Les manifestations extra-intestinales de la MC comprennent aussi les symptômes neurologiques tel que l'ataxie cérébelleuse, la neuropathie périphérique, l'épilepsie, migraine, troubles cognitifs et la dépression[55]. Leurs manifestation peut se produire à tout moment au cours de la maladie et peut même être la seule, et d'après Mearns et al., dans la MC diagnostiquée, 39% des patients souffrent de neuropathie au gluten[56]. Les symptômes neurologiques seraient rares chez les enfants[55]. Les cœliaques atteints d'ataxie cérébelleuse qui est la plus fréquente des manifestations neurologiques, présentent souvent des difficultés à contrôler les bras et les jambes, une instabilité de la marche, une mauvaise coordination, une perte de la motricité fine telle que l'écriture, des problèmes de parole et des problèmes visuels. L'ataxie du gluten a généralement une apparition insidieuse avec un âge moyen au début de 53 ans. Le traitement repose essentiellement sur le régime sans gluten[56].

### **10.2.6 - Troubles reproductifs**

Il est maintenant bien reconnu que la MC peut avoir des implications sur la santé génésique des femmes. La durée de vie fertile est plus courte chez les femmes atteintes de MC non traitée, en raison d'un âge plus avancé de ménarche et d'un âge plus jeune de la ménopause, et d'une prévalence accrue de l'aménorrhée secondaire, ont été démontrées à travers plusieurs études (Ferguson et al., 1982 ; Sher et Mayberry).

Il est intéressant de noter que la diminution de la période de reproduction semble être directement liée à l'activité de la MC, car des études cas-témoins ont montré que les femmes coeliaques sous un régime sans gluten à long terme montrent une durée de vie fertile analogue aux femmes en bonne santé. Dans une étude, Ciacci et al. ont démontré que la durée de l'allaitement était 2,5 fois plus courte chez les mères coeliaques non traitées que chez les femmes non atteintes[57].

La carence en certaines vitamines affecte la santé génésique de différentes manières. La carence en zinc peut altérer la synthèse et la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) qui conduit à l'aménorrhée secondaire, à l'avortement spontané et à la prééclampsie. Une carence en sélénium peut affecter la synthèse et la sécrétion de LH et de FSH[58].

### **10.2.7 - Complications malignes**

Des associations particulières avec les lymphomes, y compris le lymphome à lymphocytes T associé à l'entéropathie (EATL) et le carcinome de l'intestin grêle, ainsi que des corrélations avec d'autres cancers ont été étudiées de manière approfondie.

La MC peut être compliquée par des affections préneoplasiques telles que la MC réfractaire de type 1 et de type 2, la jejunyléite ulcéreuse, ainsi que par plusieurs types de tumeurs malignes. Parmi eux, les lymphomes non hodgkiniens (LNH), y compris le lymphome à lymphocytes T caractéristique associé à l'entéropathie (EATL) et le carcinome de l'intestin grêle qui ont été associés à la MC, cependant le lymphome hodgkinien a également été signalé. Le site le plus courant d'atteinte du lymphome non hodgkinien est l'estomac, présent dans 68 à 75%, suivi de l'intestin grêle plutôt que de la jonction iléocœcale. Le lymphome à lymphocytes T associé à l'entéropathie (EATL) impliquant principalement l'intestin grêle, est la malignité la plus courante observée dans la maladie coeliaque[44].

Le risque d'autres tumeurs malignes du tube digestif est couramment observé chez les patients atteints de MC, y compris les carcinomes oropharyngés, les carcinomes colorectaux, les carcinomes de l'intestin grêle et les carcinomes hépatocellulaires. Contrairement aux carcinomes gastro-intestinaux, les tumeurs malignes non gastro-intestinales comme les carcinomes du sein, ne sont pas couramment observées chez les patients atteints de MC. Le respect strict du régime est primordial pour réduire le risque de développer des complications de la MC. Holmes et al. ont montré que pour les patients adhérant au régime pendant 5 ans ou plus, le risque de développer un cancer pour tous les sites est comparable à celui de la population générale[44].

## 11- Maladies auto-immunes associées à la MC

Tableau 3 : Maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque[59].

<b>Hépatiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirrhose biliaire primitive</li> <li>- Hépatite auto-immune</li> <li>- Hépatite sclérosante primitive</li> </ul>
<b>Endocrines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète type I</li> <li>- Maladie thyroïdienne auto-immune</li> <li>- Maladie d'Addison</li> </ul>
<b>Cutanées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermate herpétiforme</li> <li>- Alopecie areata</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- Dermatomyosite</li> </ul>
<b>Neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxie au gluten</li> <li>- Neuropathies périphériques</li> </ul>
<b>Rhumatologique et du tissu conjonctif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyarthrite rhumatoïde ( PR )</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde juvénile</li> <li>- Syndrome de Sjögren</li> </ul>
<b>Cardiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Péricardite auto-immune</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis</li> <li>- Sarcoidose</li> <li>- Pancréatite</li> </ul>

## 12 - Chez l'enfant

Typiquement, les symptômes s'observent après l'introduction du gluten entre six et vingt-quatre mois de vie. Les symptômes prédominants chez les nourrissons et les petits enfants sont le retard de croissance, la diarrhée chronique, la distension abdominale, la diminution de la masse musculaire, l'hypotonie et l'irritabilité[35], néanmoins, les formes atypiques avec des symptômes extra-intestinaux sont en augmentation, en effet, ces derniers sont observés chez 60% de la population cœliaque pédiatrique et la « petite taille » représente la clinique la plus observée. Aussi, l'augmentation isolée du taux sérique d'aminotransférase de cause inflammatoire hépatique légère et non progressive est une présentation courante chez les enfants[14], mais avec le régime sans gluten les enfants retrouvent rapidement une taille normale. Il faut noter aussi que l'hypogonadisme chez les filles ainsi que le retard de la puberté chez les garçons en raison de la résistance aux androgènes sont une découverte courante chez les patients cœliaques pédiatriques non diagnostiqués ou non traités[60].

## 13 - Diagnostic histologique

### 13.1 - Endoscopie

Chez la population adulte, l'endoscopie avec biopsie de l'intestin grêle représente le « gold standard » du diagnostic. L'endoscopie est plus qu'un simple moyen d'obtenir des échantillons de la muqueuse duodénale, elle permet de visualiser les microvillosités de la muqueuse intestinale en temps réel ce qui aide au diagnostic en éveillant le soupçon même si elle n'est pas suffisamment sensible et spécifique.

Les résultats endoscopiques suggestifs sont représentés par :

- Un aspect festonné des plis duodénaux.
- Des plis fissurés et une muqueuse en aspect de mosaïque qui est un aspect micro nodulaire de la muqueuse.
- Aplatissement des plis ainsi qu'une diminution de leur nombre et/ou taille[61].

Notons que l'aspect festonné des plis duodénaux a une valeur prédictive positive de 69% pour la maladie cœliaque et de 96% pour toute maladie de la muqueuse duodénale, cependant, leur absence ne devrait pas affecter la décision de faire une biopsie car les marqueurs endoscopiques peuvent être

absents chez beaucoup de malades cœliaques ce qui fait que leur absence n'exclut pas le diagnostic[62].

Les aspects pathologiques de la muqueuse de l'intestin grêle sont souvent difficiles à reconnaître lors de l'endoscopie standard à la lumière blanche, mais plusieurs autres techniques performantes ont été développés :

### **13.1.1 - Water immersion technique**

La technique d'immersion dans l'eau est une procédure facile, rapide et sûre afin de mettre en évidence les villosités duodénales. Le mécanisme de la technique est très simple, comprenant dans un premier temps l'élimination de l'air de la lumière duodénale par aspiration, suivie rapidement de l'injection de 150 ml d'eau.

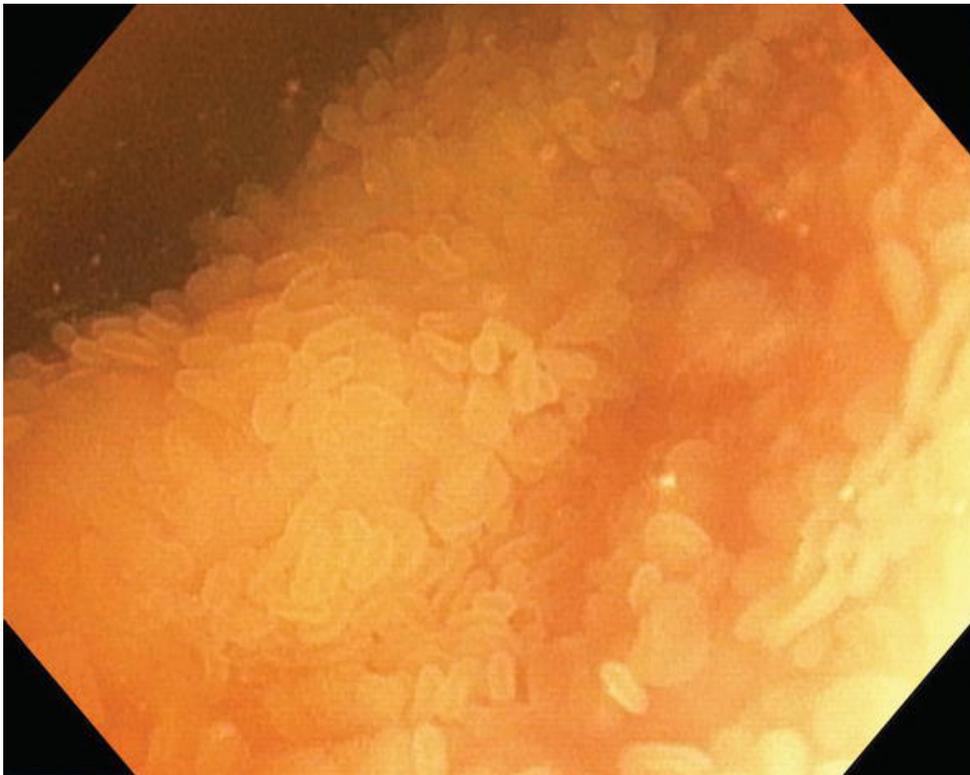


Figure 19 : Examen par immersion dans l'eau du duodénum montrant des villosités normales[63].

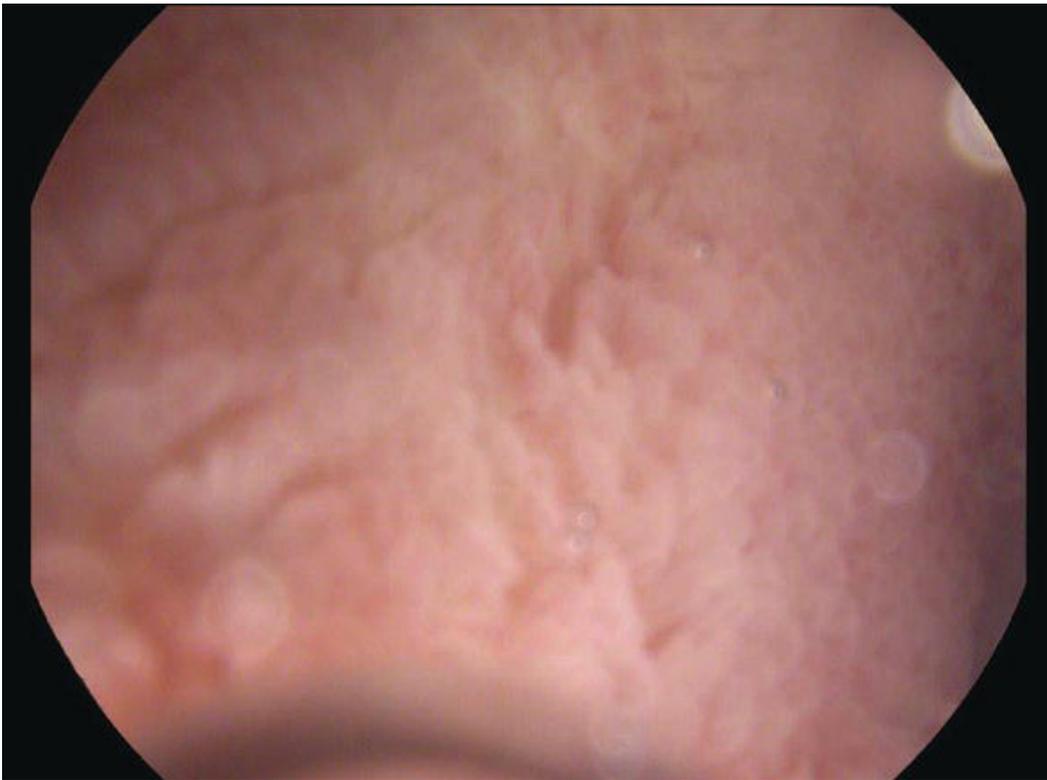


Figure 20 : Examen d'immersion dans l'eau chez un patient présentant une atrophie partielle des villosités[63].

### **13.1.2 - Chromoendoscopie à base de colorants**

C'est une technique simple et peu coûteuse, qui peut être utilisée pour mieux délimiter les changements de la surface muqueuse du tractus gastro-intestinal, son utilisation chez les patients atteints de la maladie cœliaque remonte à 1976. Elle consiste à administrer par voie topique, un colorant (bleu de méthylène, carmin indigo) sur la muqueuse digestive à l'aide d'un spray cathéter. Avec la coloration, l'œil humain peut mieux distinguer le contraste donné par le bleu de méthylène ou le carmin indigo en colorant les zones déprimées[62].

### **13.1.3 - La chromoendoscopie virtuelle**

Cette technique est encore plus simple que la chromoendoscopie à base de colorant, par conséquent, il permet d'économiser les coûts nécessaires à la pulvérisation des colorants et de gagner en temps[64].

### **13.1.4 - L'endoscopie de grossissement ou de zoom**

permet l'obtention des images agrandies jusqu'à 135 fois et à haute résolution en temps réel, ce qui surpasse sans aucun doute l'endoscopie standard dans l'évaluation de l'état des villosités. Cette technique a été combinée avec d'autres techniques telles que l'immersion dans l'eau, la chromoendoscopie et l'instillation d'acide acétique. Les résultats de la combinaison sont satisfaisantes[62].

Plusieurs autres méthodes endoscopiques sont utilisés comme la Confocal laser endomicroscopy (CLE), Optical coherence tomography (OCT), Endocytoscopy et la Capsule Endoscopy qui est une technique non invasive[62].

### **13.2 - Biopsie intestinale et histologie**

Les lésions histologiques de la muqueuse intestinale causées par la maladie coeliaque prédominent au niveau proximal de l'intestin grêle, et sont moins sévères au niveau distal, même si dans des cas sévères les lésions peuvent s'étendre.

Les lésions duodénales et jéjunales supérieures peuvent être irrégulières ce qui souligne l'intérêt d'un prélèvement adéquat. En effet, la biopsie par endoscopie doit être effectuée dans le bulbe duodéal puisque les lésions peuvent se limiter à cette région et dans la deuxième partie duodénale, la recommandation est d'au moins 4 biopsies, 2 pour chacun des sites mentionnés, car la prise d'au moins quatre échantillons de biopsie double le taux de diagnostic par rapport aux patients subissant un nombre inférieur[65].

Aussi, Chez les patients présentant une sérologie coeliaque positive persistante mais une muqueuse normale, une seconde biopsie du petit intestin doit être envisagée, y compris des biopsies du jéjunum[66]. les biopsies sont effectuées sous un régime alimentaire avec gluten (au moins 3 g de gluten par jour pendant 2 semaines)[28].

Les caractéristiques histologiques de la MC comprennent une atrophie villositaire partielle ou totale, une hyperplasie des cryptes avec un rapport villosité/crypte diminué, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), infiltration des lymphocytes et des plasmocytes dans la lamina propria ainsi que des infiltrats CD3+/CD8+ normaux et une modifications structurales anormales de l'épithélium[66].

### 13.2.1 - Système Marsh

Dr. Michael Marsh a introduit le système de classification en 1992 pour décrire les stades des dommages dans l'intestin grêle au microscope (changements histologiques). La première classification représente 04 types de lésions. Il a depuis été simplifié pour permettre un plus grand degré de cohérence et de reproductibilité entre les pathologistes, il existe la modification par Oberhuber et al, Corazza et Villanacci, et le schéma de classification le plus récent qui est celui d'Ensari.

La dernière classification comporte :

Type 1 : Structure villose préservée avec augmentation des lymphocytes intraépithéliaux.

Type 2 : Raccourcissement des villosités avec un rapport villosité/crypte (<3:1 ou <2:1 dans le bulbe duodénal ) avec augmentation des LIE.

Type 3 : atrophie complète des villosités avec toujours une augmentation des LIE[67].

Tableau 4 : classification des lésions intestinales par le système Marsh[67].

Marsh 1992 <sup>1</sup>	Oberhuber et al. 1999 <sup>2</sup>	Corazza & Villanacci 2005 <sup>3</sup>	Ensari 2010 <sup>4</sup>
Type 1 Infiltrative lesion	Type 1 Infiltrative lesion	Grade A Infiltrative lesion	Type 1 Infiltrative lesion
Type 2 Crypt hyperplasia	Type 2 Crypt hyperplasia	Discarded Incorporated into Grade A	Discarded Incorporated into Type 1
Type 3 Atrophy	Type 3: Atrophy Type 3A: Partial Type 3B: Subtotal Type 3C: Total	Atrophy  Grade B1 Grade B1 Grade B2	Atrophy  Type 2 Type 2 Type 3
Type 4 Destructive lesion	Type 4 Destructive lesion	Obsolete	Obsolete

## 14 - Diagnostic sérologique

En cas de signes cliniques faisant suspecter une maladie cœliaque, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé.

Les tests sérologiques de la MC peuvent être divisés en 2 groupes :

- Les tests de détection des auto-anticorps regroupant l'AC anti-endomysium (EMA) et l'AC anti-transglutaminase tissulaire (tTG2)
- Les tests de détection des anticorps anti-gliadine : les anticorps anti-gliadine conventionnels qui sont considérés aujourd'hui comme obsolètes pour le diagnostic et les anticorps contre les peptides de la gliadine désamidés (DGP)[68, 69].

### - AC anti-transglutaminase tissulaire

Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG) sont dotés d'une sensibilité et une spécificité très élevée pour le diagnostic de la maladie coeliaque, en effet, les marqueurs les plus sensibles (sensibilité des tests est d'environ 99 %) et spécifiques (spécification des tests est d'environ 98 %) de la MC sont les anticorps TG2 de la classe IgA[69].

### - AC anti-endomysium

Tout d'abord, notons qu'en 1997, Dietrich et son équipe démontrèrent sans ambiguïté que l'antigène endomysial était en fait la transglutaminase tissulaire. En raison de leur très haute spécificité, la quantification serait utile car même des titres bas en IgA sériques sont spécifiques pour la MC. Sa sensibilité est modérée de 80% mais il représente le test le plus spécifique de la MC, en effet la spécificité est de près de 100% si cette dernière est pratiquée par un opérateur expérimenté (MC non traitée). En cas de déficit congénital sévère en IgA, la recherche des AC anti Endomysium de type IgG peut être pratiquée[69].

### - AC contre les peptides désamidés de la gliadine (anti-DGPs)

Les nouveaux tests récemment apparus, utilisant des peptides déamidés de la gliadine sont beaucoup plus performants que les tests de première génération utilisant la gliadine native[70]. Les tests IgG anti-DGPs se sont révélés meilleurs pour le diagnostic de la maladie coeliaque que les tests IgA anti-DGP. Les AC anti DGP IgG et IgA sont recherchés par technique ELISA et dans ce

cas les valeurs sont exprimés en unité arbitraire en fonction de la trousse car il y a manque de standardisation des trousse entre elles ou par immunoblot[70].

#### **- AC anti-réticuline**

Ces anticorps peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte mais le test est dépassé au vu de son manque de sensibilité et de spécificité[69].

#### **14.1 - Faux positifs**

Des résultats faussement positifs peuvent se produire en raison d'une réaction croisée d'anticorps dans des conditions telles qu'une infection entérique, une maladie chronique du foie, une insuffisance cardiaque congestive ou une hyper-gamma-globulinémie.

#### **14.2 - Faux négatifs**

Le facteur le plus important pour des résultats sérologiques fiables est que le patient doit suivre un régime contenant du gluten avant le test, car un régime pauvre en gluten est la principale raison d'une sérologie faussement négative. Une autre raison est la déficience en IgA totales.

Le titre des anticorps correspond au degré des lésions, ce qui fait que dans les lésions moins destructrices leur niveau peut être faible.

Par conséquent, la sérologie négative n'exclut pas le diagnostic et si la suspicion de la MC est élevée, une biopsie intestinale doit être effectuée même si la sérologie est négative[71].

### **15 - Typage HLA**

Le génotypage HLA peut être utilisé chez les patients suspectés de MC et ne répondant pas à un régime sans gluten. Un test négatif dans cette circonstance indiquerait qu'il est très peu probable que les patients aient une MC (<1 % des patients atteints de MC sont négatifs pour DQ2 et DQ8 ), ce qui permet au clinicien de rechercher d'autres causes. Le typage HLA peut également être utilisé chez les patients n'ayant pas subi de tests pour la recherche de MC et qui sont auto-traités avec un régime sans gluten et voulant le modifier. Le typage HLA peut avoir un rôle d'appoint dans l'identification des personnes qui ne sont pas génétiquement à risque de MC et chez qui une évaluation plus approfondie de la MC n'est pas nécessaire, ce qui permet d'économiser un grand nombre de tests[66].

## **16 - Régime sans gluten présumé**

Dans certaines régions où les moyens de diagnostic sont indisponibles, un régime sans gluten présumé peut être utilisé comme diagnostic indirect si il implique une amélioration clinique nette. Cette stratégie peut être utilisée pour faire face au manque de moyen et ne doit pas être utilisée si les autres méthodes sont disponibles[28].

## **17 - Protocole de diagnostic**

### **17.1 - Les patients à tester**

- Les patients présentant des manifestations cliniques évocatrices d'une maladie cœliaque citées plus haut.
- Patients avec des conditions associées à un risque accru de maladie cœliaque, comme : diabète sucré de type 1, maladie thyroïdienne auto-immune, maladie du foie auto-immune, syndrome de Down, syndrome de Turner, syndrome de Williams, carence sélective en immunoglobuline A (IgA), taux élevés inexplicables d'aminotransférase sérique, parents au premier degré de patients atteints de la maladie cœliaque[28].

### **17.2 Diagnostic chez les patients déficitaires en IgA**

Les patients cœliaques sont 5 à 10 fois plus disposés à présenter un déficit sélectif en IgA par rapport à la population générale et en raison que les AC recherchés sont de type IgA, ce déficit représente une cause d'un résultat faussement négatif. La concentration sérique d'IgA doit donc faire partie du dépistage initial.

Lorsque le taux sérique d'IgA totale est inférieur à 0,2 g/L, un test de dépistage de type IgG doit être prescrit. Le dosage des anticorps anti-DGP de type IgG constitue le test recommandé avec les autres tests IgG EMA et tTG[72].

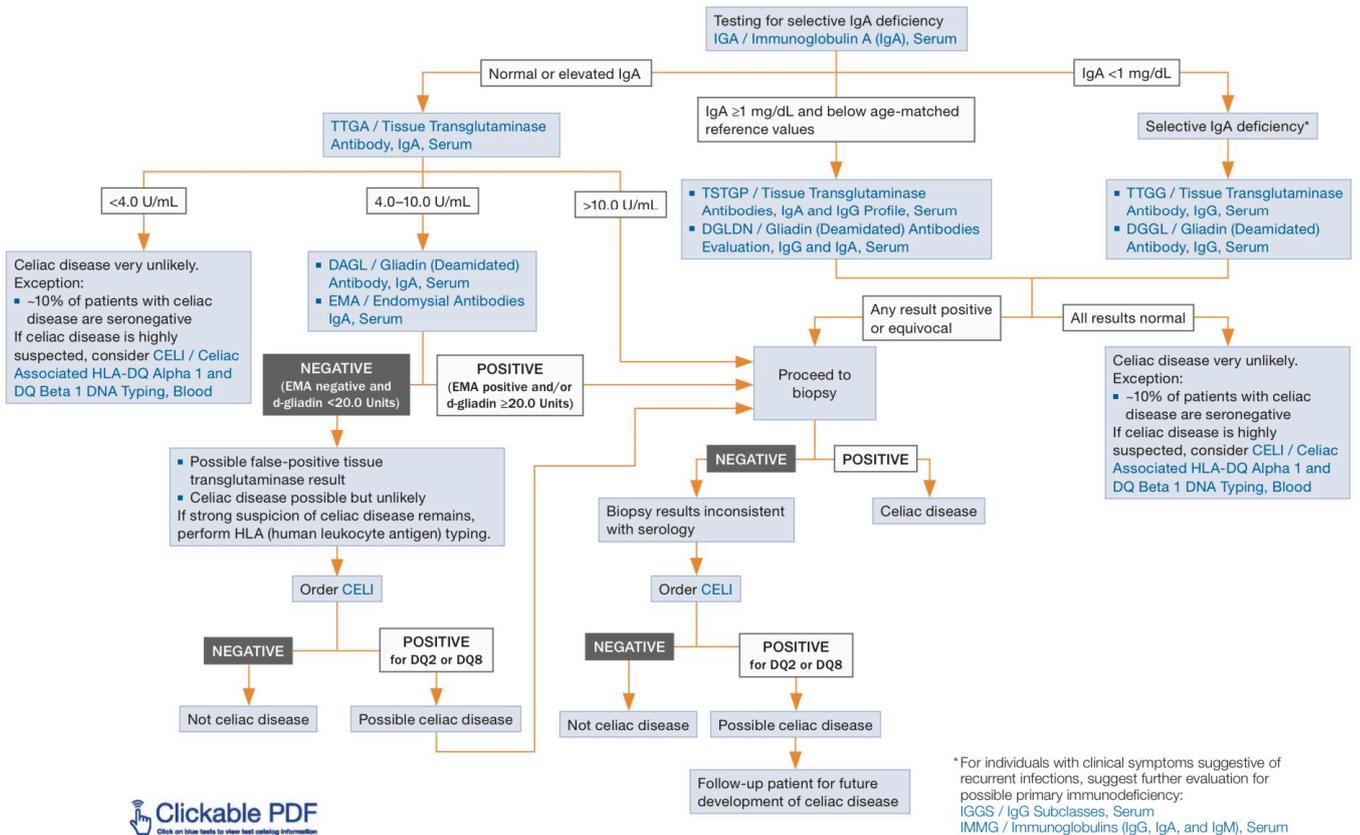


Figure 21 : Algorithme de diagnostic de la MC en fonction des différents cas[73].

## Chapitre II : Gluten

## 1 - Définition

La dénomination « gluten » vient du mot latin « glutinum » qui veut dire colle, c'est une substance viscoélastique.

La découverte du gluten fut à l'an 1728 par l'italien Jacopo Bartolomeo Beccari, tandis que le procédé de préparation par lixiviation a été effectué en 1759 par Johannes Kesselmeyer[74]. Il s'agit d'un mélange complexe de protéines solubles dans l'alcool à 70% qui sont les gliadines et de protéines solubles à l'acide acétique dilué appelées gluténines, l'interaction entre ces protéines présentes dans le grain se fait en présence d'eau et d'énergie mécanique (pétrissage) ce qui est à l'origine d'un réseau protéique insoluble qui est le gluten[75].

Il confère à la pâte la capacité d'absorption d'eau et de gaz, une cohésion et une viscosité, ce qui joue un rôle primordiale à la cuisson et à la préparation de la pâte[76].

## 2 - Composition

Le gluten se compose essentiellement de 02 types de protéines de réserve insolubles ainsi que d'amidon et de lipides :

- Les prolamines:

Ce sont des protéines monomériques de réserve d'azote, de carbone et de soufre au moment de la germination et possèdent un important polymorphisme génétique. En effet il y a autant de prolamines que de variétés de céréales d'où la toxicité variable, les prolamines du blé, de l'orge et du seigle qui sont les gliadines, hordéine et sécaline respectivement sont non autorisés chez les malades cœliaques à cause de leur forte implication dans le déclenchement de la maladie, tandis que l'avénine dans l'avoine (non contaminé), l'orzénine dans le riz et la zénine du maïs ne posent pas de problème. Solubles dans les solutions d'alcool (65 à 75%), ils possèdent une forte teneur en acide glutamique (37 à 56%) et en proline (15 à 30%)[76].

Les gliadines sont responsable de l'extensibilité de la pâte.

-Gluténines:

Les gluténines sont des protéines polymériques de haut poids moléculaire entre 500 à 10000 kDa et représentent 40 à 50% des protéines de réserve. Insolubles dans l'eau mais solubles dans les solutions acides ou basiques.

Elle sont responsable de l'élasticité de la pâte.

Selon le modèle proposé par Bushuk, les HMW-SG s'associent par le biais de ponts disulfures et les LMW-SG s'associent à ces derniers par interactions hydrophobes. Les gliadines vont s'assembler sur cet ensemble par des liaisons de faible énergie[76].

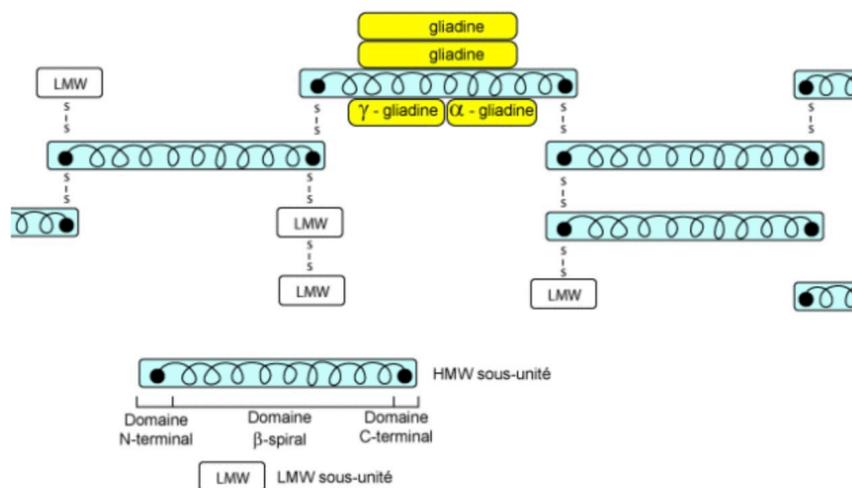


Figure 22 : Organisation des glutenines du blé[76].

### 3 - Principale source naturelle du gluten

La culture céréalière est l'une des premières activités agricoles de l'homme et constitue l'une des principales sources de nutrition humaine et animale.

La majorité des céréales appartient à la famille des Graminées ou Poacées, les plus connues sont le blé tendre, blé dur, orge, avoine, seigle, maïs, riz, sorgho, millet, sarrasin.

La production céréalière en Algérie à l'année 2021 a été estimée à 2,78 millions de tonnes[77].

Mondialement, plus de 3 milliard de tonnes de céréales ont été produites en 2021[77].

Avec le maïs et le riz, le blé fait partie des 03 importantes céréales de part sa récolte et de sa consommation. De plus, il constitue une importante source de gluten dans notre alimentation.

## 4 - Structure de la graine de blé

De taille d'environ 6mm et de forme ovoïde plus ou moins allongée, le grain de blé présente à l'extrémité inférieure de sa face dorsale un germe visible, tandis que la brosse ou aussi appelée houppe qui est formée de courts poils se trouve à la partie supérieure de celle-ci (face dorsale). Un sillon profond et longitudinal caractérise la face ventrale.

Sa couleur varie du jaune pâle à l'ocre roux.

Le grain est formée de 03 parties principales, de l'extérieur vers l'intérieur :

Enveloppes, albumen et le germe.

Le grain de blé est constitué de 70% d'amidon qui est situé au niveau de l'albumen, les protéines représentent entre 10 et 15% de la matière[78].

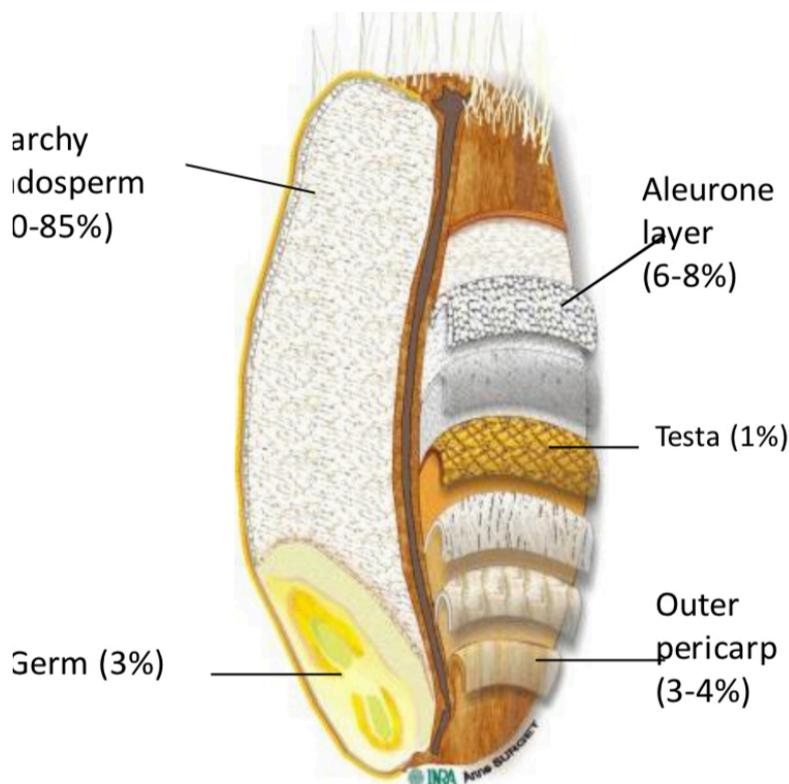


Figure 23 : Structure d'un grain de blé[78].

## 5 - Produits sans gluten

Tableau 5 : Liste des aliments classés en aliments autorisés sans restriction, aliments autorisés après contrôle et aliments incompatibles (non autorisés)[79].

<b>GROUPES</b>	<b>Autorisés sans restriction</b>	<b>Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)</b>	<b>Incompatibles</b>
Laits, produits laitiers	<ul style="list-style-type: none"> <li>- entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT</li> <li>- lait de chèvre et brebis</li> <li>- lait fermenté nature</li> <li>- préparations à base de soja nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- laits parfumés</li> <li>- préparations à base de soja parfumé</li> </ul>	
Dérivés du lait	<ul style="list-style-type: none"> <li>- yaourts, suisses « nature » et aromatisés</li> <li>- fromage blanc « nature » et aromatisé</li> <li>- fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- yaourts aux fruits</li> <li>- yaourts au soja</li> <li>- desserts frais lactés</li> <li>- fromages à tartiner</li> <li>- fromages à moisissures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- desserts lactés à base de céréales et muesli</li> <li>- fromages panés</li> </ul>
Viandes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fraîches</li> <li>- surgelées au naturel</li> <li>- conserves au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cuisinées : du traiteur, surgelées ou en conserve</li> <li>- viandes hachées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- quenelles</li> <li>- viandes panées, en croûte</li> </ul>
Charcuteries	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambonneau non pané, bacon</li> <li>- poitrine salée fumée ou non</li> <li>- lardons</li> <li>- industrielles : rillettes de canard, d'oie, confit de foie gras au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambon blanc (ou épaule) de porc, jambon cru</li> <li>- pâtés et galantines</li> <li>- chorizo, cervelas, salami</li> <li>- farce charcutière</li> <li>- boudin noir et blanc</li> <li>- purée et mousse de foie gras</li> <li>- saucissons, saucisses séchées</li> <li>- autres rillettes</li> <li>- charcuteries de volailles</li> <li>- autres charcuteries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambonneau pané</li> <li>- pâté en croûte, friand, quiche, bouchée à la reine</li> <li>- charcuteries panées</li> </ul>
<b>Produits de la mer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poissons frais, salés, fumés</li> <li>- tous les poissons surgelés au naturel</li> <li>- poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc</li> <li>- crustacés, mollusques « nature »</li> <li>- tous les œufs de poisson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- surimi</li> <li>- poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)</li> <li>- beurre de poisson et de crustacés, tarama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poissons panés, fumés et panés</li> <li>- quenelles</li> <li>- bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer</li> </ul>
<b>Œufs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tous autorisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- omelette du commerce</li> <li>- œufs en gelée</li> </ul>	

Corps gras	- beurre, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oise	- matières grasses allégées - margarine - sauces	
Sucres et produits sucrés	- sucre de betterave, de canne (blanc et roux), caramel liquide - miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre - cacao pur - sorbets de fruits	- sucre glace, sucre vanillé - crèmes de marrons, pâtes de fruits - dragées - nougats - bonbons, chewing-gums - poudres instantanées pour petits-déjeuners - pâtes à tartiner - pâtes d'amandes - autres chocolats et friandises - desserts glacés - préparations industrielles en poudre pour desserts lactés (crème, flan, entremets) - entremets en boîte - décorations pour gâteaux - autres produits sucrés	- cornets de glace
Boissons	- eau du robinet - eaux minérales ou de source - jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, soda au cola... - vins, alcools (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)	- bière - panaché - boissons déshydratées	
Divers	- condiments nature - fines herbes - épices pures sans mélange - levure de boulanger - thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café-chicorée	- condiments préparés - aides-culinaires (bouillon de légumes déshydratés, fond de sauce...) - moutarde - levure chimique - autres épices	- hosties

Tableau 6 : Ingrédients et additifs entrant dans la composition des produits alimentaires classés en produits autorisés et interdits pour les malades cœliaques[79].

<b>AUTORISÉS</b> (ne contiennent pas de gluten)	<b>INTERDITS</b> (contiennent du gluten)
acidifiants agar-agar alginates amidon (sans autre précision) amidon modifié amidon transformé antioxygènes arômes arôme de malt bêta-carotène carraghénanes collagène colorants conservateurs dextrans, dextrose émulsifiants exhausteurs de goût extrait de levure extrait de malt extrait d'algues farine de guar et de caroube fécule de pommes de terre ferments lactiques fructose gélatine alimentaire glucose et sirop de glucose glutamate gomme arabique gomme de guar gomme de xanthane gomme d'acacia graisse animale graisse végétale inuline, lécithine maltodextrines oligofructose pectine polyols polydextrose quinoa sarrasin ou blé noir, stabilisants	amidon de blé amidon issu des céréales interdites acides aminés végétaux assaisonnement (sans autre précision) avoine blé ou froment épeautre (blé ancestral) fécule de blé fécule (sans autre précision) gélifiants non précisés kamut® (blé ancestral) malt matières amylacées orge pain azyne (farine de blé non levée) polypeptides protéines végétales seigle triticales (hybride de blé et de seigle) gruau liant protéinique

## 6 - Analyses et contrôle des produits sans gluten

### 6.1 - Réglementation

Selon les normes du Codex Alimentarius modifiées en 2015, les produits visés ont été classés en :

#### 6.1.1 - Aliments exempts de gluten

Qui sont des aliments diététiques :

A) Aliments Composés ou fabriqués uniquement à partir d'un ou plusieurs ingrédients qui ne contiennent pas de blé et dont la teneur en gluten ne dépasse pas 20 mg/kg au total.

B) constitués d'un ou plusieurs ingrédients issus du blé, seigle, orge, avoine ou de leur variétés croisées et qui ont été traités spécialement pour retirer le gluten, et dont la teneur en gluten ne dépasse pas 20 mg/kg au total[80].

#### 6.1.2 - Aliments spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten

Ces aliments sont constitués d'un ou de plusieurs ingrédients issus du blé, seigle, orge, avoine ou de leur variétés croisées qui ont été traités spécialement pour réduire leur teneur en gluten à 20-100 mg/kg au total.

Tableau 7 : Les facteurs essentiels de composition et de qualité cités dans la norme du Codex Alimentarius[80].

Produits	Facteur essentiel
Tous les produits concernés par la norme	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fournir approximativement la même quantité de vitamines et de sels minéraux que les aliments qu'ils remplacent.</li><li>- préparés dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour éviter toute contamination par le gluten.</li></ul>
Aliments exempts de gluten	la teneur en gluten ne doit pas dépasser 20 mg/kg
Aliments traités pour réduire leur teneur en gluten	La teneur en gluten ne doit pas dépasser 100 mg/kg

## 6.2 - Étiquetage

En ce qui concerne l'étiquetage des aliments diététiques ou de régime préemballés :

- Pour les produits « exempts » de gluten, l'expression «sans gluten» doit figurer à proximité immédiate du nom du produit.
- Pour les produits « spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten à 20-100 mg/kg », l'étiquetage doit être déterminé au niveau national, mais l'expression « sans gluten » ne devrait pas figurer.
- Un aliment naturellement utilisé pour le régime sans gluten peut porter une mention précisant qu'il est naturellement sans gluten sous réserve qu'une telle mention n'induit pas le consommateur en erreur. Mais ce dernier ne devrait pas porter les expressions « diététique », « régime » ou tout autre terme équivalent[81].



Figure 24 : Logo épi de blé barré de l'AFDIAG[82].

Le logo « épi barré » est protégé par les associations cœliaques européennes membres de l'AOECS (Association Of European Coeliac Societies) et garantit que le produit est exempt de gluten[82].

### 6.3 - Analyse et dosage du gluten

Tableau 8 : les différentes techniques de dosage du gluten dans les aliments[83].

Méthode	Technique	Commentaires
<p>Immunologiques :</p> <p>Ce sont les méthodes les plus utilisées pour l'analyse du gluten dans les aliments.</p>	ELISA	Deux types d'ELISA : sandwich et compétitif. Ce sont les méthodes recommandées pour l'analyse du gluten dans les aliments sans gluten.
	Western Blot	sensibilité peu suffisante pour détecter le gluten dans les aliments sans gluten. Permettent une analyse qualitative ou semi-quantitative : utilité pour confirmer la présence du gluten en évitant les résultats faux positifs ou négatifs.
	Lateral Flow Devices (LFDs) and Dipsticks	qualitative ou semi-quantitative. Des LFD pour une détection qualitative rapide et sensible du gluten sont disponibles.
	Biocapteurs	
<p>Non-immunologiques :</p> <p>Sont complémentaires et alternatifs pour confirmer les résultats des méthodes immunologiques est essentielle pour valider les méthodes et éviter les résultats faussement négatifs ou positifs.</p>	<p>Techniques protéomiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spectrométrie de masse (MS)</li> <li>- MS MALDI-TOF</li> <li>- LC/MS/MS</li> </ul>	L'application de la protéomique est d'un grand intérêt pour compléter d'autres techniques et pour atteindre une précision maximale des résultats.
	Réaction en chaîne par polymérase (QPCR) : identification et quantification de l'ADN des céréales contenant le gluten.	il existe peu d'études concernant l'application de cette technique à l'analyse du gluten dans les aliments.

## 6.4 - Détection du gluten sur les surfaces

RIDA®QUICK Gliadin : est un test immuno-chromatographique qualitatif, utilisant l'anticorps monoclonal R5. Il permet la détermination de faibles quantités de gluten sur les surfaces pour le contrôle de l'hygiène et pour la détection qualitative de la gliadine / gluten dans la matière première. Le test détecte de faibles quantités de gluten (contamination)[84].

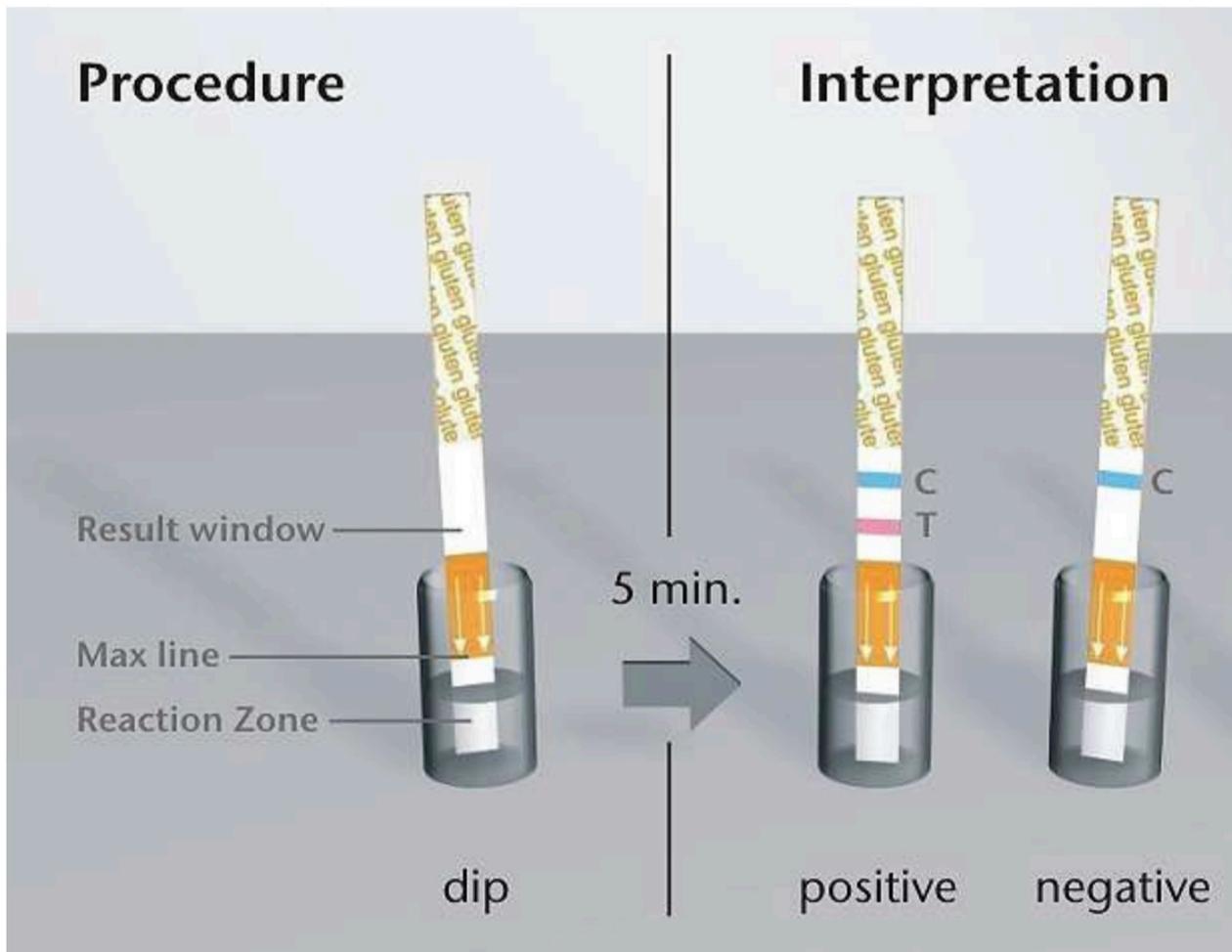


Figure 25 : Schéma montrant l'utilisation des bandelettes RIDA®QUICK Gliadin[83].

C : bande de contrôle (bleue)

## Chapitre III : Prise en charge

## **1 - Régime sans gluten**

Actuellement, le seul traitement efficace disponible pour la MC est le régime sans gluten (RSG) stricte à vie, ce dernier conduit à la résolution des symptômes intestinaux et extra-intestinaux, à la négativité des auto-anticorps et à la restauration des villosités intestinales.

De plus, le régime alimentaire offre un effet protecteur partiel contre plusieurs complications.

## **2 - Éducation thérapeutique du patient**

L'éducation thérapeutique du patient atteint de MC vise à l'aider et à l'accompagner afin de mieux gérer l'observance de son régime et les difficultés associées à ce dernier. La gestion réussie du régime sans gluten ne se résume pas qu'à la connaissance des produits autorisés, mais nécessite en plus une approche d'équipe se composant du patient lui même, son entourage, ainsi que des professionnels de santé qui regroupent un médecin généraliste, un pédiatre ou un gastroentérologue, un nutritionniste, un groupe de soutien coeliaque de même qu'un psychiatre dans les cas où le patient rencontre des difficultés psychologiques. C'est une approche individualisée qui doit être appropriée à l'âge et au niveau de compréhension du patient. Une bonne observance alimentaire réduira le risque de complications supplémentaires ainsi que le coût des soins, ce qui améliorera la qualité de vie des patients atteints de MC[85].

## **3 - Observance des patients**

Si le RSG paraît simple, sa pratique est difficile et astreignante pour les malades et constitue un défi quotidien en raison de la présence de façon naturelle du gluten ou en tant qu'additif dans de nombreux aliments. La suppression de ces nombreux aliments et produits rend difficile le suivi du régime en impactant la vie sociale des patients ainsi que par le coût élevé des produits sans gluten[28], spécifiquement en Algérie où le remboursement des produits sans gluten n'est pas pratiqué.

Chez l'adulte, une mauvaise observance est constatée en l'absence de réponse clinique après six à douze semaines de RSG, l'origine de cette mauvaise observance qui est soit volontaire ou involontaire doit être connue afin de la corriger[28].

Le suivi est clinique, biologique et histologique sans un schéma spécifique concernant le contrôle du patient et le rythme des examens du suivi.

Les tests sérologiques sont utiles pour la surveillance de l'observance mais ne permettent pas la détection lors de la prise de doses minimales de gluten.

Notons que :

- il est recommandé une surveillance tous les 3–6 mois jusqu’à normalisation des tests de base anormaux ou jusqu’à la stabilisation clinique, puis tous les 1–2 ans
- Les IgA anti-tTG ou IgA anti-DGP sont à préférer comme méthode de surveillance de la compliance, la persistance ou l’augmentation des titres des AC traduisent une exposition au gluten. Mais ces derniers ne permettent pas la détection des petits écarts.
- Même si elle est souvent utilisée en pratique, la nécessité et le moment des biopsies duodénales afin d’évaluer la guérison et la compliance au régime sans gluten reste controversée chez les patients répondant au régime (diminution du taux des AC).
- Le moment optimal pour prélever des biopsies n’est pas clairement défini par les experts qui recommandent de pratiquer des biopsies à répétition puisque la guérison peut être lente ou incomplète.
- Chez les patient avec une symptomatologie persistante, des biopsies intestinales devraient être effectuées impérativement[28].

Tableau 9 : Les possibles origines de la persistance de la symptomatologie de la MC[28].

<b>Origines potentielles de la persistance des symptômes dans la MC</b>
Concomitance avec un syndrome de l’intestin irritable ou ingestion de gluten par erreur
Diagnostic erroné
Intolérance au lactose primaire
Insuffisance pancréatique
Colite microscopique
Prolifération bactérienne
Maladie intestinale inflammatoire
Jéjunite ulcéreuse
Entéropathie associée à un lymphome T
Autre intolérance alimentaire
Maladie cœliaque réfractaire

Lors de persistance des symptômes, un diagnostic peut être envisagé et ceci devrait explorer d'autres probables pathologies, comme[86] :

- Entéropathie auto-immune.
- Sprue collagène.
- Sprue tropicale.
- Immunodéficience.
- Maladie de Crohn.
- Gastro-entérite à éosinophiles.
- SIDA.
- Giardiose.
- Maladie de Whipple.
- Intolérances alimentaires autre que le gluten.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Entérite radique.

## 4 - Innovation thérapeutiques

### 4.1 - Stratégies axées sur la physiopathologie de la MC

#### 4.1.1 - Inhibition de l'exposition au gluten

##### 4.1.1.1 - Thérapie enzymatique ( Endopeptidase )

Les protéases humaines sont inefficaces pour dégrader les protéines de gluten riches en proline et en glutamine, cependant, leur dégradation au niveau gastrique en petits peptides non immunogènes pourrait être obtenue par l'administration d'endopeptidases exogènes.

La latigluténase est l'endoprotéase la plus étudiée, officiellement nommée ALV003. Plus récemment, TAK-62, une gluténase efficace in vitro, s'est avérée bien tolérée et capable de dégrader 97% du gluten au niveau gastrique de patients atteints de MC après un défi au gluten[87].

Tableau 10 : Les caractéristiques des endopeptidases[87].

<b>Les caractéristiques essentiels que les endopeptidases doivent présenter</b>
La capacité de dégrader les différentes séquences immunogènes du gluten
Active au niveau gastrique (Ph = 4 )
Résistance aux protéases gastriques
Bonne tolérance

#### **4.1.1.2 - Séquestration du gluten dans la lumière intestinale**

BL-7010 est un copolymère synthétique de haut poids moléculaire non absorbable de sulfate de styrène et de méthacrylate d'hydroxyéthyle, présentant une forte affinité avec les peptides d' $\alpha$ -gliadine ce qui permet de séquestrer la gliadine intraluminaire et de prévenir sa dégradation en peptides immunogènes[88].

#### **4.1.1.3 - diminution de la perméabilité intestinale**

la perméabilité intestinale au gluten a été résolue par la modulation des jonctions serrées. L'acétate de larazotide, anciennement surnommé AT1001, est un octapeptide synthétique structurellement proche de la toxine zonula occludens (ZOT) produite par la bactérie *Vibrio cholera*. Le larazotide améliore l'intégrité de la jonction serrée en prévenant la perméabilité induite par la gliadine et ceci en bloquant le récepteur de la zonuline ( explication dans la partie physiopathologie) et permet aussi la réduction de l'inflammation intestinale[87, 88].

#### **4.1.2 - Inhibition de la transglutaminase tissulaire**

L'inhibition de la tTG2 intestinal va bloquer la déamidation des peptides du gluten ce qui empêchera la réponse exagérée des lymphocytes T CD4 spécifique au gluten. En 2018, la preuve de principe de cette stratégie a été montrée dans un modèle murin de l'inflammation intestinale, et il a été démontré que l'inhibition du TG-2 abroge l'activation immunitaire induite par le gluten in vitro et ex vivo dans les biopsies intestinales de patients atteints de MC[87].

### **4.2 - Modulation immunologique**

#### **4.2.1 - Blocage des molécules HLA DQ2 / DQ8**

Les analogues peptidiques de blocage DQ-2/DQ-8 agissent en empêchant l'activation immunitaire. Les stratégies visant à bloquer le HLA-DQ2/DQ8 sont à l'étude, mais restent dans la phase préclinique. L'une de ces stratégies consiste à fournir des inhibiteurs compétitifs avec des analogues de peptides de gluten qui présentent une affinité de liaison plus élevée que le gluten tout en n'étant pas reconnus par les lymphocytes T[87].

#### **4.2.2 - Antagoniste de l'IL15**

Le tofacitinib est un inhibiteur pan-JAK qui bloque la signalisation IL-15, actuellement, il est envisagé pour une utilisation chez les patients atteints de la maladie coeliaque réfractaire à l'avenir[88].

#### **4.2.3 - Agoniste de l'IL10**

L'IL-10 est une interleukine immunomodulatrice sécrétée par les cellules régulatrices T et elle peut avoir un rôle protecteur dans la MC lors de l'exposition à de faibles doses de gluten, mais jusqu'à présent, il n'a été étudié que dans la population de patients atteints de MC réfractaire et son rôle dans le traitement de MC n'a pas encore été défini[88].

#### **4.2.4 - Antagoniste du CCR9**

Le CCR9 est un récepteur de chimiokine essentiel à la migration des lymphocytes dans l'intestin. Le CCX282-B est un antagoniste des récepteurs CCR9 qui a été étudié comme option thérapeutique pour la MC et la maladie inflammatoire de l'intestin. Étant donné que le mécanisme des lymphocytes impliquant le CCR9 n'est pas spécifique à l'antigène ce qui fait que des préoccupations ont été soulevées concernant l'augmentation du risque des infections gastro-intestinales. L'innocuité de ces médicaments n'est toujours pas claire[88].

### **4.3 - Mécanismes portant sur l'induction de la tolérance**

#### **4.3.1 - Nexvax 2**

Nexvax-2 est un vaccin thérapeutique qui est un mélange sans adjuvant de trois peptides (NPL001, NPL002 et NPL003) avec des épitopes immunodominants pour les cellules CD4+ spécifiques au gluten et est utilisé dans le but de rendre ces cellules insensibles à une exposition supplémentaire à l'antigène, en effet, le principe est similaire aux stratégies de désensibilisation utilisées pour les affections allergiques[87, 88].

### **4.3.2 - Nanoparticules**

TAK-101 se compose de gliadine encapsulée dans des nanoparticules chargées négativement. Après administration intraveineuse, ce dernier interagit avec des APC dans le foie et la rate, ce qui module leur transcription vers un phénotype anti-inflammatoire en régulant la baisse des molécules de costimulation CD80 et CD86[87].

### **4.3.3 - *Necator americanus***

Il est supposé que les infections parasitaires intestinales aident à réguler le système immunitaire et à prévenir les maladies auto-immunes et allergiques[87].

## **4.4 - Probiotiques**

Récemment, de nombreuses recherches se sont concentrées sur l'activité protéolytique à partir des souches probiotiques sur la gliadine. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont considérés comme essentiels dans le microbiote intestinal.

La thérapie avec des probiotiques contenant des bactéries pouvant dégrader le gluten pourrait être une nouvelle stratégie possible pour le traitement complémentaire des patients atteints de MC. Les espèces de *Bifidobacterium* ont montré une digestion significative de la protéine de gluten, une réduction de la cytotoxicité et des réponses pro-inflammatoires[80].

## **5 - Rôle du pharmacien**

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé doit avoir la capacité d'aider les patients cœliaques par le biais de conseils, de recommandations de produits et d'informations sur la maladie et encourager le patient afin qu'il puisse poursuivre les habitudes hygiéno-diététiques recommandées.

Dans beaucoup de cas, en raison des troubles digestifs, les patients ou leur proches recourent à l'automédication, le pharmacien doit, par le biais de questions, rechercher les possibles causes de ces troubles, cette communication entre patient et pharmacien peut être très utile en permettant au pharmacien d'acquérir des informations telle qu'une atteinte du patient ou de son proche entourage par une MC, ce qui va permettre au pharmacien de réaffirmer le rôle du régime au patient et de lui expliquer l'importance de la consultation médicale.

Dans son ensemble, il est essentiel de souligner l'importance d'une adhésion à vie à un régime complètement sans gluten, insister sur le fait que la non-observance est l'une des principales raisons pour lesquelles l'état des patients ne s'améliore pas ou au contraire s'aggrave.

Informé les patients que bien qu'ils soient asymptomatiques, il peut y avoir des lésions intestinales sous-jacentes si leur alimentation contient du gluten.

Pour conseiller les patients atteints de MC, le pharmacien doit être conscient des multiples défis et obstacles liés au maintien d'un régime sans gluten.

### **5.1 - Excipients à base de gluten**

- Amidon de blé.
- Huile de germe de blé.
- Son de blé.
- Farine de blé.
- Son d'orge.
- Certaines amylases végétales peuvent être extraite d'orge.

# PARTIE PRATIQUE

## **Enquête I : Destinée aux patients**

## **1 - Objectifs de l'étude**

### **1.1 - Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude en Algérie se résume à une évaluation détaillée relative au vécu des patients dans leur quotidien qui permettrait une analyse et une compréhension des différents paramètres et difficultés pesant sur la vie des malades cœliaques.

### **1.2 - Objectifs secondaires:**

- Souligner la fréquence des symptômes atypiques de la maladie cœliaque.
- Mettre en évidence le lien entre la maladie cœliaques et les maladies auto-immunes.
- Évaluer l'observance du régime par les patients.
- Recueillir les doléances des patients.

## **2 - Matériel et méthodes**

### **2.1 - Type d'étude :**

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale menée sur la base d'un questionnaire en ligne détaillé concernant des patients cœliaques à travers plusieurs wilaya en Algérie.

### **2.2 - Population :**

Les personnes atteintes de la maladie cœliaque constituent la population cible de notre enquête.

La population cible était les malades cœliaques membres de groupes en ligne privés réservés à ces derniers dans plusieurs wilayas du pays.

### **2.3 - Critères d'inclusion :**

- Personnes de tout âge atteintes de la maladie cœliaque

### **2.4 - Critères de non inclusion :**

- Personnes non atteintes de la maladie cœliaque

## **2.5 - Taille de l'échantillon :**

Notre échantillon se compose de 145 malades cœliaques.

## **2.6 - Lieu et période de recueil des données :**

Le questionnaire a été rempli par des malades cœliaques membres de groupes privés en ligne réservés à la maladie cœliaque au cours de la période allant du 20/01/2023 au 25/05/2023.

## **2.7 - Recueil des données :**

Pour le recueil des données, nous avons créé un questionnaire strictement anonyme destinés aux patients cœliaques et composé de 6 parties :

- Partie I : Caractéristiques socio-intellectuelles des patients
- Partie II : Symptômes digestifs et extra-digestifs et association possible avec d'autres pathologies
- Partie III : Diagnostic.
- Partie IV : Régime sans gluten.
- Partie V : Le rôle du pharmacien.
- Partie VI : Doléances des patients.

Les données étaient ensuite recueillies un dans tableau sur « members » après élimination des questions des patients ne répondant pas aux critères d'inclusion.

Pour les analyses descriptives, les résultats sont présentés sous forme de diagrammes, d'histogrammes et de tableaux réalisés à partir du logiciel « members ».

### 3 - Résultats

#### 3.1 - Caractéristiques de la population :

##### 3.1.1 - Sexe :

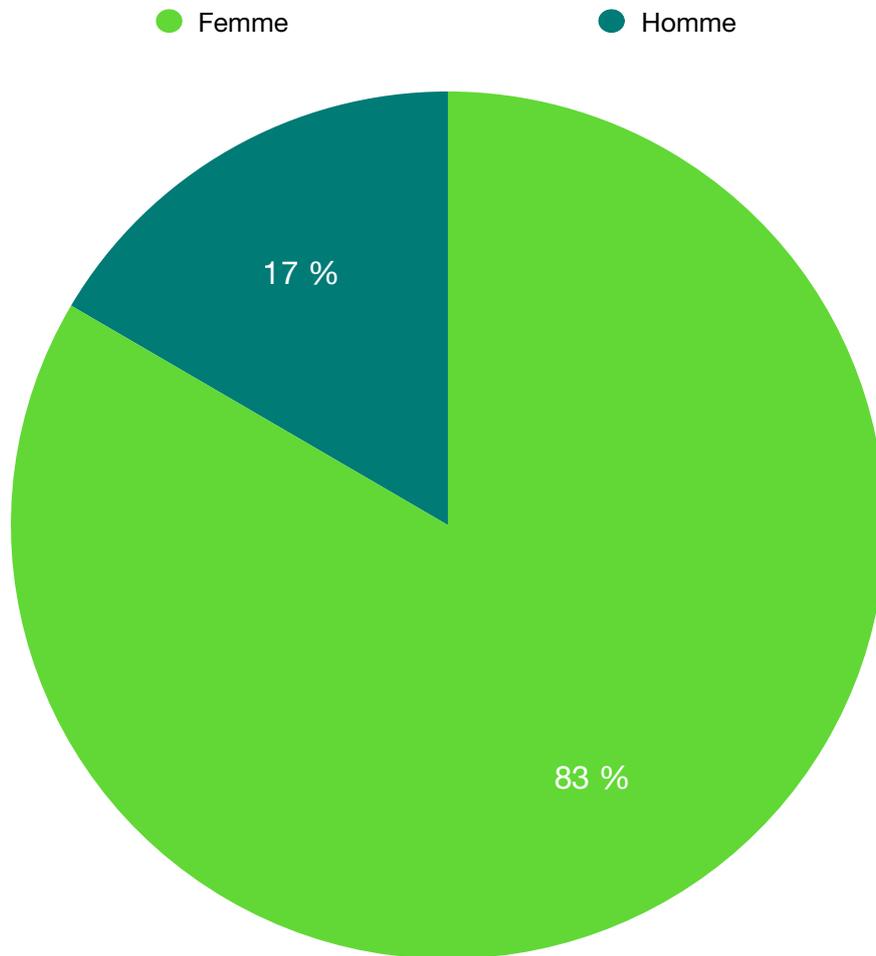


Figure 26 : Répartition des patients selon le sexe.

Sur un échantillon de 145 patients, nous avons compté 121 femmes ( 83% ) et 24 hommes ( 17% ).

### 3.1.2 - Âge

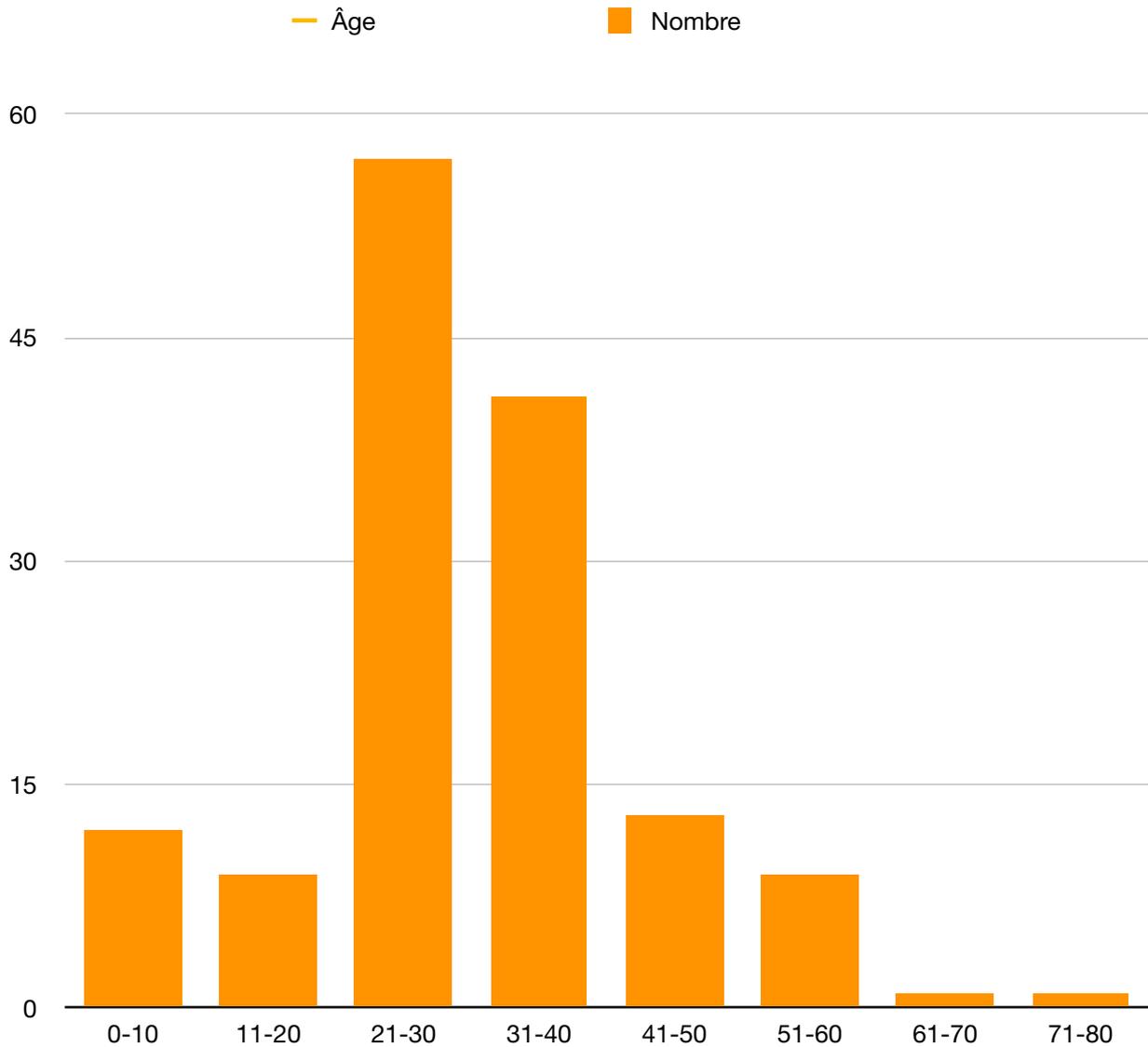


Figure 27 : Répartition des patients selon l'âge.

L'âge des participants à l'enquête varie de moins de 10 ans jusqu'à plus de 70 ans, la tranche d'âge entre 21 et 30 ans est la plus répandue ( 40%) dans notre population, suivie de la tranche d'âge de 31 à 40 ans, alors que celles entre 61 et 70 ans et de 71 et 80 ans sont les moins atteintes.

### 3.1.3 - Région :

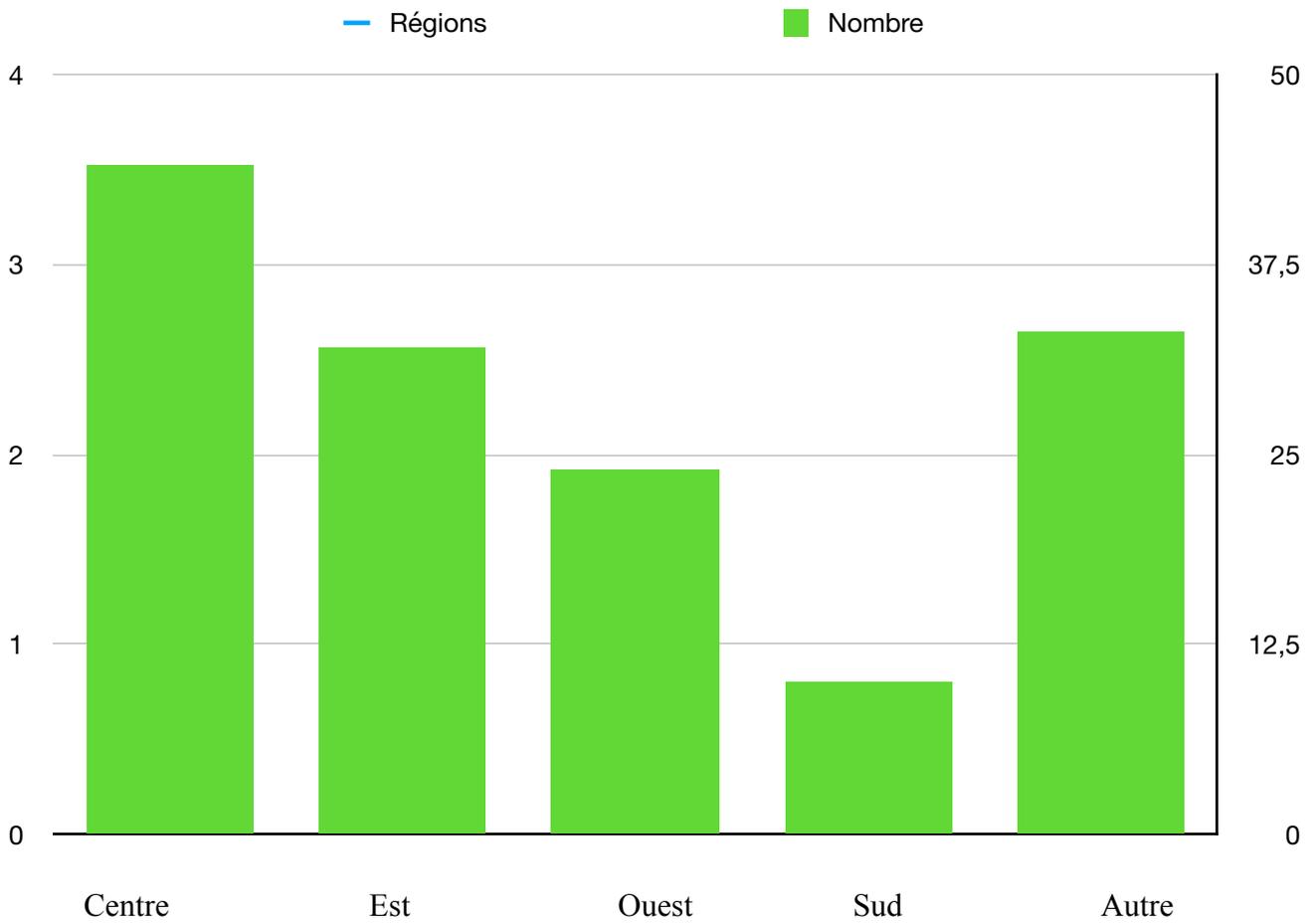


Figure 28 : Répartition des patients selon les régions du pays.

L'enquête a été effectuée à travers plusieurs wilayas du pays réparties sur les quatre régions du pays ( Centre, Est, Ouest et Sud ) avec le nombre le plus élevé au Centre ( 44 ) suivi de la région Est ( 33 ) et décroît vers les autres.

### 3.1.4- Niveau scolaire :

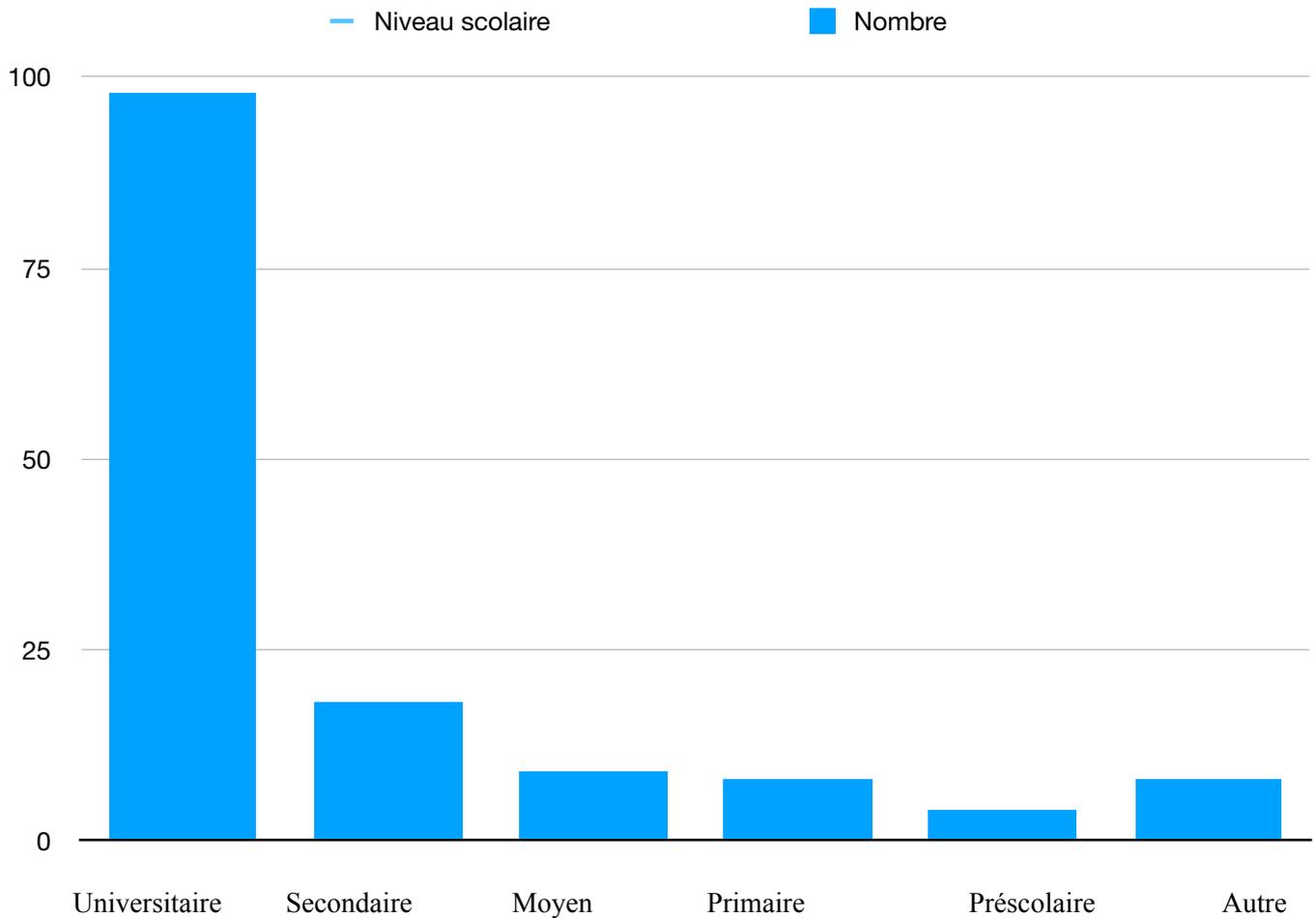


Figure 29 : Répartition des patients selon le niveau d’instruction.

On observe une proportion nettement élevée de la population universitaire avec 98 patients par rapport aux autres niveaux scolaires.

### 3.2 - Maladies chroniques :

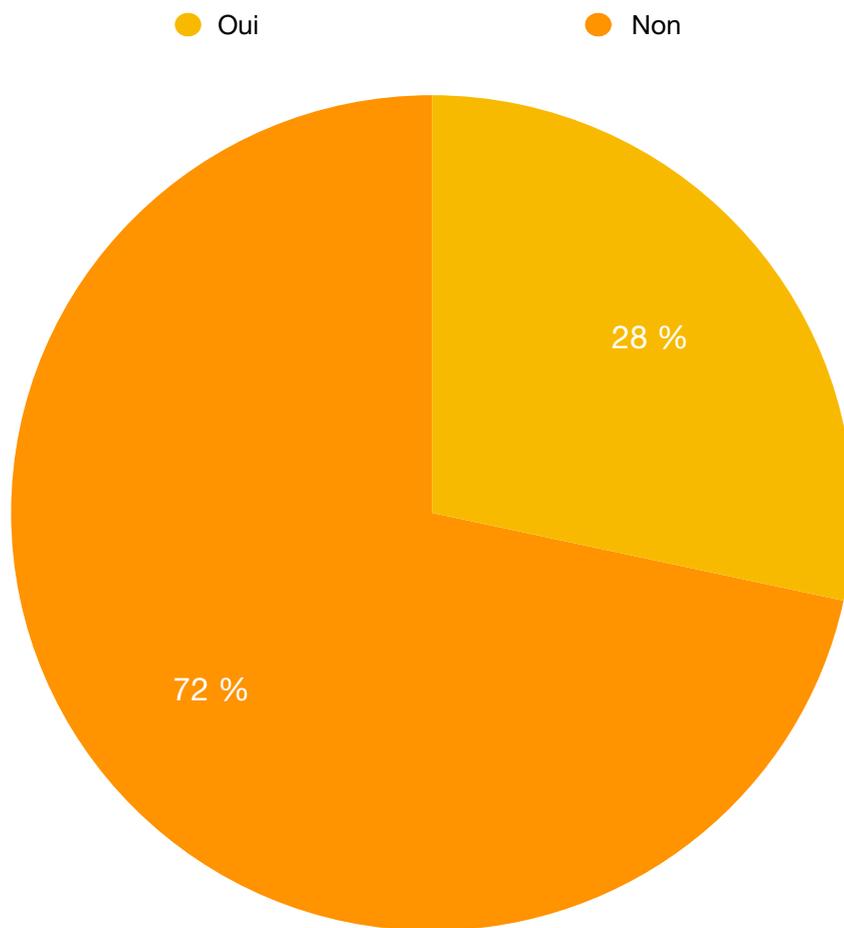


Figure 30 : Fréquence des maladies chroniques additionnelles à la MC.

Nous observons qu'une majorité de patients (72%) ne sont pas atteints d'une maladie chronique additionnelle.

### 3.3 - Maladies auto-immunes associées :

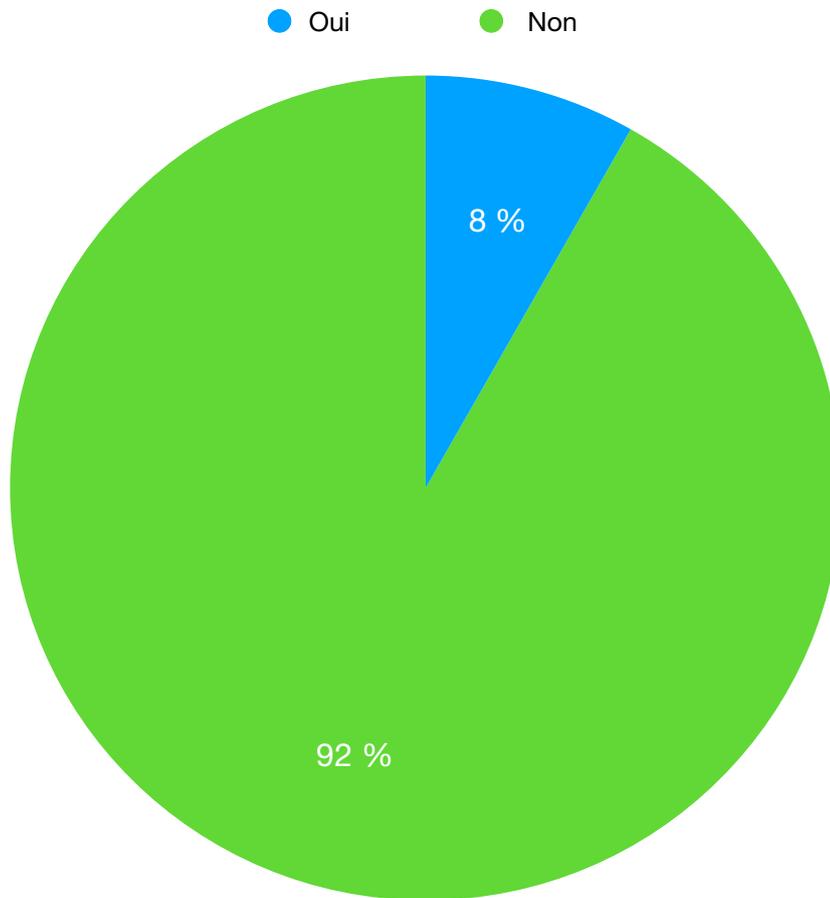


Figure 31 : Fréquence des maladies auto-immunes associées.

On note que notre enquête révèle un pourcentage non négligeable de patients atteints d'une maladie auto-immune associée (8%).

### 3.4 - Symptômes :

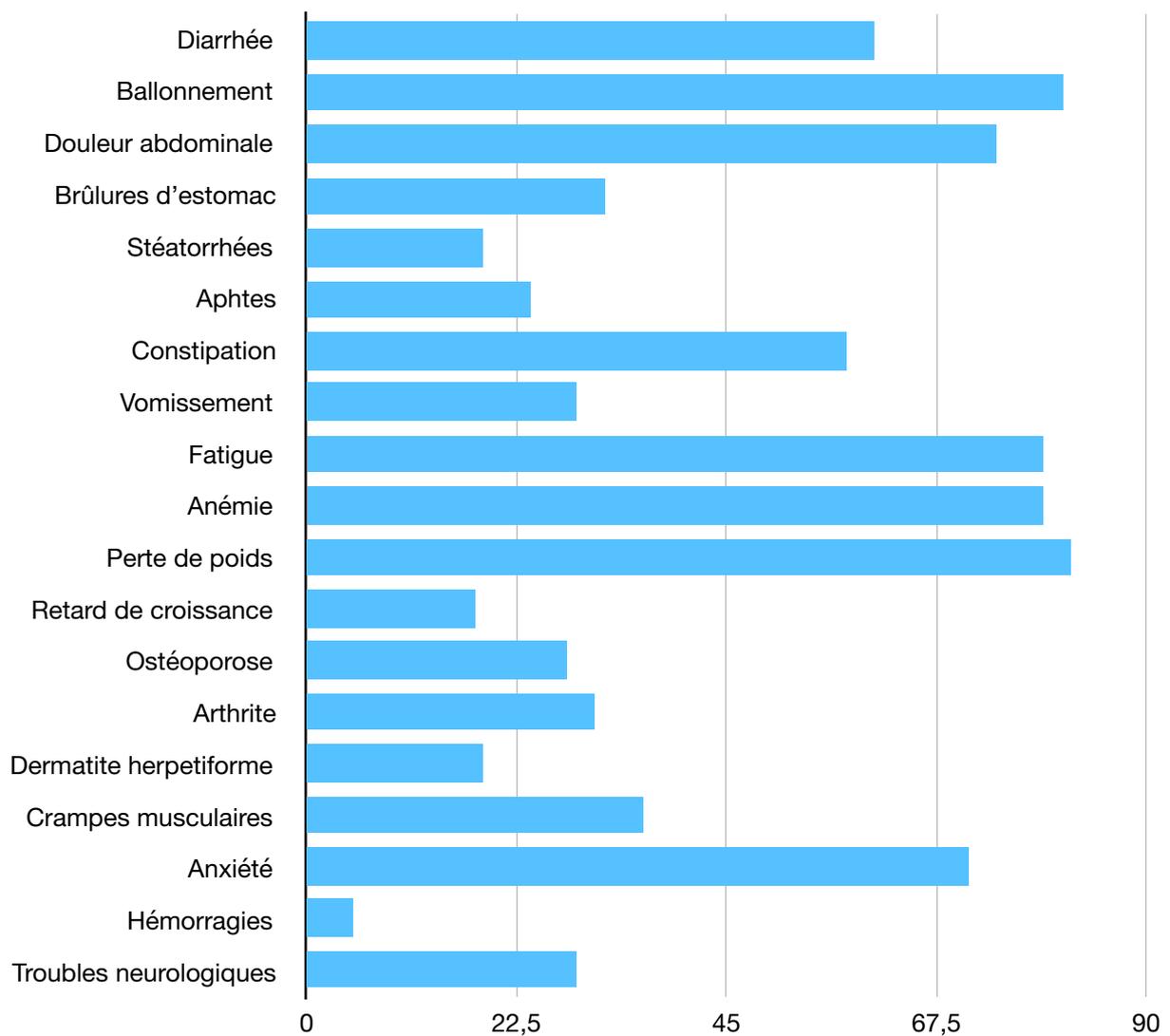


Figure 32 : Fréquence des différents symptômes.

On remarque que les symptômes digestifs classiques sont dominants ainsi que l'anémie, la perte de poids et l'ostéoporose de part leur gravité.

La dermatite herpétiforme est omniprésente, on observe également une anxiété chez la plupart des malades.

### 3.5 - Intensité des symptômes :

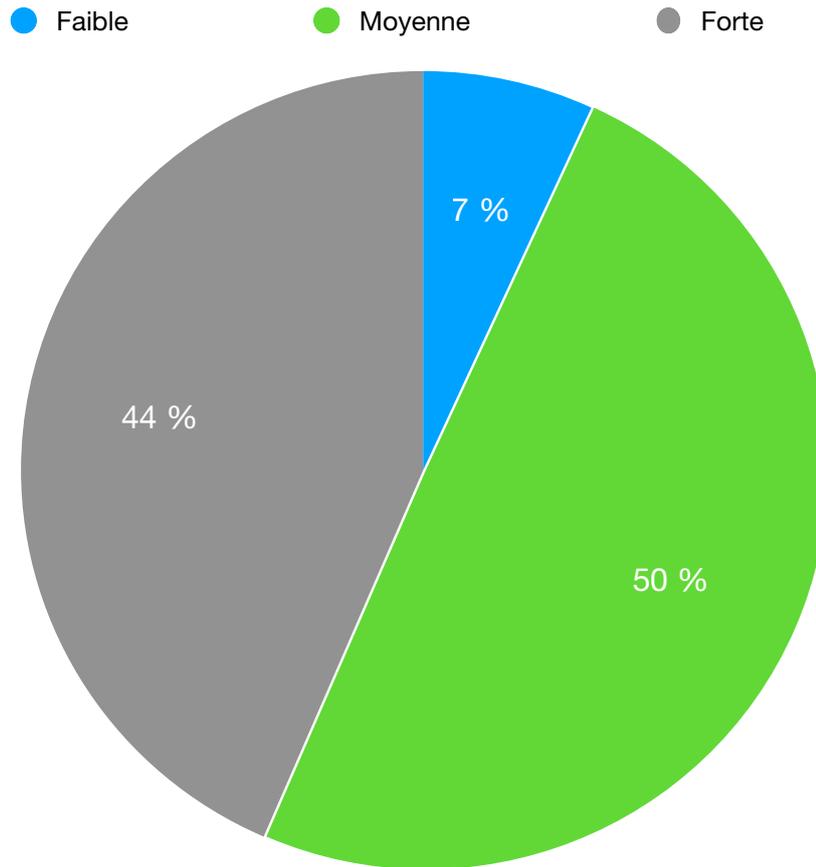


Figure 33 : Fréquence des intensités.

Nous observons que 50% des patients manifestent des symptômes de forte intensité, suivie de 44% des patients déclarant une moyenne intensité, alors que seulement 7% manifestent des symptômes de faible intensité.

### 3.6 - Tests diagnostic effectués :

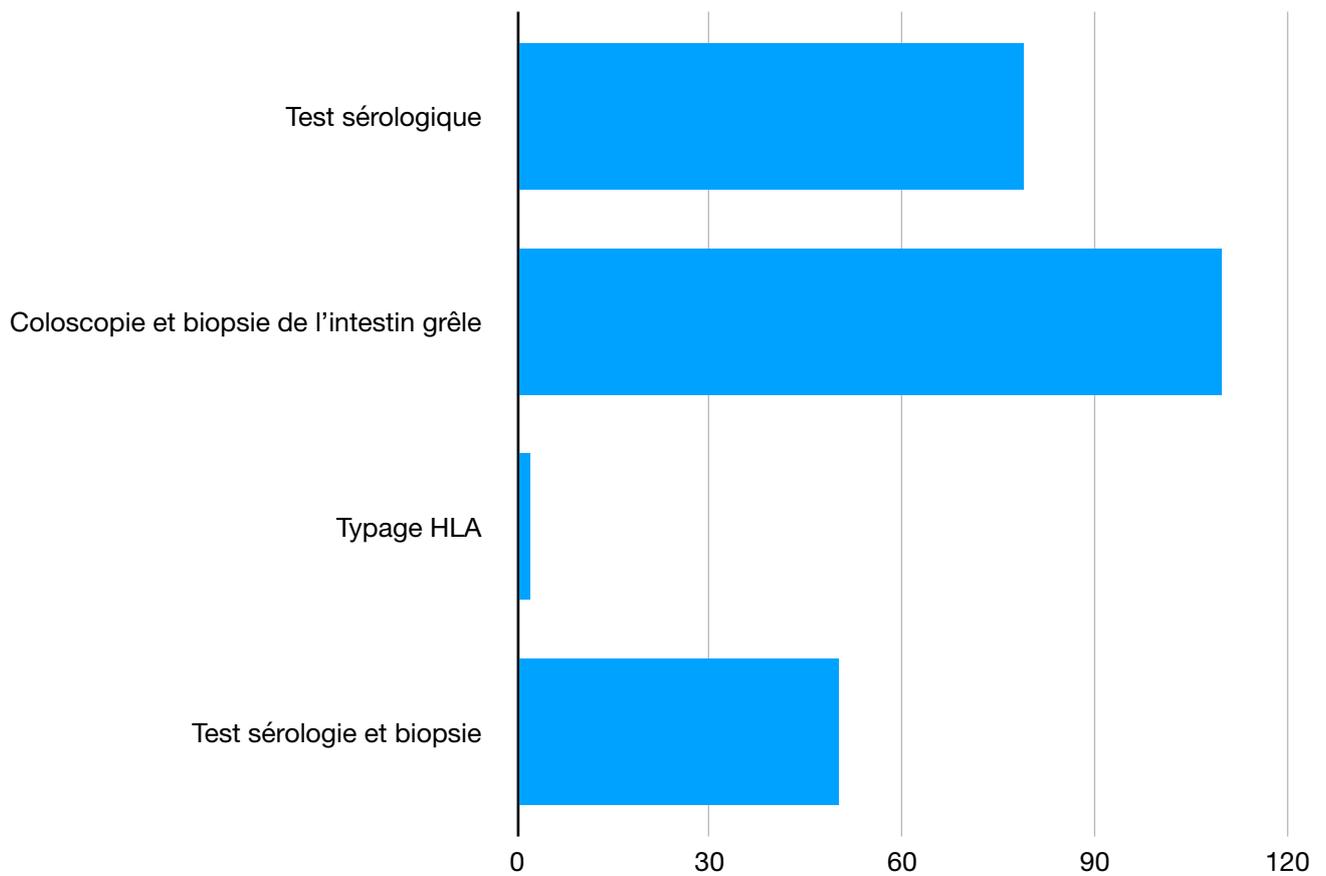


Figure 34 : Fréquence des tests diagnostics effectués

On remarque une fréquence assez rapprochée des tests sérologiques et de la biopsie et coloscopie du grêle ( 79 et 110 respectivement ) et qui restent très largement dominants par rapport au test HLA ( 2 ).

### 3.7 - Antécédent familiale :

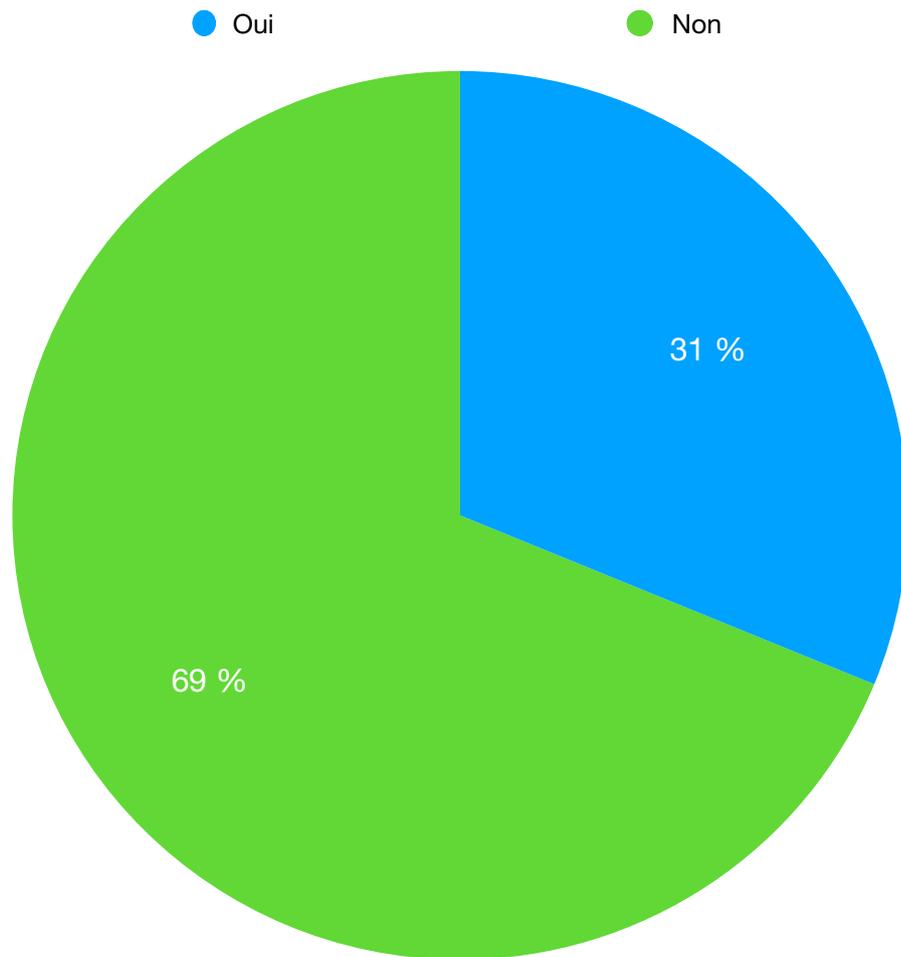


Figure 35 : fréquence de la présence d'antécédent familial.

On observe que 69% des patients n'évoquent pas d'antécédent familial, tandis que 31% l'affirment.

### 3.8 - Observance du régime :

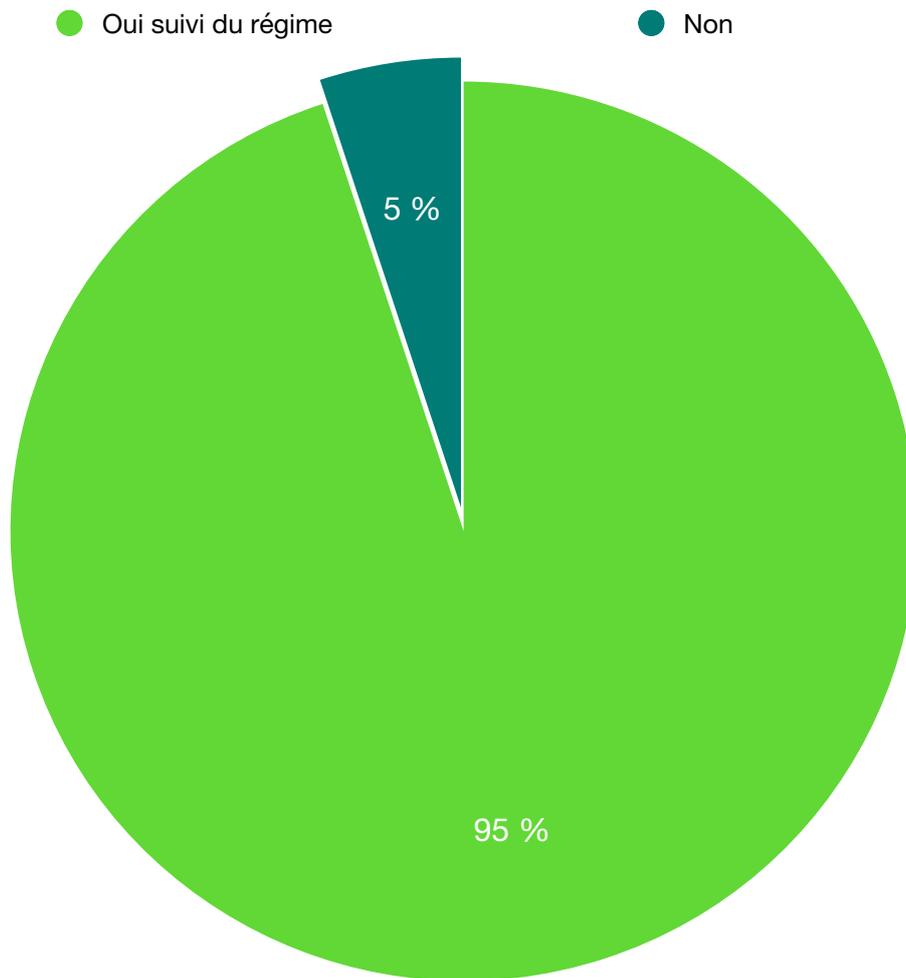


Figure 36 : représentation de l'observance du régime sans gluten par les patients.

On remarque un suivi du régime par la quasi-totalité des patients (95%).

### 3.9 - Efficacité du régime :

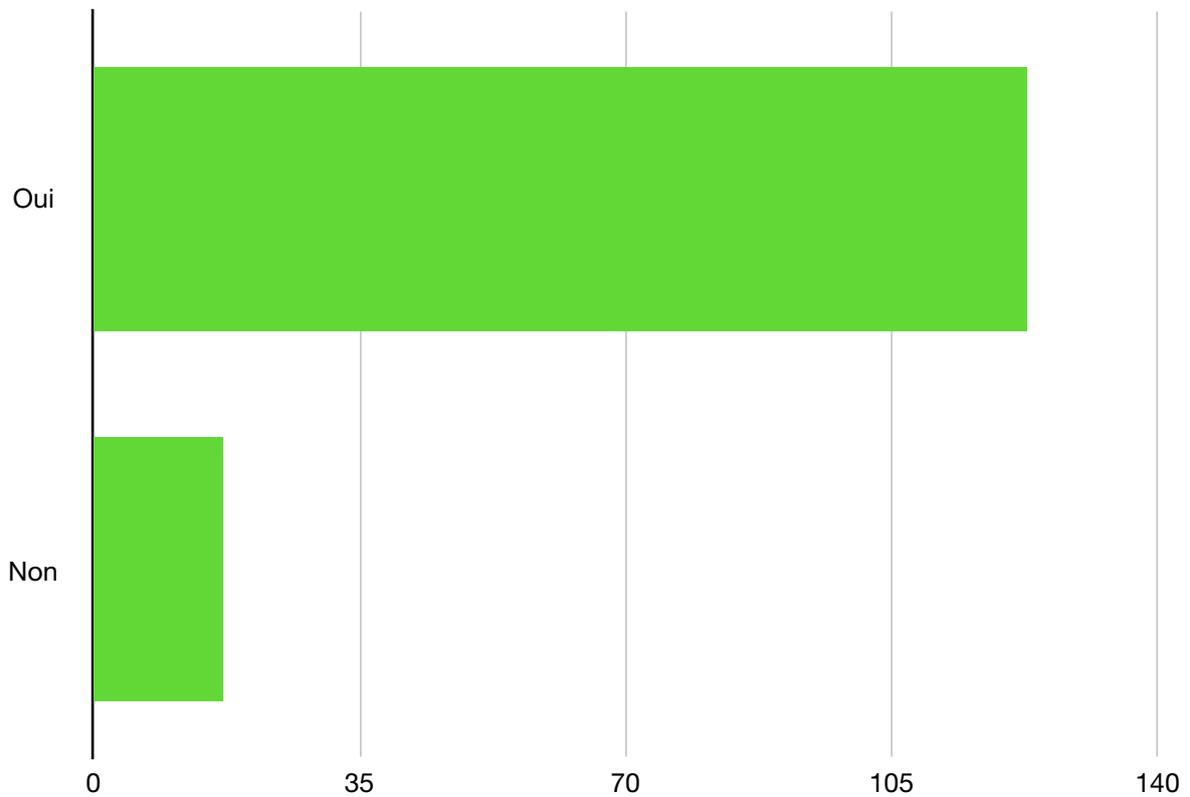


Figure 37 : Efficacité du régime selon les patients.

L'enquête montre qu'un nombre conséquent de patients ( 123 sur 140 ) bénéficient d'une amélioration par le suivi du régime, contrairement à 17 patients n'évoquant pas de bénéfice.

### 3.10 - Difficultés liées au régime :

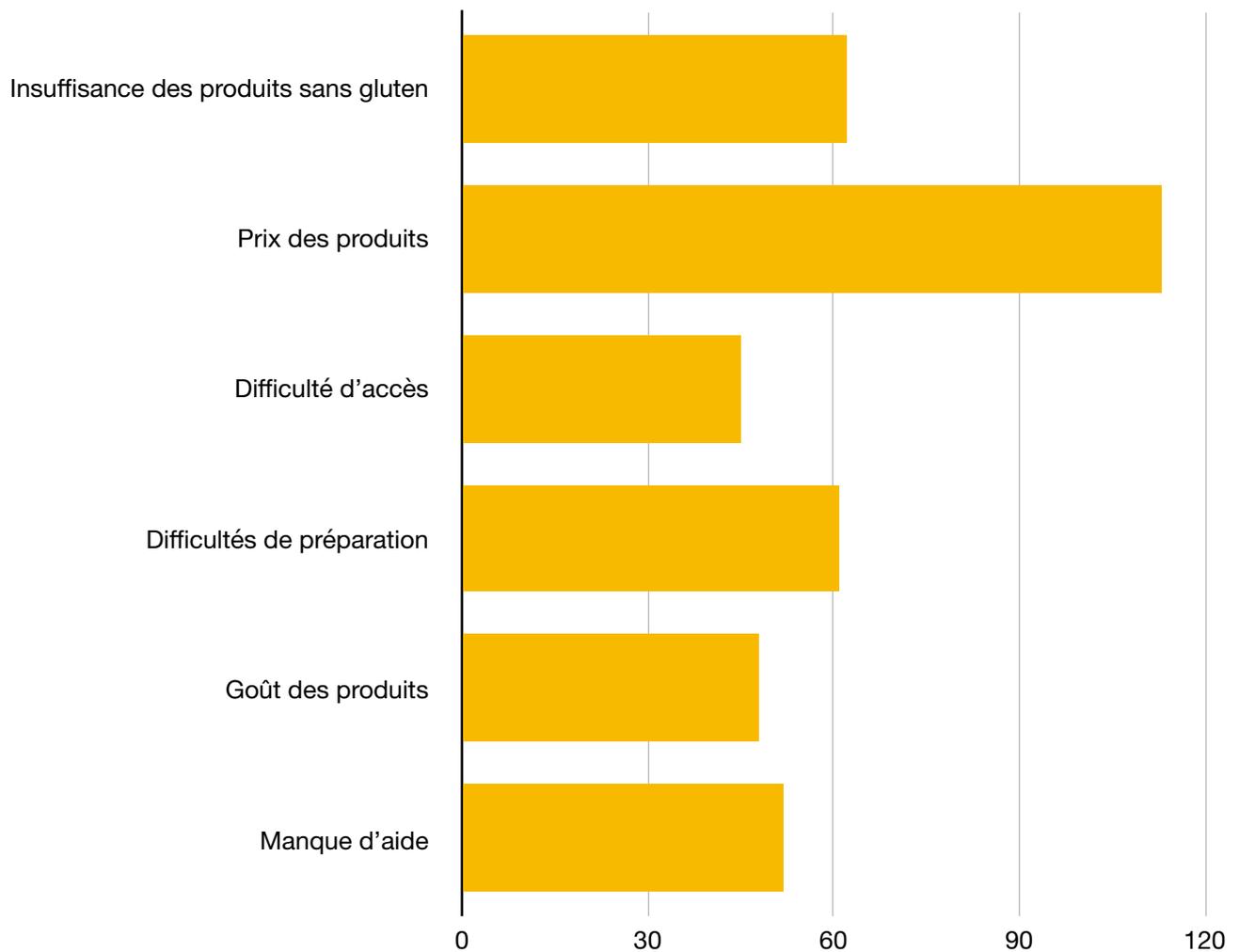


Figure 38 : Représentation des difficultés liées au régime rencontrées par les patients.

Nous notons que le prix des produits constitue la principale difficulté que rencontrent les patients( 113 ), suivi de l'insuffisance de l'offre ( 62 ) et de la difficulté de préparation des aliments sans gluten ( 61 ).

La difficulté d'accès, le goût des produits ainsi que le manque d'aide constituent une part non négligeable des difficultés.

### 3.11 - Connaissance des patients concernant la présence du gluten dans certains médicaments :

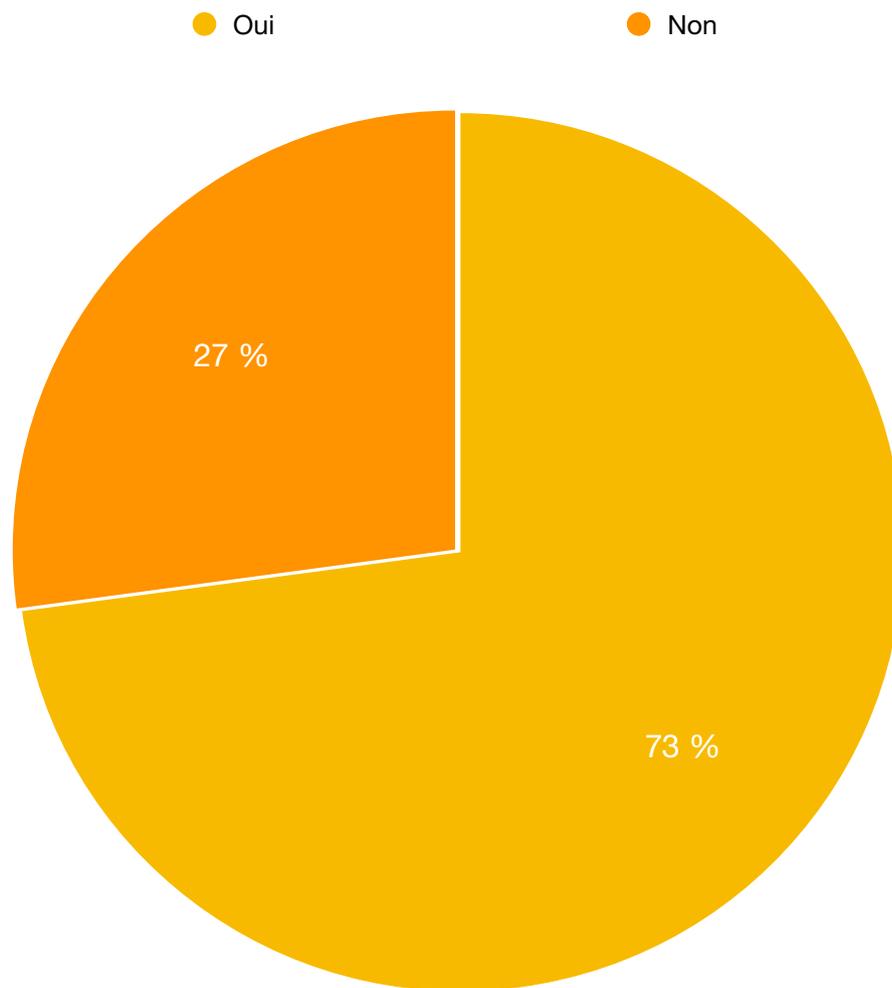


Figure 39 : Répartition des patients selon leur connaissance concernant la présence du gluten dans certains médicaments.

On note que la majorité des patients sont informés sur la possibilité d'existence du gluten comme excipient dans certains médicaments (73%).

### 3.12 - Aide du pharmacien d'officine :

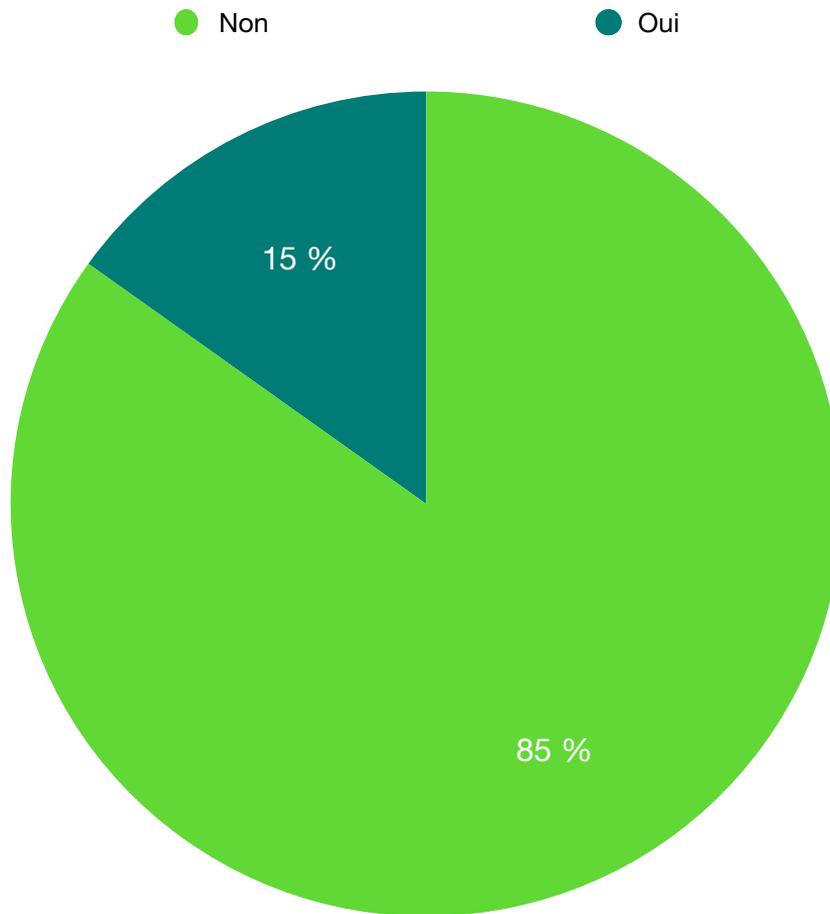


Figure 40 : Représentation de l'aide apporté par le pharmacien d'officine.

Nous observons que 85% des patients ne bénéficient pas de l'aide du pharmacien d'officine.

### 3.13 - Aide des associations à la procuration des produits sans gluten :

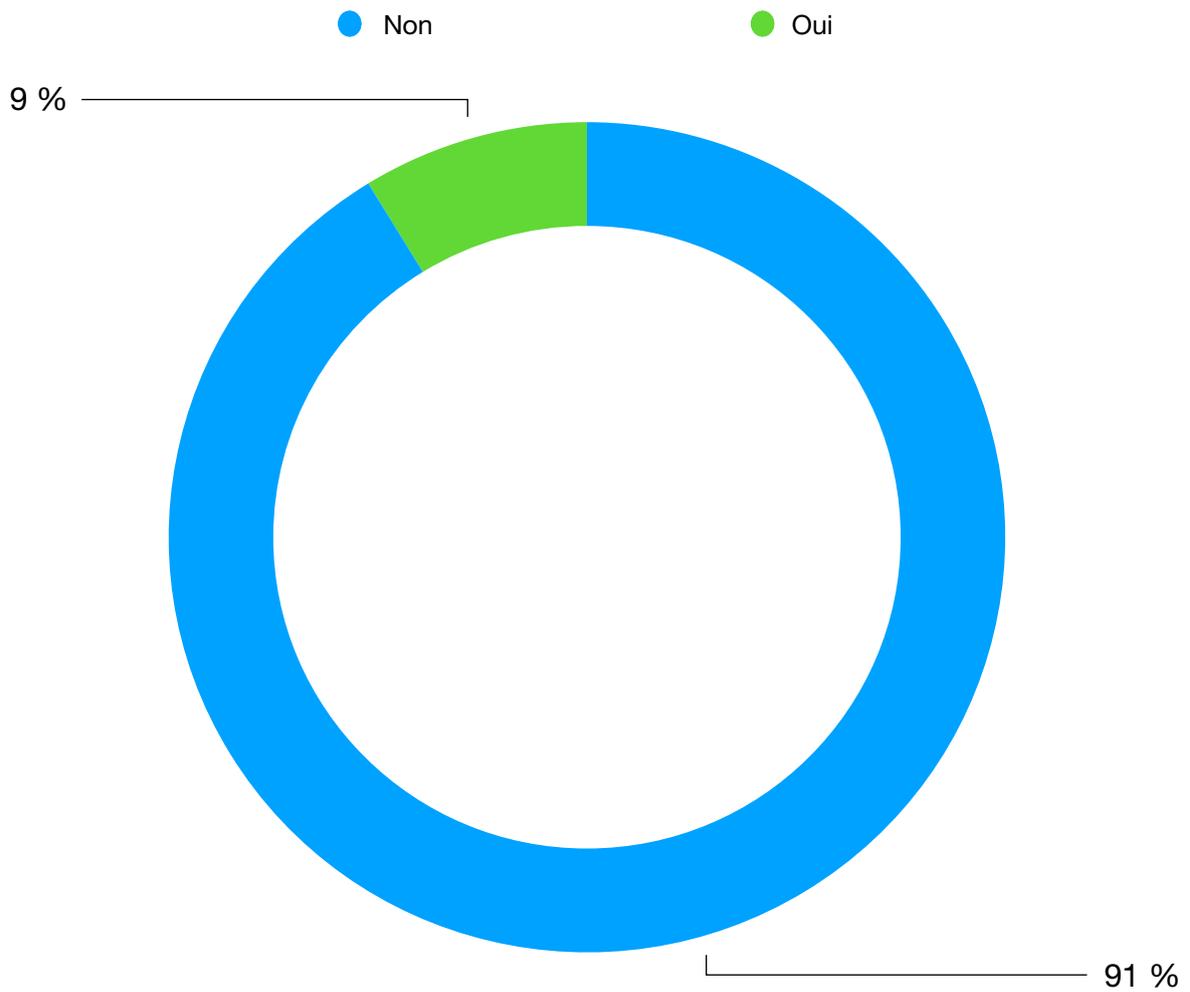


Figure 41 : Représentation de l'aide des associations dans la procuration des produits sans gluten.

On observe que seulement 9% des patients affirment recevoir une aide concernant la procuration des produits sans gluten.

### 3.14 - Suggestions émanants du patient :

Tableau 11 : Regroupement des suggestions des patients.

Suggestions émanants des patients	<ul style="list-style-type: none"><li>- Améliorer la disponibilité et la qualité des produits sans gluten de manière suffisante et bien répartie sur le territoire national.</li><li>- Sensibiliser la société à propos de la maladie.</li><li>- Organiser des sessions explicatives composées de médecins devant permettre aux enfants l'acceptation de leur maladie.</li><li>- Insister sur le fait que la MC est une maladie chronique dont le seul traitement repose sur le régime sans gluten à vie.</li><li>- Sensibiliser les pharmaciens et médecins à actualiser leur connaissances sur l'évolution thérapeutique et clinique de la MC.</li><li>- Amélioration de l'aide de l'état par des subventions devant faciliter financièrement l'accès au produit, ainsi que la mise en œuvre d'une carte pour les malades cœliaque les identifiant aux aides de l'état.</li><li>- Améliorer l'étiquetage permettant d'identifier aisément le produit sans gluten ou la présence de gluten.</li><li>- Réserver et indiquer des zones spécifiques aux produits sans gluten dans les commerces.</li></ul>
-----------------------------------	--

Nous remarquons que toutes les suggestions des patients ont pour but l'amélioration des conditions qui permettent le suivi de leur régime avec plus de facilité et améliorer leur intégration au sein de la société.

## 4 - Discussion

Notre enquête s'est basée sur un questionnaire lancé en ligne au niveau de groupes privés de malades cœliaques en Algérie, ce qui nous a permis de recueillir 145 réponses.

Les résultats obtenus montrent une nette majorité du sexe féminin avec un Sex ratio de 1/5 (H/F), la prédominance féminine est en accord avec la majorité des études, le sex ratio peut atteindre 1/3[2], cette différence avec notre étude peut être expliquée par une plus importante coopération des femmes. La fréquence plus élevée des maladies auto-immunes chez la femme, le terrain hormonal, ainsi que le probable rôle protecteur du chromosome Y chez l'homme peuvent expliquer cette différence[2].

Les âges des patients répartis en tranches d'âges, dont les plus élevées se situent entre 21 et 30 ans et entre 31 et 40 ans, peut s'expliquer par une plus importante activité de ces tranches d'âge dans les réseaux sociaux, néanmoins, notre étude montre un large éventail des âges allant de moins de 10 ans jusqu'à plus de 70 ans.

Notre enquête a ciblé plusieurs groupes privés en ligne de malades cœliaques dont certains regroupent l'échelle nationale, tandis que d'autres sont restreints à des régions précises, ce qui peut expliquer les différences numériques, cependant le centre détient le pourcentage le plus élevé (30,76%) dû à sa forte densité d'habitants.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence 67,6 % de malades cœliaques de niveau universitaires représentant la majorité, que nous interprétons par l'intérêt et la facile collaboration de cette tranche de patients.

Les résultats concernant l'association de maladies auto immunes à la maladie cœliaque montrent que 8% des patients de notre étude associent une MAI, en comparaison à l'étude[88], qui indique un pourcentage de 9,3%, nous retrouvons des résultats assez rapprochés, ce résultat montre une association fréquente entre maladie cœliaque et MAI.

On observe une omniprésence des symptômes digestifs comme diarrhée, ballonnement, douleur abdominale et constipation, ceci est représentatif de la MC classique ce qui est une conséquence directe de la physiopathologie de la maladie.

La malabsorption causée par la maladie cœliaque explique la présence de l'anémie (54,48%) qui peut être ferriprive ou megaloblastique, la perte de poids qui s'ajoute à la fatigue ainsi que l'ostéoporose chez 19,31% par déficit en vitamine D et en calcium, toutefois le manque de vitamine K peut expliquer l'apparition d'hémorragies chez 3,45% des patients. Le manque d'oligo-éléments et de vitamines peut être à l'origine des crampes musculaires ( 24,83%) et des troubles neurologiques, ce dernier symptôme peut avoir une origine non liée à la malabsorption comme une maladie auto-immune.

La dermatite herpétiforme est également présente chez 13,1% des patients, en effet, cette dernière est déclenchée par l'ingestion du gluten et est liée aux molécules HLA II DQ2/DQ8.

On retrouve que 12,41 % présentent un retard de croissance et ce pourcentage représente la tranche infantile de notre enquête.

Enfin, le stress vécu au quotidien par le patient cœliaque engendre l'anxiété présente chez 48,97%.

Les résultats à propos de l'intensité des symptômes révélés par notre enquête laissent apparaître un différentiel qui penche vers les moyennes et fortes intensités (50 et 44%), ceci peut être expliqué par plusieurs facteurs, en l'occurrence les patients diagnostiqués d'une MC silencieuse ou paucisymptomatique sont moins nombreux que ceux diagnostiqués avec une forme symptomatique puisque dans la majorité des cas, c'est la clinique qui oriente vers les différentes explorations, par ailleurs, la mauvaise observance du régime par les patients, l'accumulation de plusieurs mécanismes comme les lésions des muqueuses intestinales avec la malabsorption peuvent intensifier les symptômes.

Enfin, ces paramètres restent influencés par la subjectivité dans l'estimation de l'intensité des symptômes par les patients.

Au plan du diagnostic, notre enquête révèle que la biopsie seule ( 60 ) malgré ses désagréments domine la combinaison des tests biopsie avec sérologie ( 50 ) qui représente l'approche recommandée, néanmoins cette situation s'explique par le fait qu'un résultat de la biopsie confirmant des lésions intestinales de stade Marsh 2 ou plus peut s'avérer suffisant au diagnostic de la maladie cœliaque. Toutefois 29 patients affirment avoir effectué seulement le test sérologique, on peut interpréter cela par la facilité que présente le test et par la crainte des désagréments causés par la biopsie.

Concernant la présence de la maladie cœliaques au sein familial, notre enquête souligne que 31% des patients ont été affirmatifs, ce qui démontre l'implication du facteur génétique dans la maladie, aussi, il a été calculé que l'attribution génétique de la maladie par rapport aux facteurs environnementaux est d'environ 87% ce qui fait de la génétique un acteur fondamental au développement de la MC[26].

95% des patients de notre enquête affirment suivre le régime sans gluten, cette observance par la grande majorité est dû au fait que seul le régime apporte les améliorations cliniques ainsi que la forte diminution des risques de complications, cependant, la non observance du régime par 5% des patients de notre enquête pourrait être dû à la difficulté de maintenir durablement avec discipline le régime pour des raisons financières ainsi que celles liées à l'organisation et la mise en place des conditions devant permettre le suivi du régime.

L'efficacité du régime est exprimée par 123 patients de notre enquête, ce qui prouve les résultats probants que procure la suppression du gluten de l'alimentation des patients, tandis que les 17 patients ayant réfuté des améliorations par le régime dont la cause peut être liée à la présence du gluten dans des produits divers que le patient ne soupçonne pas la présence, toutefois, après élimination d'une probable source de gluten, le patient dont les symptômes persistent malgré une année de régime, doit reconsulter son médecin afin d'entamer les explorations pour déterminer une éventuelle maladie cœliaque réfractaire.

En Algérie, les difficultés liées au régime sans gluten revêtent plusieurs aspects, en effet, selon notre enquête le prix des produits s'avère le problème le plus récurrent (113 patients), notons que ces produits sont à la base plus chers que ceux ordinaires, à cela s'ajoute l'incompréhension de certains commerçants sur la nécessité des patients cœliaques d'y accéder, enfin, l'absence de subvention par l'état laisse les prix encore élevés.

L'insuffisance des produits sans gluten, ainsi que la difficulté d'accès sont aussi invoquées par les patients, en effet, les gammes de produits demeurent restreintes, ainsi que les points de ventes peuvent être lointains pour beaucoup de patients surtout ceux habitants les petites agglomérations. La difficulté de préparation domestique en raison des modifications de la texture et des caractéristiques des produits de base ( Farine ) constitue un obstacle et influe aussi sur le goût. Il est important de noter que le manque d'aide en faveur des patients revêt plusieurs aspects notamment organisationnels, informatifs et communicatifs.

Notre enquête révèle que 73% des patients ont connaissance de la possible présence du gluten dans certains médicaments, cela est dû soit à leur sensibilisation par leur médecins traitants ou par le biais des groupes en lignes dans lesquels ils sont actifs.

L'ignorance de cette information par les autres qui pourraient être des patients nouvellement diagnostiqués.

La majorité des patients affirment ne pas recevoir d'aide au niveau des officines( 85%), ceci pourrait être la cause du manque de communication entre pharmacien et patient, aussi, selon les patients (91%) les associations ne contribuent pas à l'aide souhaité en raison du nombre réduit de ces dernières et des moyens réduits.

Les suggestions émanants des patients touchent plusieurs aspects et sont pour la plupart destinés à répondre aux difficultés qu'ils ont évoqué, comme l'amélioration de l'étiquetage qui est un point très important en facilitant le suivi du régime, l'aide financière afin de permettre l'égal accès au produit en sachant que la MC peut toucher plusieurs membres d'une famille, l'aide des enfants à mieux comprendre la maladie par le biais de sessions informatives ce qui facilite aux parents la prise en charge de leur enfants.

## **Enquête II : Destinée aux médecins**

## **1 - Objectif principal**

Le principal objectif de notre enquête menée au près des médecins est de rassembler les informations ayant trait à la conduite à tenir devant les cas de malades cœliaques et constituer ainsi un complément au précédent questionnaire.

## **2 - Matériel et méthodes**

### **2.1 - Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée auprès de médecins de différentes spécialités.

### **2.2 - Population :**

La population cible est constituée de médecins de différentes spécialités en raison des différentes formes que prend la maladie cœliaque. Notre enquête est réalisée en ligne par le biais d'un questionnaire au niveau de groupes de médecins et aussi par contact direct avec ces derniers.

### **2.3 - Critères d'inclusion :**

- Médecins généralistes ou spécialistes : internistes, gastro-entérologue, hématologue.
- Praticant au niveau publique ou privé
- Médecins pratiquant en Algérie

### **2.4 - Critères d'exclusion :**

- Médecins dont la spécialité est autre que celle citée dans les critères d'inclusion

### **2.5 - Taille de l'échantillon :**

25 Médecins composés de généralistes, internistes, gastro-entérologues et hématologies.

## **2.6 - Lieu et période de recueil des données :**

Le questionnaire a été rempli par des médecins du CHU Mustapha Bacha et des résidents de différents établissements hospitaliers à Blida au cours de la période allant du 01/02/2023 au 10/06/2023.

## **2.7 - Recueil des données :**

Le questionnaire mis en ligne se compose de 13 questions à réponses fermées ou ouvertes abordant d'abord la spécialité du médecin, l'âge et le sexe de leur patients atteints de la maladie cœliaques, ensuite les démarches diagnostics entreprises, la recherche d'autres maladies sous-jacentes et enfin des questions concernant le régime sans gluten prescrit aux patients.

Pour les analyses descriptives, les résultats sont présentés sous forme de diagrammes, d'histogrammes et de tableaux réalisés à partir du logiciel « members ».

### 3 - Analyse des résultats

#### 3.1 - Caractéristiques générales :

##### 3.1.1- Présence de patients cœliaques chez les médecins questionnés :

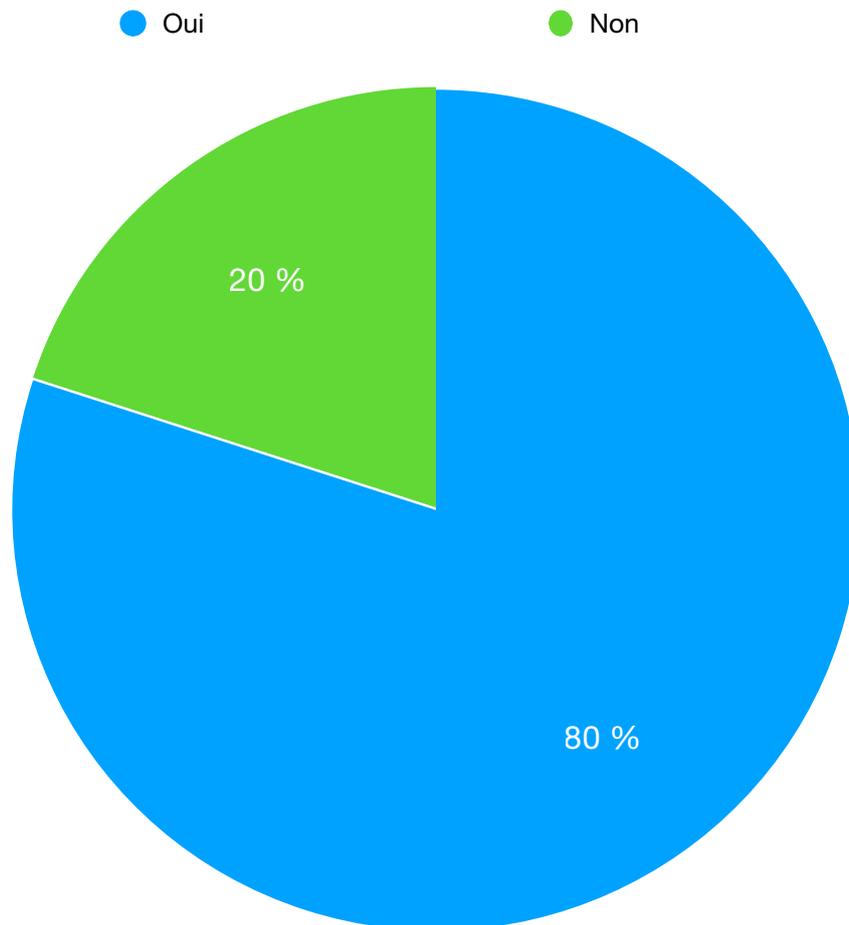


Figure 42 : Représentation de la présence des patients cœliaques chez les médecins interrogés.

On observe que la majorité des médecins de notre enquête (80%) prennent en charge des malades cœliaques.

### 3.1.2 - Tranche d'âge prédominante :

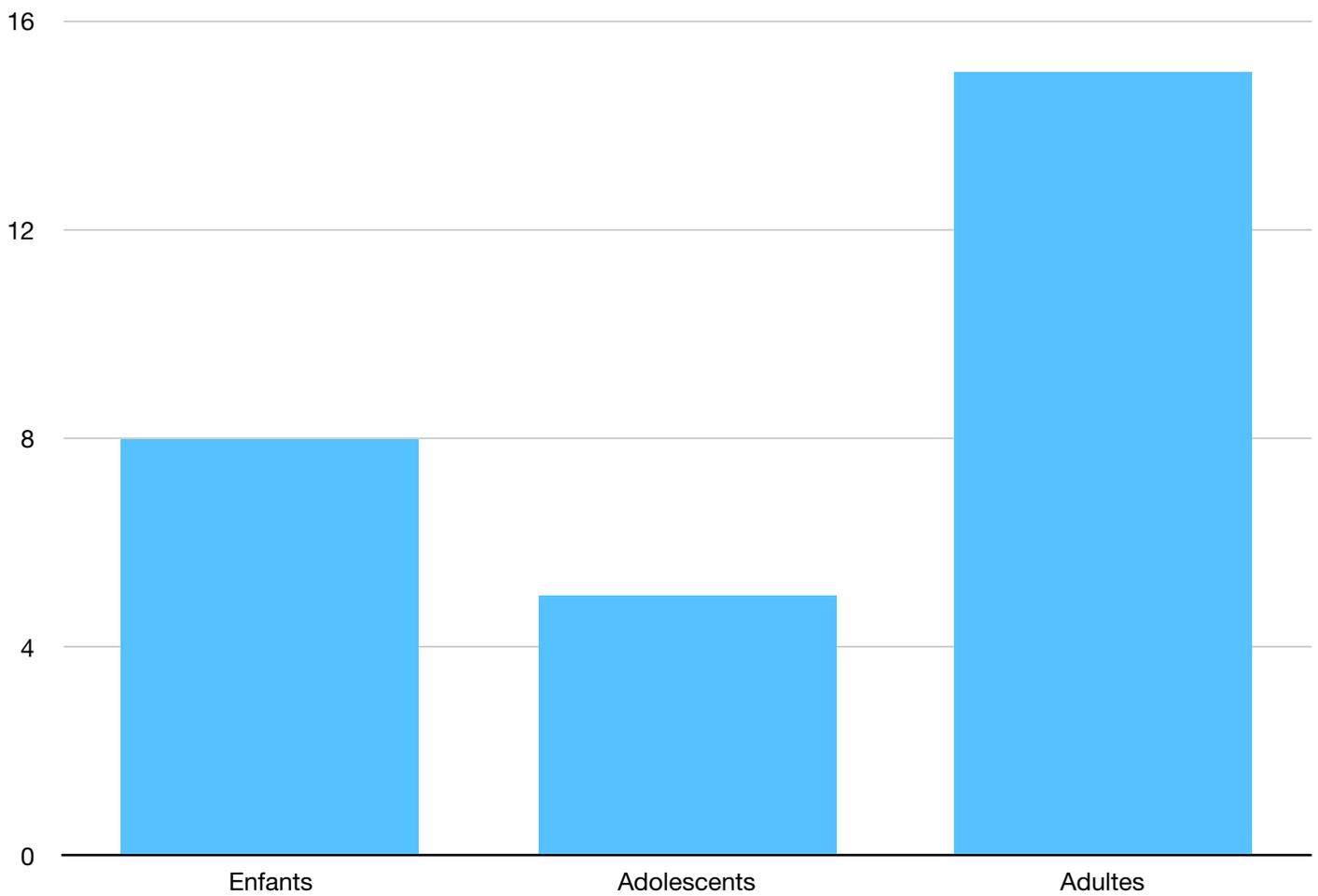


Figure 43 : Représentation des patients prédominants selon les tranches d'âge.

Nous remarquons un pourcentage élevé chez les adultes avec 54% suivi des enfants avec 29% et enfin les adolescents avec 18%.

### 3.1.3 - Spécialité du médecin :

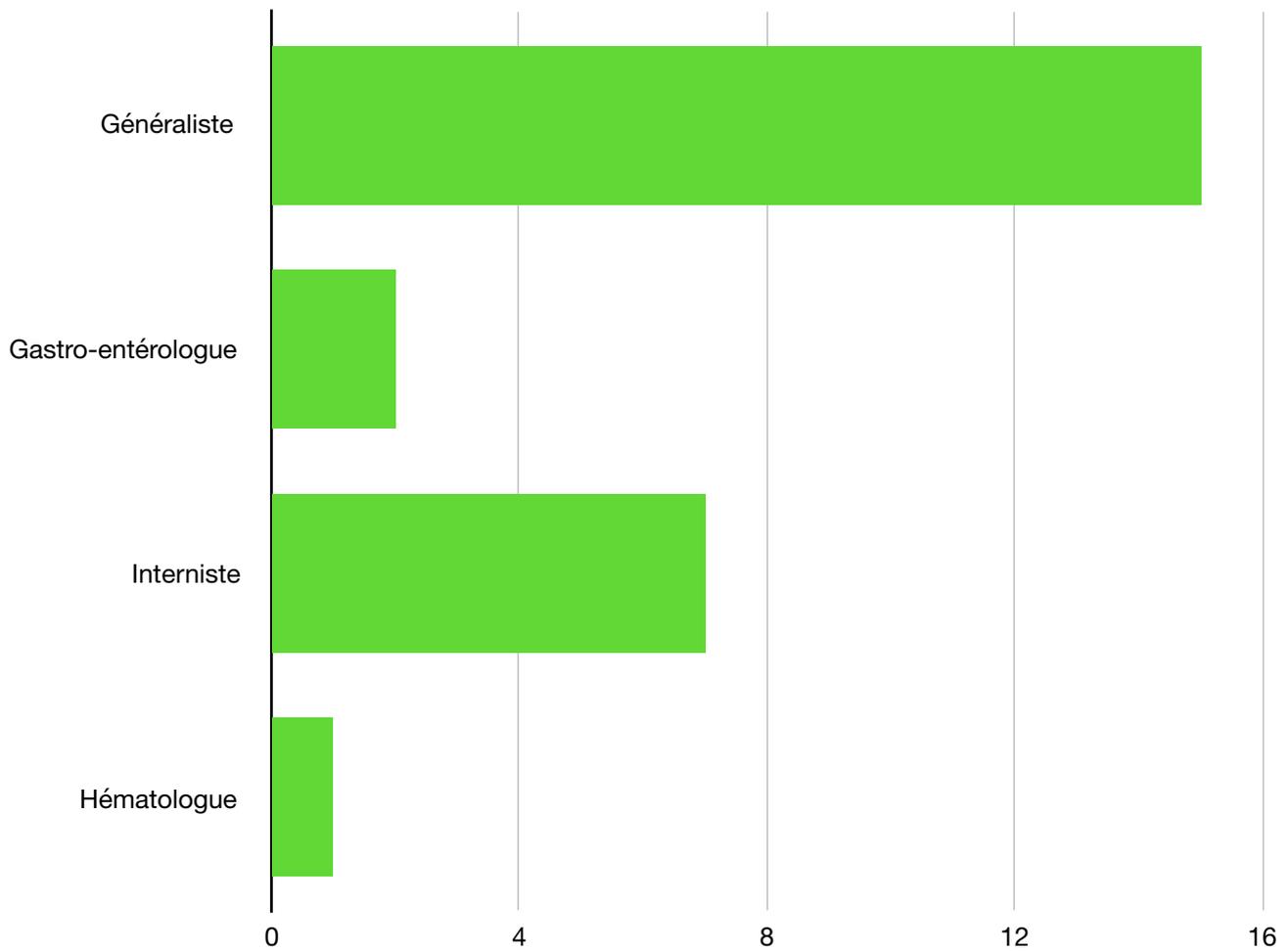


Figure 44 : Fréquence des différentes spécialités des médecins participant à l'enquête.

Nous observons que les médecins généralistes sont les plus nombreux ( 60%), les médecins internistes, gastro-entérologues et hématologue représentent 28, 8, et 4% respectivement.

### 3.1.4 - Sexe des patients :

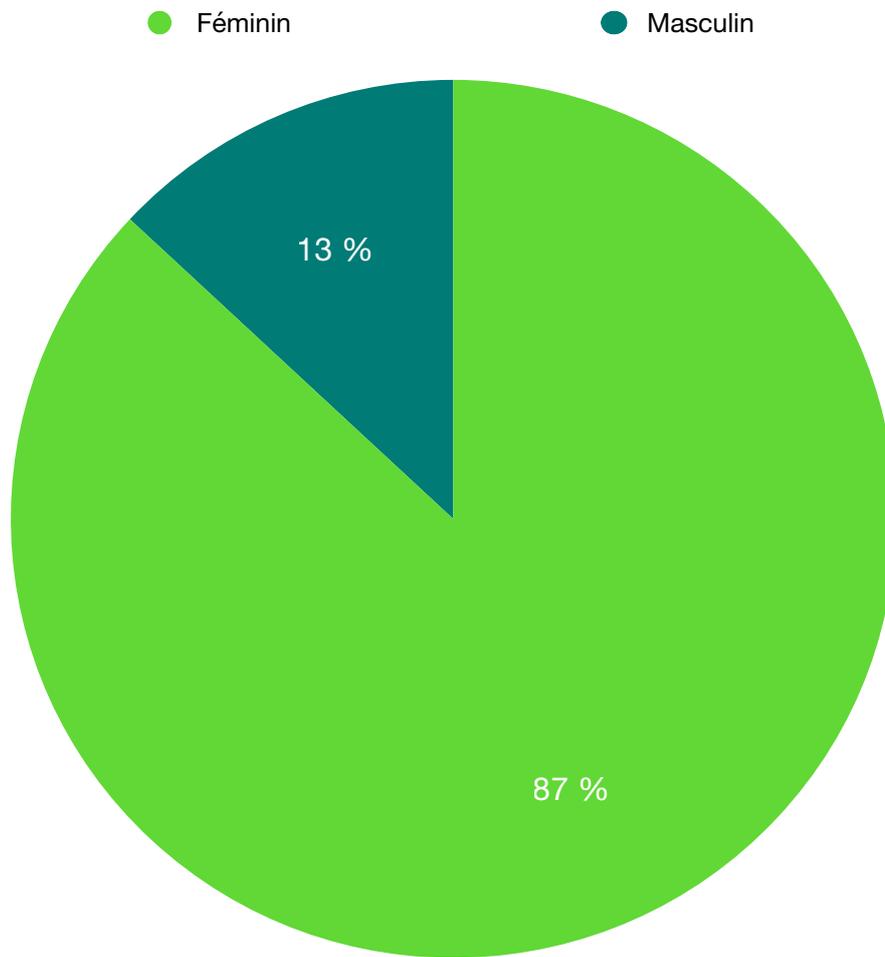


Figure 45 : Fréquence des patients selon le sexe.

Notre enquête révèle qu'une nette majorité de patients cœliaques sont de sexe féminin avec 87%.

### 3.2 - Prise en charge :

#### 3.2.1 - Éléments orientant au diagnostic :

Tableau 12 : Représentation des éléments d'orientation vers le diagnostic.

Éléments orientant au diagnostic
Troubles digestifs, symptômes après chaque prise de gluten
Découverte fortuite d'une anémie ferriprive
Perte de poids, retard de croissance
Aphthose buccale récidivante
Antécédents familiaux et existence de maladies auto-immunes.
Thromboses veineuses

On remarque une diversité d'éléments aidant au diagnostic et exploités par les médecins.

### 3.2.2 - Tests de diagnostic pratiqués

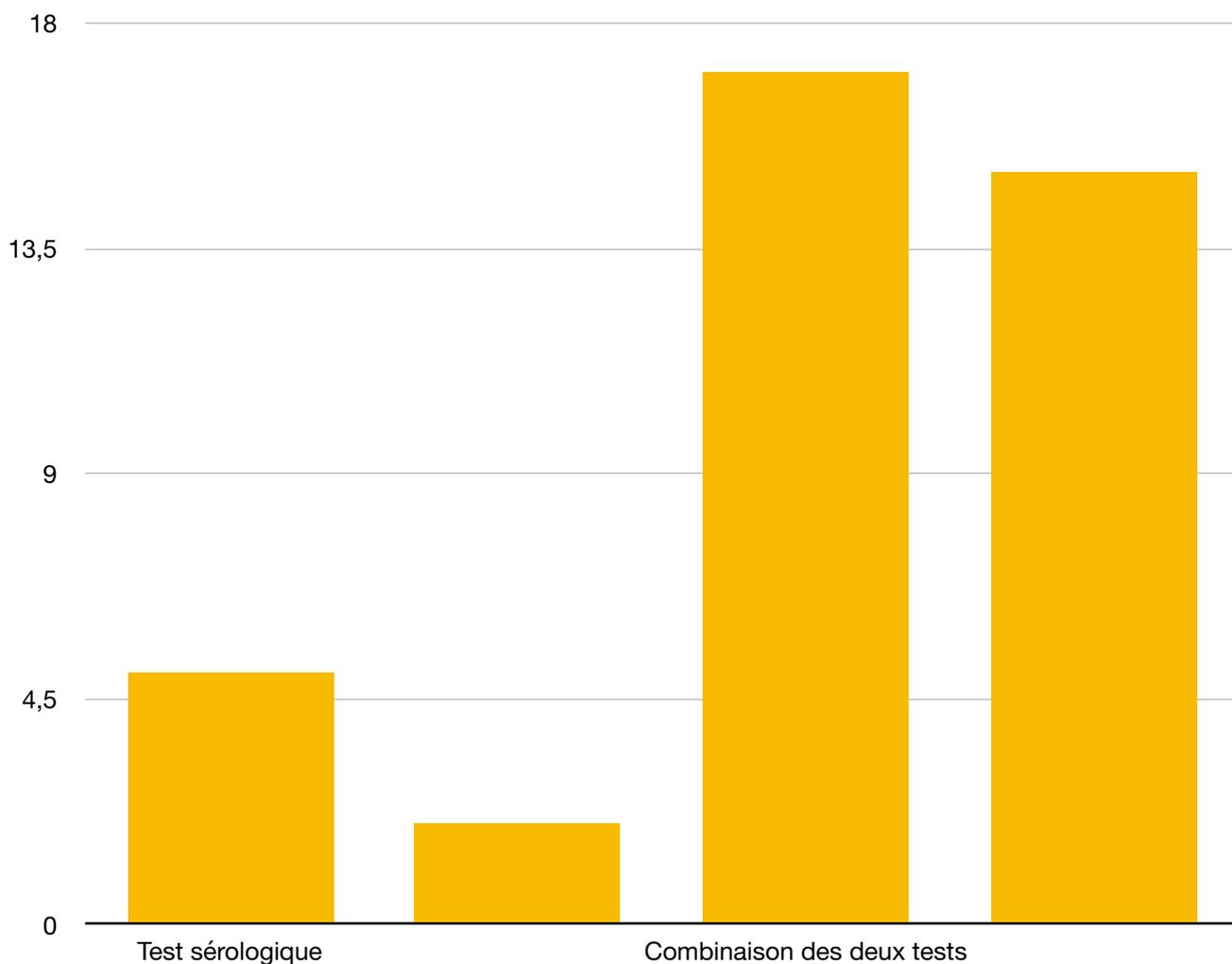


Figure 46 : Représentation de la fréquence des différents tests de diagnostic.

Notre enquête montre que le test le plus usité s'avère la combinaison de la sérologie avec la biopsie de l'intestin grêle ( 68%). Non combinés, le test sérologique est le plus utilisé par rapport à la biopsie de l'intestin grêle. En ce qui concerne la mesure des IgA totaux, 60% des médecins y ont recours.

### 3.2.3 - Recherche de maladies associées :

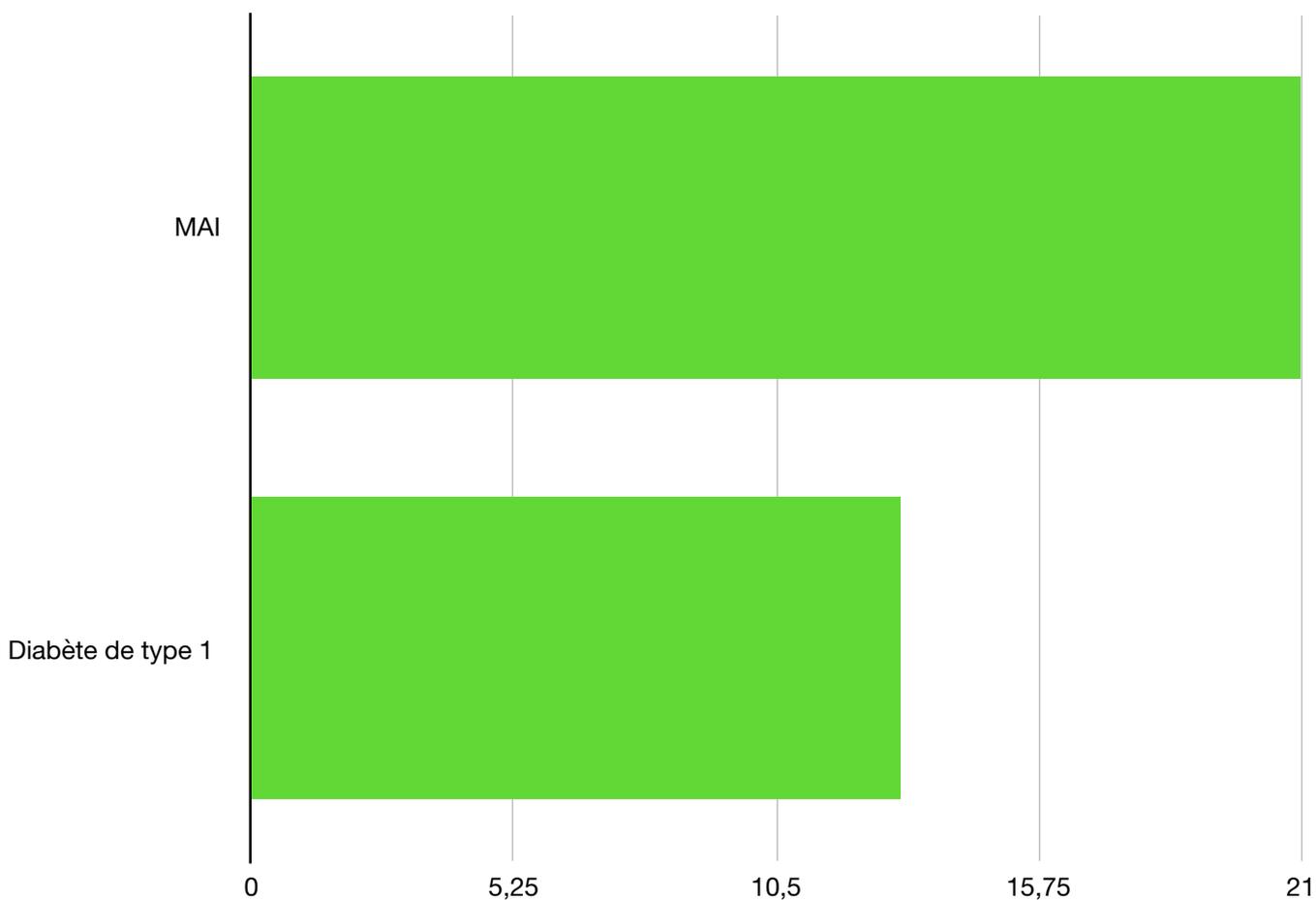


Figure 47 : Représentation des différentes maladies associées recherchées.

On observe que presque la totalité des médecins ( 84%) recherchent des maladies auto-immunes sous-jacentes, notons que les MAI citées par les médecins sont : la maladie de Basedow, thyroïdite d'hashimoto, sclérodermie, myosite, hépatite auto-immune et syndrome sec, le DT I, qui est aussi une maladie auto-immune est moins recherchée que les autres MAI.

### 3.2.4 - Observance du régime par les patients :

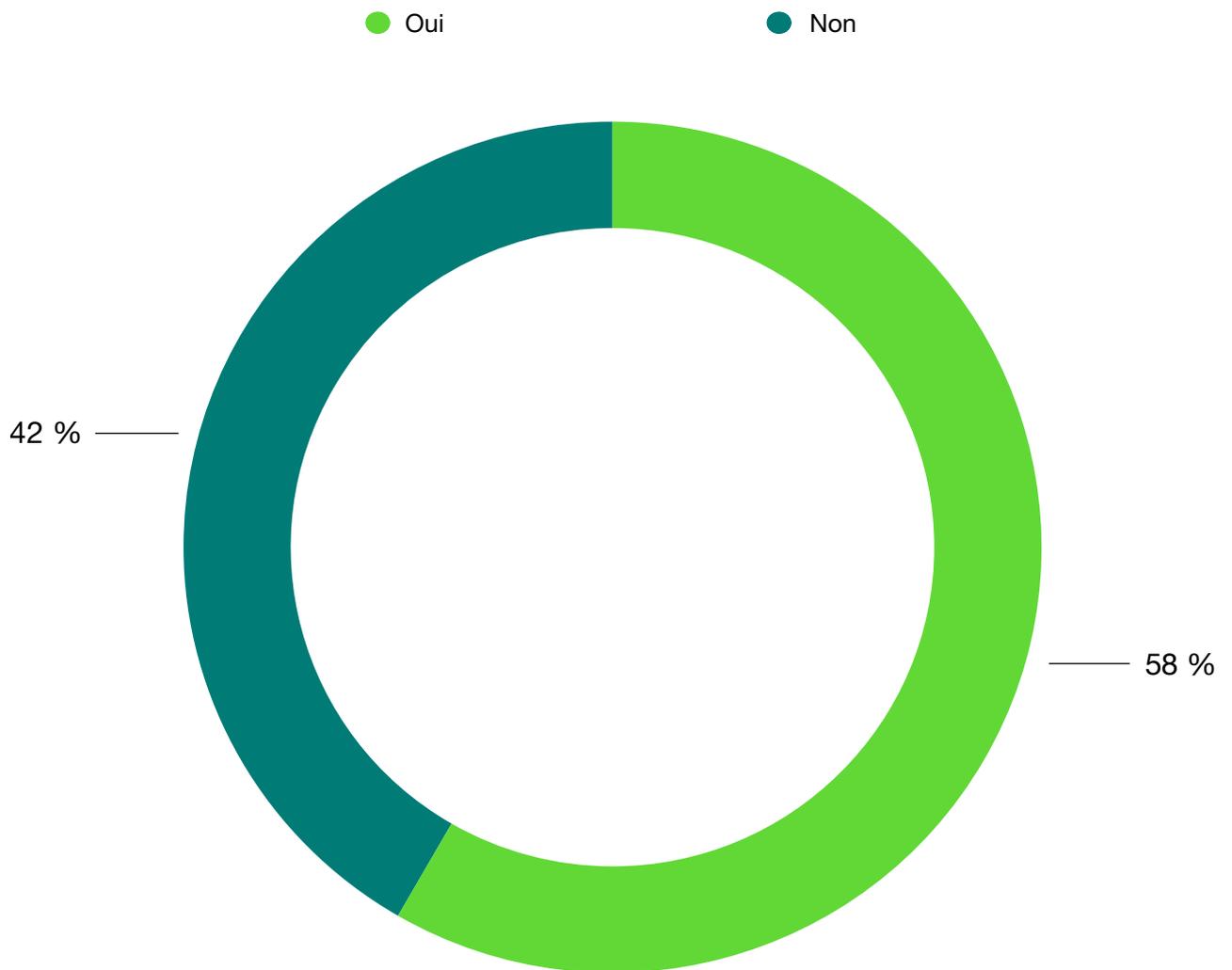


Figure 48 : Fréquence de l'observance du régime par les patients selon les médecins.

Nous remarquons que 58% des médecins interrogés affirment que les patients suivent le régime d'une façon stricte.

### 3.2.5 - Efficacité du régime sans gluten :

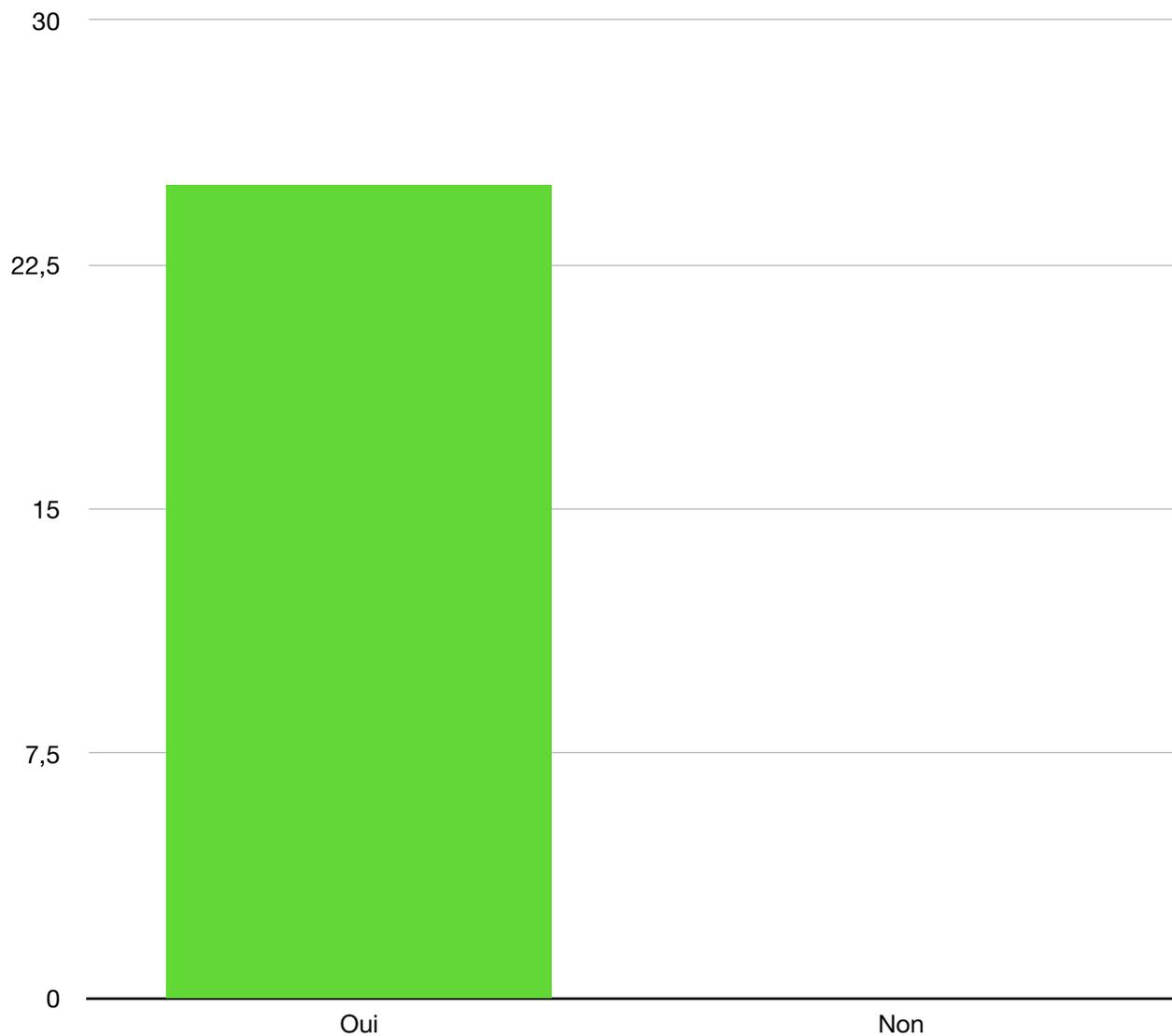


Figure 49 : Efficacité du régime selon les médecins.

Nous observons que tous les médecins participant à notre enquête ( 25 ) ont affirmé l'efficacité du régime sans gluten dans la MC non réfractaire.

### 3.2.6 - Prise en considération des médecins de la présence du gluten comme excipient dans certains médicaments :

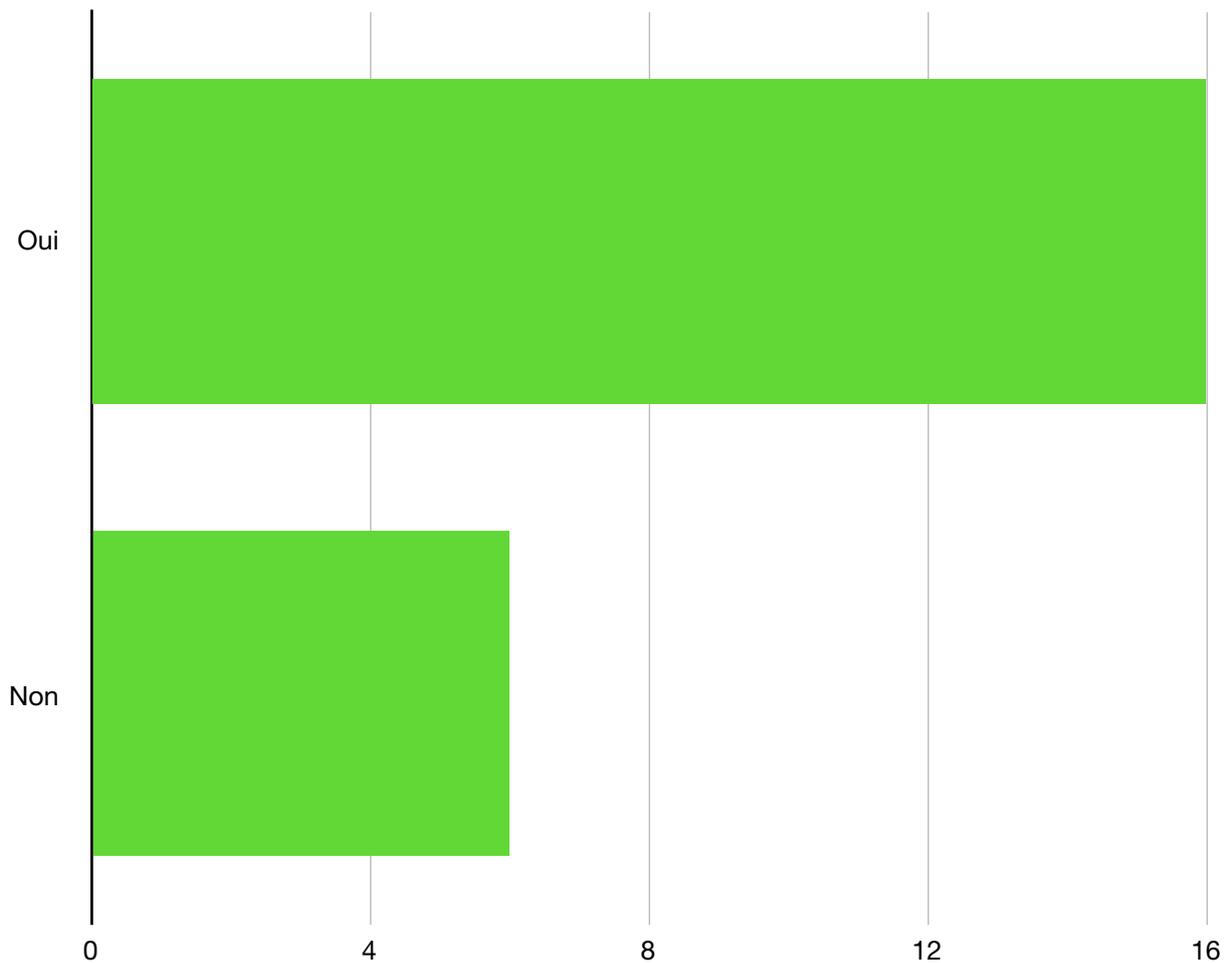


Figure 50 : Influence de la présence du gluten dans certains médicaments dans la prescription des médecins.

Notre enquête révèle que la majorité des médecins ( 16 ) prennent en considération lors de leur prescription la présence du gluten dans certains médicaments.

### 3.2.7 - Complications observées au cours de l'évolution de la maladie :

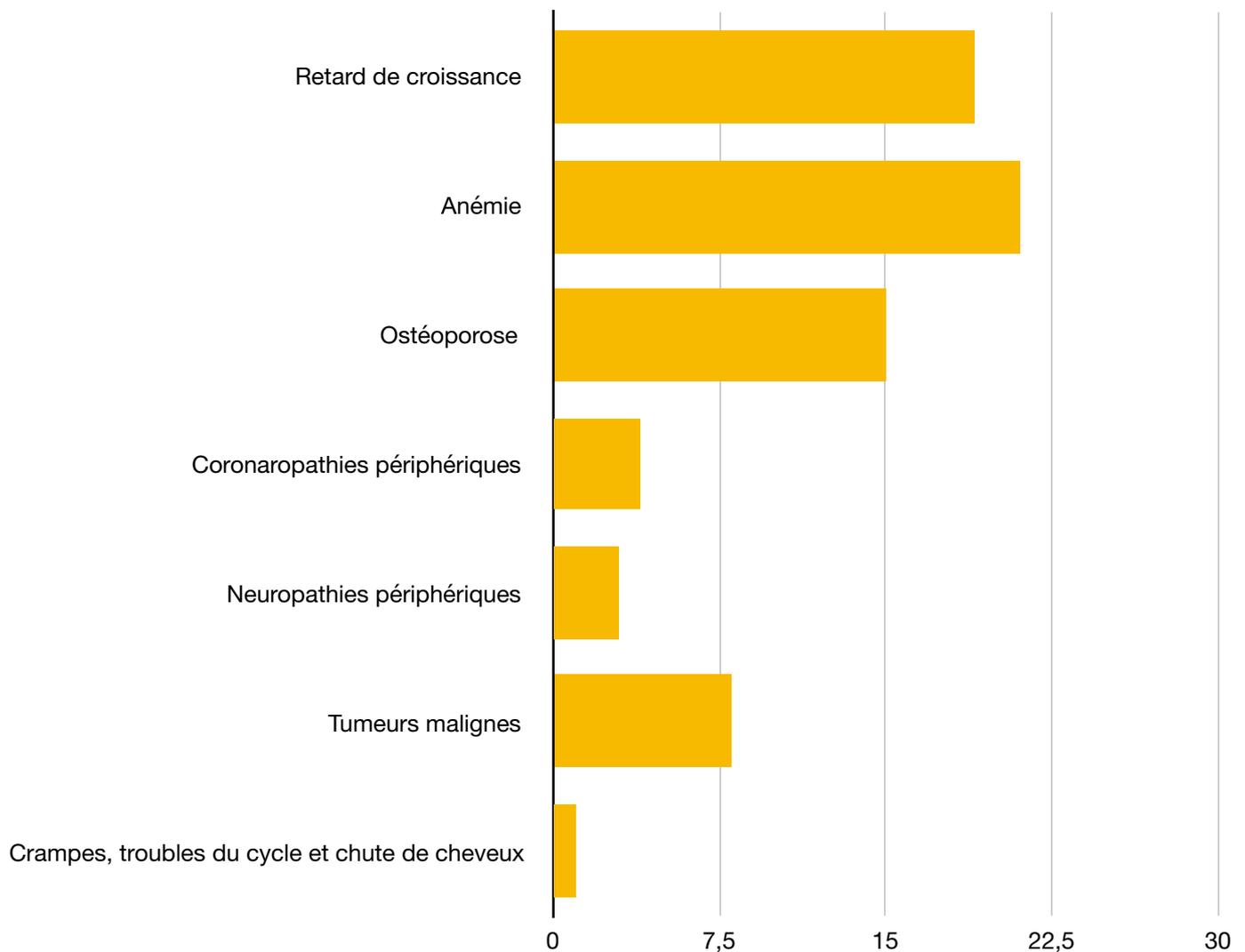


Figure 51 : Représentation des différentes complications.

On remarque que l'anémie est la complication la plus énoncée par les médecins ( 21 ), suivie d'un retard de croissance chez les enfants (19 ) ainsi que l'ostéoporose (15 ). Les complications malignes ( digestifs ) sont présentes d'une façon conséquente, également citées les coronaropathies et thromboses veineuses, les neuropathies périphériques, les crampes, troubles du cycle et enfin les chutes de cheveux.

### 3.2.8 - Fréquence des complications :

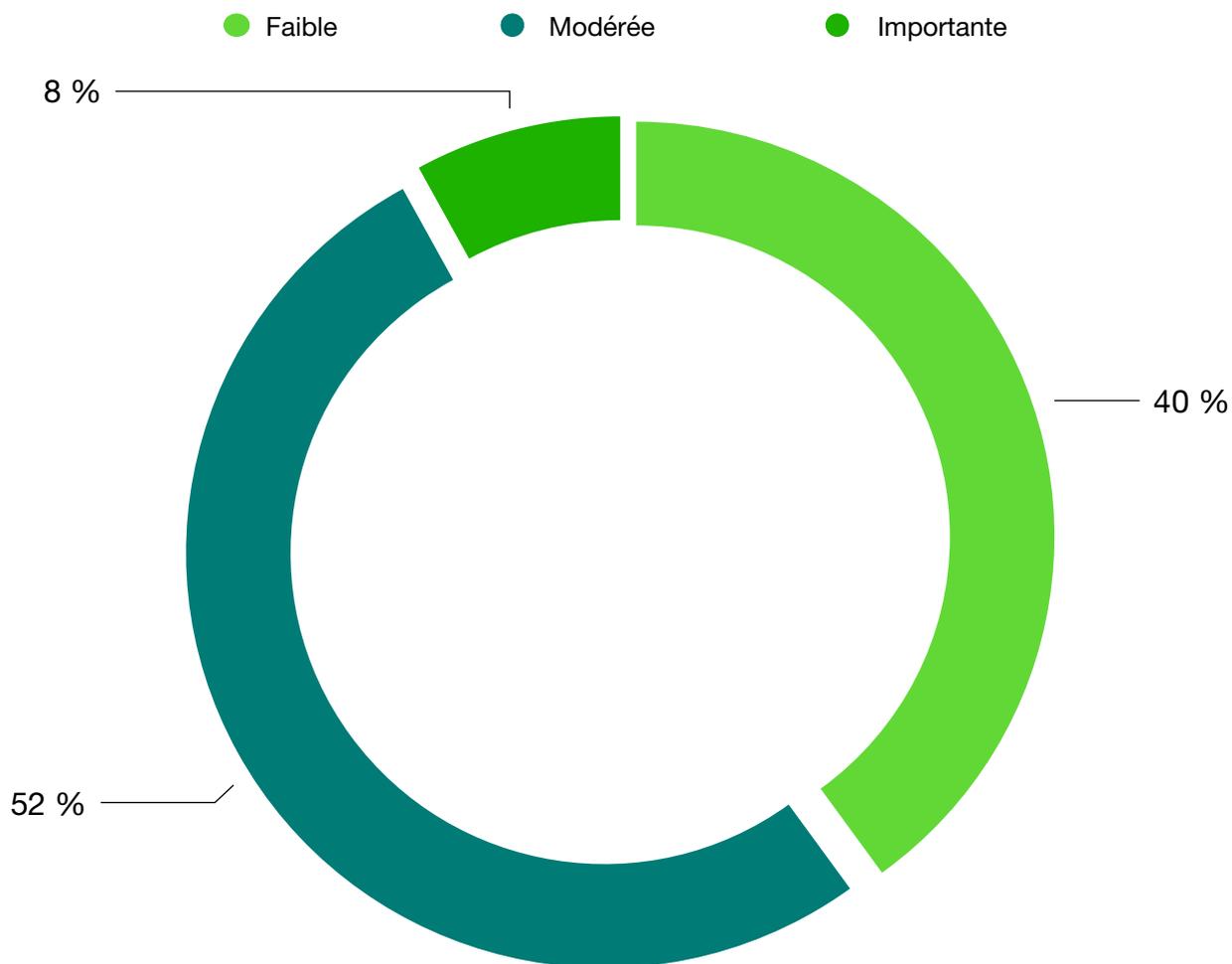


Figure 52 : Fréquence des complications selon les médecins.

Selon les réponses des médecins, nous notons que les complications modérées sont les plus fréquentes (52%), suivies des complications faibles et importantes ( 40 et 8% ).

### 3.2.9 - Remarques et suggestions des médecins :

Tableau 13 : Remarques et suggestions des médecins.

<b>Remarques et suggestions des médecins.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Maladie fréquente dans le milieu social mais faiblement diagnostiquée.</li><li>- Négligence de la maladie dans le milieu familial.</li><li>- Difficulté du suivi du régime en raison du manque de disponibilité et des prix élevés des produits.</li><li>- Découverte de la maladie cœliaque chez un patient âgé de 78 ans.</li><li>- Moins bonne observance chez les sujets jeunes.</li><li>- Intérêt du test HLA dans les cas atypiques.</li><li>- Prendre en compte l'hétérogénéité et la discrétion des symptômes.</li><li>- Intérêt du diagnostic différentiel devant une atrophie villositaire.</li><li>- Élargissement du dépistage de la maladie.</li><li>- Insister sur le bon suivi du régime.</li><li>- L'importance de l'étiquetage des produits sans gluten.</li></ul>
---	---

Nous relevons une diversité de remarques émanant des médecins qui abordent les différentes négligences, l'intérêt de la clinique ainsi que l'importance du régime.

## 4 - Discussion

Notre enquête se déroule sous forme d'un questionnaire lancé en ligne destiné aux médecins de diverses spécialités en lien avec la maladie cœliaque, ce qui a permis le recueil de 25 réponses, tout en précisant que ce nombre restreint s'explique par une faible contribution de ces derniers.

La majorité des médecins de notre enquête (80%) prennent en charge des malades cœliaques, ceci s'explique par le fait que leur spécialité permet le traitement de la maladie dans ces divers aspects, tandis que les 20% infirmant le suivi des malades cœliaques pourrait correspondre aux médecins internes interrogés de notre enquête.

Selon les résultats obtenus, les patients majoritaires chez les médecins interrogés sont les adultes, en effet, cette maladie touche toutes les tranches d'âges, plus de 70% des nouveaux cas sont âgés de plus de 20 ans[9], aussi, la chronicité de la maladie pourrait l'expliquer davantage.

La deuxième importante fréquence des patients est représentée par les enfants, alors que celle des adolescents est la moins élevée, ceci correspond à l'existence de deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte entre 20 et 40 ans[89].

Les médecins généralistes (60%), internistes et gastro-entérologues ont été les médecins les plus sollicités par notre enquête ce qui explique cette fréquence.

87% des médecins répondent qu'une forte majorité de leur patients est de sexe féminin, ceci vient confirmer la prédominance féminine dans la maladie cœliaque avec un sex ratio pouvant atteindre 1:3[2].

Les éléments orientant au diagnostic les médecins de notre enquête sont divers et incluent non seulement l'ensemble des troubles digestifs classiques mais aussi les symptômes atypiques, discrets et extra digestifs, ceci démontre l'intérêt de prendre en considération les formes cliniques atypiques représentant une partie non négligeable de l'iceberg cœliaque.

Concernant le diagnostic de la maladie, la combinaison des tests sérologiques ( AC ) avec la biopsie intestinale sont les outils de diagnostic le plus usité en raison de leur complémentarité, aussi, la mesure des IgA totaux est majoritairement pratiquée, en effet Toutes les lignes directrices, y compris les lignes directrices de l'American College of Gastroenterology recommandent le

dépistage par le biais des anticorps (AC anti-tTG) et associer à celle ci un dosage d'IgA totales afin d'éliminer une possible déficience en IgA, une biopsie doit être effectuée si la sérologie est positive, cependant, la négativité de cette dernière n'exclut pas le diagnostic en raison de l'existence de la MC séronégative, ce qui nécessite le recours à la biopsie de l'intestin grêle en cas de forte suspicion de la maladie[71].

Une grande majorité de médecins recherchent l'existence de maladies auto-immunes associées à la MC, en effet, les causes de l'apparition et de la manifestation des maladies associées sont diverses; certains partagent une base génétique similaire, comme le diabète sucré de type 1 (DT1); d'autres partagent des mécanismes pathogènes, et pourtant, d'autres sont de nature inconnue. Les médecins généralistes et autres spécialistes doivent considérer l'apparition des maladies associées à la fois au moment du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie[59].

Les résultats concernant le suivi du régime sans gluten avec 42% de médecins déclarant un non suivi strict du régime par leur patients qui pourrait avoir comme conséquence une persistance des symptômes permettant la suspicion d'une mauvaise observance ayant pour origine les diverses contraintes du régime ainsi que la tranche d'âge des patients, cependant 58% des médecins affirment une bonne observance du régime par leur patient puisque ce dernier représente l'ultime voie à l'amélioration.

La totalité des médecins ayant répondu à notre enquête confirment l'efficacité du régime sans gluten dans la maladie cœliaque non réfractaire, ceci met en évidence d'une part le rôle indispensable du gluten au déclenchement de la maladie et d'autre part la rareté de la MC réfractaire.

En ce qui concerne la prise en considération de la présence du gluten comme excipient dans certains médicaments par les médecins interrogés, ces derniers l'ont affirmé en majorité, ceci peut s'expliquer par des précautions prises par les médecins afin de permettre l'éviction de toute source possible du gluten. Les 24% de médecins ne prenant pas en considération cette présence du gluten, s'explique par un étiquetage ne soulignant pas directement cette présence et laissent ce rôle aux pharmaciens.

Les complications observées par les médecins de notre enquête sont des conséquences de l'évolution de la maladie en l'absence du régime, les lésions intestinales à l'origine de la malabsorption ainsi que l'inflammation chronique demeurent les facteurs favorisant des multiples complications de gravité diverse.

D'après les médecins questionnés, les complications de gravité importante comme le lymphome ont la fréquence la moins élevée du fait de leur mécanisme physiopathologique, tandis que celles de gravité modérée ou faible sont plus fréquentes puisqu'elles sont la conséquence directe des lésions causées comme l'anémie et l'ostéoporose.

Les remarques et suggestions émanant des médecins mettent l'accent sur l'évolution de la connaissance de la maladie cœliaque sur plusieurs aspects ainsi que sur les difficultés rencontrées par leur patients, ce qui montre l'intérêt que portent les médecins à l'amélioration de la prise en charge des malades cœliaques.

## Conclusion

Notre étude s'est basée sur un questionnaire destiné aux malades cœliaques ainsi qu'aux médecins impliqués dans la prise en charge de la maladie afin d'évaluer les difficultés rencontrées au quotidien par les malades cœliaques, ainsi que le recueil des différentes conduites à tenir des médecins et leurs observations.

D'après les résultats collectés, nous mentionnons que 8% des patients cœliaques sont atteints d'une MAI associée, l'enquête révèle aussi une diversité de symptômes avec présence de l'anémie et de l'ostéoporose que nous soulignons vu leur pesanteur, la présence de la MC au sein familial a été évoquée par 31% des patients.

Notre enquête a mis l'accent sur l'efficacité du régime évoquée par les patients ainsi que les médecins. En Algérie, l'accès à une alimentation sans gluten est très difficile en raison du manque de disponibilité et le coût élevé des produits, aussi, la plupart des patients affirment le manque d'aide au niveau des officines.

73% des patients prennent en considération la présence du gluten dans certains médicaments.

D'après notre enquête, une grande importance à la diversité des symptômes est accordée par les médecins dans l'orientation de leur diagnostic.

À ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux de la maladie coeliaque, cela ne peut être considéré comme une note pessimiste, dès lors que le régime sans gluten reste une option probante permettant le plus souvent de faire disparaître les symptômes, restaurer la muqueuse intestinale et de prévenir les éventuelles complications, ce qui laisse insister sur les initiatives et aides qui facilitent l'adhérence des patients au régime.

## Recommandations

- Insister sur les pouvoirs publics pour l'instauration d'une allocation en faveur des malades cœliaques.
- Instauration par les pouvoirs publics d'une carte identifiant les malades cœliaques leur permettant l'accès aux aides.
- Amélioration de l'étiquetage en mentionnant la présence ou l'absence du gluten sur l'ensemble des produits.
- Nécessité d'une répartition équitable des produits sans gluten à travers le territoire national.
- Organisation de sessions explicatives composées de médecins et diététiciens permettant une meilleure compréhension et acceptation de la maladie par les enfants.
- Élargissement du dépistage de la maladie.
- Recommander aux pharmaciens d'officine une plus grande implication.

## Références bibliographiques

- [1] - Catassi, C., & Fasano, A. (2008). Celiac disease. *Gluten-free cereal products and beverages*, 1-I. [consulté le 25/12/2022]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [2] - Idir, K. A. (2020). Épidémiologie de la maladie cœliaque dans le monde Epidemiology of Celiac Disease worldwide. *Med Sci*, 7, 1-5. [consulté le 25/12/2022]. Disponible sur : <https://www.asjp.cerist.dz>.
- [3]-García Nieto, V. M. (2014). A history of celiac disease. *OmniaScience Monographs*..[consulté le 25/12/2022].Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/>
- [4]-Yan, D., & Holt, P. R. (2009). Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clinical and Translational Science*, 2(6), 446-448.[consulté le : 25/12/2022]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [5]-Branski, D. (1998). Obituary Margot Shiner 1923-1998. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 27(4), 397.[consulté le 25/12/2022]. Disponible sur : [journals.lww.com](http://journals.lww.com).
- [6]- Makharia, G. K., Singh, P., Catassi, C., Sanders, D. S., Leffler, D., Ali, R. A. R., & Bai, J. C. (2022). The global burden of coeliac disease: opportunities and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(5), 313-327.[consulté le 26/12/2022]. Disponible sur <https://www.nih.gov/>.
- [7]- Smith, D. A., & Germolec, D. R. (1999). Introduction to immunology and autoimmunity. *Environmental health perspectives*, 107(suppl 5), 661-665.[consulté le 27/12/2022]. Disponible sur <https://www.nih.gov/>.
- [8]- Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., ... & Gonvers, J. J. (2012). Maladie coeliaque.[consulté le 29/12/2022]. Disponible sur : <http://worldgastroenterology.org/>.

- [9]- GARGOURI, L., KOLSI, N., MAALEJ, B., WELI, M., & MAHFOUDH, A. (2017). MALADIE CŒLIAQUE CHEZ L'ENFANT CELIAC DISEASE IN CHILDREN. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, 20.[consulté le 29/12/2022]. Disponible sur : [medecinesfax.org](http://medecinesfax.org).
- [10]-Nenna, R., Tiberti, C., Petrarca, L., Lucantoni, F., Mennini, M., Luparia, R. P. L., ... & Bonamico, M. (2013). The celiac iceberg: characterization of the disease in primary schoolchildren. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(4), 416-421.[consulté le 29/12/2022]. Disponible sur : [journals.lww.com](http://journals.lww.com).
- [11]- BOUKEZOULA, F., Khalida, A. B. L. A., & ZIDOUNE, M. N. E. (2015). La maladie cœliaque à Tébessa (Algérie): Evolution de la prévalence entre 2000 et 2014. *Annales des sciences de la santé*, 1(1), 13-19.[consulté le 29/12/2022]. Disponible sur <https://revues.imist.ma/>.
- [12]- Janssen, G., Christis, C., Kooy-Winkelaar, Y., Edens, L., Smith, D., van Veelen, P., & Koning, F. (2015). Ineffective degradation of immunogenic gluten epitopes by currently available digestive enzyme supplements. *PLoS One*, 10(6), e0128065.[consulté le 10/01/2013]. Disponible sur : [journal.plos.org](http://journal.plos.org).
- [13]- Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*.[consulté le 12/01/2023]. Disponible sur : [journal.Physiology.org](http://journal.Physiology.org).
- [14]- Lionetti, E., & Catassi, C. (2011). New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International reviews of immunology*, 30(4), 219-231. [consulté le 12/01/2023]. Disponible sur : [brockewell-bake.org](http://brockewell-bake.org).
- [15]- Lejeune, T. B. (2020). Les interactions entre l'interleukine-15, l'haplotype HLA-DQ8 et le gluten conduisent au développement de la maladie cœliaque chez la souris.[consulté le 12/01/2023]. Disponible sur : [papyrus.bib.umontreal.ca](http://papyrus.bib.umontreal.ca).
- [16]- Levescot, A., Malamut, G., & Cerf-Bensussan, N. (2022). Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut*, 71(11), 2337-2349.[consulté le 12/01/2023]. Disponible sur : [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com).

- [17]- Kupfer, S. S., & Jabri, B. (2012). Celiac disease pathophysiology. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 22(4).[consulté le 12/01/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [18]- O'Donnell, H., & McSorley, S. J. (2014). Salmonella as a model for non-cognate Th1 cell stimulation. *Frontiers in immunology*, 5, 621.[consulté le 15/01/2023]. Disponible sur : [frontiers.org](https://www.frontiersin.org/).
- [19]- Ettersperger, J. (2015). Caractérisation d'une nouvelle population intestinale de cellules innées lymphoïdes intra-épithéliales à l'origine du lymphome associé à la maladie coeliaque (Doctoral dissertation, Sorbonne Paris Cité).[consulté le 18/02/2023]. Disponible sur : [thèses.fr](https://theses.fr/).
- [20]- Sherwood Lauralee. Physiologie humaine. 2e éd. Bruxelles : De Boeck Supérieur ; 2013, Chapitre 15, 465 p.
- [21]- Omran, T. Z. (2018). The role of the intraepithelial lymphocytes genotyping in patient with celiac disease in Kerbala governorate (Doctoral dissertation, University of Kerbala).[consulté le 05/01/2023]. Disponible sur : [ResearchGate.net](https://www.researchgate.net/).
- [22]- Kong, S., Zhang, Y. H., & Zhang, W. (2018). Regulation of intestinal epithelial cells properties and functions by amino acids. *BioMed research international*, 2018.[consulté le 06/01/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [23]- Ballouhey, Q. (2018). Etude de la paroi intestinale dans un modèle murin d'interruption intestinale: rôles des cellules du SNE et des cellules neuroendocrines (Doctoral dissertation, Limoges).[consulté le 07/01/2023]. Disponible sur : [ResearchGate.net](https://www.researchgate.net/).
- [24]- Pinto-Sánchez, M. I., Verdu, E. F., Liu, E., Bercik, P., Green, P. H., Murray, J. A., ... & Moayyedi, P. (2016). Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *The Journal of pediatrics*, 168, 132-143.[consulté le 03/01/2023]. Disponible sur : [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com).
- [25]- Röckert Tjernberg, A. (2019). *Celiac disease and Infections* (Doctoral dissertation, Örebro University).[consulté le 03/01/2023]. Disponible sur : [divaportal.org](https://diva-portal.org/).

- [26]- Plaza-Izurieta, L., Fernandez-Jimenez, N., & Bilbao, J. R. (2015). Genetics of Celiac Disease. HLA and non-HLA genes. *Advances in the Understanding of Gluten related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*, 79.[consulté le 05/01/2023]. Disponible sur : [omniascience.com](http://omniascience.com).
- [27]- De Boissieu, D. (2012). Allergie au blé: une maladie de plus en plus fréquente. *Réalités cardiologiques*. [consulté le 28/12/2022]. Disponible sur : <http://www.realites-cardiologiques.com/>.
- [28]- Khater, S., & Cellier, C. (2018). Hypersensibilité au gluten non cœliaque. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 25(8), 787-790.[consulté le 28/12/2022]. Disponible sur <http://www.jle.com/>.
- [29]- Parzanese, I., Qehajaj, D., Patrinicola, F., Aralica, M., Chiriva-Internati, M., Stifter, S., ... & Grizzi, F. (2017). Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 8(2), 27.[consulté le 30/01/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>
- [30]- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine*, 17, 1-20.[consulté le 30/01/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [31]- Malamut, G., Cording, S., & Cerf-Bensussan, N. (2019). Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Research*, 8.[consulté le : 30/01/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [32]- Ludvigsson, J. F., Leffler, D. A., Bai, J. C., Biagi, F., Fasano, A., Green, P. H., ... & Ciacci, C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 62(1), 43-52.[consulté le 30/01/2023]. Disponible sur : [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com).
- [33]- Hujoel, I. A., Reilly, N. R., & Rubio-Tapia, A. (2019). Celiac disease: clinical features and diagnosis. *Gastroenterology Clinics*, 48(1), 19-37.[consulté le 02/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[34]- Barker, J. M., & Liu, E. (2008). Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics*, 55(1), 349-365.[consulté le 02/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[35]- Benkebil, F., & Nydegger, A. (2007). Maladie coeliaque chez l'enfant-quoi de neuf?. *Revue médicale suisse*, 100, 515.[consulté le 05/02/2023]. Disponible sur : [revmed.ch](http://revmed.ch).

[36]- Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2010). Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*, 59(4), 547-557.[consulté le 05/02/2023]. Disponible sur : [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com).

[37]- Murray, J. A. (2022). Several faces of refractory coeliac disease type 2. *Gut*, 71(3), 449-450. [consulté le 05/02/2023]. Disponible sur : [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com).

[38]- Aulagner Gilles, Cazin Jean-Louis, Demoré Béatrice, Dupuis Antoine, Fagnoni Philippe, Fernandez Christine, Limât Samuel. Pharmacie clinique et thérapeutique. 5e éd. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson ; 2018. Chapitre 15. 233 p.

[39]- Lucendo, A. J. (2011). Esophageal manifestations of celiac disease. *Diseases of the Esophagus*, 24(7), 470-475.[consulté le 06/02/2023]. Disponible sur : [academic.oup.com](http://academic.oup.com).

[40]- Alkalay, M. J. (2022). Nutrition in patients with lactose malabsorption, celiac disease, and related disorders. *Nutrients*, 14(1), 2.[consulté le 07/02/2023]. Disponible sur : [mdpi.com](http://mdpi.com).

[41]- DiMagno, M. J. (2018). Exocrine pancreatic insufficiency and pancreatitis associated with celiac disease. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. [consulté le 07/02/2023]. Disponible sur : [pancreapedia.com](http://pancreapedia.com).

[42]- Balaban, D. V., Enache, I., Ciochina, M., Popp, A., & Jinga, M. (2022). Pancreatic involvement in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology*, 28(24), 2680.[consulté le 07/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

- [43]- Singh, V. K., Haupt, M. E., Geller, D. E., Hall, J. A., & Diez, P. M. Q. (2017). Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World Journal of Gastroenterology*, 23(39), 7059. [consulté le 07/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [44]- Jabeen, R. (2019). Complications of Celiac Disease. *Celiac Disease: From the Bench to the Clinic*, 69.[consulté le 10/02/2023]. Disponible sur : <intechopen.com>.
- [45]- Freeman, H. J. (2015). Iron deficiency anemia in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(31), 9233.[consulté le 10/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [46]- Martín-Masot, R., Nestares, M. T., Diaz-Castro, J., López-Aliaga, I., Alférez, M. J. M., Moreno-Fernandez, J., & Maldonado, J. (2019). Multifactorial etiology of anemia in celiac disease and effect of gluten-free diet: A comprehensive review. *Nutrients*, 11(11), 2557.[consulté le 12/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [47]- Montoro-Huguet, M. A., Santolaria-Piedrafita, S., Cañamares-Orbis, P., & García-Erce, J. A. (2021). Iron deficiency in celiac disease: prevalence, health impact, and clinical management. *Nutrients*, 13(10), 3437.[consulté le 10/02/2023]. Disponible sur : <mdpi.com>.
- [48]- Bigare, M. A. (2016). La maladie cœliaque de l'adulte: pourquoi et quand la dépister? Une revue de la littérature.[consulté le 12/02/2023]. Disponible sur : <shs.hal.science.com>
- [49]- Al-Toma, A., Herman, A., Lems, W. F., & Mulder, C. J. (2022). The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients*, 14(21), 4554.[consulté le 15/02/2023]. Disponible sur : <mdpi.com>
- [50]- Kondapalli, A. V., & Walker, M. D. (2022). Celiac disease and bone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66, 756-764.[consulté le 15/02/2023]. Disponible sur : <aem-sbem.com>.

- [51]- Antiga, E., Maglie, R., Quintarelli, L., Verdelli, A., Bonciani, D., Bonciolini, V., & Caproni, M. (2019). Dermatitis herpetiformis: novel perspectives. *Frontiers in immunology*, *10*, 1290. [consulté le 18/02/2023]. Disponible sur : [frontiersin.org](https://www.frontiersin.org).
- [52]- Reunala, T., Hervonen, K., & Salmi, T. (2021). Dermatitis herpetiformis: an update on diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, *22*(3), 329-338.[consulté le 18/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [53]- El Khalifa, J., Deschamps, L., & Dahan, C. P. (2022). Dermatitis herpetiforme. *EMC-Dermatologia*, *56*(3), 1-8.[consulté le 19/02/2023]. Disponible sur : [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com).
- [54]- Clarindo, M. V., Possebon, A. T., Soligo, E. M., Uyeda, H., Ruaro, R. T., & Empinotti, J. C. (2014). Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*, *89*, 865-877.[consulté le 20/02/2023]. Disponible sur : [scielo.br](https://www.scielo.br)
- [55]- Giuffrè, M., Gazzin, S., Zoratti, C., Llido, J. P., Lanza, G., Tiribelli, C., & Moretti, R. (2022). Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(24), 15564.[consulté le 22/02/2023]. Disponible sur : [mdpi.com](https://www.mdpi.com)
- [56]- Osman, D., Umar, S., Muhammad, H., Nikfekar, E., Rostami, K., & Ishaq, S. (2021). Neurological manifestation of coeliac disease with particular emphasis on gluten ataxia and immunological injury: a review article. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, *14*(1), 1.[consulté le 22/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [57]- Tersigni, C., Castellani, R., De Waure, C., Fattorossi, A., De Spirito, M., Gasbarrini, A., ... & Di Simone, N. (2014). Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human reproduction update*, *20*(4), 582-593. [consulté le 25/02/2023]. Disponible sur : [academic.oup.com](https://academic.oup.com)
- [58]- Pogačar, M. Š., Vlaisavljević, V., Turk, E., & Mičetić-Turk, D. (2019). Reproductive complications in celiac disease patients in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *238*, 90-94.[consulté le 26/02/2023]. Disponible sur : [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com).

[59]- Lauret, E., & Rodrigo, L. (2013). Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *BioMed research international*, 2013.[consulté le 26/02/2023]. Disponible sur : [hindawi.com](http://hindawi.com).

[60]- Sahin, Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World journal of clinical pediatrics*, 10(4), 53.[consulté le 27/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[61]- Mearin, M. L., Montoro Huguet, M., Polanco, I., Ribes Köninckx, C., & Santolaria, S. (2015). Clinical Manifestations of Celiac Disease and Diagnostic Criteria: Differences among Children, Adolescents and Adults. *OmniaScience Monographs*. [consulté le 29/02/2023]. Disponible sur : [omniscience.com](http://omniscience.com)

[62]- Ianiro, G., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2013). Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(46), 8562.[consulté le 29/02/2023]. Disponible sur : [researchgate.net](http://researchgate.net).

[63] - Vasile, B. D., Alina, P., & Mariana, J. (2017). Novel Endoscopic Techniques in Celiac Disease. In *Celiac Disease*

[64]- Boeriu, A., Boeriu, C., Drasovean, S., Pascarenco, O., Mocan, S., Stoian, M., & Dobru, D. (2015). Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the evaluation of gastrointestinal lesions. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 7(2), 110.[consulté le 01/03/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[65]- Villanacci, V., Vanoli, A., Leoncini, G., Arpa, G., Salviato, T., Bonetti, L. R., ... & Parente, P. (2020). Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*, 112(3), 186.[consulté le 01/03/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[66]- Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., ... & BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 63(8), 1210-1228.[consulté le 02/03/2023]. Disponible sur : [gut.bmj.com](http://gut.bmj.com).

[67]- Fernández Bañares, F., Mariné, M., Rosinach, M., Carrasco, A., & Esteve, M. (2014). Type 1 Marsh celiac disease: diagnosis and response. *OmniaScience Monographs*. [consulté le 02/03/2023]. Disponible sur : [omniscience.com](http://omniscience.com).

[68]- Bai, J. C., Fried, M., Corazza, G. R., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C., ... & LeMair, A. (2013). World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 47(2), 121-126. [consulté le 05/03/2023]. Disponible sur : [journals.lww.com](http://journals.lww.com).

[69]- Majsiak, E., Cukrowska, B., Choina, M., Bielawski, K., Cielecka-Kuszyk, J., Konopka, E., ... & Bierła, J. B. (2022). Evaluation of the Usefulness of a Serological Test for Diagnosis of Celiac Disease Simultaneously Detecting Specific Antibodies and Total IgA. *Nutrients*, 15(1), 202. [consulté le 05/03/2023]. Disponible sur : [mdpi.com](http://mdpi.com).

[70]- biomnis. eurofins-biomnis [en ligne]. 2012. [consulté le 05/03/2023]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com>.

[71]- Kowalski, K., Mulak, A., Jasińska, M., & Paradowski, L. (2017). Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, 26(4). [consulté le 06/03/2023]. Disponible sur : [researchgate.net](http://researchgate.net).

[72]- Rashid, M., & Lee, J. (2016). Tests sérologiques dans la maladie coéliqua: Guide pratique à l'usage des cliniciens. *Canadian Family Physician*, 62(1), e11-e17. [consulté le 06/03/2023]. Disponible sur : [cfp.ca](http://cfp.ca).

[73]- Mayo Clinic. Mayo Clinic [en ligne]. 2022. [consulté le 06/03/2023]. Disponible sur : <https://www.mayocliniclabs.com>.

[74]- This, H. (2018). Who discovered the gluten and who discovered its production by lixiviation?. *Notes Académiques de l'Académie d'Agriculture de France (N3AF)*, (3), 1-11.[consulté le 30/12/2022]. Disponible sur : <https://hal.science/>.

[75]- El Khoury, D., Balfour-Ducharme, S., & Joye, I. J. (2018). A review on the gluten-free diet: Technological and nutritional challenges. *Nutrients*, 10(10), 1410.[consulté le 30/12/2022]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.

[76]- Pincemaille, J. (2018). *Interactions et assemblages de prolamines du blé* (Doctoral dissertation, Université Montpellier).[consulté le 29/12/2022]. Disponible sur : <https://hal.science/>.

[77]- Groupe Banque Mondiale. Données Banque Mondiale [en ligne]. 2023 [consulté le 28/05/2023]. Disponible sur : <https://donnees.banquemondiale.org>.

[78]- Debiton, C. (2010). Identification des critères du grain de blé (*Triticum aestivum* L.) favorables à la production de bioéthanol par l'étude d'un ensemble de cultivars et par l'analyse protéomique de lignées isogéniques waxy (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).[consulté le 02/01/2023]. Disponible sur : <https://hal.science/>.

[79]- Costil, V., Morin, M. C., L'équipe diététique de l'hôpital Lariboisière, Létard, J. C., Tarrerias, A. L., Devulder, F., ... & Richard-Molard, B. (2012). Régime sans gluten. *Hegel*, 2(4), 33-38. [consulté le 08/03/2023]. Disponible sur : [cairn.info](https:// Cairn.info).

[80]- Wagh, S. K., Lammers, K. M., Padul, M. V., Rodriguez-Herrera, A., & Doderio, V. I. (2022). Celiac Disease and Possible Dietary Interventions: From Enzymes and Probiotics to Postbiotics and Viruses. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11748.[consulté le 11/03/2023]. Disponible sur : [mdpi.com](https://mdpi.com).

[81]- Codex Alimentarius. Norme pour les aliments diététiques ou de régime destinés aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten. 2015. [consulté le 11/03/2023]. Disponible sur : [fao.org](https://fao.org).

[82]- Bouteloup, C., Delabaere, A., & Gallot, D. (2022). 6.3. Maladie cœliaque. *Pathologies maternelles et grossesse*, 175.[consulté le 12/03/2023].

- [83]- Mena, M., & Sousa, C. (2015). Analytical tools for gluten detection: Policies and regulation. *OmniaScience Monographs*. [consulté le 14/03/2023]. Disponible sur : [omniascience.com](http://omniascience.com).
- [84]- Lacorn, M., Weiss, T., Klass, N., Bird, P., Benzinger Jr, M. J., Agin, J., & Goins, D. (2018). The validation of the RIDA® QUICK gliadin for AOAC Research Institute. *Journal of AOAC International*, 101(5), 1548-1557. [consulté le 14/03/2023]. Disponible sur : [academic.oup.com](http://academic.oup.com).
- [85]- Case, S. (2005). The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology*, 128(4), S128-S134. [consulté le 08/03/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [86] - Pelkowski, T. D., & Viera, A. J. (2014). Celiac disease: diagnosis and management. *American Family Physician*, 89(2), 99-105. [consulté le 08/03/2023]. Disponible sur : [aafp.org](http://aafp.org).
- [87]- Machado, M. V. (2023). New Developments in Celiac Disease Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), 945. [consulté le 10/03/2023]. Disponible sur : [mdpi.com](http://mdpi.com).
- [88]- Alhassan, E., Yadav, A., Kelly, C. P., & Mukherjee, R. (2019). Novel nondietary therapies for celiac disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 8(3), 335-345. [consulté le 10/02/2023]. Disponible sur : <https://www.nih.gov/>.
- [89]- Borahma Mohamed, Benelbarhdadi Imane. Maladie cœliaque et auto-immunité [en ligne]. [consulté le 28/05/2023]. Disponible sur : <https://www.snfge.org>.
- [90]- Bigare, M. A. (2016). La maladie cœliaque de l'adulte: pourquoi et quand la dépister? Une revue de la littérature. [consulté le 05/04/2023]. Disponible sur : [shs.hal.science.com](http://shs.hal.science.com)

## Résumé

La maladie cœliaque connaît actuellement une avancée sur le plan épidémiologique, clinique et physiopathologique, elle n'est plus considérée comme une maladie infantile et sa clinique n'est plus restreinte aux symptômes digestifs. Le régime sans gluten à vie, particulièrement en Algérie présente plusieurs difficultés faisant obstacle à son observance.

Nous avons effectué deux enquêtes par le biais de questionnaires en ligne, l'un destiné aux malades cœliaques, l'autre aux médecins afin d'examiner l'étendue que prend la maladie cœliaque au niveau clinique et épidémiologique et porter un regard critique sur les difficultés qui pèsent sur les patients, aussi, le défi que doivent relever les médecins quant à la conduite à tenir dans la prise en charge de la maladie.

Les résultats de nos deux questionnaires démontrent une nette dominance du sexe féminin avec 83% de femmes, la tranche d'âge la plus dominante est entre 21 et 30 ans ( 40%) avec présence de patients âgés entre 61 et 80 ans.

Les maladies auto-immunes (MAI) sont associées chez 8% des patients et 84% médecins les recherchent après diagnostic de la MC. Aussi, les symptômes sont très divers avec dominance des signes digestifs, l'anémie, la perte de poids et l'anxiété. Les difficultés rencontrées touchent différents aspects comme le prix élevé des produits qui est le plus énoncé par les patients ( 113 patients ).

Notre étude a confirmé que la maladie cœliaque touche toutes les tranches d'âge et qu'elle revête divers symptômes qui sont pris en considération par les médecins, ainsi que la mise en évidence des difficultés liées au régime sans gluten.

**Mots clés :** Maladie coeliaque, gluten, régime sans gluten, prolamines.

## summary

Celiac disease is currently making epidemiological, clinical and pathophysiological progress, it is no longer considered a childhood disease and its clinic is no longer restricted to digestive symptoms. The gluten-free diet for life, especially in Algeria, presents several difficulties hindering its observance.

We conducted two surveys through online questionnaires, one for celiac disease patients, the other for doctors to examine the extent of celiac disease at the clinical and epidemiological level and to take a critical look at the difficulties that weigh on patients, also the challenge faced by doctors in terms of the management of the disease.

The results of our two questionnaires show a clear dominance of the female sex with 83% of women, the most dominant age group is between 21 and 30 years (40%) with the presence of patients aged between 61 and 80 years.

MAIs are associated in 8% of patients and 84% doctors look for them after diagnosis of MC. Also, the symptoms are very diverse with a dominance of digestive signs, anemia, weight loss and anxiety. The difficulties encountered affect different aspects such as the high price of products, which is most stated by patients (113 patients).

Our study confirmed that celiac disease affects all age groups and that it has various symptoms that are taken into consideration by doctors, as well as the highlighting of difficulties related to the gluten-free diet.

**Key words** : Celiac disease, gluten, gluten-free diet, prolamines.

## ملخص

يحقق مرض السيلياك حاليا تقدما وبائيا و فسيولوجيا، ولم يعد يعتبر مرضا خاصا للأطفال ولم يعد يقتصر على أعراض الجهاز الهضمي. كما أن النظام الغذائي الخالي من الغلوتين مدى الحياة، وخاصة في الجزائر، يمثل العديد من الصعوبات التي تعرقل مراعاته.

أجرينا استبيانين عبر الإنترنت، أحدهما لمرضى السيلياك، والآخر للأطباء وذلك لتحليل مدى مرض السيلياك على عدة مستويات وإلقاء نظرة نقدية على الصعوبات التي تؤثر على المرضى، وكذلك التحدي الذي يواجهه الأطباء لعلاج المرض.

تظهر نتائج استبياننا هيمنة واضحة على الجنس الأنثوي ب 83% من النساء، والفئة العمرية الأكثر هيمنة تتراوح بين 21 و 30 عاما (40%) مع وجود مرضى تتراوح أعمارهم بين 61 و 80 عاما.

8% من المرضى لديهم أمراض ذاتية المناعة و يبحث عنها 84% من الأطباء بعد تشخيص مرض السيلياك. كما أن الأعراض متنوعة جدا مع سيطرة الأعراض الهضمية، فقر الدم ، فقدان الوزن والتوتر. الصعوبات المواجهة تؤثر على جوانب مختلفة مثل ارتفاع سعر المنتجات، وهو أكثر ما ذكره المرضى (113 مريضا).

أكدت دراستنا أن مرض السيلياك يؤثر على جميع الفئات العمرية وأن لديه أعراضا مختلفة يأخذها الأطباء في الاعتبار، كما قمنا بتبيين الصعوبات المتعلقة بالنظام الغذائي الخالي من الغلوتين.

**الكلمات المفتاحية :** مرض السيلياك، الغلوتين، النظام الغذائي الخالي من الغلوتين، بروتامين.

# Annexes

## Annexe I

Autre :

هل أنت مصاب بمرض السيلياك؟ Êtes-vous atteints de la maladie coeliaque ?

Oui نعم  
 Non لا

هل لديك مرض مزمن؟ Êtes-vous atteints d'une maladie chronique ?

Oui نعم  
 Non لا

إذا أجبت بنعم ما هو؟ Si vous avez répondu par oui, lesquelles ?

- Hypertension artérielle (HTA) إرتفاع الضغط الدموي  
 Diabète الداء السكري  
Asthme الربو  
Maladie cardiaque مرض القلب  
 Problème de thyroïde مرض الغدة الدرقية  
Cancer مرض السرطان

Autre :

فوق Auto immu (14 A.I)

هل أنت مصاب بمرض ذاتية المناعة أخرى؟ Etes-vous atteints d'une autre maladie auto-immune?

Oui نعم  
 Non لا

إذا أجبت بنعم ما هي؟ Si vous avez répondu par oui, lesquelles?

هذا الاستبيان هو جزء من أطروحة في الصيدلة تستحضر "مرض السيلياك : التحديات والأخبار، العلاج والتشخيص".  
نشكركم على الإجابة على الأسئلة بضمير وإخلاص قدر الإمكان.  
ستكون إجاباتك على هذا الاستبيان سرية للغاية.

Ce questionnaire entre dans le cadre d'un travail de mémoire de fin d'études en pharmacie qui « évoque » La maladie coeliaque : enjeux et actualités , traitement et diagnostic  
Nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions le plus consciencieusement et sincèrement possible  
Vos réponses à ce questionnaire seront strictement confidentielles

الجنس (Sexe)

Masculin ذكر

Féminin أنثى

العمر Âge

0-10

11-20

21-30

31-40

41-50

51-60

61-70

71-80

المنطقة Région

B.L.D.A

المستوى الدراسي Niveau scolaire

Primaire ابتدائي

Moyen متوسط

Secondaire ثانوي

Universitaire جامعي

هل جلب لك النظام الغذائي الخالي من الغلوتين أي تحسن؟ Est ce que le régime sans gluten vous a apporté une amélioration ?

Oui نعم  
 Non لا

ما هي الصعوبات المتعلقة بالنظام الغذائي التي واجهتها؟ يمكنك إختيار عدة إقتراحات liée au régime sans gluten que vous avez rencontré ?

- L'insuffisance des produits sans gluten نقص المنتجات الخالية من الغلوتين  
 Le prix des produits سعر المنتجات  
Difficulté d'accès au produit صعوبة الحصول على المنتجات  
 Difficulté de préparation des aliments sans gluten صعوبة تحضير الأطعمة الخالية من الغلوتين  
Le goût des produits طعم المنتجات  
 Le manque d'aide نقص المساعدة

Autre :

هل تعلم(ي) أن بعض الأدوية أو المكملات الغذائية قد تحتوي على الغلوتين؟ Savez vous que certains médicaments ou compléments alimentaires peuvent contenir du gluten ?

Oui نعم  
 Non لا

إذا أجبت بنعم ، ما هم ؟ Si vous avez répondu par oui, lesquels

هل يساعد الصيدلي فيما يتعلق بنظامك الغذائي؟ Est ce que le pharmacien d'officine vous apporte une aide et des conseils concernant votre régime ?

Oui نعم  
 Non لا

ما هي أعراض الجهاز الهضمي الظاهرة؟ يمكنك الجواب على عدة إقتراحات Vous pouvez cocher plusieurs réponses : Quels sont les symptômes gastro-intestinaux exprimés ?

- الإسهال Diarrhée  
الانتفاخ Ballonnements  
ألم البطن Douleurs abdominales  
حرق في المعدة Brûlures d'estomac  
إسهال دهني Stéatorrhée  
قرحة الفم Aphtes buccaux  
إمساك Constipation  
تقيؤ Vomissements

Autre :

أعراض أخرى : يمكنك إختيار عدة إقتراحات Autres signes

- تأخر النمو عند الطفل Retard de croissance chez l'enfant  
نقص الوزن Perte de poids  
فقر الدم Anémie  
هشاشة العظام Ostéoporose  
إلتهاب المفاصل Arthrite  
مرض الجلد Dermatitis herpetiforme  
تعب مزمن Fatigue chronique  
تشنج العضلات Crampes musculaires  
توتر Anxiété  
نزيف (نقص الفيتامين ك) Hémorragie par carence en vit K  
إضطرابات عصبية Troubles neurologiques

Autre :

هل تساعد الجمعيات في الحصول على منتجات خالية من الغلوتين؟ Est ce que les associations vous aident à vous procurer des produits sans gluten?

Oui نعم  
 Non لا

هل لديك أي إقتراحات أو أفكار يمكن أن تسهل عليك اتباع نظامك الغذائي؟ Avez vous des suggestions ou des idées qui peuvent vous faciliter le suivi de votre régime ?

### Maladie cœliaque

Ce questionnaire entre dans le cadre d'un travail de mémoire de fin d'études en pharmacie qui évoque « La maladie cœliaque : enjeux et actualités , traitement et diagnostic.  
Merci de nous aider et de nous éclairer avec votre expérience professionnelle qui nous sera précieuse dans notre étude.

Avez vous des patients atteints de la maladie cœliaque ?

Oui

Non

Quelle est la tranche d'âge prédominante ?

Nourrissons

Enfants

Adolescents

Adultes

Vous êtes médecin :

Médecin interniste

Gastro-entérologue

Médecin généraliste

Autre :

Vos patients sont à majorité :

Masculines

Féminines

Les complications observées au cours de l'évolution de la maladie :

Retard de croissance chez l'enfant

Anémie

Ostéoporose fracturaire

Coronaropathie et thromboses veineuses

Neuropathie périphérique

Tumeurs malignes

Autre :

fréquence des complications :

Faible

Modérée

Importante

avez vous des remarques et avis que je pourrai relayer à mon tour ?

Quels sont les éléments qui vous orientent vers le diagnostic ?  
Quels sont les examens complémentaires que vous associez pour établir votre diagnostic ?

Test sérologiques

Biopsie de l'intestin grêle

Combinaison des deux tests

Mesure du taux d'IgA totales afin d'écartier un possible déficit sélectif en IgA

Autre :

Après avoir diagnostiqué la maladie , recherchez vous d'autres maladies associées comme :

Maladies auto-immunes ( maladie de basedow , thyroïdite d'hashimoto )

Diabète de type I

Autre :

Y a t-il une bonne observance diététique chez vos patients ?

Oui

Non

Un bon suivi du régime , apporte t-il une stabilisation des troubles ?

Oui

Non

Autre :

Certains médicaments sont composés d'excipients à base d'amidon , ceci influence il vos prescriptions ?

Oui

Non

Autre :