

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB -BLIDA1-



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études
Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

**MALADIE COELIAQUE : DONNEES ACTUELLES,
ET APPORT DE LA SEROLOGIE DANS LE
DIAGNOSTIC ET LE SUIVI**

Session : Juin 2014

Présenté par :

- Chenini Amina
- Kefayfi Khedidja

Devant le jury :

Président: Pr. Meghlaoui. A	Professeur en Immunologie	CHU de Blida
Encadreur: Dr. Bouchedoub. Y	Maitre assistant en Immunologie	CHU de Blida
Co-Encadreur : Dr. Zelti.L	Assistant en Immunologie	CHU de Blida
Membres : Dr.Boudjellah.M	Maitre assistant en Immunologie	CHU de Blida
Dr.Heddad .N	Maitre assistante en Hémobiologie	CHU de Blida
Dr.Randja.O	Assistant en Immunologie	CHU de Blida

REMERCIEMENTS

Tout d'abord , nous tenons à remercier Allah , Le Tout Puissant et Le Miséricordieux, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre mémoire.

C'est avec un grand honneur et un grand plaisir que nous remercions notre enseignant et promoteur, Monsieur Bouchedoub Youcef, Docteur maitre assistant au laboratoire d'immunologie du CHU de BLIDA , et enseignant a l'université de BLIDA , pour nous avoir proposé ce sujet et pour nous avoir dirigé tout au long de la réalisation de ce travail, pour ses précieux conseils et ses encouragements. Soyez assuré de tout notre respect et de notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier également Monsieur Zelti.L, Assistant en immunologie pour son aide et ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nos remerciements les plus vifs vont également à Monsieur Meghlaoui.A, Professeur et chef d'unité d'immunologie du CHU de BLIDA, pour nous avoir bien accueillies au sein de son unité et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre honorable jury.

Nos sentiments de gratitude vont pour Dr.Boudjellah , Dr Randja et Dr.Heddad qui nous ont honorés en prenant de leur temps pour examiner ce modeste travail.

Nous adressons aussi nos remerciements à toute l'équipe du travail du laboratoire d'immunologie du CHU de BLIDA.

Enfin, nous remercions du fond de nos cœurs , nos familles qui nous ont soutenu, encouragé et motivé tout au long de nos études.

Dédicace

D'un profond amour et d'une immense gratitude je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères, mes parents, pour leur amour, leur présence leur patience et encouragements qu'ils m'ont offert durant toute ma vie.

Ils m'ont transmis l'amour de travail, les valeurs de vie, et ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.

A mon frère Nassreddine et sa femme, je te dédie ce travail pour ton soutien tes conseils, et pour tous les bons souvenirs, que Dieu te protège.

A mes chères sœurs ; Zohra , Lynda , Fethia et Affef , je suis très reconnaissante pour votre amour, aide et vos encouragements et pour les bons moments et les bons souvenirs . Que Dieu vous garde autour de moi.

A mes beaux frères ; Mohammed, Sofiane et Sofiane.

A mes neveux et nièces, mes anges gardiens : Younes, Wissal, Rifka, Sami, Melissa, Yasser, Lidia et Mohammed Assil.

A deux personnes qui me sont très chère au cœur, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie, pour leur amour, aide et encouragements : Hamraoui Amina et Aouiz Assia. Que Dieu vous bénisse.

A ma chère amie et collègue Kefayfi Khedidja, avec qui j'ai réalisé ce travail.

A ma copine d'enfance Yahiaoui Asma pour son amour et sa fidélité.

A mes amis Kheira, Fatma Ezzahraa, Kaouther, Mourad et Amine

A Dr Zitouni Aicha et son équipe.

A toutes les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie .

A tous les malades cœliaques

Je dédie ce travail

AMINA

Dédicace

À LA MEMOIRE DE MA GRANDE MÈRE

Qui m'a toujours accompagné par ses prières, sa douceur, son encouragement. J'aurais tant aimé que vous soyez présente. Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde

À MES CHÈRS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon Instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À MES DEUX CHÈRS FRÈRES

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

À MES AMIES LES PLUS FIDÈLES

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Que Dieux vous bénisse.

À MA CHÈRE AMIE AMINA

Merci pour ta sympathie et ta bonne humeur, pour les heures passées ensemble, pour les moments inoubliables durant ces deux dernières années, pour ton soutien et ta patience. Je te souhaite une vie pleine de succès et de joie.

À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL

Je suis très reconnaissante. MERCI

KHEDIDJA

SOMMAIRE

liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des annexes.....	viii
Liste des abréviations.....	ix

Introduction.....	2
-------------------	---

chapitre 01: Généralités sur les maladies auto-immunes

I. La tolérance.....	4
II. La rupture de la tolérance.....	5
III. Facteurs déclenchant des maladies auto-immunes.....	6
1. Facteurs de prédisposition génétique.....	7
1.1. Les gènes HLA.....	7
1.2. Les gènes du système immunitaire.....	7
2. Facteurs environnementaux.....	7
2.1. Rôle des micro-organismes.....	7
2.2. Agents physicochimiques.....	7
2.3. Carence en vitamine D.....	8
3. Rôle d'œstrogènes.....	8
IV. Mécanismes lésionnels des maladies auto immunes.....	8
1. Rôle des auto-anticorps.....	8
2. Rôle pathogène des lymphocytes T.....	9
V. Les auto-anticorps.....	10
1. Classification.....	10
2. Valeur clinique.....	11
VI. Classification des maladies auto immunes.....	11
1. Maladies spécifiques d'organes.....	11
2. Maladies non spécifiques d'organes.....	12

Chapitre 02: Tolérance et réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale

I. La tolérance.....	14
1. Mécanismes de la tolérance orale.....	14
1.1. La délétion clonale.....	15
1.2. L'anergie.....	15
1.3. L'immunosuppression active.....	16
1.3.1. Rôle des lymphocytes Tregs induits (CD4+ CD25+ Foxp3+).....	17
1.3.2. Rôle des lymphocytes Tr1 (CD4+ CD25- Foxp3-).....	17
1.3.3. Rôle des lymphocytes Th3.....	17
1.4. Interaction entre les différents mécanismes.....	18
2. Facteurs influençant la tolérance orale.....	18
2.1. Rôle de la flore intestinale.....	18
2.2. Rôle de l'allaitement maternel.....	20
II. Rupture de la tolérance orale.....	20
1. Défaut de l'intégrité de la barrière intestinale.....	20
2. Déséquilibre de la balance Effecteur/Régulateur.....	21

Chapitre 03 : Maladie cœliaque

I. Définition	23
II. Historique.....	23
III. Épidémiologie.....	25
IV. Facteurs déclenchant de la maladie cœliaque	27
1. Predisposition génétique.....	27
1.1. Gènes HLA.....	27
1.2. Autres gènes	29
2. Facteurs environnementaux.....	30
2.1. Le gluten.....	30
2.1.1. Influence de l'âge au moment de l'introduction du gluten	30
2.1.2. Influence de la quantité du gluten pendant la période d'introduction.....	31
2.1.3. Le rôle de l'allaitement maternel.....	31
2.2. Autres facteurs.....	32
V. Physiopathologie.....	33
1. Le rôle clé de la transglutaminase	33
2. Rôle des lymphocytes T CD4 +.....	34
3. Rôle des auto-anticorps	35
4. Rôle des lymphocytes intra épithéliaux	36
5. Rôle des récepteurs de l'immunité innée.....	36
6. Rôle des cytokines	37
VI. Les manifestations cliniques	40
1. Forme symptomatique (active).....	40
1.1. Formes typiques (classiques)	40
A. Chez le nourrisson.....	40
B. Chez le grand enfant	41
1.2. Formes atypiques et pauci symptomatiques (surtout chez l'adulte).....	41
2. Forme asymptomatique (silencieuse).....	42
3. Forme latente	43
VII. Arguments biologiques.....	44
1. Signes hématologiques	44
1.1. L'anémie.....	44
1.2. L'hypoprothrombinémie.....	44
2. Signes biochimiques.....	44
2.1. L'hypocalcémie.....	44
2.2. L'hypo protidémie.....	45
2.3. L'hypolipémie - hypocholestérolémie	45
2.4. Les électrolytes	45
VIII. Les anticorps de la maladie cœliaque.....	45
1. Anticorps anti-gliadine (AGA).....	45
2. Anticorps anti-réticuline.....	46
3. Anticorps anti-endomysium (EMA)	46
4. Anticorps anti transglutaminase type 2 (ATG).....	47
IX. Les complications de la maladie cœliaque.....	47
1. Les affections malignes.....	47
2. Les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales.....	47
X. Maladies associées.....	48
1. Le diabète type 1.....	49
2. Les affections thyroïdiennes.....	50
3. La dermatite herpétiforme	50

X. Maladies associées.....	48
1. Le diabète type 1.....	49
2. Les affections thyroïdiennes.....	50
3. La dermatite herpétiforme	50
4. Le déficit en IgA.....	51
XI. Diagnostic	51
1. Examens sérologiques.....	51
1.1. Anticorps anti gliadine.....	52
1.2. Anticorps antiendomysium.....	53
1.3. Anticorps antitransglutaminase	53
2. Biopsie intestinale.....	55
3. Stratégie de diagnostic.....	58
3.1. Quand est ce que procéder au diagnostic la maladie cœliaque ?	58
3.2. Recommandations de la HAS.....	59
3.3. Les cas de diagnostic difficiles	61
3.4. Mise à jour des recommandations (l'ESPGHAN 2012).....	62
4. Autres tests	64
4.1. Recherche d'anticorps anti peptides de gliadine déamidée	64
4.2. Test sur le sang total.....	65
XII. Traitement.....	66
1. Le régime sans gluten (RSG).....	66
1.1. Principe du RSG	66
1.2. L'adhérence au RSG	67
1.3. Peut-on interrompre le RSG ?	67
2. Traitements complémentaires.....	68
3. Nouvelles approches dans le traitement.....	68
XIII. Le suivi des malades sous régime sans gluten.....	70
1. Première visite de contrôle (clinique et observance).....	70
2. Réponse clinique	70
3. Suivi par les tests sérologiques.....	71

Chapitre 04 : Méthodes

I. La technique ELISA.....	74
1. Applications de la technique dans la maladie cœliaque	74
2. Principe du test.....	74
3. Avantages et limites du test.....	74
II. La technique IFI	75
1. Applications de la technique dans la maladie cœliaque.....	75
2. Principe de la technique d'immunofluorescence.....	75
3. Interprétation des résultats.....	75
4. Limites du test	76
III. Autre techniques.....	76

Chapitre 05 : Résultats et discussion

Résultats

I. Données épidémiologiques.....	79
A. Population générale étudiée:.....	79
B. Population positive	80
1. L'âge.....	80
2. Le sexe	81
3. Corrélation sexe-âge	82

II. Données cliniques	83
1. Circonstances de recrutement des patients.....	83
2. Signes cliniques.....	83
3. Corrélation entre l'âge et les signes cliniques présentés.....	84
4. Maladies associées	85
5. Complications de la maladie.....	86
III. Données para-cliniques.....	86
1. Le bilan de retentissement.....	86
2. Tests sérologiques.....	88
3. Etude histologique.....	90
IV. Le suivi	91
 Discussion	
A. Population générale étudiée.....	91
B. Population positive.....	92
1. L'Age.....	92
2. Le sexe	93
3. La clinique.....	94
4. Les signes biologiques	96
5. Les maladies associées	97
6. Les Complications.....	98
7. Les données sérologiques.....	98
8. L'histologie.....	100
9. Le suivi	101
 Conclusion	 104
Résumé	107
Bibliographie	109
Annexes	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Mécanismes de la tolérance	5
Tableau 2 : Mécanismes de la rupture de tolérance	6
Tableau 3 : Caractéristiques comparées des auto-anticorps naturels et pathologiques.....	11
Tableau 4 : Prévalence de la maladie cœliaque	26
Tableau 5 : Formes atypiques de la maladie cœliaque	42
Tableau 6 : Maladies associées à la maladie cœliaque	48
Tableau 7 : Valeur diagnostique de la recherche des anticorps dans la maladie cœliaque.....	55
Tableau 8 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie cœliaque	56
Tableau 9 : Nouveaux traitement de la maladie cœliaque	69
Tableau 10 : Fréquence des différentes pathologies associées a la maladie cœliaque	85
Tableau 11 : Age moyen du diagnostic de la maladie cœliaque dans différents pays.....	93
Tableau 12 : Comparaison du sexe-ratio sur plusieurs études.....	94
Tableau 13 : Sexe-ratio chez les enfants - études réalisées dans les autres pays.	94
Tableau 14 : Les signes cliniques, études réalisées dans d'autres pays.....	95
Tableau 15 : Sérologie et clinique des patients présentant une atrophie villositaire	100

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : L'hétérodimère HLA-DQ2 (A1*05 :01 et B1*2 :01) codé en cis ou en trans.	28
Figure 2 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la maladie cœliaque	39
Figure 3 : L'iceberg des formes cliniques de la maladie cœliaque	43
Figure 4 : Biopsie intestinale.....	58
Figure 5 : Stratégie de diagnostic de la maladie cœliaque selon la HAS.....	60
Figure 6 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque	63
Figure 7 : Stratégie diagnostic chez les patients asymptomatiques	64
Figure 8 : tTG néo épitope	65
Figure 9 : Evolution des taux d'auto anticorps sous régime sans gluten	72
Figure 10 : Fluorescence caractéristique des AEM « aspect en résille »	76
Figure 11 : Fréquence de la maladie dans notre population.....	79
Figure 12 : Taux de positivité par rapport à la demande en fonction des tranches d'âge.	79
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de leur âge.....	80
Figure 14 : Répartition des enfants de moins de 10 ans en fonction de leur âge	81
Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe	81
Figure 16 : Répartition des patients selon leur âge et leur sexe	82
Figure 17 : Répartition des enfants de moins de 10 ans selon leur âge et leur sexe	82
Figure 18 : Circonstance de recrutements des malades.	83
Figure 19 : Signes cliniques prédominant.....	84
Figure 20 : Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques prédominante.....	85
Figure 21 : Les maladies associées	86
Figure 22 : Pourcentage de la présence d'anémie en fonction de l'âge	87
Figure 23 : Les différentes protéines dosées	88

Figure 24 : Positivité des auto-anticorps sériques en fonction de l'isotype 89

Figure 25 : Résultats des associations entre les auto-anticorps..... 89

Figure 26 : Répartition des résultats en auto-anticorps..... 90

Figure 27 : Les auto-anticorps chez les patients présentant une atrophie villositaire 90

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Aspect typique de la forme classique de la maladie cœliaque.

Annexe II : Anomalie dentaire évocatrice de la maladie cœliaque.

Annexe III : Cassure de la courbe de croissance d'un enfant cœliaque.

Annexe IV : Suivi de la maladie cœliaque.

Annexe V : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten.

Annexe VI : Protocole opératoire de la technique ELISA (QUANTA Lite[®] R h-tTG IgA ELISA 704605).

Annexe VII : Protocole opératoire de la technique IFI (NOVA Lite[®] Monkey Oesophagus IFA Kit/Slides November 2013).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADCC	: Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
AEM	: Anticorps Anti-endomysium
Ag	: Antigène
AGA	: Anticorps anti gliadine
AIRE	: Auto-immune regulator
ATG	: Anticorps anti-transglutaminase
B /TCR	: B/T cell receptor
CD	: Classe de différenciation
CPA	: Cellule Présentatrice D'antigène
CTLA-4	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigène-4
DH	: Dermate Herpétiforme
DID	: Diabète Insulino-Dépendant
Elisa	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESPGHAN	: European Society for Gastroenterology , Hepatology and Nutrition
Fc-R	: Fc receptor
GALT	: Gut-Associated Lymphoid Tissue
GM	: Ganglions Mésentériques
HAS	: Haute Autorité De Santé
HLA	: Human Leukocyte antigen
IFI	: Immunofluorescence Indirecte
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
iTregs	: Lymphocytes T régulateurs induits
L B/T	: Lymphocytes B/T
LIE	: Lymphocytes Intra-Épithéliaux
LTreg	: Lymphocyte T régulateur
MAI	: Maladie Auto-immune
MC	: Maladie Cœliaque
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin
NK	: Natural Killer
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
RBP	: Retinol Binding Protein
RSG	: Régime Sans Gluten
RSP	: Retard Staturo-pondéral
TGFβ	: Transforming growth factor β
Th	: Lymphocytes T helper
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TLRs	: Toll Like Receptors
tTG	: La Transglutaminase Tissulaire

Introduction

Introduction

La maladie cœliaque est une entéropathie de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, et de l'orge, chez les individus génétiquement prédisposés. Classiquement, il s'ensuit une dégradation des villosités intestinales pouvant aller jusqu'à l'atrophie totale, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques, avec production d'auto anticorps spécifiques circulants.

Ces dernières années, le visage de la maladie cœliaque s'est considérablement modifié. Ainsi elle est passée du statut de maladie rare touchant surtout l'enfant dans une présentation clinique classique à celui d'une des maladies chroniques fréquentes dans le monde sous les traits d'une affection pouvant être diagnostiquée à tout âge et comprenant surtout des expressions atypiques (celles qui prédominent chez l'adulte).

Ce changement de conception est principalement lié au développement de marqueurs sérologiques fiables. L'utilisation des tests sérologiques a permis de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie. L'émergence de ces formes atypiques explique que la fréquence de cette affection a longtemps été sous-estimée et que le diagnostic de maladie cœliaque peut être méconnu pendant plusieurs années, exposant les patients aux complications carencielles et néoplasiques de la maladie.

Le régime sans gluten est le seul traitement actuellement disponible pour palier aux complications. Il est contraignant et demande au patient une parfaite assiduité au quotidien.

Nous développons tout au long de ce travail, les données actuelles sur cette maladie en abordant les nouvelles hypothèses de son mécanisme physiopathologique, le nouveau visage de sa présentation clinique et par conséquent les outils diagnostiques les plus performants.

Pour cela, nous avons établie une étude rétrospective sur les patients recueillis au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida durant la période allant du 01 Janvier 2010 au 30 Mars 2012 afin d'établir, avec les données présents, un profil épidémiologique, clinique, immunologique et évolutif chez ces patients comparés par rapport aux données de la littérature et des études faites et publiées sur cette affection, tout en essayant d'éclaircir l'intérêt et l'apport de la sérologie dans son diagnostic et son suivi.

Chapitre 01 :
Généralités sur les
maladies auto immunes

Généralités sur les maladies auto immunes

Les maladies auto-immunes sont des pathologies fréquentes avec une prévalence de 5% [14] : elles constituent la troisième cause de mortalité dans les pays développés et l'une des premières causes de morbidité. Il s'agit d'un ensemble très hétérogène [99] dans lequel on distingue :

- **Les maladies spécifiques d'organes ;**
- **Les maladies non spécifiques d'organes** [16].

Ces maladies relèvent de mécanismes physiopathologiques qui restent toujours mal connus et qui impliquent l'interaction de plusieurs types de facteurs (maladies multifactorielles) [14] : environnementaux, hormonaux et prédisposition génétique. Mais l'étiologie reste mal connue [21].

L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi. Les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B auto réactifs produisant des auto anticorps spécifiques d'auto antigènes [21].

I. La tolérance

Le rôle physiologique du système immunitaire est d'établir une discrimination entre le "soi" et le "non soi" , il agit également comme un mécanisme de défense contre les agents agresseurs , d'où la notion classique (*Horror autotoxicus : Ehrlich, 1901*) du respect absolu et de l'absence d'immunisation contre les constituants du "soi" et de l'immunisation et du rejet des éléments du "non-soi"(micro-organismes pathogènes) et qui cherche à détruire les pathogènes, tels que virus, bactéries, parasites, cellules cancéreuses et certaines particules ou molécules « étrangères » [66].

La reconnaissance du soi est une fonction du système immunitaire normal. Ainsi, il existe chez l'individu sain des lymphocytes B (LB) et des lymphocytes T (LT) auto-réactifs (auto-immunité physiologique). L'activation et l'expansion de ces LT et LB sont étroitement contrôlées dans les conditions physiologiques. La tolérance immunitaire est une absence de réponse aux antigènes (Ag) du soi. C'est la défaillance des mécanismes de contrôle qui est à l'origine de la survenue de manifestations auto-immunes (auto-immunité pathologique) [78].

Tableau 1 : Mécanismes de la tolérance [100, 108,111].

<p><u>La tolérance centrale</u></p>	<p><i>Lymphocytes T :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La sélection positive ; 2. La sélection négative ; 3. L'anergie ; 4. La différenciation en LT régulateurs.
	<p><i>Lymphocytes B :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La sélection négative ; 2. La réédition du récepteur ; 3. L'Anergie.
<p><u>La tolérance périphérique</u></p>	<p><i>Lymphocytes T :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'ignorance de l'antigène 2. L'anergie 3. La délétion clonale périphérique 4. La suppression immunitaire par les cellules T régulatrice
	<p><i>Lymphocytes B :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. L'anergie 2. La délétion clonale périphérique

II. La rupture de la tolérance

La rupture de tolérance est le passage d'un état d'équilibre à un état non tolérant qui est à l'origine de l'auto immunisation.

Tableau 2 : Mécanismes de la rupture de tolérance.

Rupture de la tolérance centrale :

1. Défaut de présentation de l'auto-antigène au niveau thymique [111] ;
2. Absence des signaux de la mort cellulaire [13] ;
3. Défaut de régulation de la mort cellulaire [13] ;
4. Absence des signaux d'inhibition [13] .

Rupture de la tolérance périphérique :

1. Activation des cellules auto-réactives ignorantes [21 , 14, 110] ;
 - Auto-antigènes séquestrés.
 - Auto-antigène cryptique.
2. Activation des cellules auto-réactives anergiques [21, 80, 14];
 - Mimétisme moléculaire.
 - Rôle d'une stimulation polyclonale non spécifique.
3. Anomalie d'apoptose [80] ;
4. Rupture de tolérance induite par les cellules régulatrices [114] ;
5. Déséquilibre de la balance Th1/Th2, Th17 [83] ;
6. Modification de l'auto-antigène [110].

III. Facteurs déclenchant des maladies auto-immunes

Les MAI nécessitent la combinaison de plusieurs facteurs pour se développer et en particulier : des facteurs génétiques, qui déterminent la prédisposition ou la susceptibilité à développer telle ou telle MAI. Puis, il va y avoir des facteurs déclenchant environnementaux et hormonaux qui vont permettre le signal de départ pour activer la réaction auto-immune [27].

III.1. Facteurs de prédisposition génétique

L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto immunes et surtout par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes. Cependant cette concordance n'est que partielle, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs, en particulier l'environnement.

III.1.1. Les gènes HLA

Parmi les nombreux gènes prédisposant, les plus importants, contribuant un risque génétique de maladie auto immunes, sont les gènes du CMH : il y a une notion d'association HLA-MAI à titre d'exemple : 90% des patients ayant **une maladie cœliaque** expriment l'allèle DQ2.

III.1.2. Les gènes du système immunitaire

De nombreux gènes non HLA sont également associés a des maladies auto immunes :

- Gènes du complément : les déficits en fractions du complément (C1q, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes [27, 100].

III.2. Facteurs environnementaux

III.2.1. Rôle de l'infection

Les plus importants sont sans doute les agents pathogènes. Hormis mimétisme moléculaire, une infection tissulaire peut induire une réponse immunitaire innée locale et celle-ci peut provoquer une augmentation de l'expression des molécules de costimulation et des cytokines par les CPA tissulaires, il en résulte que ces CPA sont en mesure de stimuler des LT auto réactifs qui rencontrent les antigènes du soi dans le tissu [100].

III.2.2. Agents physicochimiques

- Les rayons ultraviolets (photosensibilité et éruption cutanée du lupus) ;
- Médicaments : soit en se liant directement avec les constituants du soi et la création d'un néo -antigène (couple haptène – antigène ; ou une molécule de soi modifié) à l'origine d'une réaction auto immune, soit par le pouvoir cytolytique de certains médicament avec libération de produits intracellulaires normalement exclus du champ de la réponse immunitaire [22];

modifié) à l'origine d'une réaction auto immune, soit par le pouvoir cytolytique de certains médicament avec libération de produits intracellulaires normalement exclus du champ de la réponse immunitaire [22];

- Substances toxiques (exposition a la silice cristalline et sclérodemie) [27].

III.2.3. Carence en vitamine D

La vitamine D est un acteur important du maintien de la tolérance immunitaire, via ses effets pléiotropes sur le système immunitaire, L'hypothèse que l'exposition à des taux bas de vitamine D pourrait être l'un de ces facteurs environnementaux impliqués dans la pathogénie des maladies auto-immunes, et que la vitamine D pourrait avoir un effet préventif ou thérapeutique dans ces maladies, a été largement avancée mais reste très débattue [89,90].

III.3. Rôle d'œstrogènes

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme, préférentiellement en période d'activité ovarienne. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale (œstrogènes) confirment cette importance [27].

IV. Mécanismes lésionnels des maladies auto immunes

Même si dans une MAI on a préférentiellement un rôle pathogène de telle ou telle sous population lymphoïde (LT CD4, CD8, ou LB), de façon générale tous les acteurs de la réponse immunitaire sont impliqués.

IV.1. Rôle des auto-anticorps

Dans certaines maladies auto-immunes, l'effet lésionnel des autoanticorps sur le tissu cible est prépondérant. Le caractère pathogène des auto-anticorps est prouvé par la capacité de transférer la maladie, dans l'espèce humaine de la mère au fœtus par le transfert transplacentaire des autoanticorps IgG de la mère.

Il existe trois principaux mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires.

IV.1.1. Induction d'une cytolysse de la cellule cible

Cette cytolysse peut être réalisée par :

- A. Activation du complément et formation du MAC;
- B. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

IV. 1.2. Modification de la fonctionnalité de l'antigène cible

- A. Auto anticorps anti récepteurs

Ce sont soit des anticorps bloquants, soit des anticorps stimulants.

- B. Auto anticorps anti antigènes solubles

D'autres auto-anticorps sont dirigés contre des antigènes solubles dont les fonctions sont alors perturbées : c'est le cas des anticorps anti-facteur intrinsèque , anti facteur de coagulation ou anti-insuline.

IV.1.3. Formation de complexes immuns

Les anticorps se fixent sur leurs antigènes spécifiques qui sont soit :

- Des antigènes du soi déposés dans les tissus, dans ce cas la fixation des auto-anticorps spécifiques conduit à la formation de complexes immuns in situ. conduisent à l'activation du complément, et à la libération des anaphylatoxines C3a et C5a capables de recruter et d'activer les polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires ;
- Des antigènes du soi circulants , dans ce cas la fixation des auto-anticorps spécifiques conduit à la formation de complexes immuns circulants qui tendent à se déposer dans les vaisseaux sanguins au niveau des sites de turbulence (ramification des vaisseaux) ou de pression élevée (glomérules rénaux et synoviales). Par conséquent les maladies à complexes immuns ont tendance à être systémiques et à se manifester souvent sous forme de vascularite généralisée, d'arthrite ou de néphrite. Ces pathologies seront d'autant plus sévères que l'antigène sera de poids moléculaire élevé.

IV.2. Rôle pathogène de lymphocytes T

Les réactions auto-immunes dues au LT sont généralement dirigées contre des antigènes à distribution tissulaire restreinte donc des maladies qui tendent à être des maladies

spécifiques d'organes et ne sont généralement pas systémiques. On distingue deux types de lésions :

IV.2.1. Lésions dues aux LTCD4+ auto-réactifs

Suite a des réactions d'hypersensibilité retardée, Exp: Sclérose en plaque. Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle central dans les réponses auto-immunes par :

- Liaison avec les macrophages a l'aide des ligands CD40L qui se lient avec les récepteurs CD40 de ces dernières et induction de leur activation avec synthèse de protéases et de molécules de stress (NO) qui détruisent les cellules ;
- Rôle direct (production de cytokines inflammatoires elles même délétères) ;
- Leur rôle indispensable à la production d'auto-anticorps (coopération T-B) et leur aide au LT CD8 à effectuer leur fonction cytotoxique.

IV.2.2. Lésions dues aux LTCD8+ auto-réactifs

Par leur action cytotoxique (exemple du diabète type 1) . Il est toutefois essentiel de rappeler que ces maladies s'accompagnent aussi de la production d'auto-anticorps [21].

V. Les auto-anticorps

La présence d'auto-anticorps dans le sérum des sujets ne signifie pas systématiquement qu'ils sont pathologiques (c'est-à-dire associés à une MAI) et/ou pathogènes (c'est-à-dire impliqués dans la genèse des lésions cellulaires et/ou tissulaires à l'origine des manifestations cliniques).

V.1. Classification

On distingue, schématiquement, 3 types d'auto réactivité : naturelle, induite ou associée à une maladie auto-immune.

- A. L'auto réactivité « naturelle » se définit par la présence d'auto-anticorps dans le sérum des sujets normaux en dehors de tout processus pathologique.
- B. L'auto réactivité « induite » résulte, entre autres, de l'activation polyclonale des lymphocytes B. Celle-ci est consécutive, soit à un état inflammatoire chronique lié à une infection chronique bactérienne (endocardite), virale ou parasitaire, soit a une exposition a certains traitement ou a des toxiques.
- C- L'auto réactivité « pathologique » est celle associée aux MAI [38].

Tableau 3: Caractéristiques comparées des auto-anticorps naturels et pathologiques [66]

	Auto-anticorps pathologiques	Auto-anticorps Naturels
Taux	Elevé	Faible
Présence chez les sujets normaux	Rare	Fréquente
Classe prépondérante	IgM puis IgG	IgM
Affinité	Elevé	Faible
Cellules productrices	B matures	B-CD5
Gènes des Ig	Réarrangés	Configuration germinale
Pathogénicité	Souvent	Aucune

V.2. Valeur clinique

La pertinence clinique d'un auto-anticorps dépend de sa sensibilité (nombre de tests positifs quand la maladie est présente), sa spécificité (nombre de tests négatifs quand la maladie est absente).

En pratique courante, le dosage d'un auto-anticorps a habituellement quatre intérêts différents :

- Diagnostique ;
- Pronostic ;
- Suivi évolutif de la maladie ;
- Prédiction de la réponse au traitement.

VI. Classification des maladies auto immunes

Il est d'usage de classer les maladies auto-immunes en deux catégories

VI.1. Maladies spécifiques d'organes

Elles affectent en général un seul organe, la réponse auto immune étant dirigée contre de multiples antigènes de cet organe.

Les cibles antigéniques peuvent être des molécules exprimées à la surface

Généralités sur les maladies auto immunes

des cellules vivantes (en particulier des récepteurs hormonaux) ou des molécules intracellulaires en particulier des enzymes. Les raisons de cet aspect restreint à certains organes ou cibles antigéniques reste inconnu. Exemple : Maladie cœliaque (intestin), thyroïdite (glande thyroïde), sclérose en plaque (système nerveux).....etc.

VI.2. Maladies non spécifiques d'organes

Ces maladies touchent de multiples organes et sont en générales associés à des réaction auto-immunes contre des molécules du soi ubiquitaires et particulièrement contre des molécules du soi impliqués dans la transcription et la traduction génétique. Beaucoup de ces maladies sont multi systémiques et font partie des pathologies désignées par le terme connectivites. Exemple : LED, PRetc [104] .

Chapitre 02 :

**Tolérance et réponse
immunitaire au niveau de la
muqueuse intestinale.**

I. La tolérance

La tolérance aux antigènes alimentaires est indispensable à la survie de l'individu et doit être maintenue tout au long de la vie. Le maintien de l'homéostasie du système immunitaire digestif nécessite que les réactions inflammatoires non induites par des pathogènes (antigènes alimentaires ou issus de germes commensaux) soient réduites, et que en même temps, les réponses anti-infectieuses appropriées soient efficaces et rapides.

Cet équilibre délicat se met en place progressivement, via l'acquisition de la flore intestinale peu après la naissance, et également par la maturation du Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT), lui même en partie guidé par la présence de cette flore commensale [4].

Les protéines étrangères à l'organisme qui les reçoit sont des protéines immunogènes. Cependant, chez l'homme sain, la majorité des protéines alimentaires ingérées ont peu de chance d'entrer dans la catégorie des antigènes pour deux raisons principales : la première est qu'elles sont hydrolysées dans la lumière du système digestif avant d'être absorbées sous forme d'acides aminés, la deuxième raison est que le système immunitaire peut apprendre à ne pas répondre à l'ingestion de protéines alimentaires par un mécanisme appelé « Tolérance orale » [32, 40].

La tolérance orale est un état de non-réponse immunitaire, à la fois local et systémique, induit par l'ingestion d'antigènes alimentaires, en particulier protéiques [4].

Du point de vue anatomique, les ganglions lymphatiques mésentériques (GM) constituent le lieu principal d'induction de la tolérance par voie orale. La manipulation du trafic cellulaire lymphatique entre l'intestin et les GM, au départ de la Lamina propria ou des plaques de Peyer, a des effets profonds sur l'induction de la tolérance orale [4,98].

I.1. Mécanismes de la tolérance orale

Classiquement, les mécanismes immunologiques sur lesquels repose l'induction d'une tolérance orale sont l'anergie et/ou la délétion clonale de lymphocytes T (dans le cas d'un antigène fortement dosé), et/ou la génération de cellules régulatrices qui induisent la suppression active de ces cellules (lorsque l'antigène est administré à doses faibles [4])

Bien que la suppression active et l'anergie clonale soient deux mécanismes différents de tolérance orale, ils ne sont cependant pas mutuellement exclusifs que les deux effets peuvent se produire simultanément dans la tolérance orale [47].

I.1.1. La délétion clonale

Elle représente la mort par apoptose des lymphocytes TCD4⁺ de type Th1, reconnaissant l'antigène administré oralement. Les mécanismes de la mort par apoptose sont encore mal connus, mais elle semble dépendre de la voie du Fas/FasL [109].

I.1.2. L'anergie

L'anergie clonale est un état de non réponse lymphocytaire caractérisé par une absence de prolifération et une faible production d'IL-2 [109] en l'absence de molécules co-stimulatrices [47]. Deux mécanismes sont proposés pour l'expliquer :

1. l'absence de molécules de costimulation (B7.1 et B7.2) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.
2. la liaison de B7.2 au CTLA-4 qui génère un signal inhibiteur aux cellules T activées.

Au niveau de la muqueuse intestinale, les cellules de l'épithélium et les cellules dendritiques sont les principales cellules présentatrices d'antigènes. Les cellules de l'épithélium présentent les antigènes aux cellules TCD8⁺ et TCD4⁺ de la *Lamina propria*, mais elles sont incapables de les stimuler en raison de l'absence de molécules de costimulation à leur surface [109].

En amont des cellules dendritiques CD, les entérocytes et les cellules stromales, qui sont en contact avec le microbiote intestinal et avec les antigènes alimentaires, produisent différentes cytokines agissant sur les cellules dendritiques de la *Lamina propria*, en particulier le « Thymic Stromal Lymphopoietin » (TSLP) qui conditionne les CD afin qu'elles induisent une différenciation des Th0 en Th2 , le TGFβ soluble qui induit la commutation isotypique des lymphocytes B vers les IgA et concoure à l'induction des Tregs par les CD , l'IL-10 (cytokine immunosuppressive qui inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes Th0, Th1 et Th2) qui est un antagoniste de la production d'IL-12 par les cellules dendritique [4].

Des études ont montré que l'IL10 peut inhiber la capacité des cellules -dendritiques à activer les lymphocytes T via une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe II, des molécules de costimulation, d'adhésion, et également de la molécule CD83 [116] ce qui caractérise ces cellules par rapport aux cellules dendritiques d'autres tissus [74].

Tolérance et réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale

La production de prostaglandine PGE2 par les cellules stromales de la *Lamina propria* permet l'expression, au niveau des cellules dendritiques, d'une enzyme l'indolamine 2,3 deoxygénase (IDO) qui réduit la prolifération des cellules T spécifiques de l'antigène (IDO est une enzyme impliquée dans la dégradation du tryptophane, acide aminé nécessaire pour la prolifération des cellules T [45]. Elle favorise également la production d'IL10 et la diminution de la sécrétion d'IL12 par les CD [74].

En périphérie, les cellules dendritiques induisent l'anergie clonale des cellules T activées suite à l'engagement des molécules B7.2 au CTLA-4, tandis que les cellules de l'épithélium intestinal agissent par la formation de petites particules (tolérosomes) présentant des fragments antigéniques via le CMH II, mais n'exprimant pas les molécules de costimulation.

Hormis leur phénotype immature et l'engagement avec le CTLA-4, les cellules dendritiques jouent un rôle dans l'induction de la tolérance orale grâce à leur faculté de sécréter des cytokines immunosuppressives, soit l'immunosuppression active [109].

I. 1.3. L'immunosuppression active

Il est à présent établi que l'induction, au niveau du GALT, de lymphocytes T régulateurs (Tregs) est un mécanisme important de la tolérance orale. Ces Tregs, dont plusieurs variétés ont été décrites (Th3, Tr1, Tregs), ont des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles qui se recouvrent en partie. Bien que les détails en soient encore élusifs, leur action suppressive dans le contexte du GALT, qui s'exerce sur les lymphocytes effecteurs, repose sur un contact intercellulaire, peut-être via une cellule dendritique, et sur la production de TGF- β , d'IL-10 [24, 4]

L'effet de ces cytokines est non spécifique puisqu'elles suppriment la prolifération lymphocytaire dans le microenvironnement proche des cellules dendritiques ayant pris en charge l'antigène (effet Bystander), c'est-à-dire au niveau des plaques de Peyer et de la *Lamina propria*.

Les cellules régulatrices générées au niveau de la muqueuse peuvent migrer dans les organes lymphoïdes périphériques et supprimer la réponse en inhibant la génération de cellules T spécifiques effectrices [109].

I.1.3.1. Rôle des lymphocytes Tregs induits (CD4+ CD25+ Foxp3+)

La génération des Tregs induits (différents des Tregs naturels d'origine thymique) se fait à partir de lymphocytes T CD4+ naïfs, grâce à l'action de certaines cellules dendritiques de la lamina propria qui transportent l'antigène du GALT vers les GM, lesquels sont le site préférentiel d'induction des iTregs [4, 92].

La vitamine A d'origine alimentaire, après transport par voie lymphatique et stockage hépatique, peut être métabolisée en acide rétinolique par les cellules dendritiques du GALT exprimant l'intégrine $\alpha E\beta 7$ ou CD103 et les macrophages intestinaux CD11b + ainsi que par les cellules épithéliales et stromales du tube digestif [37,20].

L'acide rétinolique agit à la fois comme un cofacteur du TGF- β pour la différenciation des T naïfs en iTregs [4].

Les iTregs empêchent l'activation des LT naïfs par contact cellulaire via la sécrétion de cytokines IL10 et TGF- β agissant comme facteurs inductibles d'immunorégulateur entrant en action au moment et à l'endroit où il y a inflammation [74].

I.1.3.2. Rôle des lymphocytes Tr1 (CD4+ CD25- Foxp3-)

Les Tr1 peuvent être générés à partir de lymphocytes T naïfs périphériques lors de leur rencontre avec un antigène dans des conditions favorisant la tolérance.

Les cellules Tr1 produisent de grandes quantités d'IL-10 et ont une faible capacité de prolifération.

I.1.3.3. Rôle des lymphocytes Th3

Ceci est principalement par sécrétion du TGF β qui supprime la prolifération des Cellules Th1 et Th2 et stimule les cellules Th3. Les mécanismes impliqués sont l'altération de l'expression des molécules accessoires (CD40) sur les cellules présentatrices d'antigènes, et une augmentation de l'expression du CTLA- 4 sur les LT.

Ces cellules Th3 jouent un rôle important dans l'induction de la tolérance orale, récemment, il a été établi un lien entre le faible niveau de cellules Th3 dans la *Lamina propria* et le développement des allergies chez les enfants.

I.1.4. Interaction entre les différents mécanismes

Bien que les mécanismes de la délétion, de l'anergie et de l'immunosuppression active aient été présentés séparément, leur implication *in vivo* peut être conjointe ou coopérative, en particulier grâce au TGF- β . En effet, hormis son effet immunosuppresseur, le TGF- β joue un rôle important dans l'induction de la mort par apoptose et dans l'induction de l'anergie en stimulant l'expression du CTLA-4. De plus, les cellules mourant par apoptose peuvent libérer du TGF- β qui contribue au développement de l'immunosuppression active

II. Facteurs influençant la tolérance orale

Plusieurs facteurs interviennent dans l'induction de la tolérance orale :

- La quantité d'antigènes administrée semble déterminer la voie par laquelle la tolérance orale est induite. Des faibles doses d'antigènes favorisent la suppression active, alors que de fortes doses favorisent l'anergie et la délétion clonale ;
- La nature de l'antigène (natif ou hydrolysé) joue aussi un rôle important dans le développement de la tolérance. En effet, plus les protéines sont hydrolysées, moins elles induisent la tolérance ;
- L'âge auquel l'antigène est administré ;
- La fréquence d'administration ;
- Le patrimoine génétique ;

La composition de la microflore intestinale : ce facteur semble être un des plus importants et fait l'objet d'une attention particulière ces dernières années, principalement depuis l'émergence des probiotiques (tout microorganisme vivant qui, une fois ingéré en certaine quantité, exerce des effets bénéfiques au delà des fonctions nutritionnelles de base) et les études menées sur ces microorganismes pouvant modifier la composition de la flore intestinale [109].

II.1. Rôle de la flore intestinale

La flore intestinale exerce un effet régulateur sur les fonctions du système immunitaire intestinal permettant en particulier la mise en place des mécanismes de suppression des réponses immunes, comme la tolérance orale [56].

Tolérance et réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale

Il a été démontré que l'altération de la microflore intestinale par différents traitements antibiotiques affecte le maintien de la tolérance orale au niveau cellulaire, et que plus la flore est altérée, moins la tolérance est maintenue.

Les mécanismes par lesquels la flore intestinale et les probiotiques modulent les fonctions immunes sont spécifiques de chaque souche et sont encore mal connus. Toutefois, les données de la littérature permettent de définir deux principaux mécanismes :

- La stimulation directe des cellules immunitaires via des interactions cellules-cellules ;
- La dégradation des antigènes alimentaires et la libération de composés aux propriétés immunes modifiée.

L'implication de ces deux mécanismes d'action dans l'induction de la tolérance orale n'a jamais été bien démontrée.

Le premier mécanisme fait l'objet de nombreuses études depuis la découverte de nouveaux récepteurs sur les cellules eucaryotes. Ces récepteurs sont appelés TLRs (Toll Like Receptors) et reconnaissent des motifs structuraux invariants d'origine bactérienne, appelés PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns).

Les PAMPs sont reconnus par des TLRs différents, ce qui engendre des réponses variées ; les lipopolysaccharides et les acides lipoteichoïques sont reconnus par le TLR-4, ce qui engendre la production d'IL-10, alors que les peptidoglycanes sont reconnus par le TLR-2, en association ou non avec le TLR-6, et stimulent la production de cytokines pro inflammatoires (IL-12) . Ces interactions expliquent en partie pourquoi les lactobacilles (Gram positif) activent la production d'IL-12, alors que E. coli (Gram-négatif) stimule plus fortement l'IL-10 .

De plus, il a récemment été démontré que les cellules épithéliales expriment faiblement le TLR-2 et ne sont pas stimulées en présence de divers motifs de bactéries à Gram-positif .Ceci laisse penser que la flore intestinale module la réponse immune par des interactions directes avec les cellules dendritiques, et non par les cellules épithéliales [109].

Les bactéries commensales interviennent également dans le renforcement de la barrière épithéliale intestinale assurant ainsi un rôle protecteur dont les mécanismes sont encore mal compris mais encore une fois, l'activation de récepteurs spécifiques (TLR2) par la flore commensale, serait impliquée avec une augmentation des jonctions serrées entre les cellules intestinales [74].

Le deuxième mécanisme, basé sur l'activité métabolique de la microflore, a été beaucoup moins étudié. Cependant, il a été démontré que l'hydrolyse des protéines laitières par des bactéries probiotiques modifie leurs propriétés immunomodulantes.

Tolérance et réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale

Autres mécanismes :

Certains lactobacilles induisent la maturation des cellules dendritiques et la production de profils différents de cytokines. En particulier, *L. reuteri* qui induit la production de faibles quantités de TNF- α et d'IL-12, mais il stimule la production d'IL-10.

Certaines souches probiotiques pourraient promouvoir la tolérance orale en stimulant directement la production de cytokines immunosuppressives (IL-10 et TGF- β), intervenant ainsi dans les mécanismes de l'immunosuppression active, cette hypothèse demande toutefois à être validée.

Enfin, aucune étude ne rapporte l'effet de la flore intestinale et des probiotiques sur les autres voies de l'induction de la tolérance orale, à savoir l'anergie clonale, la délétion clonale [109].

II.2. Rôle de l'allaitement maternel

Chez le nourrisson, l'immaturation du système immunitaire et du tube digestif (acidité gastrique réduite) rendent plus difficile l'induction de tolérance par voie orale, en particulier pour les nutriments. Il semble exister une « fenêtre » entre quatre et six mois pour l'introduction progressive de ces aliments [75].

Cependant, l'exposition aux antigènes alimentaires est physiologique chez l'enfant allaité. Ces antigènes, métabolisés par l'organisme de la mère, sont présents dans le lait maternel, complexés avec des IgA et des IgG. Les complexes immuns à IgG peuvent traverser la barrière intestinale, et jouent probablement un rôle important dans l'établissement de la tolérance pour les antigènes des aliments [4,94].

III. Rupture de la tolérance orale

III.1. Défaut de l'intégrité de la barrière intestinale

L'augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal est fréquemment observée chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [4].

Il a été suggéré que l'inflammation intestinale peut résulter d'une réponse immunitaire inappropriée par l'hôte à un facteur externe infectieux ou non. Chez l'homme, les causes les plus fréquentes de l'inflammation intestinale chronique non infectieuse sont la maladie cœliaque et les maladies inflammatoires de l'intestin, qui comprennent la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.

Tolérance et réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale

En plus de ses fonctions en tant que suppresseur de la réponse immunitaire, le TGF- β est également pensé à jouer un rôle important dans l'homéostasie de la CEI (cellules intra-épithéliales), en contribuant au maintien de la barrière intestinale et à la réduction des stimuli pro-inflammatoires [45]

Une activité unique attribuée aux cellules T- $\gamma\delta$ à travers leurs effets sur les cellules épithéliales de la muqueuse. Ces cellules sont capables de moduler la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Les cellules T- $\gamma\delta$ produisent une cytokine, kératinocyte growth factor KGF, qui favorise la croissance des cellules épithéliales en culture ce qui est d'une grande importance dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse [47].

La barrière intestinale immature peut conduire à un transfert et une réponse immunitaire déficiente de l'antigène, ce qui explique donc la vulnérabilité de la rupture de tolérance orale à un âge précoce. Il a été suggéré que la production insuffisante de la cytokine anti-inflammatoire TGF- β par des lymphocytes néonataux prédispose une personne à une sensibilisation par de faibles doses d'antigènes entériques. À un âge précoce, ces antigènes sont souvent issus de la nourriture, des réactions allergiques aux aliments sont fréquentes dans le monde entier [96].

III.2. Déséquilibre de la balance Effecteur/Régulateur

Il existe au niveau du tube digestif une réciprocity entre l'induction des Tregs et celles des lymphocytes Th17, régulée par la présence ou non d'acide rétinoïque et de TGF- β [92].

Ainsi, le maintien ou la désactivation d'un état « tolérogène » au niveau de la muqueuse intestinale repose sur la balance entre plusieurs voies de différenciation possibles des lymphocytes T CD4⁺ : soit le maintien d'une réponse de type Tregs et/ou Th2, soit une réponse, appropriée ou non, à des signaux de « danger » (bactéries entéro-invasives), qui orientent la balance vers des réponses Th17 et/ou Th1.

À l'opposé des réponses de type Tregs, les lymphocytes Th17 produisent des cytokines favorisant l'inflammation tissulaire. Leur rôle est démontré chez l'homme dans plusieurs maladies auto-immunes ainsi que dans les inflammations chroniques associées aux allergies [3,4].

Chapitre 03 :

Maladie cœliaque

I. Définition

La maladie cœliaque (MC) également appelée sprue cœliaque est une entéropathie inflammatoire auto-immune chronique résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec un antigène alimentaire très répandu, le gluten issu des variétés de céréales : blé, orge, seigle. Elle est caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire duodénojéjunale entraînant à des degrés divers une malabsorption des nutriments, des vitamines et des minéraux par l'intestin et d'autres manifestations cliniques, et une signature immunologique (présence d'anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase). Il ne faut pas confondre l'intolérance avec l'allergie au gluten, plus rare, se manifestant par des réactions à IgE. Elle peut se manifester chez le jeune enfant, l'adolescent et l'adulte.

La suppression du gluten de l'alimentation guérit la maladie sur les plans clinique, biologique (disparition des anticorps) et histologique. La poursuite du régime sans gluten (RSG) pendant toute la vie est recommandée par la plupart des auteurs dans le but essentiel de prévenir les complications de la maladie cœliaque, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes [69, 97].

II. Historique

Le rôle de l'alimentation dans la survenue de la maladie cœliaque a été évoqué par « Aratée de Capadoce », qui a décrit à Rome vers la fin du premier siècle après Jésus-Christ les manifestations les plus typiques de la maladie, diarrhées chroniques, distension abdominale, cachexie progressive et reconnaît l'origine intestinale (cœliaque) de la maladie en lui donnant son nom. Ce nom a été conservé par « Samuel Gee », un pédiatre anglais qui décrit de nouveau la maladie en 1880 [60].

En 1888, il a écrit dans les rapports de l'hôpital de Saint-Barthélemy un compte notable de ce qu'il a choisi d'appeler « l'affection cœliaque », qui reste l'une des descriptions les plus vives et précises de l'état clinique que nous appelons encore « la maladie cœliaque ». Gee a d'abord attiré l'attention au désordre qu'il décrira plus tard comme « une sorte d'indigestion chronique qui se rencontre dans les personnes de tous les âges » il a continué à déclarer que la réglementation de la nourriture était importante, ce qui suggère que les erreurs dans l'alimentation soient la cause [30].

C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (le gluten) est reconnu par « William Dicke », un jeune pédiatre hollandais qui associe les symptômes à la consommation de pain et de produits céréaliers

Maladie cœliaque

dérivés du blé, de l'orge et du seigle et propose le premier, et à ce jour, unique traitement de la maladie, le régime sans gluten.

Depuis, de nombreuses pièces du puzzle physiopathogénique de la maladie cœliaque ont été assemblées. En 1957, le développement de la capsule de Crosby permet à « Margot Shiner » d'examiner des biopsies duodénales et de démontrer l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. Confirmant les observations autopsiques pionnières de Samuel Gee, elle explique les symptômes cliniques de malnutrition et simultanément fournit le premier test diagnostique de la maladie.

La description histologique de la maladie cœliaque est complétée en 1971 par « Ann Ferguson » qui met en lumière l'augmentation massive des lymphocytes intra-épithéliaux. Au début des années 1960, les études familiales suggèrent la contribution de facteurs génétiques de prédisposition. Dans les années 1970, la détection d'anticorps sériques contre le gluten et contre un auto-antigène identifié ultérieurement avec une enzyme, la transglutaminase tissulaire 2 (tTG), fournit de nouveaux outils diagnostiques.

Le développement de ces tests sérologiques et leur utilisation dans des études épidémiologiques de criblage au cours des années 1990 révèlent la prévalence inattendue de la maladie cœliaque et transforment la maladie cœliaque longtemps considérée comme une affection rare de l'enfant en une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge.

La mise en évidence d'anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène alimentaire causal et contre un auto-antigène apporte par ailleurs les premières indications du rôle du système immunitaire dans la physiopathogénie de la maladie. Cette hypothèse est rapidement confortée par la démonstration d'une forte liaison génétique avec le complexe des gènes majeurs d'histocompatibilité (HLA). Dans les années 1990, l'identification du principal facteur de risque génétique avec les gènes codant pour les chaînes α β de la molécule HLA-DQ2 ou plus rarement DQ8 puis la démonstration du rôle de ces molécules dans l'activation des lymphocytes T CD4+ intestinaux par les peptides dérivés du gluten [60].

III. Épidémiologie

Les études séro-épidémiologiques ont montré que la maladie cœliaque est une maladie auto-immune d'expression très variable [52]. C'est une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge [60].

L'épidémiologie de la MC a des caractéristiques d'un iceberg. Le nombre des cas non diagnostiqués représentés par les formes atypiques et silencieuses (partie immergée de l'iceberg) est beaucoup plus élevé par rapport à celui des cas diagnostiqués représentés par les formes actives (partie apparente de l'iceberg) [7]. Les résultats des études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués [52]

III.1. La prévalence

C'est la proportion de sujets atteints de la maladie cœliaque dans une population à un moment donnée, elle est autour de 0,7 à 2 %, lorsqu'on tient en compte les formes actives et les formes silencieuses dépistées par les tests sérologiques. En revanche, la prévalence de la maladie cœliaque active est très variable.

La distribution mondiale des aliments contenant du gluten, les génotypes de prédisposition et les facteurs impliqués dans la pathogénie de la maladie cœliaque, sont susceptibles d'être responsable de l'émergence généralisée et presque universel de la maladie cœliaque.

Des rapports récents ont montré que la maladie cœliaque est une maladie fréquente en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Inde, et au Pakistan. Très récents rapports en provenance de Chine ont montré que de l'allèles HLA-DQ prédisposant à la maladie cœliaque et la maladie cœliaque elle-même ne sont, au moins, pas rares dans les provinces du Jiangsu et du Zhejiang . En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du sud est et en Afrique noire [52, 7]

Une étude clé par Fasano et al menée en 2003 a montré que la prévalence de la MC était comme suit:

- Chez les parents du premier degré: 1 sur 10 [103].
- Les parents du deuxième degré: 1 sur 39

Maladie cœliaque

- Les patients symptomatiques à risques : 1 sur 56 (les personnes atteintes de diabète et d'autres maladies auto-immunes, le syndrome de Down, et un certain nombre d'autres maladies associées)
- Les groupes non risqués : 1 sur 100 [7].
- Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70 à 90% [103].

Tableau 4 : Prévalence de la maladie cœliaque.

Pays		La prévalence	La référence
Monde entier		1%	LERNER (2010) ; [55]
Angleterre		0,26%	Publié dans le rapport de la HAS (2007) ; [117]
Espagne		1%	Publié dans le rapport de la HAS (2007) ; [117]
Afrique du nord		0,14%	HADJI (2000) ; [36]
Algérie	Oran	0,10% (chez les enfants)	BOUDRAA, (2008) ; [55]
	Guelma	0,14%	BENATALLAH, (2009) ; [101]
	Khanchela	0,08%	BENATALLAH, (2009)
	Mila	0,17%	BENATALLAH, (2009)

III.2. L'incidence

L'incidence (nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population) de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de deux à 13 nouveaux cas pour 100000 habitants et par an. Cette augmentation reflète probablement plus la meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques.

Néanmoins, il existe peu d'études épidémiologiques prospectives renseignant sur la réelle incidence de la maladie cœliaque dans tout son spectre [69].

III.3. Sexe ratio et âge de diagnostique

La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme (SR F/H : 2 à 3)

Maladie cœliaque

Les deux pics de fréquence sont la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, le gluten étant introduit dans l'alimentation habituellement à la fin de la première année et l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Environ deux tiers des maladies cœliaques sont découvertes dans l'enfance et un tiers à l'âge adulte [25].

III.4. La mortalité

Depuis l'introduction du régime sans gluten, les taux de mortalité ont chuté remarquablement, avec un taux passant de 10% et 30% à 0.4%. La plupart des indicateurs penchent vers un taux de mortalité équivalent à celui de la population normale de référence [103].

IV. Facteurs déclenchant de la maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une pathologie multifactorielle. Sa survenue dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires principalement une prédisposition génétique .

IV.1. Prédisposition génétique

L'importance de la composante génétique est objectivée par : la forte prévalence des formes familiales (apparentés au premier degré), le risque relatif élevé chez les frères et sœurs de patients (20-60 %) et le taux de concordance très important (75 %) entre jumeaux monozygotes [34 ,39] .

La prévalence de la prédisposition varie selon les régions, influencée au fil des millénaires par la présence des céréales dans l'alimentation, qui a sélectionnée des sujets non porteurs de la prédisposition. [26,64]

IV.1.1. Gènes HLA

Après des études mettant en évidence une forte association entre la MC et le complexe HLA, il a été établi dans les années 1980 que la susceptibilité génétique à la MC est principalement déterminée par le locus HLA- DQ. Ainsi plus de 90 % des malades expriment la molécule HLA-DQ2.5, formé par l'hétérodimère codé par la molécule DQA1*05 pour la chaîne α et DQB1*02 pour la chaîne β , codé en cis chez les patients DR17DQ2 (initialement appelé DR3DQ2) ou en trans chez les patients DR5DQ7 ou DR7DQ2. Les hétérodimères HLA- DQ2.5 résultant ne diffèrent que par deux acides aminés, qui n'influencent pas leurs propriétés fonctionnelles[65].

Maladie cœliaque

La majeure partie des patients restants, portent l'haplotypes DR4DQ8 et expriment une molécule DQ8 codée par DQA1*03 :01 , DQB1*03 :02

Les molécules d' HLA- DQ8 et HLA- DQ2.2 lient un nombre moindre de peptides de gluten par rapport a l' HLA- DQ2.5 et / ou avec une moindre avidité ce qui explique le risque moindre de MC associés à ces molécules [65]

Les individus qui sont hétérozygotes pour DQ2.5 (DQA1 * 05:01 et DQB1 * 2:01) ou DQ8 (DQA1 * 03:01 et DQB1 * 03:02) sont également prédisposés au diabète type 1 (DT1) avec un risque près de cinq fois plus élevé que ceux qui sont homozygotes pour l'une des variantes de DQ. Ce risque élevé a été récemment associé à la formation d'un trans-dimère d' HLA- DQ8 entre la chaîne α d' HLADQ2 (DQA1 * 5:01) et la chaîne β d' HLA- DQ8 (DQB1 * 3:02) ou de trans-dimère d' HLA -DQ2 entre la chaîne α d' HLA- DQ8 (DQA1 * 3:01) et la chaîne β d' HLA- DQ2 (DQB1 * 2:01) [65].

Des observations récentes pourrait expliquer le risque élevé chez les individus HLA-DQ2 - DQ8 hétérozygotes pour développer un DID. En effet, le dimère HLA- DQ8 en position trans peut non seulement présenter un répertoire important de peptides de gluten, mais il peut lier aussi avec une grande avidité un plus grand répertoire de peptides, provenant du protéine diabétogène GAD 65, IA- 2 et de la pré-pro insuline , chose que ne fait pas le Cis-dimère HLA- DQ8 [65]

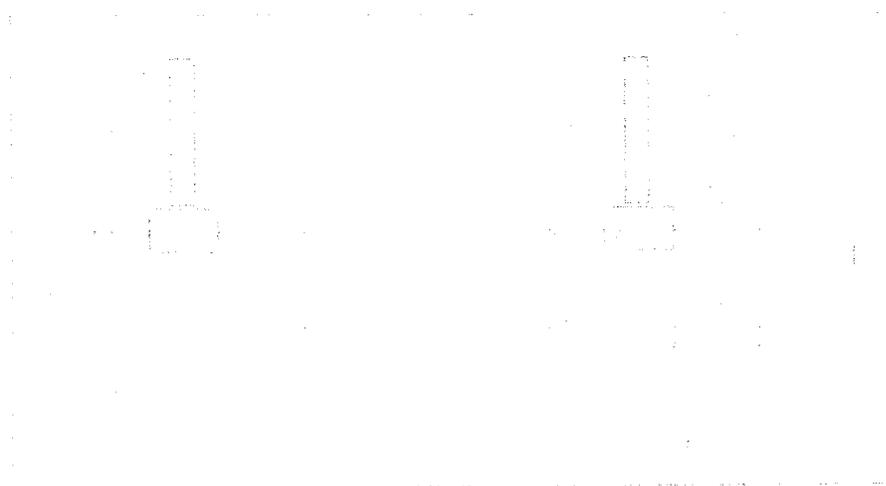


Figure1:L'hétérodimère HLA-DQ2 (A1*05 :01 et B1*2 :01) codé en cis ou en trans [107].

A gauche, l'hétérodimère codé en Cis (sur un seul chromosome)

A droite, l'hétérodimère codé en Trans (sur des chromosomes différents)

IV.1.2. Autres gènes

Hormis le complexe HLA il existe autres gènes promoteur dans l'apparition de la maladie, la différence entre le risque de 30 % pour un germain HLA-identique et 75 % pour un jumeau homozygote de développer la maladie est en faveur du rôle de gènes en dehors du complexe HLA.

Plusieurs études ont évoqué la responsabilité d'un gène codant pour la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique (CTLA4) porté sur le chromosome 2, cette protéine est impliquée dans la régulation négative de la réponse immune, mais l'effet de ce gène ne semble pas prépondérant [71]. Une région située sur le bras long du chromosome 5 semble être retrouvée très fréquemment chez les malades intolérants au gluten [6]

Une autre association concerne une région portée sur le chromosome 4, celle-ci contient les gènes codant pour L'IL21 et L'IL2, deux cytokines produites par les lymphocytes T.

Enfin parmi les différents variant identifiés récemment, l'un des potentiellement plus intéressants pourrait être une insertion-délétion de 32pb dans le gène codant pour CCR5. ce variant protecteur induit une perte d'expression du récepteur CCR5. Celui ci joue un rôle clé dans la migration des lymphocytes à travers sa liaison à des chimiokines synthétisés par les cellules épithéliales et au cours de l'inflammation. RGS1 est un régulateur des protéines G impliquées dans la signalisation des récepteurs de chimiokines et la chimiokines rantes, qui est le ligand de CCR5, est induite par l'interleukine 15, une cytokine qui prend une place croissante dans la pathogénie de la maladie cœliaque [60].

Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF- α et le TGF- β semblent aussi intervenir dans la maladie. Les interleukines IL-10, aux propriétés anti inflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la maladie cœliaque que chez un individu sain. Ce facteur pourrait augmenter la gravité de la maladie [115].

La confrontation de ces données aux études cliniques des différents groupes de patients amène à penser que les gènes HLA interviendraient pour déterminer l'état de susceptibilité (c'est-à-dire de possible sensibilisation au gluten) et que les gènes situés en dehors de la région HLA moduleraient les réactions à l'environnement et l'expression de la maladie [71].

IV.2. Facteurs environnementaux

La maladie cœliaque est un modèle idéal pour étudier les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux puisque son déclenchement et son activité sont strictement dépendants d'une exposition aux prolamines présentes en particulier dans le gluten du blé (70 % des protéines totales) mais aussi d'autres facteurs principalement infectieux [41].

IV.2.1. Le gluten

Le **gluten**, fraction hydro insoluble de la farine, comprend un mélange complexe de peptides, les gliadines et de grands polymères, les gluténines. Les gliadines sont les fractions solubles du gluten dans l'alcool, leur poids moléculaire varie entre 30 000 et 45 000 Da. Suivant leur migration électrophorétique, on distingue quatre groupes : α , β , γ et ω ; l' α gliadine contient l' α gliadine qui est la fraction la plus toxique pour la muqueuse au cours de la maladie cœliaque. Les séquences peptidiques statistiquement les plus nombreuses dans les fractions toxiques et toujours absentes dans les fractions non toxiques sont : Pro - Ser - Gln - Gln et Gln - Gln - Gln - Pro [58,71]

Les céréales toxiques pour les patients cœliaques sont le blé, le seigle, l'orge. L'effet délétère de l'avoine reste un sujet de controverse depuis plus de 30 ans. De nombreuses études, dont une prospective et randomisée incluant 90 malades cœliaques, ont montré l'absence de toxicité de l'avoine [41].

Si le gluten est le seul facteur environnemental indispensable, le rôle modulateur d'autres facteurs est suspecté. Les études épidémiologiques en Suède suggèrent que l'introduction de petites quantités de gluten sous couvert de l'allaitement maternel protège les nourrissons contre le risque de déclencher la maladie cœliaque [43]. A l'inverse, l'absence d'allaitement maternel, l'âge de la diversification alimentaire et l'introduction rapide de grandes quantités de gluten sont plus fréquemment rencontrés dans les antécédents des sujets malades et, à ce titre, semblent des facteurs prépondérants de risque de sensibilisation chez les sujets génétiquement déterminés.

IV.2.1.1. Influence de l'âge au moment de l'introduction du gluten

Selon l'étude DAISY menée à Denver, Colorado, publiée en 2005 qui s'est déroulée sur une période de 10 ans. Mille cinq cent soixante enfants ont été étudiés et répartis en 3 groupes en fonction de leur âge au moment de la date d'introduction du gluten : de la naissance à 3

Maladie cœliaque

mois, de 3 à 7 mois et de 7 mois et au-delà. Ces enfants étaient considérés comme des enfants à risque de développer une maladie cœliaque [73].

Le suivi de ces enfants a permis d'identifier que 51 d'entre eux ont développé une maladie cœliaque avec des manifestations auto-immunes ; ceux exposés au gluten, pendant les 3 premiers mois de vie, avaient un risque d'apparition de la maladie 5 fois plus élevé que ceux âgés de 4 à 6 mois. De façon surprenante, ceux qui ont reçu du gluten à 7 mois ou après montraient également un risque plus élevé (environ 2 fois plus) de développer une intolérance au gluten que ceux du groupe âgés de 4 à 6 mois [73].

Cependant, les auteurs spéculent que les nourrissons qui ont reçu du gluten après 7 mois ont certainement consommé des quantités plus importantes que les enfants des autres groupes.

IV.2.1.2. Influence de la quantité du gluten pendant la période d'introduction

Du point de vue épidémiologique, l'expérience de la Suède pendant les années 1980 est tout à fait démonstrative pour illustrer le rôle de la quantité de gluten pendant la période de la diversification alimentaire.

En effet, ce pays a observé une véritable « épidémie » de maladie cœliaque suite à des changements dans les recommandations de la part des autorités de santé concernant la quantité de céréales et de gluten à proposer aux nourrissons pendant les premières semaines de vie.

Suite à ces recommandations l'incidence annuelle des cas de maladie cœliaque en Suède a été multipliée par 4. Par la suite, de nouvelles recommandations conseillant de diminuer la consommation précoce de céréales a été suivie par un retour progressif aux chiffres antérieurs [73].

IV. 2.1.3. Le rôle de l'allaitement maternel

Le lait maternel contient de multiples facteurs immunologiques susceptibles de moduler la réponse immunitaire et certaines réactions qui conduisent à la tolérance ou à l'intolérance (production de cytokines, balance Th1-Th2).

Le lait maternel contient également du gluten dont les quantités sont variables en fonction de l'alimentation de la mère et qui changent également en fonction de l'âge de l'enfant et de la période de lactation : de 5 à 1200 ng/ml dans le lait mature alors que la quantité de gluten est 5 à 7 fois plus élevée dans le colostrum, les enfants qui sont exclusivement nourris par un lait industriel au biberon ne recevront du gluten qu'au bout de

Maladie cœliaque

plusieurs mois, au moment de la diversification alimentaire, sans jamais avoir été en contact avec cet antigène alimentaire auparavant [73].

Une méta-analyse rigoureuse reprenant toutes les études épidémiologiques observationnelles étant en rapport avec le rôle présumé du lait maternel sur le développement de la maladie cœliaque, a montré que la poursuite de l'allaitement maternel au moment où le gluten est introduit dans l'alimentation réduit de 52 % le risque de développer une intolérance au gluten ultérieure, par rapport au groupe d'enfants qui ne reçoivent pas d'allaitement maternel durant la diversification au moment où le gluten est introduit [73].

La question qui se pose ici, c'est quel est le mécanisme impliqué dans l'effet protecteur de l'allaitement maternel concernant le développement des manifestations auto-immunes de la maladie cœliaque ?

A l'heure actuelle, compte tenu des données de la littérature et des connaissances, il est possible d'avancer 3 hypothèses :

- Le lait maternel contient des substances avec des activités immuno-modulatrices sur la muqueuse intestinale ;
- Le lait maternel protège contre les infections gastro-intestinales qui sont connues pour être un facteur prédisposant aux lésions de la muqueuse et à la sensibilisation au gluten ;
- La poursuite de l'allaitement maternel retarde la consommation des aliments solides et conduit à leur introduction progressive, alors que la diversification est plus rapide et plusieurs aliments nouveaux sont introduits simultanément chez les enfants nourris avec une formule lactée industrielle [73].

IV.2.2. Autres facteurs

Le rôle favorisant d'infections intestinales est suspecté depuis longtemps :

Chez les enfants, l'apparition précoce de MC a été corrélée avec des signes sérologiques d'infection à Rota virus répétée [65].

L'adénovirus 12 pourrait aussi être à l'origine de la rupture de la tolérance chez les sujets prédisposés génétiquement, ce virus possédant une séquence d'acides aminés de l'une des protéines de sa capsidie strictement superposable à la séquence terminale de la gliadine A (mimétisme moléculaire). Ces hypothèses n'ont pu être étayées à ce jour [54].

Maladie cœliaque

Une hypothèse plus vraisemblable est la production au cours d'infections intestinale de cytokine pro inflammatoire , notamment l'interféron alpha ($INF\alpha$) et l'interleukine 15 induites en particulier en réponse a des infections par des virus a ARN double brin , deux cytokines produites en excès chez les patients cœliaques [60].

V. Physiopathologie

Les phénomènes responsables des lésions intestinales comme sus cités sont principalement dus à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé.

Les bases moléculaires des interactions entre les peptides du gluten et les molécules HLA- DQ2.5 / 8 sont maintenant bien établis et dépend des propriétés physico-chimiques des deux partenaires. HLA-DQ2.5 et HLA-DQ8 ont des poches chargées positivement, qui se lient préférentiellement avec des peptides ayant des résidus chargés négativement aux positions d'ancrage P4, P6, et P7 pour HLADQ2 et P1, P4 et P9 pour HLA-DQ8 [65].

Les gliadines et les gluténines , protéines formants de nombreux ponts disulfures intra chaines et inter chaines permettant la formation de larges agrégats encore stabilisés par des liaisons hydrogènes entre segments riches en glutamine ces caractéristiques sont a la base de leur toxicité pour les patients leur structure compacte et la présence de nombreuses prolines les rendent très résistantes a la digestion par les enzymes pancréatiques et de la bordure en brosse qui n'ont pas d'activité prolyl-endopeptidase .

La digestion incomplète des protéines du gluten par les enzymes digestives libère des peptides immunogènes qui peuvent pénétrer dans la muqueuse intestinale en passant par la barrière épithéliale [60]. Le passage paracellulaire est exacerbé par l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par la zonuline, une protéine sécrétée par les cellules épithéliales intestinales suite a la liaison de gliadine aux cellules épithéliales et favorise le démontage de la jonction serrée et l'infiltration du gliadine [29].

V.1. Le rôle clé de la transglutaminase

Une des caractéristiques communes des protéines du gluten immunogènes chez les patients cœliaque est leur teneur élevée en résidus glutamine (Q) et proline (P) assemblés dans des séquences répétitives liées [65]. Ce qui fait, en outre, des protéines du gluten un substrat privilégié pour la transglutaminase tissulaire (tTG), cette enzyme multifonctionnelle présente

Maladie cœliaque

de façon constitutive dans le chorion intestinal, est activée lors d'une destruction tissulaire et participe à la réparation en permettant la formation de ponts entre protéines. Elle peut se lier aux prolamines et de ce fait former un néo-antigène susceptible d'être reconnu par le système immunitaire.

Une seconde activité enzymatique de la tTG est la déamidation de résidus glutamine en acide glutamique, chargé négativement ce qui augmente l'affinité des peptides du gluten pour la poche des molécules HLA-DQ2/8 des cellules présentatrices d'antigènes, et favorisent la formation de complexes stables efficacement reconnus par les lymphocytes T CD4+. Cette étape de déamidation est actuellement considérée comme un événement central augmentant l'amplitude de la réponse T anti gluten.

Enfin les résidus proline présents dans les peptides dérivés des prolamines leur confèrent une structure tridimensionnelle particulière compatible avec leur liaison aux molécules HLA-DQ2/8 mais pas à la majorité des autres molécules HLA de classe 2 [60].

La tTG est présente dans de nombreux tissus autres que l'intestin : le foie, le rein, le poumon et les capsules articulaires. Cette présentation ubiquitaire pourrait témoigner de l'ensemble des manifestations systémiques et extradiigestives de la maladie cœliaque [71].

V.2. Rôle des lymphocytes T CD4 +

La présentation de l'auto antigène par les molécules HLA DQ2/8 aux lymphocytes T CD4+, plaide en faveur du rôle de LT CD4+ spécifiques du gluten dans le déclenchement de la réponse immune intestinale.

Nilsen et al ont suggéré que ces lymphocytes pourraient aussi jouer un rôle effecteur central dans la pathogénie de l'atrophie villositaire à travers la sécrétion d'interféron γ , cytokine prédominante dans l'intestin des patients en phase active. Un effet délétère de l'interféron γ sur la muqueuse intestinale a été démontré in vitro sur des biopsies humaines. Les relais d'action de l'interféron γ ne sont pas entièrement élucidés. Il induit l'expression de Fas et du récepteur p55 du TNF (tumor necrosis factor) sur les antérocytes, favorisant ainsi la lyse de ces cellules par des lymphocytes cytotoxiques [19].

La présentation provoque aussi la synthèse locale de TNF- α , qui induit la sécrétion de métallo protéinases de matrice (MMP) par les fibroblastes intestinaux qui provoquent une dissolution locale du tissu conjonctif [49].

V.3. Rôle des auto-anticorps

Les LT CD4⁺ activés par le gluten vont stimuler la différenciation des LB en plasmocytes sécrétrices d'Ac de type IgA anti gliadine, et anti tTG au niveau du chorion (les anticorps anti tTG n'apparaissent qu'en présence de gliadine. La tTG étant capable de se fixer de façon covalente à la gliadine, cette dernière se comporte probablement comme une molécule carrier et permet la production d'Ac anti tTG [49].

Les complexes IgA – gliadine pourrait favoriser le déclenchement de l'entéropathie en stimulant de façon paradoxale l'entrée des peptides du gluten dans la muqueuse.

Ces complexes se fixent sur le récepteur de la transferrine (CD71) anormalement exprimé au pôle apical des antérocytes chez les malades cœliaque en phase active, celui-ci est connu pour son rôle dans la captation du fer par les cellules, CD71 est le modèle des récepteurs endocytés sans dégradation lysosomale. chez les patients cœliaques actifs, son trafic intracellulaire dans les antérocytes semble prévenir l'entrée et la dégradation des complexes IgA – gliadine dans la voie lysosomale et permettre leur routage protégé rapide de la lumière intestinale dans le chorion, c'est-à-dire leur retro transport dans la *Lamina propria* via la voie de d'endocytose [60].

Le rétro transport IgA-gliadine pourrait donc être secondaire et entretenir ensuite la réponse immune intestinale contre le gluten.

Néanmoins , il est intéressant d'observer que les âges électifs d'entrée de la maladie cœliaque (nourrisson , femme jeune) correspondent a des périodes de la vie ou des carences en fer sont fréquentes .Ce mécanisme pourrait contribuer a faire basculer une situation de tolérance au gluten (ou des IgA peuvent être produites) vers l'inflammation en apportant au contact des cellules immunitaires du chorion des complexes immuns capables peut être plus que l'antigène libre d'activer une réponse inflammatoire , une hypothèse au cours d'étude [60].

V.4. Rôle des lymphocytes intra épithéliaux

Une caractéristique de la réponse immunitaire intestinale associée à la maladie cœliaque est une hyperplasie massive et constante des lymphocytes intra épithéliaux [60].

La reconnaissance directe de la gliadine par les LIE est improbable, l'infiltration intra épithéliale est donc souvent considérée comme une simple conséquence de l'activation des lymphocytes T CD4+ du chorion [19].

Les LIE formant une population inhabituelles de lymphocytes , enrichie , d'une part , en lymphocytes T cytotoxiques CD8+ portant un récepteur pour l'antigène (TCR) de type $\alpha\beta$, d'autre part en lymphocytes T portant un TCR de type $\gamma\delta$.Les lymphocytes T $\gamma\delta$ pourrait agir comme des sentinelles rapidement mobilisées lors d'agressions tissulaires , un rôle complémentaire des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4 et CD8 classiques qui interviennent plus tard , après une phase de sensibilisation et d'expansion et permettent une réponse spécifique par synthèse de l'INF γ et de molécules cytotoxiques (perforions , granzymes B , Ligands Fas) Une augmentation du nombre des lymphocytes T $\gamma\delta$ est observée a tous les stades de la maladie cœliaque y compris la latente et de façon prolongée après régime sans gluten , ce qui a conduit a proposer leur rôle régulateur . L'augmentation des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8 est elle essentiellement observée chez les patients actifs exposés au gluten [19,60].

V.5. Rôle des récepteurs de l'immunité innée

La recherche de nouveaux récepteurs contrôlant les interactions entre LIE et épithélium des malades cœliaques en phase active a en effet montré qu'une fraction importante des LIE humains expriment des récepteurs communs généralement exprimés par des lymphocytes NK , expression favorisée par l'interleukine 15 .

A travers ces récepteurs, dont l'expression est significativement augmentée au cours de la maladie cœliaque, les LIE peuvent lyser les cellules épithéliales exprimant leurs ligands [60].

- Le premier récepteur NK, le CD94, a pour ligand la molécule de classe I non classique HLA-E induite par l'interféron γ sur les antérocytes.
- Le second récepteur NK, le NKG2D, a pour ligands les protéines de classe Ib MICA/B, induites sur les cellules épithéliales soumises à un stress.

Maladie cœliaque

Ces deux récepteurs NK pourraient se comporter comme des molécules co-stimulatrices, et abaisser de façon excessive le seuil d'activation du récepteur T au cours de la maladie cœliaque. Il est aussi possible que leur stimulation, seuls ou en synergie, puisse activer directement les LIE [19].

V.6. Rôle des cytokines

Les travaux de Maiuri montrent le rôle d'IL-15 dans la maturation des cellules dendritiques dans la muqueuse des patients cœliaques. Ainsi, l'IL-15 augmente la capacité des cellules dendritiques à présenter les épitopes T du gluten aux lymphocytes T CD4+ [107].

Un effet majeur de l'IL-15 dans la maladie cœliaque est l'induction des propriétés effectrices des LIE. Les études ex vivo de LIE de patients en phase active montrent que l'IL15 stimule la production d'interféron gamma mais aussi de TNF, dont la combinaison est fortement toxique pour les entérocytes. L'IL-15 stimule la cytotoxicité des LIE. Ainsi, les LIE isolés chez des patients avec une maladie cœliaque active ou une sprue réfractaire peuvent tuer des lignées entérocytaires en présence d'IL-15. Cet effet nécessite des molécules cytotoxiques induites par l'IL-15 qui lysent la membrane des cellules cibles: perforine et granzymes [107].

L'IL-15 pourrait stimuler la survie des cellules T CD8+ activés, un effet attribué à ses propriétés anti apoptotiques puissantes. En outre, en activant la phospho inositide 3-kinase, L'IL-15 peut également bloquer la réponse des cellules T effectrices, notamment CD8+ aux effets immunorégulateur du FOXP3+ des cellules T régulatrices (Tregs). En conséquence, les lymphocytes de patients atteints de MC active, et notamment LIE, ne répondant pas aux effets immunosuppresseurs des Tregs autologues ou hétérologues.

L'IL-15 à travers ses effets stimulants sur la migration des lymphocytes T CD8 pourrait aussi favoriser le recrutement et l'accumulation des LIE. Enfin, l'IL-15 combinée avec l'acide rétinoïque peut inhiber la génération des cellules Tregs induites, mais il est difficile de savoir si ce mécanisme est impliqué en MC.

Si la preuve converge vers un rôle de l'IL-15 dans l'activation IEL en MC, plusieurs questions demeurent non résolues sur les mécanismes impliqués dans la stimulation de l'expression de cette cytokine chez les MC.

Maladie cœliaque

L'IL15 agit en synergie avec d'autres cytokines pour stimuler l'activation des LIE, ces cytokines représentées principalement par L' IL21 produite par les cellules TCD4+ spécifiques au gluten sous l'effet de L' IL15.

Ces deux cytokines induisent ensemble la production d'INF γ , la cytotoxicité, la prolifération des cellules T a récepteurs NK et des cellules TCD8+ [65].

Selon ce mécanisme, tous les composants d'une maladie auto-immune seraient réunis:

- Le stimulus: la gliadine
- La susceptibilité des gènes HLA de classe II: DQ
- L'auto antigène : la transglutaminase.

Maladie cœliaque

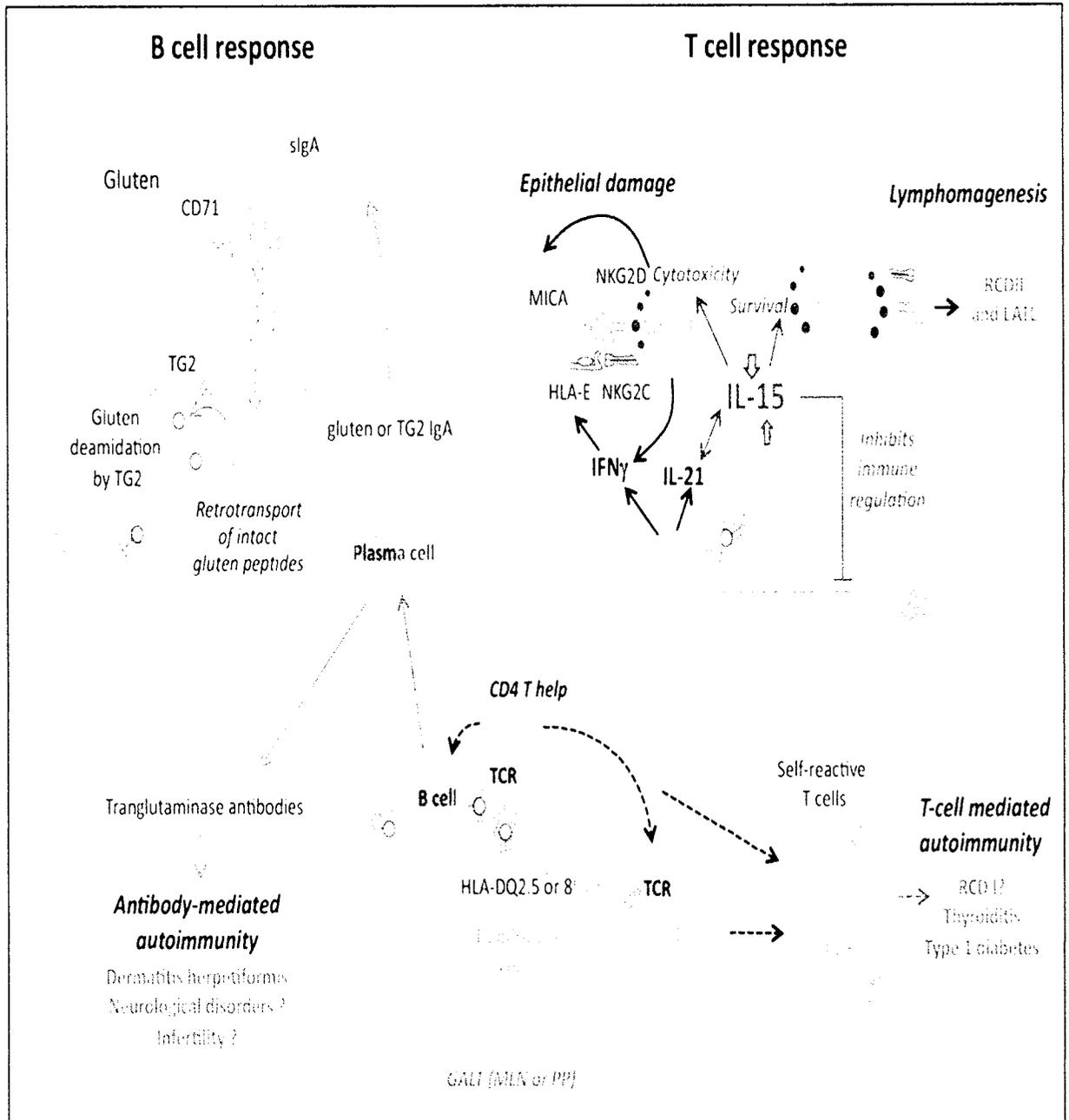


Figure 2 : schéma récapitulatif de la physiopathologie de la maladie cœliaque [65].

Les peptides de la gliadine peuvent traverser l'épithélium intestinal suivant 2 manières: para-cellulairement à travers les espaces interstitiels entre les entérocytes suite à la diminution de la perméabilité causée par les zonulines, ou intra-cellulairement. Arrivant à la lamina propria, ils seront déamidés par la tTG, ainsi ils seront fixés électivement aux molécules HLA DQ 2/8 qui présentent les CD causant la production de l'IL-15 qui engendre une surexpression des protéines de stress par les entérocytes, les rendant reconnaissables par les récepteurs des LIE à pouvoir cytotoxique. Les CD présentent la gliadine aux cellules TCD4+, cette liaison assez forte permet non seulement la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires mais aussi les métalloprotéines responsables des lésions histologiques. Les TCD4+ activés deviennent elles aussi capables d'induire l'apoptose des entérocytes en exprimant les Fas L (Fas ligand). Ces mêmes cellules activent les LB (lymphocytes B) en plasmocytes produisant des AGA et des ATA.

VI. Les manifestations cliniques

Les différents aspects que peut prendre aujourd'hui la maladie cœliaque, font de son diagnostic un challenge des plus intéressants.

VI.1. Forme symptomatique (active)

VI.1.1. Formes typiques (classiques)

Les formes classiques sont les mieux connues et les plus rapidement diagnostiquées [67].

A. Chez le nourrisson

C'est pendant la première enfance que la symptomatologie est la plus caractéristique. Elle concerne le nourrisson, dans la semaine ou le mois suivant l'introduction du gluten (le plus souvent sous forme de farines, pain, gâteaux, semoule).

L'ensemble clinique regroupe :

- Diarrhée fétide, abondante et homogène type « bouse de vache » parfois liquides ou avec stéatorrhée (80 % des cas), la constipation n'est retrouvée que dans 10 % des cas
- Altération de l'état général, l'enfant est triste, pâle, grognon, apathique. Un retard voire une diminution des acquisitions psychomotrices est fréquente.
- Un abdomen augmenté de volume.
- Anorexie, vomissements quasi constantes [87].

A cet âge, l'altération de la croissance porte plus sur le poids que sur la taille, on observe la stagnation ou la cassure de courbe de poids tandis que la vitesse de croissance staturale reste normale, le pannicule adipeux est mince, il existe une amyotrophie marquée (diminution de masse musculaire) surtout à la racine des membres (fesses plates). Contrastant avec cette maigreur, l'abdomen est quant à lui proéminent, étalé en position allongée (type ventre de batracien) avec une paroi fine laissant parfois percevoir des anses dilatées [86].

Maladie cœliaque

B. Chez le grand enfant

Plus rarement, le diagnostic est évoqué chez un enfant scolarisé. La symptomatologie digestive est alors au second plan, et quand elle est présente elle est de toute façon moins typique, avec parfois un simple inconfort digestif ou une alternance diarrhée/constipation. C'est à cet âge que l'on retrouve le plus fréquemment cette notion de constipation. Parmi les autres signes présents à un âge plus avancé, on peut retrouver :

- Une fatigue anormale.
- Une pâleur inexplicée (associée le plus souvent à une anémie par carence martiale)
- Une faiblesse musculaire.
- Mais c'est aussi et surtout un trouble de croissance pouvant donner le change parfois pour un véritable nanisme hypophysaire et un retard pubertaire qui doivent orienter les investigations dans cette tranche d'âge [86].

VI.1.2. Formes atypiques et pauci symptomatiques (surtout chez l'adulte)

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges de la vie [76].

Il est possible de retrouver la forme classique à l'âge adulte, regroupant diarrhée chronique, malabsorption et asthénie, mais cela est avec des proportions très faibles (moins de 20%). Il n'est pas rare de trouver une constipation ou une surcharge pondérale chez les malades atteints de maladie cœliaque. La diarrhée peut avoir des aspects variés : continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normales voire de constipation [93].

Les formes plus fréquentes soit plus de 80 % des cas sont représentées par les formes pauci symptomatiques [35].

Il s'agit le plus souvent de déficits nutritionnels constitués à bas bruit, donc des manifestations secondaires à la mal absorption, comme elles peuvent être indépendantes de la malabsorption.

Maladie cœliaque

Tableau 5 : Formes atypiques de la maladie cœliaque [71].

Manifestations extra digestives liés à la malabsorption	Manifestations extra-digestives indépendantes de la malabsorption
<ul style="list-style-type: none">• Anémie ferriprive,• Troubles de phanères, chute des cheveux, ongles cassants ;• Anomalies de l'émail dentaire ;• Douleurs osseuses pouvant révéler une ostéoporose (déficit en Ca et vit D) ;• Neuropathie carencielle touchant préférentiellement les membres inférieurs (déficit en B12 et B1) ;• Manifestations musculaires : la tétanie, les crampes musculaires (déficit en magnésium et en calcium) ;• Amaigrissement voire la dénutrition (malabsorption de la majorité des nutriments) ;• Saignements, purpura et hématomes (déficit en vitamine K).	<ul style="list-style-type: none">• Aftose buccale récidivante ;• Arthrites ;• Dermatite ;• Troubles neuropsychiques tels que la dépression, l'épilepsie, la migraine, l'ataxie ;• Cardiomyopathie ;• Hyper transaminasémie inexplicée, hépatopathie ;• Troubles génitaux : puberté retardée, infertilité, avortement, impuissance et stérilité.

VI.2. Forme asymptomatique (silencieuse)

Il s'agit d'une découverte fortuite lors d'une endoscopie pour d'autre raison ou lors d'une recherche systématique chez un certain nombre d'individu à risque [59].

La maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA-DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques. Un interrogatoire minutieux révèle cependant souvent des signes digestifs frustes ou un déficit de taille chez l'enfant. Ces formes pauci-

Maladie cœliaque

symptomatiques peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou une ostéoporose [72].

VI.3. Forme latente

Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale et les auto-anticorps spécifiques sont présents.

Au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se révéler à tout âge [72].

➤ Le spectre de la maladie cœliaque

La prévalence élevée de la maladie cœliaque dans sa forme silencieuse et pauci symptomatique, a conduit Ferguson à regrouper ces formes dans l'iceberg caractéristique dont la maladie patente ne présente que la partie émergée .

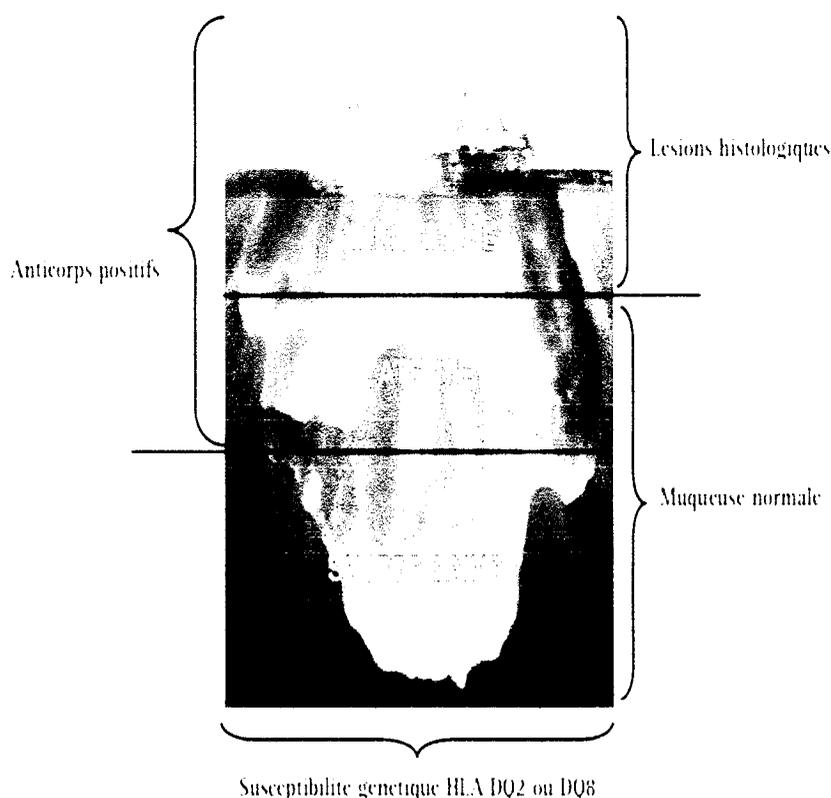


Figure 3 : L'iceberg des formes cliniques de la maladie cœliaque [72].

VII. Arguments biologiques

Les signes biologiques sont en général la conséquence de la malabsorption intestinale.

VII.1. Signes hémobiologiques

VII.1.1. L'anémie

L'anémie isolée est le mode de révélation le plus fréquent (d'ailleurs présente dans 90 % des cas). Il s'agit le plus souvent d'une anémie par carence en fer. La maladie cœliaque de l'adulte pourrait être la cause de 5% des anémies ferriprives inexplicables.

Le taux sérique en acide folique est habituellement bas, par malabsorption associée. L'anémie peut alors être dimorphe. Exceptionnellement, une anémie macrocytaire peut être rencontrée. Le taux sérique de la vitamine B12 est généralement normal.

Une leucopénie et thrombopénie sont associées en cas de carence en folates majeure [103].

VII.1.2. L'hypoprothrombinémie

Elle est liée à une carence d'absorption de la vitamine K et par la suite abaissement des taux plasmatiques des facteurs de coagulation vitamine K-dépendant, d'où l'apparition d'hémorragies avec essentiellement des hémorragies gynécologiques, plus rarement des hématomes. Le facteur V est normal, le taux de prothrombine est diminué et sensible à la recharge en vitamine K. L'existence d'une thrombopénie guérissant sous régime sans gluten a été signalée [82].

VII.2. Signes biochimiques

VII.2.1. L'hypocalcémie

En cas de maladie cœliaque, la malabsorption du calcium et de la vitamine D, avec une hyperparathyroïdie secondaire consécutive joue un rôle physiopathologique de première importance dans la survenue de l'ostéoporose [02].

Le magnésium est habituellement diminué, la phosphatémie est souvent normale. Le régime sans gluten permet à lui seul une régression partielle de la déminéralisation osseuse [103].

VII.2.2. L'hypo protidémie

Le syndrome de malabsorption s'accompagne d'une hypo protidémie et d'une hypo albuminémie, responsables d'œdèmes contrastant avec l'amaigrissement.

VII.2.3. L'hypolipémie - hypocholestérolémie

Témoignant essentiellement de la fuite lipidique dans les selles.

VII.2.4. Les électrolytes

En cas de diarrhées profuses, des crampes ou tétanie peuvent être en rapport avec des troubles hydro-électrolytiques [103].

VIII. Les anticorps de la maladie cœliaque

Les marqueurs sérologiques ont un grand intérêt dans cette pathologie, cliniquement très polymorphe, pour aider à exclure ou à confirmer le diagnostic.

Trois principaux types d'anticorps témoignent la maladie cœliaque : les anticorps anti-gliadine, les auto-anticorps anti-endomysium et, les auto-anticorps anti-transglutaminase [12].

L'étude de leurs cibles antigéniques précises permet de discuter leur intérêt afin de les utiliser au mieux dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque .

VIII.1. Anticorps anti-gliadine (AGA)

Ces anticorps sont dirigés contre la fraction alcool-soluble du gluten de blé, la gliadine.

La présence d'anticorps agglutinants dirigés contre la gliadine dans le sérum des patients atteints de MC est connue de longue date (Berger en 1958) et le développement de techniques sensibles pour rechercher les AGA a confirmé leur intérêt dans le diagnostic de la MC [63,81].

Les AGA sériques sont synthétisés dans la muqueuse jéjunale et sont secrétés dans la lumière intestinale.

Chez une vaste majorité des patients cœliaque, on trouve des taux élevés d'anticorps anti gliadine dans les sécrétions intestinales et dans la salive. Les anticorps circulants sont surtout des IgG et des IgA Ces derniers disparaissent après quelques mois de régime sans gluten [103].

Maladie cœliaque

Les IgG sont décelables chez les patients traités ou non, ils disparaissent beaucoup plus lentement que les IgA après l'instauration du régime.

Les IgA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG pour les quels on rapporte un pourcentage non négligeable de « faux positifs » en particulier lors de syndromes gastro-intestinaux (modification de la perméabilité intestinale) ou lors de maladies auto-immunes (diabète de type I) [12]

Toutefois, les IgA sont indécélables chez les patients atteints de déficience sélective en IgA, une anomalie immunologique assez rare mais fortement associée à la maladie cœliaque [103].

VIII.2. Anticorps anti réticuline

Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes de rongeurs. La réticuline est une structure fibreuse qui contient du collagène de type III, de la fibronectine et au moins une autre glycoprotéine. Il existe en fait différents types d'anticorps anti-réticuline, et seul le type R1 est typique de la MC [63].

VIII.3. Anticorps anti-endomysium (AEM)

Décrit en 1983, les AEM d'isotype IgA sont des marqueurs extrêmement spécifiques de la maladie cœliaque et de la dermatite herpétiforme. Ces anticorps sont dirigés contre un composant de l'endomysium qui est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe.

Les IgG antiendomysium n'ont aucune valeur diagnostique. Jusqu'il y a peu les IgA étaient considérées comme le meilleur marqueur de la maladie cœliaque (hors déficit en IgA) [103].

Comme les anticorps anti-réticuline, les AEM reconnaissent des antigènes de type réticuline appartenant à la matrice extracellulaire. Les antigènes correspondant aux anticorps anti-réticuline et aux AEM, il existe donc sans doute des réactions croisées entre ces deux types d'anticorps lors du diagnostic [63].

VIII.4. Anticorps anti-transglutaminase type 2 (ATG)

En 1997, Dieterich et al font une découverte fondamentale dans la compréhension de la physiopathologie de la MC en démontrant que l'antigène cible des AEM est la tTG2. La présence d'ATG dans le sérum signe de façon très spécifique une MC active et leurs titres décroissent lors d'un RSG bien suivi.

La tTG2 n'est pas immunogène en soi. Elle se lie de façon covalente aux peptides issus de la digestion du gluten lors de la déamidation pour former un complexe « néo-épitope » [81].

IX. Les complications de la maladie cœliaque

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque (MC) est dépendant du développement des complications [68]. Les complications peuvent révéler la maladie, car l'atrophie villositaire peut n'avoir aucune expression digestive, surtout chez l'adulte. Elles peuvent aussi apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée. Dans la plupart des cas, elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten (RSG) [25].

IX.1. Les affections malignes

Elles constituent la cause principale responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Mais ce risque tend à diminuer de plus en plus grâce au diagnostic de la maladie dès la première enfance et l'initiation précoce du RSG. De même, les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps. Enfin, chez l'adulte symptomatique, le RSG bien suivi et prolongé au moins cinq ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les lymphomes [25].

IX.2. Les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

Des ulcérations segmentaires ou étendues, duodéno-jéjuno-iléales, sont une complication possible de la maladie cœliaque de l'adulte avérée [103].

Cette complication survient généralement chez les patients dans leur cinquième ou sixième décennie. Elle affecte le plus souvent le jéjunum, l'iléon et moins fréquemment le côlon. Les patients ont cliniquement des douleurs abdominales, une perte de poids, la fièvre

Maladie cœliaque

et l'anorexie. Lorsque plus sévère, une perforation, une hémorragie ou d'obstruction peuvent se produire et une intervention chirurgicale devient nécessaire [17].

La Jéjunite ulcéreuse est considérée comme une condition précancéreuse et elle est considérée comme un précurseur de lymphome à cellules T associé à l'entéropathie [17].

X. Maladies associées

La maladie cœliaque (MC) est souvent accompagnée d'une variété de manifestations extradiigestives, ce qui en fait une maladie systémique plutôt qu'une maladie limitée au tractus gastro-intestinal.

Les causes de l'apparition et de la manifestation de maladies associées sont diverses, certains ont une base génétique similaire, comme le diabète de type 1 (DID), d'autres partagent les même mécanismes pathogènes, et d'autres sont de nature inconnue. Les maladies les plus associées sont représentées dans le tableau :

Tableau 6 : Maladies associées à la maladie cœliaque [18].

Maladies associées à la maladie cœliaque	
<p><i>Les affections hépatiques</i></p> <ul style="list-style-type: none">• La cirrhose biliaire primitive ;• L'hépatite auto-immune ;• La Cholangite sclérosante primitive.	<p><i>Les maladies génétiques</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Le syndrome de Down ;• Le syndrome de Turner ;• Le syndrome de Williams ;• Le déficit en IgA ;• L'immunodéficience variable.
<p><i>Les endocrinopathies</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Le diabète insulino-dépendant ;• Les thyroïdites auto-immunes ;• La maladie d'Addison.	<p><i>Les affections rhumatologiques et les connectivites associées</i></p> <ul style="list-style-type: none">• l'Arthrite rhumatoïde ;• L'arthrite juvénile idiopathique ;• Le lupus érythémateux.

Maladie cœliaque

<p><i>Les affections dermatologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none">• La dermatite herpétiforme ;• Alopecia areata ;• Le vitiligo.	<p><i>Les cardiopathies</i></p> <ul style="list-style-type: none">• La cardiomyopathie dilatée ;• Péricardite auto-immun.
<p><i>Les neuropathies</i></p> <ul style="list-style-type: none">• L'ataxie cérébelleuse ;• La neuropathie périphérique.	<p><i>Autres maladies</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Psoriasis ;• Sarcoïdose ;• Purpura thrombocytopénique ;• Pancréatites ;• La colite microscopique ;• Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique.

X.1. Le diabète type 1

L'association entre MC et le diabète sucré insulino-dépendant est l'une des plus intensément étudiées. Le diagnostic de ces deux maladies est souvent simultané. La prévalence de la MC chez les patients diabétiques de type 1 a été estimée à environ 4% (fourchette de 2% à 11%), ce risque est plus élevé avec l'apparition du diabète dans l'enfance (âge <4 ans) mais aussi avec la durée du diabète, il a été décrit que la MC est également associée à un risque accru de diabète de type 1 avant l'âge de 20 ans [53].

L'association connue entre les deux troubles est probablement en grande partie liée au risque génétique commun [46].

La MC et le DID partagent le même génotype HLA. Environ 90% des personnes atteintes de diabète de type 1 ont soit DQ2 ou DQ8, comparativement à 40% de la population générale. L'homozygotie pour DR3-DQ2 dans la population avec le DID comporte un risque de 33% pour la présence d'auto-anticorps tTG [53]. Les auto-anticorps liés au DID surviennent dans 2-11% des patients cœliaques [77].

X.2. Les affections thyroïdiennes

La MC a été trouvée à un taux majoré chez les patients atteints des maladies auto-immunes de la thyroïde (maladie de Basedow et la thyroïdite d' Hashimoto), avec une prévalence allant de 2% à 7%. Cette même observation a été faite chez des patients atteints de MC, dans laquelle des signes sérologiques de la thyroïde auto-immune (anti thyroglobuline et anti microsomes) ont été trouvés à 26%, la survenue d'un dysfonctionnement de la thyroïde a été détectée chez 10% des cas, et le risque de maladie de la thyroïde a été estimé à 3 fois plus élevée par rapport à la population générale.

La coexistence de MC et des maladies auto-immunes de la thyroïde a été expliquée par plusieurs mécanismes tels que la prédisposition génétique commune portée sur le gène codant pour le CTLA4, un gène de susceptibilité à l'auto-immunité thyroïdienne. En outre, il a également été démontré que les anticorps IgA-tTG réagissent avec les tissus de la thyroïde.

Il a été décrit que les personnes cœliaques qui suivent un RSG peuvent encore développer une affection auto-immune de la thyroïde, ce qui suggère que le retrait du gluten ne les protège pas. En revanche, la diminution des anticorps antithyroïdiens après 2 ou 3 ans ou la normalisation de la fonction thyroïdienne après 1 an de RSG a été rapportée dans d'autres études. Ces différents résultats peuvent dépendre de plus longue durée de RSG chez les patients cœliaques traités [53].

X.3. La dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme (DH) est une maladie inflammatoire cutanée, avec des manifestations histopathologiques et immunopathologiques typiques, caractérisé cliniquement par des lésions polymorphes intensément prurigineuses avec évolution chronique récurrente, une distribution symétrique des lésions sur les faces d'extension des coudes (90%) , des genoux (30%) , des épaules, la ligne médiane du dos, les fesses et la région sacrée [53].

Il est actuellement considéré comme la manifestation cutanée la plus commune et la plus spécifique de la MC. Sa présence est caractéristique de cette maladie, et par conséquent, son meilleur traitement est un RSG stricte et à vie. Elle apparaît dans environ 25% des patients atteints de MC, à tout âge de la vie, surtout chez les adultes. Elle peut être considérée comme la «carte de visite» de patients cœliaques, car elle n'apparaît que chez ceux-ci [53].

La plupart des patients atteints de DH montrent des altérations intestinales compatibles avec la MC [77].

Maladie cœliaque

La physiopathologie de la DH est complexe et implique plusieurs facteurs ; prédisposition génétique (principalement HLA DQ2/DQ8), facteur déclenchant environnemental (le gluten), et le dérèglement du système immunitaire, chez les individus prédisposés, comme c'est le cas chez les patients cœliaques.

Une explication possible de l'apparition de lésions DH est liée à la production d'autoanticorps de type IgA-tTG circulants par la muqueuse intestinales qui se fixent sur leur substrat présent au niveau de la peau représenté par la transglutaminase dermique tTG3 [53].

X.4. Le déficit en IgA

La prévalence de MC chez des patients atteints d'une déficience en IgA est 10 fois plus élevée par rapport à la population générale. L'inverse est également vrai, puisque 9,8 % des patients déficients en IgA seraient atteints de MC , C'est pourquoi , il est important de dépister une maladie cœliaque chez les patients atteints de déficit en IgA.

Les patients déficients en IgA ne produisant que peu ou pas d'IgA-AEM et IgA-ATG, toute interprétation de ces tests sérologiques d'isotype IgA est impossible. Ainsi, un bilan sérologique négatif pour les IgA chez un patient fortement suspect justifie le dosage pondéral des IgA, afin d'exclure un résultat faussement négatif. Il devient alors licite de prescrire une recherche des AEM et ATG d'isotype IgG . Des IgG-AEM et IgG-ATG peuvent être détectées chez 98,7 % des patients atteints de MC et déficients en IgA [81].

XI. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

XI.1. Examens sérologiques

L'étude sérologique présente de multiples intérêts : aide au diagnostic devant une symptomatologie évocatrice, dépistage des populations à risque et évaluation de l'observance du régime sans gluten .Un diagnostic formel permet de prévenir les complications de la pathologie par la mise en place d'un régime approprié [105].

Différents auto anticorps ont été utilisées pour le diagnostic de la maladie cœliaque avec les spécificités et les sensibilités variables. Les plus anciens sont les Ac anti jéjunum et les Ac anti réticuline, qui ne sont plus utilisés [81,105].

Maladie cœliaque

Aujourd'hui plusieurs tests sérologiques existent pour évoquer la maladie : anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG et anti-transglutaminase de classe IgA et IgG. Globalement, quel que soit le marqueur utilisé, la recherche d'auto-anticorps d'isotype IgA s'avère être plus sensible et plus spécifique que celle d'isotype IgG. Cependant, nous verrons qu'il existe un cas particulier, celui des patients déficients en IgA chez qui l'interprétation des tests sérologiques est plus délicate [81].

XI.1.1. Anticorps anti-gliadine

Ils sont recherchés par la technique Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Elisa), les premières études employaient une gliadine totale comme antigène de capture pour mettre en évidence ces anticorps. L'utilisation d'une substance hautement purifiée et caractérisée a permis l'augmentation de la reproductibilité des lots de fabrication et une facilitation de la comparaison des résultats inter laboratoires. Rostom et al retrouvent dans leur revue de la littérature de 2005 une grande hétérogénéité des résultats des tests Elisa de dépistage des IgA-AGA et des IgG-AGA [81].

Leurs sensibilité et spécificité varient selon les études et surtout si les populations étudiées sont pédiatriques ou adultes.

Ainsi pour les IgA anti-gliadine, la sensibilité peut être évaluée aux alentours de 80% chez l'adulte comme chez l'enfant. Tous âge confondus, la Sp se situe entre 80 et 90 %. Les performances diagnostiques sont globalement meilleures chez l'enfant, mais restent très inférieures à celles d'autres auto-anticorps [81].

L'âge des patients est un facteur important dans l'interprétation des résultats des anticorps anti-gliadine : les IgA anti-gliadine restent un bon marqueur chez les enfants de moins de 18 mois [12,81].

La sensibilité et la spécificité des IgG-AGA sont encore plus hétérogènes mais se situent toutes les deux aux alentours de 80 % chez l'adulte et entre 80 et 90 % chez l'enfant [81].

Ces résultats sont parmi les plus faibles pour les tests sérologiques de la maladie cœliaque. Pour cela, la haute autorité de santé HAS de France les a proscrit en 2007 du panel des tests à réaliser à titre diagnostique de cette pathologie [105].

En effet, ces derniers peuvent être positifs au cours de pathologies digestives diverse (gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache [01].

XI.1.2. Anticorps anti-endomysium

Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe d'œsophage de singe (dans son tiers inférieur) ou bien sur cordon ombilical humain. Ce dernier substrat présente de réelles difficultés de lecture et d'interprétation. La recherche des AEM exige une bonne expertise de lecture et est difficilement compatible avec un dépistage de masse ou la réalisation de grandes séries du fait de son automatisation limitée.

La recherche d'IgA-AEM en IFI utilisant l'œsophage de singe a chez l'adulte une sensibilité et une spécificité estimées respectivement à 97,4 % (74 à 100 % d'après la HAS) et 99,6 % (97 à 100 % d'après la HAS). Chez l'enfant la sensibilité est de 96,1 % (75 à 98 % d'après la HAS) et la spécificité est de 97,4 % (89 à 98 % d'après la HAS). Dans les études associant adultes et enfants, la spécificité est globalement supérieure à 98 % et la sensibilité varie de 86 à 98 %.

Une précaution indispensable est l'utilisation de conjugués adsorbés sur tissus de singe afin d'éviter les réactions faussement positives dues à la reconnaissance non spécifique des immunoglobulines de singe par les conjugués habituels.

En ce qui concerne l'IFI sur coupes de cordon ombilical humain, la majorité des études rapportent une spécificité de 100 % chez l'adulte. La sensibilité est plus variable, entre 87 et 100 %. Globalement la sensibilité est de 90,2 % et la spécificité de 99,6 % chez l'adulte. Chez l'enfant il n'a pas été calculé de spécificité, mais les auteurs concluent qu'elle est au moins aussi bonne que chez l'adulte, avec une meilleure sensibilité (96,9 %). Des études incluant à la fois des patients adultes et enfants ressortent une sensibilité de 93 % et une spécificité de 100 % [81].

Ce test a longtemps été considéré comme le « gold standard » de la sérologie. Mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, la nomenclature française ne permet pas leur codification en première intention pour un dépistage chez un adulte. Cet examen est préconisé en cas de négativité de la recherche d'Ac anti-transglutaminase type IgA dans les cas pédiatriques.

La recherche d'AEM IgG doit être réservée au déficit en IgA [105].

XI.1.3. Anticorps anti-transglutaminase

Il existe différentes techniques pour rechercher les ATG : méthodes radio-immunologiques, Elisa et immunodiffusion (Dot Blot).

Maladie cœliaque

Certains tests Elisa utilisent la TG de foie de cobaye comme source antigénique , rendant les tests de première génération peu spécifiques , du fait de nombreuses réactions croisées ou de réactivités dirigées contre les protéines animales . Ces tests avaient des performances inférieures à celles des tests déterminant les AEM.

Les techniques de seconde génération utilisent comme antigène une transglutaminase tissulaire humaine de type 2, purifiée ou recombinée qui tendent à devenir les substrats de référence. La source antigénique varie dans les différents coffrets commerciaux disponibles, mais ceux utilisant la TG humaine sont les plus performants. Le laboratoire peut être amené à déterminer ses propres seuils de positivité pour exploiter au mieux le test, permettant ainsi d'augmenter nettement la sensibilité au prix d'une perte minime de spécificité [81,105].

Avec la TG humaine recombinante, les tests disponibles pour détecter les IgA-ATG ont globalement une sensibilité de 95,1 % et une spécificité de 98,3 % chez l'adulte. Chez l'enfant on obtient une sensibilité de 95,7 % (90 à 96 % d'après la HAS) et une spécificité de 99 % (entre 98 et 100 % d'après la HAS). Il ne semble pas exister de différence significative entre les tests utilisant de la TG humaine recombinante et ceux utilisant de TG issue d'érythrocytes , mais la TG humaine recombinante reste le substrat le plus répandu dans les coffrets disponibles [81].

Du fait de sa praticabilité de ses facilités et rapidité d'exécution, de son automatisation et de la transmission informatique des résultats, ainsi que l'objectivité d'interprétation ce test tend à remplacer la recherche d'AEM. La recherche d'Ac anti tTGA est inscrit a la nomenclature des examens de biologie depuis novembre 2008 .Cette recherche doit être effectuée en première intention lors de suspicion de maladie cœliaque [105].

Ce test permet la détection des formes latentes ou subcliniques et le dépistage de populations à risque [103].

La recherche d'IgG-ATG n'offre pas d'intérêt pour le diagnostic de maladie. En effet, les sensibilité et spécificité de ce test sont inférieurs a celles des IgA, même si la performance des trousse commerciales s'est considérablement améliorée ces dernières années .Cependant leur recherche conjointement à celle des IgA peut être intéressante pour le suivi du régime sans gluten du fait de leur cinétique de disparition plus longue que celle de l'isotype IgA . Mais c'est surtout en cas de déficit en IgA qu'ils revêtent toute leur signification diagnostic, comme le souligne l'HAS dans son rapport de 2007.

Maladie cœliaque

Enfin une étude réalisée en 2008 a suggéré une corrélation entre les IgG anti tTGA et le degré d'atrophie villositaire [105].

Tableau 7 : Valeur diagnostique de la recherche des anticorps dans la maladie cœliaque (d'après le rapport de la Haute Autorité de Santé HAS de 2007) [81]

	TECHNIQUE	SUBSTRAT	Sensibilité (%) ADULTE	Sensibilité (%) ENFANT	Spécificité (%) ADULTE	Spécificité (%) ENFANT	INTERET
AGA IgA	ELISA	Gliadine purifiée	64-95	74-95	65-89	83-94	Diagnostic chez les enfants moins de 18 mois
AGA IgG			73-100	83-100	70-78	65-98	
AEM OS IgA	IFI	Œsophage de singe / Cordon ombilical humain	74-100	75-98	97-100	89-98	Préconisés en cas de négativité des Ac IgA-TGA
AEM OS IgG			NR	NR	NR	NR	Diagnostic en cas de déficit en IgA
ATG RH IgA	ELISA	TG du foie / t-TG humaine type 2 purifiée	100	90-96	100	98-100	Test de choix de diagnostic et de dépistage (détection de formes latente)
ATG RH IgG			NR	NR	NR	NR	Suivi de la maladie

ARA ; anticorps anti réticuline, AGA ; anticorps anti gliadine, AEM OS ; anticorps anti endomysium sur coupe d'œsophage de singe, ATG RH ; anticorps anti transglutaminase utilisant la transglutaminase humaine recombinante comme substrat, NR ; non renseigné.

XI.2. Biopsie intestinale

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse anatomopathologique des biopsies intestinales. Les biopsies étagées du deuxième et/ou troisième duodénum, sont prélevées lors d'une fibroscopie gastroduodénale qui permet de visualiser les aspects macroscopiques caractéristique de l'atrophie de la muqueuse .

Maladie cœliaque

Quatre à six biopsies sont recommandées idéalement en raison de la distribution hétérogène de l'atrophie. L'analyse histologique de la biopsie duodénojunale doit être réalisée par un praticien expérimenté pour permettre une interprétation correcte de l'architecture villositaire [105].

La biopsie va démontrer les quatre anomalies caractéristiques de la maladie cœliaque :

- l'atrophie villositaire ;
- l'hypertrophie des cryptes ;
- l'hyper lymphocytose intra épithéliale ;
- l'infiltrat inflammatoire du chorion [69].

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies.

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. L'évaluation de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C), Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois. La classification de Marsh est la plus utilisée. Elle comporte cinq types.

Tableau 8 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie cœliaque [95].

Classification de Marsh	Classification simplifiée
Marsh 0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : rapport V/C >2à3
Marsh 1 : augmentation isolée des LIE	
Marsh 2 : augmentation des LIE / hyperplasie des cryptes sans atrophie	
Marsh 3a : AV partielle	AV partielle : $1 < \text{rapport V/C} < 2$
Marsh 3b : AV sub-totale	AV sub-totale : le rapport V/C < 1
Marsh 3c : AV totale	AV totale : disparition totale des villosités, aspect de muqueuse plate.

AV : atrophie villositaire, LIE ; lymphocytes intra épithéliaux, V/C ; rapport villosités sur les cryptes

Maladie cœliaque

En pratique, dans la gradation des atrophies villositaires au cours de la MC (lors du diagnostic ou dans le suivi), seuls les types II et III de Marsh sont couramment utilisés. La classification que nous utilisons en pratique est simplifiée et intermédiaire aux classifications présentées ci-dessus .

L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses.

Le nombre normal de LIE est inférieur à 30 pour 100 cellules épithéliales (CE) , Dans la MC, l'augmentation des LIE (40 à 150 pour 100 CE), est considérée comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic . Les LIE sont augmentés dès les premiers stades histologiques de la MC, avant même l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh) .

Au cours de la MC, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes (essentiellement à IgA), situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes essentiellement T CD3+ CD4+ , et des polynucléaires éosinophiles.

Des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés. L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface [95].

Ces caractères histologiques sont caractéristiques de la MC mais non spécifiques. Ils peuvent être retrouvés dans la sprue tropicale, l'entéropathie auto-immune, l'intolérance au lait de vache, une chimiothérapie récente, la giardase...

En revanche, les anticorps antitransglutaminase et antiendomysium sont négatifs dans ces situations [12].

La réalisation de l'endoscopie et des biopsies constituent des examens invasifs qui ne peuvent être réalisés en première intention, mais être réservés aux patients suspects de maladie cœliaque [105].

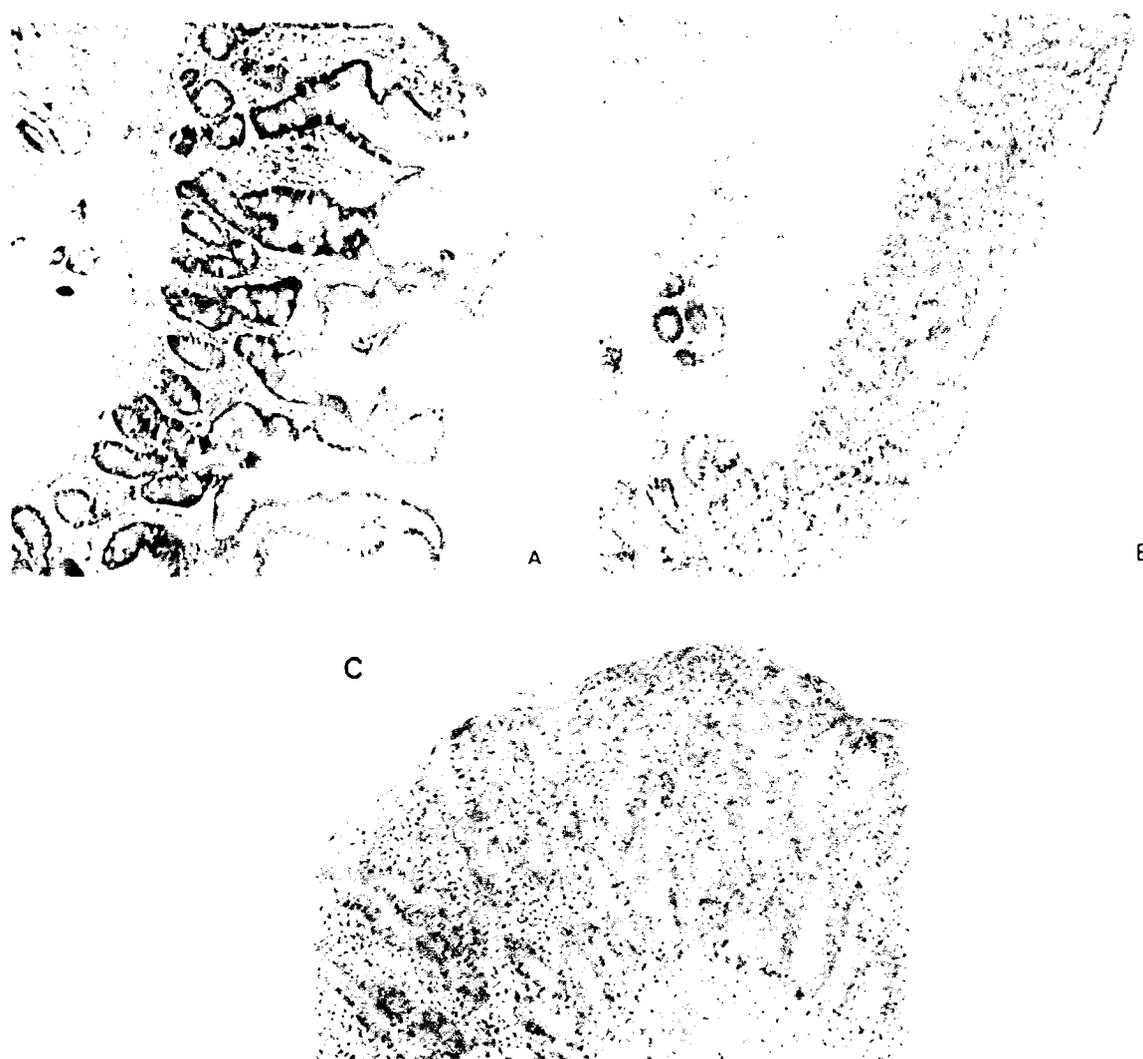


Figure 4 : Biopsie intestinale [69,105].

- A. Biopsie normale ne révélant aucune hyperplasie des cryptes et présentant un décompte des lymphocytes inférieur à 30 % (Marsh 0).
- B. Biopsie pathologique avec une atrophie villositaire sub-totale, une très forte augmentation des lymphocytes (Marsh 3)
- C. Biopsie d'un stade avéré de la MC, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c)

XI.3. Stratégie de diagnostic

XI.3.1. Quand est ce que procéder au diagnostic la maladie cœliaque ?

Le diagnostic de la maladie cœliaque doit être effectué soit devant des symptômes plus évocateurs ou moins typiques, soit à la suite d'un dépistage systématique.

Devant toute symptomatologie digestive ou extra digestive, au moindre doute, la prescription des sérologies spécifiques permet d'arriver rapidement au diagnostic et de le confirmer par une biopsie intestinale [84].

Maladie cœliaque

La deuxième situation, de plus en plus fréquente, conduisant au diagnostic de MC, est le « dépistage ». La prévalence élevée de la maladie cœliaque dans sa forme silencieuse et pauci symptomatique mène à poser la question sur l'intérêt du dépistage. Il s'agit toujours d'un dépistage « ciblé » chez une population à risque :

- Essentiellement dans la famille d'un cas déjà atteint (risque élevé chez les apparentés au premier degré)
- Chez un enfant ayant une pathologie pouvant souvent s'associer à la maladie. On sait que 3 à 7% des enfants ayant un diabète insulino-dépendant (DID) sont cœliaques du fait du terrain génétique commun aux deux maladies.
- La maladie cœliaque est aussi plus fréquente dans un certain nombre de pathologies, en particulier chez les enfants trisomiques ou atteints d'un syndrome de Turner, Syndrome de Down, Thyroïdites auto immunes, Syndrome de Williams, et en cas de déficit en IgA [84].

XI.3.2. Recommandations de la HAS

Selon l'évaluation réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) publiée en novembre 2007, seule la recherche des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase a sa place dans le diagnostic de la MC. Si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider une biopsie de l'intestin grêle. La recherche des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine dont les performances sont inférieures n'a plus sa place dans le diagnostic de la MC [12].

D'après ce rapport, après élimination d'un éventuel déficit en IgA par un dosage systématique de ces immunoglobulines, la recherche d'anticorps a IgA-tTGA doit être réalisée en première intention. En cas de positivité, une biopsie s'impose, si cette dernière est négative alors que le contexte clinique est évocateur, un dosage d'AEM chez l'enfant peut être réalisé avant de procéder à la biopsie intestinale ou de réorienter vers un autre diagnostic. En cas de déficit en IgA prouvé, il faut rechercher les Ac IgG-tTGA. Si ces derniers tests sont positifs, une endoscopie digestive haute doit être conduite avec réalisation de biopsies intestinales.

La figure « 05 » résume la stratégie de diagnostic telle qu'elle est préconisée par l'HAS, malheureusement ce diagramme dichotomique présente plusieurs points faibles. Le premier, et le principal, est qu'il n'offre qu'une stratégie diagnostic, mais rien concernant le suivi éventuel des patients sous régime. De plus, il n'intègre pas les nouveaux marqueurs, comme la recherche des haplotypes HLA DQ2/DQ8 [105].

Maladie cœliaque

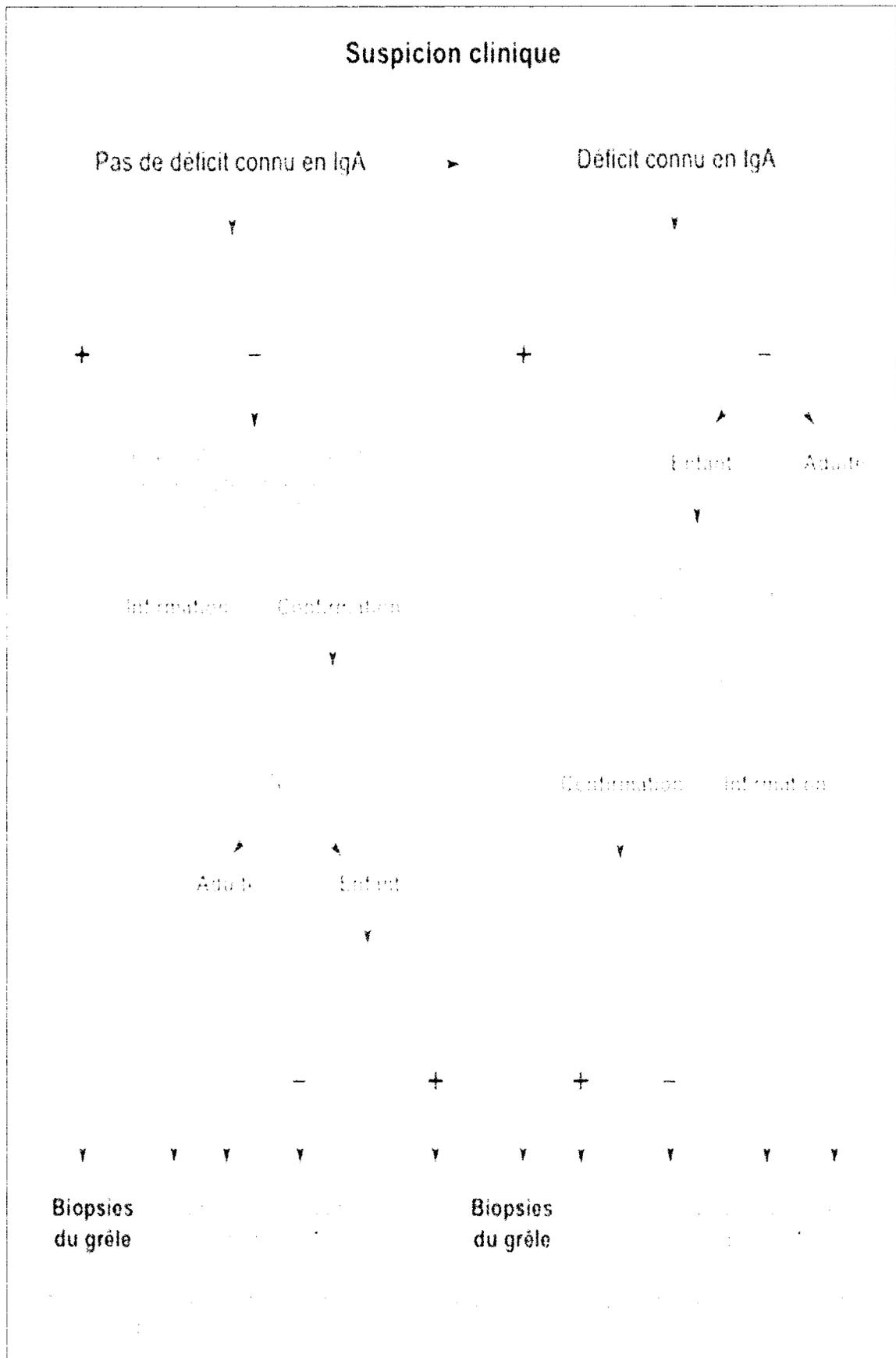


Figure 5 : Stratégie de diagnostic de la maladie cœliaque selon la HAS [117].

XI.3.3. Les cas de diagnostic difficiles

Malgré la qualité et la spécificité des examens disponibles, il n'est pas rare de se trouver confronté à des situations de diagnostic difficile ou incertain [69].

A. La recherche des anticorps est négative

En dehors du déficit en IgA, l'absence d'anticorps ne doit pas remettre en question le diagnostic si la suspicion clinique est forte, car une authentique maladie cœliaque peut être séronégative, dans une proportion évaluée à 5 à 12% [69].

Les marqueurs sérologiques peuvent être faussement négatifs ou abaissés si la quantité de gluten consommée est très basse au moment du diagnostic. Lors d'un traitement immunosuppresseur les anticorps seront négatifs.

Le diagnostic repose alors sur la seule histologie duodénale [12].

B. Discordance des résultats

Il arrive qu'il y ait discordance entre les résultats obtenus avec les deux anticorps, les anticorps anti-endomysium IgA peuvent être négatifs alors que les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA sont positifs, ce qui est interprété le plus souvent comme témoignant de la plus grande sensibilité des anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA ; l'inverse est plus rare (anticorps anti-endomysium IgA positifs, anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA négatifs) et pourrait indiquer une certaine hétérogénéité des épitopes antigéniques impliqués dans les réactions de reconnaissance des anticorps. Dans ces cas litigieux, il peut être utile de s'aider de la détermination, qui commence à se répandre, du groupe HLA auquel appartient le malade. Compte tenu de la très forte liaison des gènes HLA DQ2/DQ8 à la maladie [85].

C. La biopsie ne montre pas d'atrophie villositaire

C'est une éventualité rare mais possible. Lorsqu'il existe des signes cliniques ou biologiques évocateurs, les biopsies sont, exceptionnellement, strictement normales et un examen attentif (avec immunomarquage) va démontrer une hyper lymphocytose intra épithéliale isolée (Marsh 1) ou associée à un allongement des cryptes (Marsh 2). Il faut alors chercher une localisation plus distale de l'atrophie. Si cette enquête est négative, mais la suspicion clinique toujours forte et les anticorps positifs, on peut poser le diagnostic d'attente d'entéropathie sensible au gluten. Ces malades bénéficient du RSG qui fait régresser leurs symptômes digestifs et prévient le développement d'une atrophie villositaire. Enfin, il faut noter que, dans l'absolu, une biopsie strictement normale (Marsh 0) n'élimine pas

définitivement le diagnostic car dans une maladie cœliaque authentique, la muqueuse duodénale peut se normaliser malgré la poursuite du gluten [69].

XI.3.4. Mise à jour des recommandations (l'ESPGHAN 2012)

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des groupages HLA. Des études récentes montrent que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique et des anticorps anti TG2 très positifs (supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale).

Dans ces formes classiques, les dernières recommandations proposent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten.

Cette démarche doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastroentérologie pédiatrique, après avoir conforté le diagnostic par la positivité des anticorps anti-EMA et la vérification que le sujet possède bien les déterminants HLA DQ2 ou DQ8.

Les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN constituent une véritable avancée dans le diagnostic de la MC. Leur objectif est d'obtenir une précision de diagnostic élevée tout en rendant le parcours moins traumatisant pour les patients et leur famille. Ceci est rendu possible grâce à une combinaison de tests de dosage d'anticorps hautement fiables (tTG IgA et DGP IgG) et de dépistage génétique qui, dans de nombreux cas, rendent obsolète la biopsie duodénale, procédure traumatisante et coûteuse

L'histologie intestinale reste par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs) [72,119].

Les figures « 6 » et « 7 » résument les stratégies diagnostiques à adopter chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques respectivement.

Maladie cœliaque

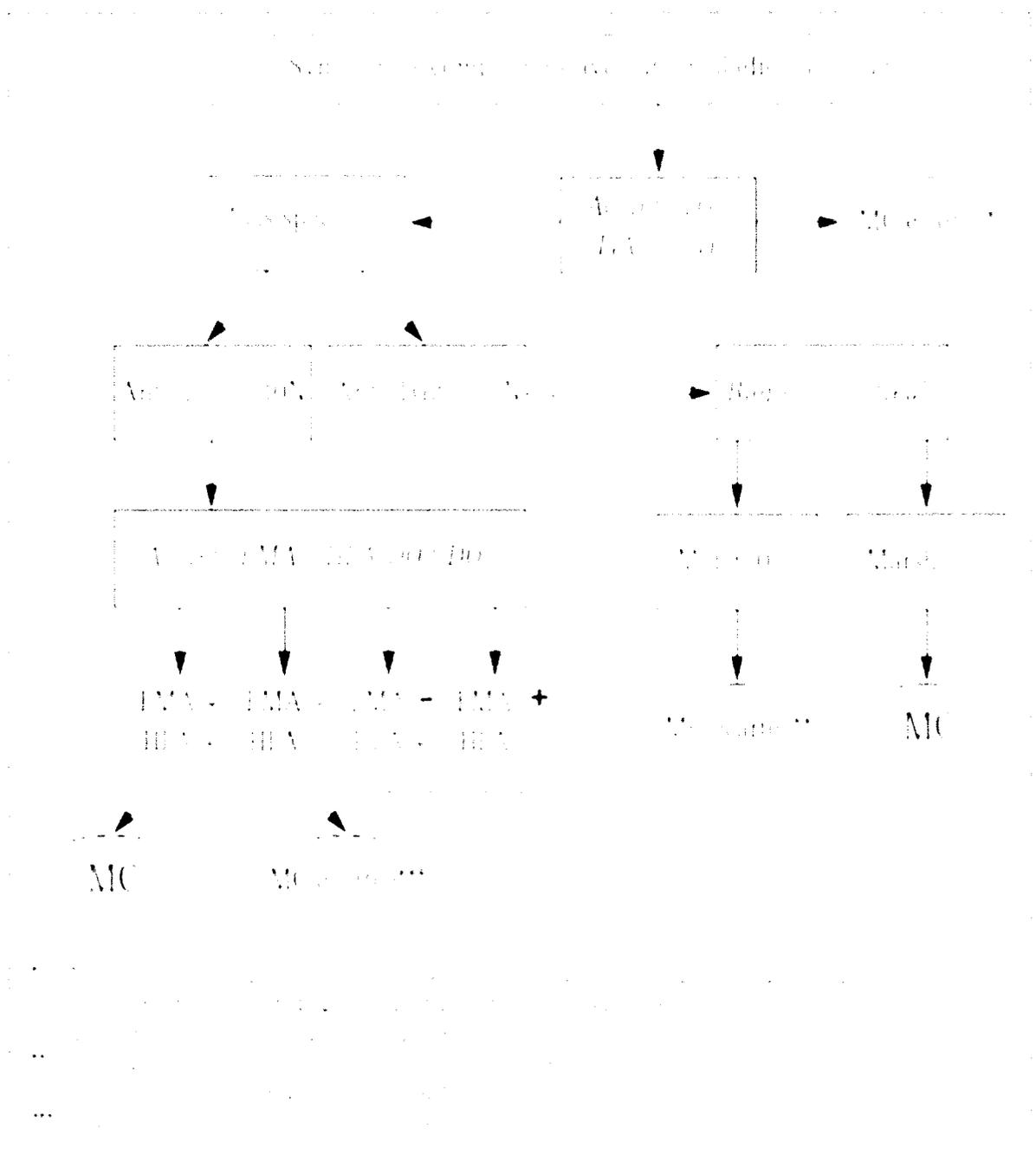


Figure 6 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque [72].

Maladie cœliaque

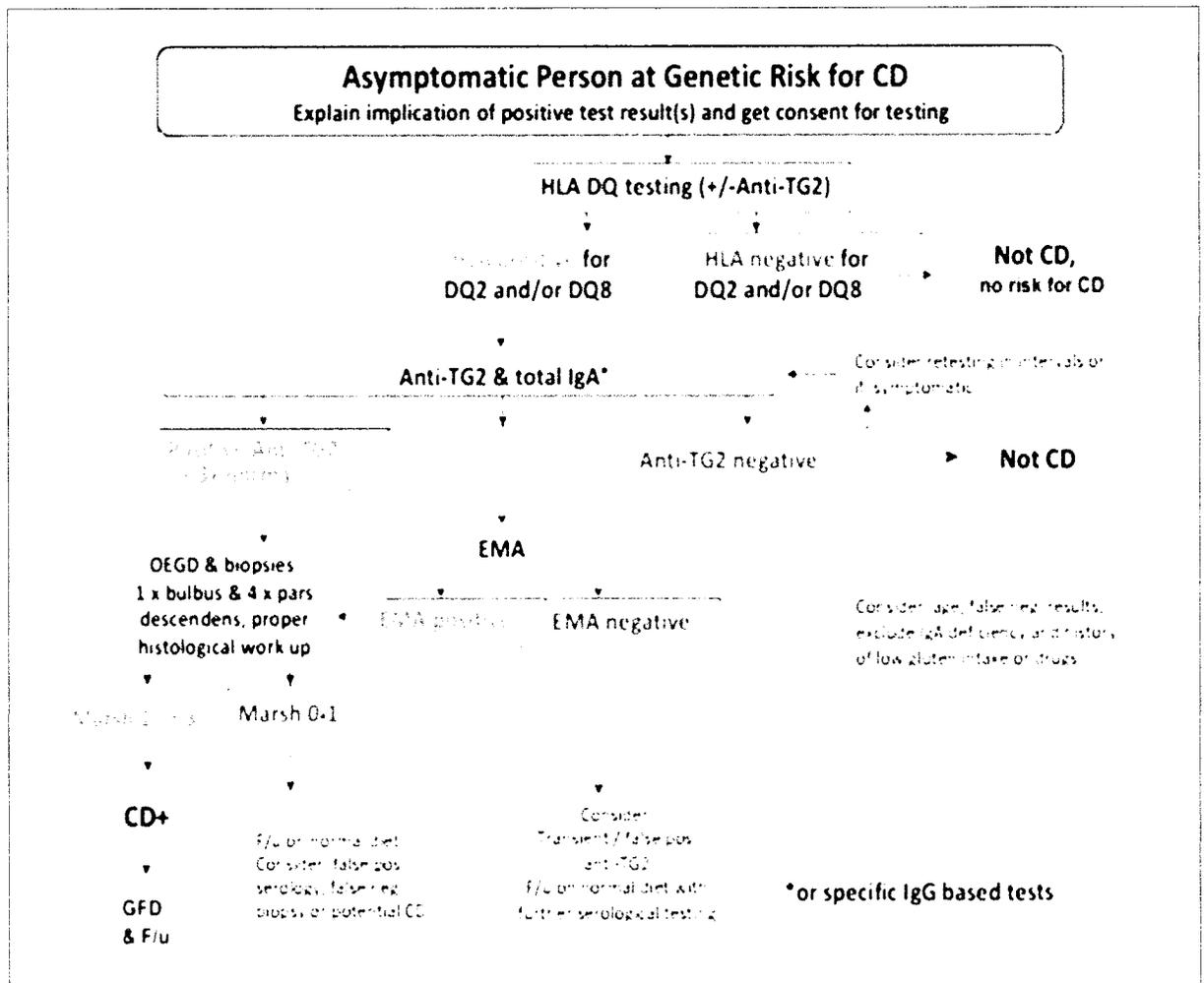


Figure 7 : Stratégie diagnostic chez les patients asymptomatiques [119].

XI.4. Autres tests

XI.4.1. Recherche d'anticorps anti peptides de gliadine déamidée

Ce nouveau paramètre est directement issu des recherches sur la physiopathologie de la maladie cœliaque.

En 2001, les travaux d'Aleazzi concernant la déamidation des peptides de gliadine puis, en 2004, la découverte des propriétés fortement immunogènes des nonapeptides déamidés PLQPEQFPF et PEQLPQFEE ont permis la mise au point de tests ELISA très spécifiques de la maladie cœliaque, remettant les anticorps anti-gliadine en première ligne [57,105].

Récemment, diverses études ont révélé que les anticorps anti-gliadine des patients souffrant de pathologie cœliaque se liaient à un nombre très limité d'épitopes spécifiques du

Maladie cœliaque

peptide de gliadine. La déamidation du peptide de gliadine par la transglutaminase tissulaire a pour conséquence d'accroître le pouvoir immunogène de la gliadine.

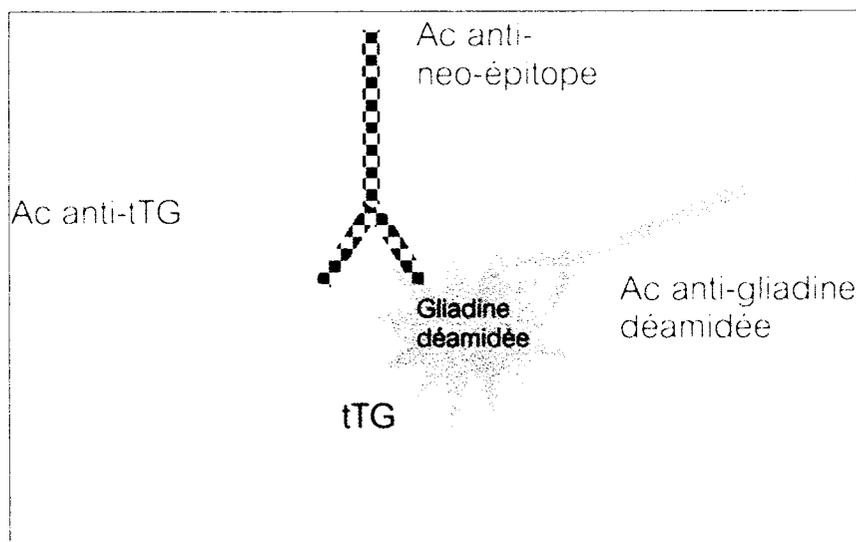


Figure 8 : tTG néo épitope

De nombreuses études prouvent que les techniques permettant la recherche des anticorps anti-gliadine natives devraient être systématiquement remplacées par un dosage des anticorps anti-gliadine déamidées présentant une meilleure performance avec une sensibilité (91 %) et une spécificité (98 %) diagnostiques proches de celles des ATG et une meilleure sensibilité (91 % versus 80 %) par rapport aux AEM.

Leur haute spécificité leur conférerait un intérêt, soit en association, soit dans certains cas particuliers :

- Chez les enfants de moins de deux ans (autoanticorps fréquemment absents), la recherche des anticorps anti-gliadine a donc toujours été préconisée malgré leurs inconvénients.
- Chez les patients déficients en IgA, seule la recherche d'anticorps de type IgG permet de mettre en évidence la maladie cœliaque. L'utilisation de la gliadine déamidée a apporté une aide au diagnostic [57, 81,105].

XI.4.2. Test sur le sang total

La TG est une enzyme présente de manière physiologique dans le compartiment intracellulaire des érythrocytes. De nouveaux tests diagnostiques sur sang total utilisent comme substrat la TG endogène apportée par les érythrocytes du patient (grâce à une étape de lyse).

Maladie cœliaque

Un test de diagnostic rapide pour les IgA-ATG dont le principe (immuno chromatographie) a été mis au point. Sa sensibilité est proche de celle des AEM en IFI et des ATG en Elisa (96,7 %), mais sa spécificité est légèrement inférieure (93,5 %).

L'intérêt de ce test pourrait résider soit dans son utilisation à visée diagnostic par le médecin généraliste au cabinet, soit dans le cadre du suivi par le patient lui-même au domicile [81].

Ces tests n'ont pas la performance des tests sériques en termes de sensibilité et de spécificité, si bien que tout résultat émanant de ces trousse doit impérativement être contrôlé par une sérologie classique [105].

XII. Traitement

XII.1. Le régime sans gluten (RSG)

XII.1.1. Principe du RSG

Le seul traitement prouvé pour la maladie cœliaque est le respect strict et à vie d'un régime sans gluten. Tous les aliments et les médicaments qui contiennent du gluten de blé, le seigle, d'orge et leurs dérivés doivent être éliminés parce que même de petites quantités peuvent être nocifs [29]

Le régime sans gluten n'existe pas et il vaudrait mieux parler de régime très pauvre en gluten puisqu'il n'est pas possible de supprimer complètement le gluten de l'alimentation.

Le gluten est présent sous différentes formes dans les produits du commerce, ce qui rend ce régime compliqué et contraignant. Le malade doit apprendre à repérer les traces de gluten grâce à la lecture complète des emballages des produits. Ces traces peuvent être évidentes (farine) ou masquées (dans les excipients de médicaments) [115].

Le Codex Alimentaire a réduit la quantité de gluten autorisée dans les aliments sans gluten de 200 à 20ppm. Cependant la variabilité individuelle entre les patients, rend la fixation d'un seuil de sécurité universel difficile [29]

– Cas de l'avoine

L'avoine pure est tolérée, mais les préparations commerciales sont généralement contaminées par d'autres céréales ; c'est pourquoi même les produits de l'avoine doivent être évités.

Maladie cœliaque

Il existe cependant un petit sous-groupe de patients pour lesquels elle peut être nocive. Les Cellules de la muqueuse T réactifs contre l'Avenine ont été identifiées chez ces patients, les peptides anti avénine ont des séquences riches en résidus de proline et de glutamine qui ressemblent étroitement à des épitopes de blé gluten [29].

XII.1.2. L'adhérence au RSG

Beaucoup de patients ne parviennent pas à se conformer à ce régime restrictif à vie, pour les raisons suivantes :

- Le gluten est un ingrédient commun dans les régimes alimentaires à travers le monde, et les aliments sans gluten ne sont pas largement disponibles. Même si les patients font tous les efforts pour éviter le gluten dans leur alimentation, de faibles niveaux de contamination se produisent fréquemment dans les produits alimentaires, et beaucoup de gens consomment, par inadvertance, les aliments contenant du gluten.
- Les aliments sans gluten sont également plus chers que leurs homologues contenant du gluten.
- Les effets indésirables associés au régime (L'anxiété, les changements dans la composition corporelle, l'apport alimentaire et l'état de manque de vitamine) ce qui fragilise l'état physique et psychique du patient [29].

Le suivi strict du RSG ne pose pas de problème chez l'enfant, mais devient plus aléatoire au moment de l'adolescence (au moins un adolescent sur deux faits des écarts volontaires) [69].

XII.1.3. Peut-on interrompre le RSG ?

La reprise du gluten dans l'alimentation est suivie en règle chez l'enfant d'une rechute clinique et histologique. Mais elle peut aussi n'avoir aucune traduction clinique, notamment chez l'adulte.

Néanmoins, la récurrence biologique et/ou histologique est quasi constante même en absence de tout symptôme. La surveillance de ces patients en apparence tolérants pendant une durée suffisante démontre habituellement tôt ou tard la survenue d'une récurrence clinique. Il existe toute fois un petit pourcentage de cœliaques qui pourraient développer à l'âge adulte une tolérance au gluten (passage de la maladie à la forme latente). Ces patients, au maximum 5 à 10% de ceux diagnostiqués dans l'enfance, nécessitent une surveillance étroite et prolongée car ils restent à vie susceptibles de rechuter. Un tel état de guérison est exceptionnel et très probablement seulement provisoire. La maladie cœliaque doit être

Maladie cœliaque

considérée par les médecins et les malades comme une maladie de toute la vie. Seule la poursuite rigoureuse et définitive du régime met le patient cœliaque à l'abri des complications lointaines de la maladie [25].

XII.2. Traitements complémentaires

Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose : en plus du RSG des apports adéquats en calcium et en vitamine D doivent être assurés.

Une carence en fer ou en acide folique devra être traitée par des suppléments appropriés, surtout au début du régime sans gluten.

De plus, au début du régime, il peut être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. L'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro intestinaux. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée [107].

XII.3. Nouvelles approches dans le traitement

Une meilleure compréhension de la base moléculaire de la maladie cœliaque a permis aux chercheurs de proposer des alternatives au régime sans gluten.

Ces options de traitement ont montré des résultats préliminaires encourageants en phase II et la phase III des essais cliniques. Ces thérapies à base non diététique sont prometteuses pour une meilleure gestion de la MC à vie avec une meilleure observance du patient. Si succès, ces nouvelles approches soulèvent la possibilité de réintroduction de gluten, en quantités à déterminer, dans le régime alimentaire des patients cœliaques [08]. Cependant, nous soulignons que certains de ces médicaments (les inhibiteurs de la transglutaminase tissulaire et les anticorps monoclonaux) ont un profil d'innocuité faible, et leur utilisation hypothétique pourrait donc être réservée aux formes compliquées de la maladie [29].

Maladie cœliaque

Tableau 9 : Nouveaux traitement de la maladie cœliaque [29].

La cible	Traitement proposé	Mécanisme d'action
Les peptides du gluten	Prolyl endopeptidase (PEP) Ester de lysine de méthyle (Lys-CH3)	Le clivage des peptides de gliadine riche en séquences de proline et en glutamine est plus sûr Transamidation et blocage des résidus glutamine.
La zonuline	Antagoniste du récepteur de la zonuline (AT-1001)	Prévention de la translocation épithéliale de peptides de gluten dans la lamina propria
L'Interleukine 15	Anticorps Anti-interleukine 15 (MG714)	Activité cytolytique réduite des lymphocytes intra-épithéliaux contre les cellules épithéliales avec diminution d'apoptose des entérocytes
La transglutaminase tissulaire	Les inhibiteurs de la transglutaminase tissulaire	Blocage de désamidation et potentialisation immunologique ultérieure de peptides de gluten
Les molécules HLA-DQ2/DQ8	Les inhibiteurs DQ2/DQ8	Le blocage de la présentation des peptides de gluten avec donc absence de cellules T réactives contre le gluten
L'Interféron γ	Anticorps Anti-interféron γ (fontolizumab)	La régulation négative de la réponse inflammatoire médiée par Th1.
Les cellules T	Anticorps Anti CD3 (visilizumab), anticorps anti CD4 (cM-T412), anticorps anti CD25 (daclizumab)	Inactivation des cellules T réactives contre le gluten.
Les cellules régulatrices type 1 (Tr1)	L'interleukine 10 humaine recombinée (Tenovil)	L'expansion des cellules T régulatrices de type 1 médiée par L'interleukine-10 peut supprimer la réponse immunitaire à la gliadine.

Maladie cœliaque

Il existe également deux approches qui peuvent apporter intérêt dans le traitement de la maladie :

- **La tolérisation au gluten**

Similairement à la thérapie de désensibilisation traditionnelle pour les allergies, le vaccin à base de peptide est conçu pour être donnée par le biais d'injections multiples par petites doses sur une période de temps, afin de créer une tolérance immunitaire à des fragments sélectionnés de gluten et de réduire sa toxicité [08].

- **Les probiotiques**

L'inclusion des probiotiques semble être en mesure de réduire les dommages causés par la consommation d'aliments de gluten contaminé et peut même accélérer la cicatrisation des muqueuses après l'instauration d'un régime sans gluten. Par conséquent, l'ajout de probiotiques avec des enzymes qui causent la désintoxication de la gliadine et la promotion de la guérison intestinale, pourrait être un traitement potentiellement utile pour les patients cœliaques [08].

XIII. Le suivi des malades sous régime sans gluten

A l'inverse de la démarche diagnostique, il n'y a pas, en ce qui concerne le suivi, de consensus bien précis. Il est toutefois recommandé de pratiquer une visite de contrôle 2 à 3 mois après le diagnostic et la mise en place du régime. Le premier bilan biologique et immunologique n'intervient qu'après un an de RSG bien suivi, en dehors de rechutes ou complications [107].

XIII.1. Première visite de contrôle (clinique et observance)

Cette consultation se tient dans les deux à trois mois suivant l'instauration du régime et a pour principal but de vérifier la bonne application de celui-ci, et la ré-explication de l'importance d'un suivi scrupuleux [107].

XIII.2. Réponse clinique

Un régime sans gluten bien conduit entraîne généralement une réponse favorable, parfois spectaculaire :

- La normalisation du transit se fait en quelques jours à quelques semaines.

Maladie cœliaque

- Le rattrapage staturo-pondéral est d'autant plus rapide que le retard est franc et manifeste. On note un décalage entre la prise pondérale (qui survient la première), et la prise staturale
- La régression des troubles du comportement (reprise de l'appétit, du sourire et de l'entrain) se fait en quelques jours.
- La puberté : quand le régime est bien suivi, elle se fait à un âge et à des délais normaux par contre en cas d'écarts répétés au RSG on observe un retard de déclenchement de 3 ans en moyenne, avec une durée cependant raccourcie [106].

XIII.3. Suivi par les tests sérologiques

La disparition des anticorps positifs au moment du diagnostic est corrélée à l'observance du RSG [81].

Ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés. Il n'existe cependant pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celle des lésions de la muqueuse intestinale même après une année de RSG [01].

Lors d'un régime sans gluten, les Ac anti-endomysium et les anti-transglutaminase diminuent puis disparaissent entre 3 et 12 mois après la mise en route du régime, s'il est bien suivi.

Les IgA-AGA disparaissent cependant encore plus vite du sérum lors de l'établissement d'un régime sans gluten, si bien que leur dosage pendant les trois mois suivant le début du traitement permet de s'assurer que le régime a été correctement initié. Les IgG-AGA mettent, en revanche, beaucoup plus de temps à disparaître du sérum, parfois plus d'un an [102].

Cependant, plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalle rapproché : à un, trois, six et 12 mois, en se basant sur le dosage des ATG ou des AEM de type IgA, substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA. Le test IgA-ATG représente par ailleurs une méthode appropriée pour le suivi des malades cœliaques sous RSG [01].

La persistance d'anticorps circulants AEM ou ATG plaide fortement en faveur d'écarts au régime sans gluten.

A noter que le titre d'anticorps peut rester élevé sous régime dans le cas des cœliaques atteints d'un diabète de type 1, leur utilisation dans cette situation n'est donc pas un bon moyen de surveillance du suivi de régime [107].

Maladie cœliaque

Chez les malades asymptomatiques, l'évaluation annuelle aura lieu pendant cinq ans, puis sa fréquence diminue à une tous les cinq ans. Si les symptômes réapparaissent, un bilan complet s'impose [115].

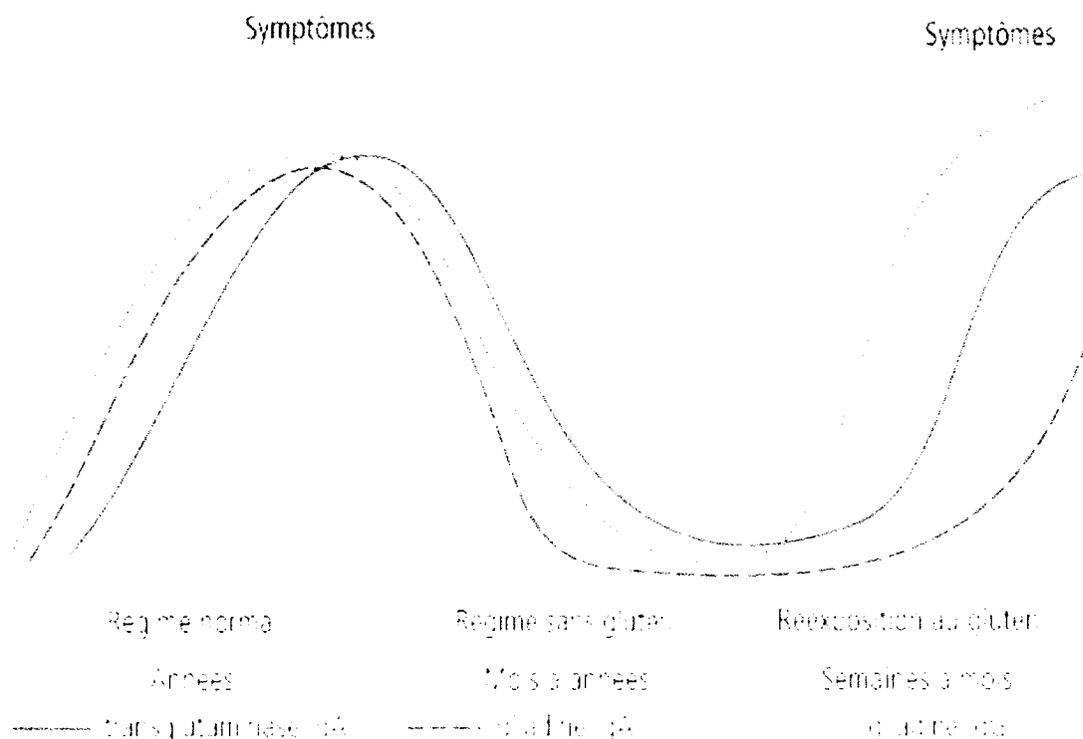


Figure 9 : Evolution des taux d'auto anticorps sous régime sans gluten [120].

Chapitre 04 :

Méthodes

I. La technique ELISA

I.1. Applications de la technique dans la maladie cœliaque

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

I.2. Principe du test

Les micro-puits sont recouverts d'antigène :

- Soit la transglutaminase tissulaire (tTG) humaine recombinante ;
- Soit la gliadine déamidée.

Les calibrateurs et les échantillons et les contrôles dilués sont déposés dans les puits permettant ainsi la liaison spécifique des anticorps à l'antigène fixé. Après avoir rincé les puits pour éliminer toute trace de protéines non accrochées, un anticorps anti IgA /IgG humain purifié et conjugué à la peroxydase est déposé. Au cours de l'incubation, le conjugué enzymatique se lie aux IgA/IgG ayant reconnu l'antigène. L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé lors des lavages.

Le conjugué accroché est visualisé en utilisant du 3,3',5, 5' tétraméthyl benzidine (TMB). En présence de peroxydase, on obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt. L'intensité de la couleur produite dépend de la concentration dans l'échantillon d'IgA/IgG spécifiques de l'antigène. L'acide sulfurique est ajouté à chaque puits pour arrêter la réaction. Le produit final induit est coloré en jaune et la densité optique est lue à 450nm.

I.3. Avantages et limites du test

I.3.1. Avantages

- Une technique très sensible ;
- Permet la réalisation rapide de grandes séries d'analyses ;
- Automatisable (économie de temps de travail, une reproductibilité souvent meilleure qu'en technique manuelle, une gestion informatisée des résultats et des contrôles de qualité...) ;
- Technique permettant de quantifier les Ac avec précision ;

Méthodes

- Enfin, on peut préciser l'appartenance des Ac aux différentes classes d'immunoglobulines (en utilisant des conjugués mono spécifiques) [48].

I.3.2. Limites

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

II. La technique IFI

II.1. Applications de la technique dans la maladie cœliaque

- Recherche des anticorps anti-réticuline (abandonné) ;
- Recherche des Ac anti-endomysium.

II.2. Principe de la technique d'immunofluorescence

L'IFI s'effectue en deux temps : le complexe antigène-anticorps est révélé par un anticorps marqué spécifique de l'isotype du premier anticorps. Lors d'une première incubation, le sérum du patient, source potentielle des autoanticorps, est mis au contact d'un substrat (tissus ou cellules déposés dans les puits d'une lame de microscope). Après lavage, pour éliminer les protéines fixées faiblement de manière non spécifique, une deuxième incubation est réalisée avec un antisérum spécifique des immunoglobulines humaines marqué par un fluorochrome. Les fluorochromes sont des substances qui ont pour propriétés d'émettre une fluorescence dans le visible lorsqu'ils sont excités par une lumière dans les longueurs d'onde de l'ultra-violet. Trois sont d'utilisation courante : l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC), la phycoérythrine (PE) et la rhodamine. La lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence.

II.3. Interprétation des résultats

L'interprétation se fait en se référant à des images de référence des aspects de marquage. Les résultats sont rapportés comme positifs ou négatifs. En cas d'anticorps antiendomysium positif, le marquage est très caractéristique « Fluorescence en résille » [33].



Figure 10 : Fluorescence caractéristique des AEM « aspect en résille » [105]

II.4. Limites du test

La qualité des filtres, des optiques et de la source lumineuse peut influencer la sensibilité du test. La performance du microscope est liée à la maintenance et plus particulièrement sur le centrage et le changement de la lampe [113] ;

- Le caractère non automatisable pour la totalité de la méthode [33] ;
- Les autoanticorps anti-nucléaires (ANA), anti-mitochondries (AMA), anti-muscle lisse (ASMA) ou anti-muscle strié peuvent donner un marquage positif sur les lames d'œsophage de singe. Leur présence doit être confirmée sur des substrats appropriés.
- A cause de la courte distance entre les puits sur les lames de 10 puits, il est possible d'observer des contaminations croisées.

III. Autre techniques

III.1. L'immuno-dot

- Recherche des Ac anti-gliadine (IgA et IgG) ;
- Recherche des Ac anti-transglutaminase tissulaire (IgA et IgG) [42].

III.2. Luminex

- Recherche des Ac anti-transglutaminase ;
- Recherche des Ac anti-gliadine.

Chapitre 05 :
Résultats et discussion

Résultats et discussion

But d'étude

Notre but à travers cette étude est de pouvoir établir un profil épidémiologique, clinique, immunologique et évolutif de la maladie cœliaque chez nos patients en se basant sur l'apport de la sérologie dans le diagnostic et le suivi.

Type d'étude et population étudiée

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 407 patients atteints de maladie cœliaque parmi 1546 suspects être malades colligés au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida , et étalée sur une période de 2 ans et 3 mois allant du 01 Janvier 2010 au 30 Mars 2012 .

Ces patients ont été adressés par les médecins du service pédiatrie de l'unité , les médecins de la ville de Blida , des ville avoisinantes et des hôpitaux régionaux .

Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude les patients des deux sexes, adultes et enfants possédant au moins un auto-anticorps lié a la maladie cœliaque associé ou non a une atrophie villositaire.

Recueil des données

Toutes les données ont été recueillies à partir des registres de l'auto immunité du laboratoire. Nous avons essayé d'exploiter tous les renseignements énoncés portant sur : l'âge du diagnostic, le sexe, les signes cliniques et biologiques présentés, l'existence ou non d'une pathologie associée, les complications éventuelles et enfin le bilan immunologique du diagnostic et du suivi, avec corrélation entre les différents renseignements.

Nous étions limitées dans notre étude par:

- Le manque d'informations pour certains malades (les signes cliniques et biologiques, et autres).
- La non de réalisation de certains examens, comme le dosage des IgA totaux qui n'a été réalisé que chez 59 patients.
- Les pénuries de réactifs qui empêchaient la réalisation d'un bilan sérologique complet chez certains patients.
- L'absence du suivi et la perte de vue des malades.

Résultats et discussion

L'analyse statistique

Tous les renseignements consignés sur les registres, ont été transposés sur un tableau Excel. L'analyse statistique et descriptive a été obtenue à l'aide d'un logiciel informatique « SSPS 20.0 », Les graphes ont été réalisés par Microsoft Excel 2007 .

Résultats

I. Données épidémiologiques

A. Population générale étudiée

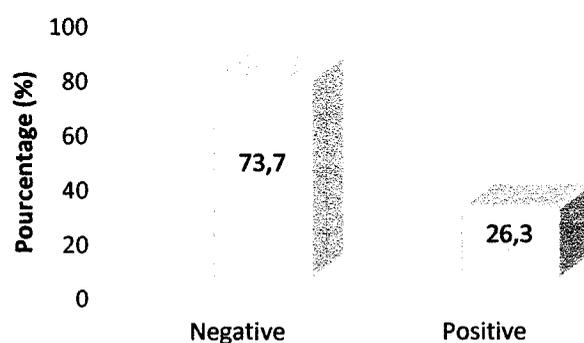


Figure 11 : Fréquence de la maladie dans notre population.

Parmi les 1546 patients, 407 se sont révélés séro positifs, soit 26.3%.

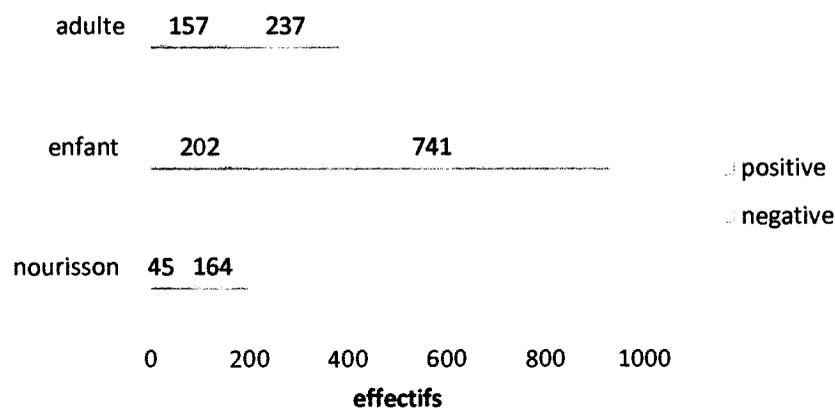


Figure 12 : Taux de positivité par rapport à la demande en fonction des tranches d'âge.

Résultats et discussion

On note que la population la plus recrutée est représentée par les enfants mais la confirmation du diagnostic par les résultats sérologiques était beaucoup plus moindre par rapport à la demande.

B. Population positive

1. L'âge

L'âge moyen chez les enfants est de 6 ans, celui des adultes est de 30 ans .En regroupant nos patients par tranches d'âge de 10 ans , l'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic est de 16 ans , avec des extrêmes allant de 3 mois à 60 ans, et un pic de fréquence entre 3 mois et 10 ans.

Nous illustrons cette répartition par le graphique suivant:

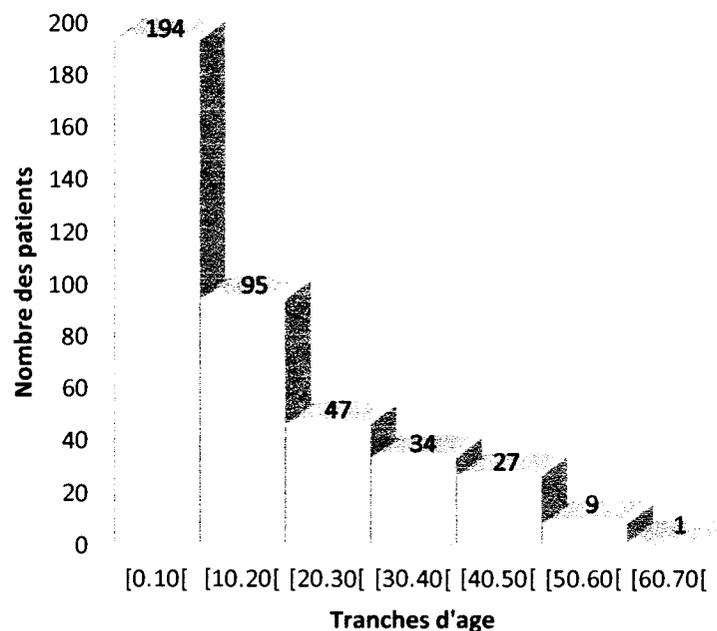


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de leur âge.

Vu la fréquence élevée observé chez les enfants de moins de 10 ans nous avons essayé de détailler cette tranche d'âge.

Résultats et discussion

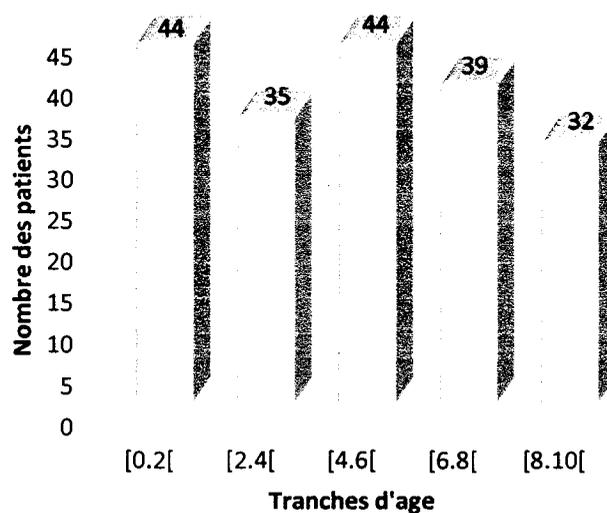


Figure 14 : Répartition des enfants de moins de 10 ans en fonction de leur âge.

L'âge moyen chez ces enfants est de 4 ans et demi avec un écart type de 2 ans et demi.

2. Le sexe

Une prédominance féminine est notée dans notre série. Les filles représentent 248 cas, soit 61 %, alors que les garçons représentent 159 cas, soit 39 %, avec un sex-ratio F/M de 1,56 .

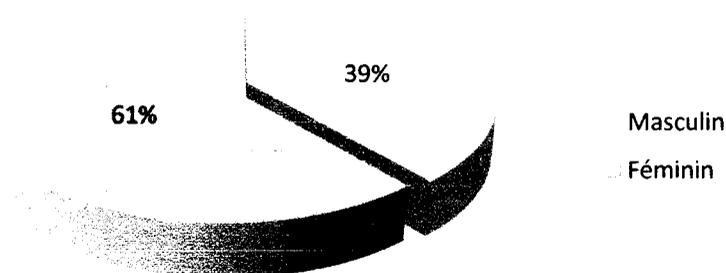


Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe.

Résultats et discussion

3. Corrélation sexe-âge

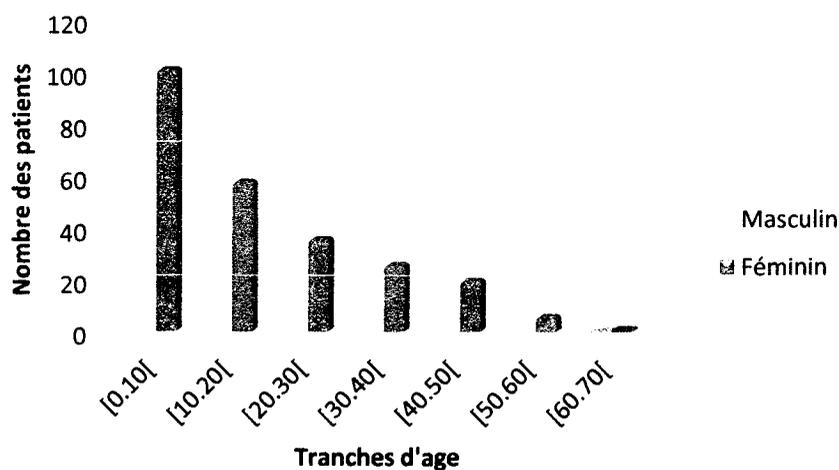


Figure 16 : Répartition des patients selon leur âge et leur sexe.

On trouve que la prédominance féminine est généralement conservée pour toutes les tranches d'âge.

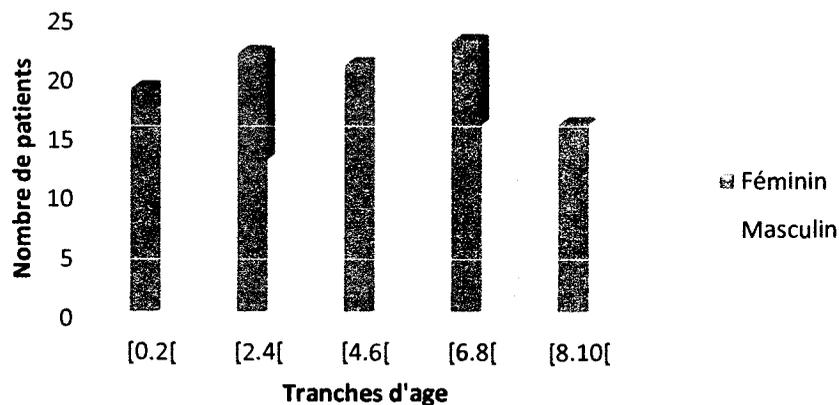


Figure 17 : Répartition des enfants de moins de 10 ans selon leur âge et leur sexe.

Pour les enfants de moins de 10 ans, le nombre des patients des deux sexes est comparable.

II. Données cliniques

1. Circonstances de recrutement des patients

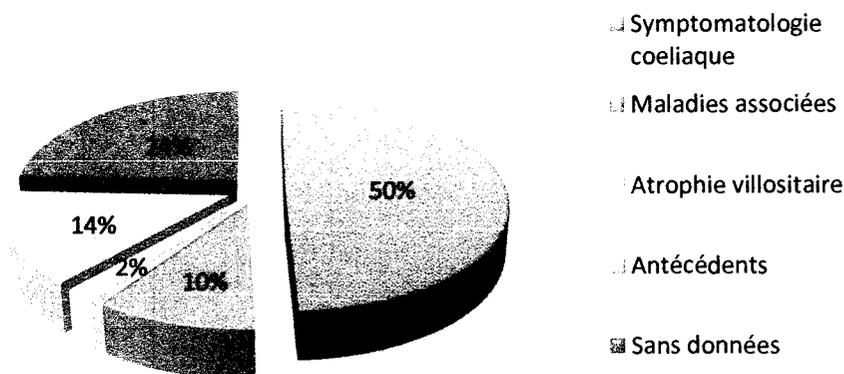


Figure 18 : Circonstance de recrutements des malades.

Les symptômes en faveur de la maladie coeliaque représentent la moitié des causes qui font appel à la sérologie, certains patients se présentent avec signes histologiques évocateurs. Autres se sont présentés avec des antécédents personnels de la maladie et avec des maladies associées.

2. Signes cliniques

Les signes cliniques ont été décrit par les médecins dans seulement 253 cas, pour les 154 autres cas on n'avait pas de renseignements.

- **Trouble du transit :** Les troubles du transit retrouvés chez nos patients sont :
 - La diarrhée qui a été énoncée chez 77 cas de soit 30 % de l'ensemble des malades (dont la clinique a été énoncée).
 - Une constipation a été notée chez deux cas, l'un âgé de 8 ans, l'autre de 14 mois .
- **Autres signes digestifs**
 - Les vomissements : notés dans 02 cas.
 - Le ballonnement abdominal: retrouvé dans 05 cas.
 - Les douleurs abdominales: sont signalées dans 03 cas.

Résultats et discussion

➤ Trouble de croissance

Concerne 92 cas voire 36 % de l'ensemble des malades, parmi eux 16 malades présentaient un retard pondéral isolé.

➤ Syndrome de malabsorption

Ce syndrome a été énoncé chez 63 patients soit 25 %.

➤ Signes généraux

- L'asthénie est rapportée chez 1 seul patient de 26 ans.
- L'anorexie a été signalée chez 1 seul patient de 4 ans.
- Alors qu'on a observé un seul cas de 22 ans présentant des aphtoses buccales.

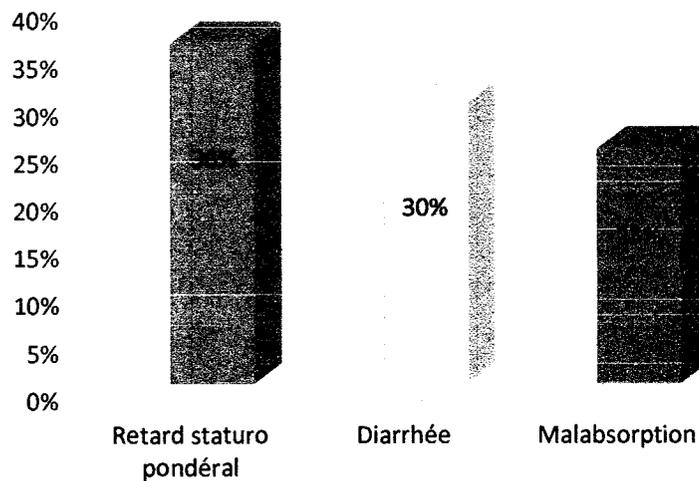


Figure 19 : Signes cliniques prédominant.

3. Corrélation entre l'âge et les signes cliniques présentés

Les pourcentages ont été calculés par rapport au nombre des patients dont on a pu trouver les renseignements cliniques et ce pour chaque tranche d'âge.

Résultats et discussion

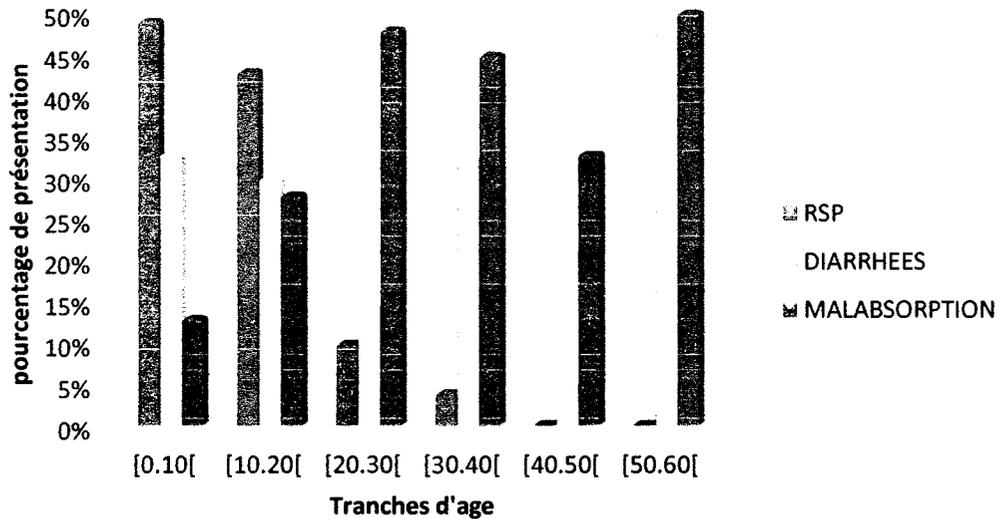


Figure 20 : Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques prédominantes

On note que les signes cliniques présentés majoritairement chez les enfants sont dans l'ordre d'un retard staturo-pondéral avec 49 % (signe clinique majeur), diarrhée avec 33 %, et le syndrome de malabsorption avec 13%. Les adultes présentent essentiellement un syndrome de malabsorption et une diarrhée.

4. Maladies associées

Dans 42 cas soit 10 % de nos patients ; nous avons noté, des associations avec d'autres maladies .Les associations les plus représentatives sont abordées dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Fréquence des différentes pathologies associées a la maladie cœliaque.

Maladie associée	Pourcentage	Nombre des cas
DID	7%	27
Thyroïdite	0.50%	2
Déficit en IgA	2%	1

Remarque : le pourcentage du déficit en IgA est par rapport a la population qui a bénéficié d'un dosage de ce paramètre c'est-à-dire 59 patients.

Résultats et discussion

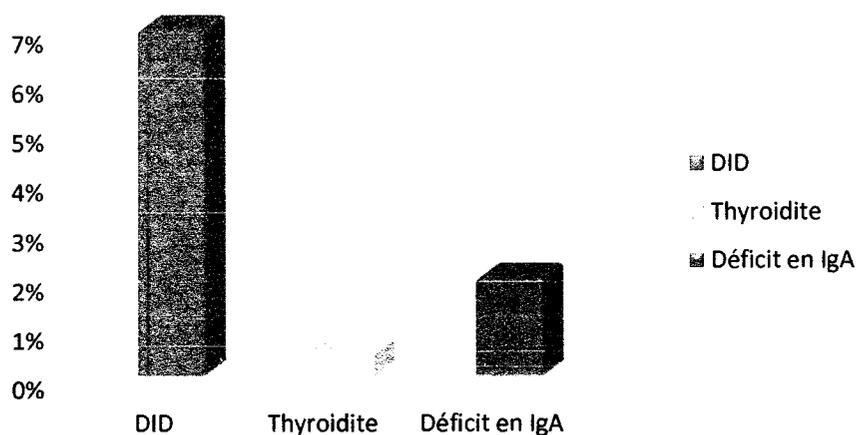


Figure 21 : Les maladies associées.

A coté de ces associations, nous avons également noté:

- Maladie de Chron chez un seul cas
- Anémie de Biermer : chez 2 cas
- Connectivite : chez 3 cas.
- Cirrhose : chez 1 seul cas.
- Cytolyse hépatique chez 2 cas.
- Hépatopathie chronique chez 1 seul cas.
- Infection a répétition et mycoses digestives chez 1 seul cas chacune.

5. Complications de la maladie

Dans notre étude nous avons rencontré deux cas de complication de la maladie, le premier consiste à un « Lymphome gastrique » chez une fille de 5 ans dont la sérologie a révélé des anticorps anti transglutaminase d'isotype IgG.

Le second est représenté par un « Lymphome non Hodgkinien » chez un homme de 40 ans dont la sérologie a révélé des anticorps anti transglutaminase d'isotype IgA et IgG et des anticorps anti endomysium.

III. Données para cliniques

1. Le bilan de retentissement

➤ Hémogramme

L'anémie a été énoncée chez 65 cas.

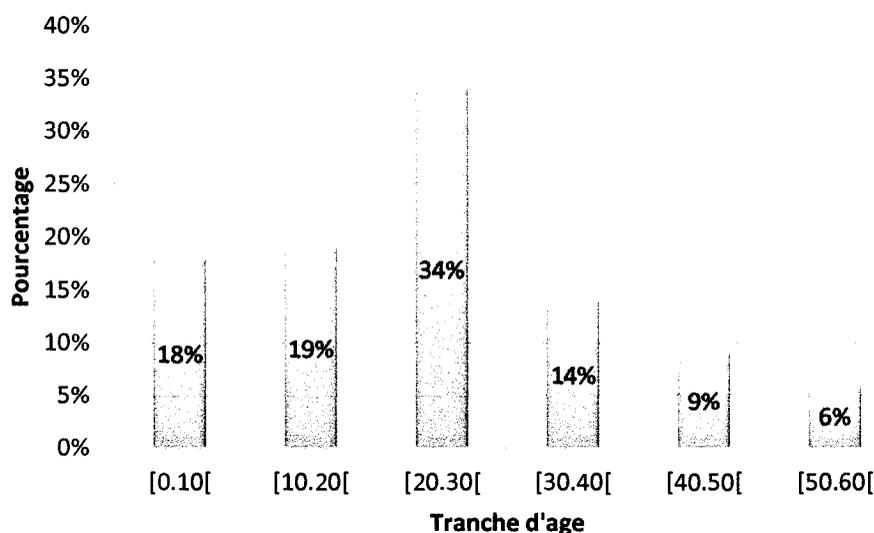


Figure 22 : Pourcentages de la présence d'anémie en fonction de l'âge

Nous remarquons que l'anémie était présente majoritairement chez les patients adultes principalement entre 20 et 30 ans.

➤ La calcémie

L'hypocalcémie a été énoncée chez un seul cas.

➤ Les différentes protéines

Seulement 65 patients ont bénéficié d'un dosage de quelques protéines à savoir, la pré-albumine, l'albumine, et la RBP.

On a noté :

- Une hypo albuminémie chez 37 cas soit 57 %.
- Diminution du taux de la Pré – Albumine chez 26 cas, soit 40 %.
- Diminution du taux de la RBP chez 48 cas, soit 73 %.

Résultats et discussion

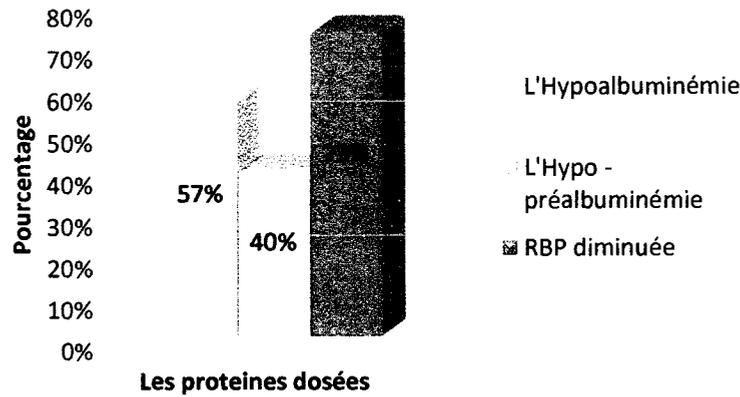


Figure 23 : Les différentes protéines dosées.

2. Tests sérologiques

➤ Recherche des anticorps sérique anti-gliadine

Le dosage des anticorps anti-gliadine IgA a été réalisé chez 396 cas, il était positif chez 175 patients soit 44 %. Les IgG anti-gliadine ont été positifs 182 fois pour le même nombre de cas explorés soit 46 %.

➤ Recherche des auto-anticorps sérique anti-endomysium

L'anticorps antiendomysium IgA a été recherché chez 331 patients, il était positif 150 fois soit 45.3 %.

➤ Recherche des auto-anticorps sérique anti-transglutaminase

Les anticorps antitransglutaminase ont été recherchés chez tous les patients. Les anticorps d'isotype IgA ont été retrouvés chez 268 cas soit 66 %, alors que les IgG étaient présents chez 244 cas soit 60%.

Afin de pouvoir comparer les résultats des anticorps, on n'a ciblé que les patients qui ont bénéficié d'une exploration complète c'est-à-dire la recherche de tous les anticorps. Ces patients sont au nombre de 320, voici les résultats obtenus:

Résultats et discussion

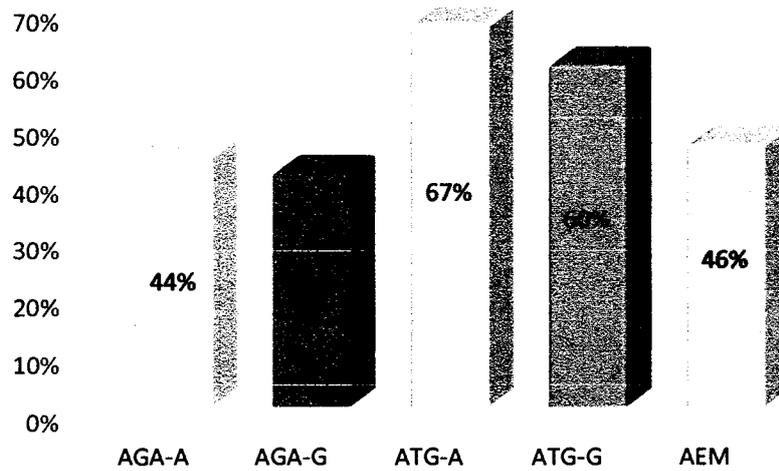


Figure 24 : Positivité des auto-anticorps sériques en fonction de l'isotype.

A travers ces données on trouve que la majorité de nos patients présentaient des anticorps anti transglutaminase IgA et IgG avec un pourcentage entre 60 et 67%.

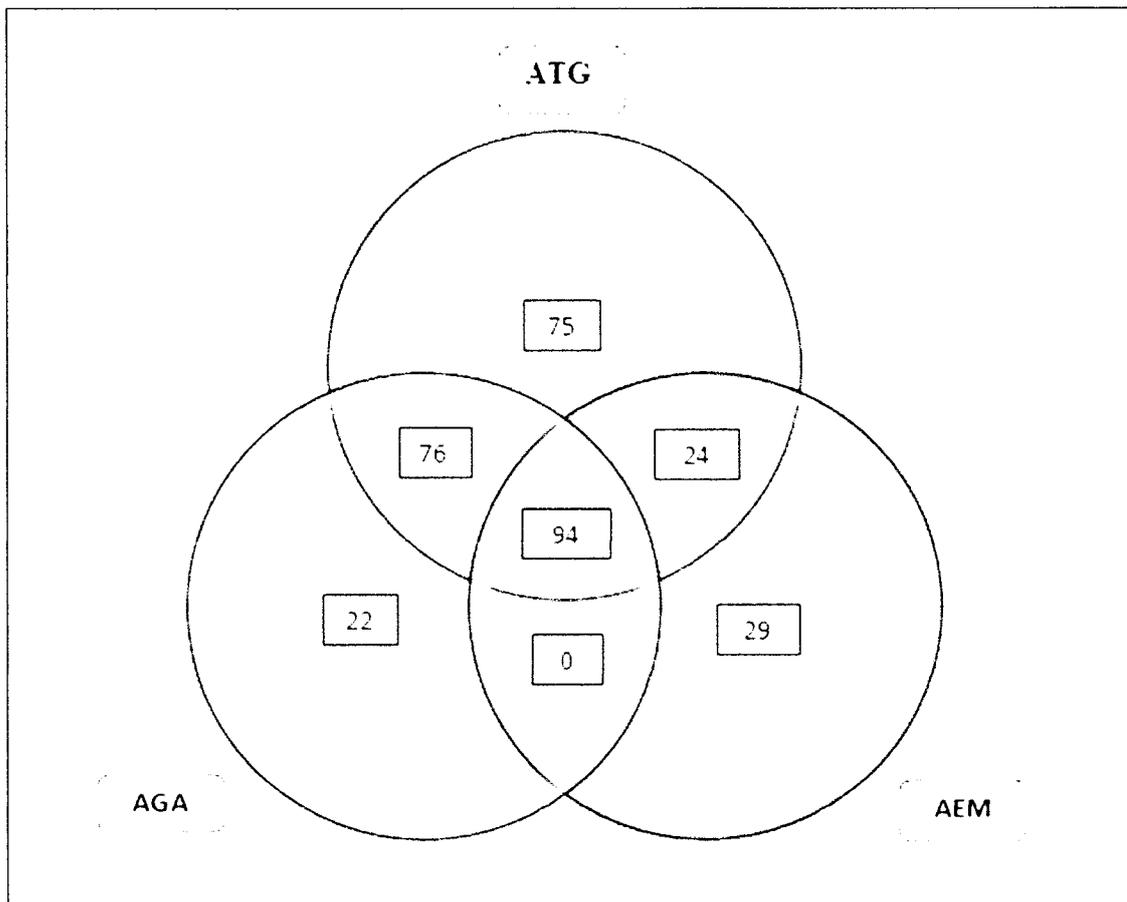


Figure 25 : Résultats des associations entre les auto-anticorps.

Résultats et discussion

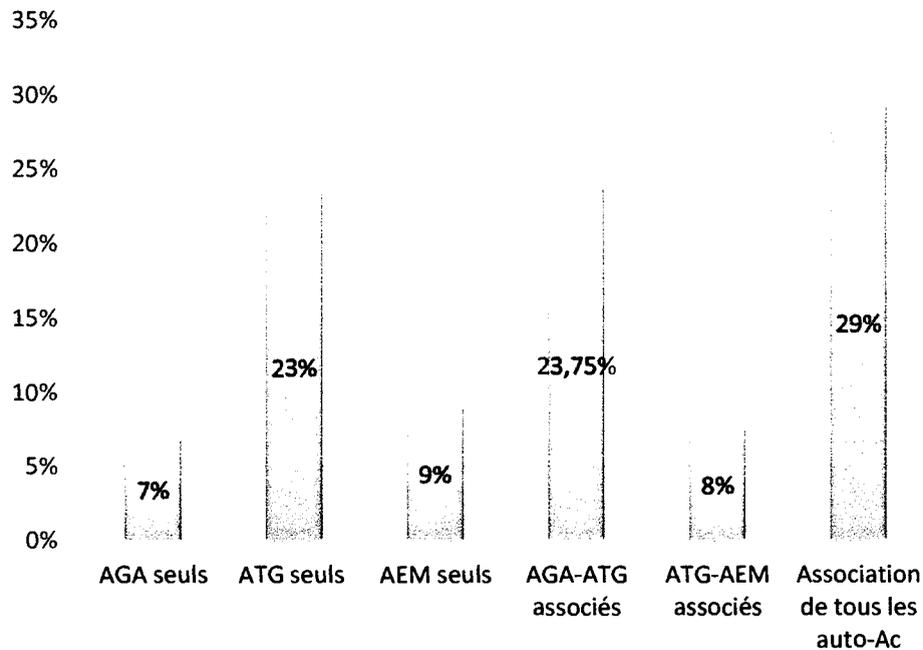


Figure 26 : Répartition des résultats en auto-anticorps.

Les ATG positifs seuls sont 3 fois plus importants que les AGA positifs seuls et 2 fois et demi plus importants que les AEM positifs seuls.

2. Etude histologique

Dans notre étude nous avons trouvé 8 patients présentant une atrophie villositaire, dont une femme de 35 ans qui présentait une atrophie subtotalaire avec sur le plan sérologique une positivité de tous les auto-anticorps (l'anti endomysium n'a pas été exploré) avec des taux d'anticorps anti transglutaminase IgA et IgG supérieur à 300u/ml. Les autoanticorps présents chez ces patients sont répartis ainsi :

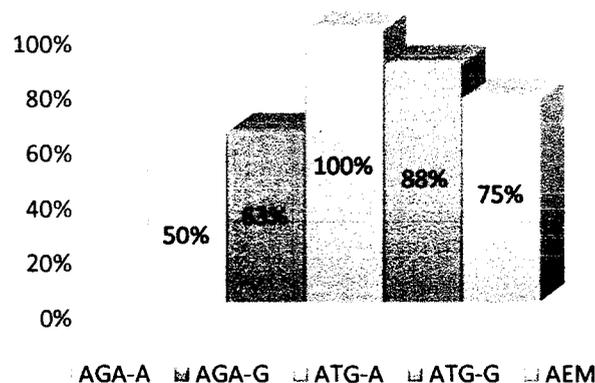


Figure 27: Les auto-anticorps chez les patients présentant une atrophie villositaire.

IV. Le suivi

La sérologie nous a permis de détecter 2 cas de figure :

1. Résistance au régime

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

2. Observance du régime

Les patients suivis qui se sont rétablis, c'est-à-dire présentant une sérologie négative au 2^{ème} prélèvement, après un bon suivi du régime sont au nombre de 19 cas.

Nous avons également noté un nombre de 6 patients dont la première sérologie était négative alors que la seconde était positive, Ces patients sont soit étaient mis sous régime avant le premier prélèvement ce qui explique le résultat négatif par la suite ils ont rechuté, soit le diagnostic manquait de sensibilité.

Discussion

A. Population générale étudiée

Au long de la durée concernée par notre étude, 1546 patients ont bénéficié d'une sérologie à visée diagnostique ou dans un cadre de suivi de la maladie cœliaque. Parmi ceux-ci 26.3% se sont révélés positifs.

En réalité la prévalence de la maladie est, globalement, sous estimée pour plusieurs raisons tels que : la variabilité de l'expression clinique, la présence de forme silencieuse et latente et enfin l'association avec d'autres pathologies auto immunes tel le diabète insulino-dépendant qui pourrait masquer une maladie cœliaque silencieuse et aussi la méconnaissance des formes familiales. A coté de ces raisons d'autres facteurs s'ajoutent:

- L'absence d'études épidémiologiques sérieuses sur la maladie.

Résultats et discussion

- L'absence de collaborations entre les différents acteurs de santé dans les études épidémiologiques.
- Le manque et/ou l'absence de renseignements sur les registres au niveau des laboratoires d'examens.

Dans notre série nous remarquons que les enfants sont les plus recrutés au laboratoire, ils représentent 61% de la population totale étudiée, alors que les adultes ne constituent que 25 %. Malgré la prédominance infantile, on remarque que le taux de séropositivité chez les adultes (40%) est deux fois supérieur à celui observé chez les enfants (21,4%) cela peut être expliqué par le fait que les données de la littérature annoncent que les enfants et les nourrissons sont les plus concernées par la maladie avec des signes plus évocateurs par rapport au adultes ce qui facilite le diagnostic au médecins et permet l'orientation vers la sérologie, exagérée dans notre série . Par contre, les formes asymptomatiques et atypiques sont plus fréquentes chez la population adulte et rendent le diagnostic beaucoup plus difficile.

B. Population positive

1. L'Age

L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic est de 16 ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 60 ans, et) un pic de fréquence entre 3 mois et 10 ans . Ces résultats reflètent la variabilité de la population étudiée et montrent clairement que la maladie cœliaque peut se révéler à tout âge. Ce qui a été signalé par plusieurs auteurs dans la littérature.

D'après le rapport de la HAS de l'an 2007, La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, le plus souvent entre 6 mois et 2 ans après l'introduction du gluten alimentaire, ou à l'âge adulte, entre 20 et 40 ans. Les formes se révélant après 65 ans ne sont cependant pas exceptionnelles .Ces données sont bien corrélées avec se qu'on a trouvé dans notre étude.

Nous observons que l'âge moyen des enfants de notre série qui est de 6 ans est bien situé dans la tranche d'âge (3mois -10ans). Cette valeur est très éloignée de celle énoncée par une étude rétrospective réalisée au service de pédiatrie du CHU d'Oran (1975/2007) sur 4222 enfant cœliaque et qui a montré que l'âge moyen de diagnostic était de 3.6 ans, cette

Résultats et discussion

différence peut être liée à l'effectif élevé de cette dernière étude. D'autres études ont donné des résultats ci-dessous :

Tableau 11 : Age moyen du diagnostic de la maladie cœliaque dans différents pays.

Pays	Effectif et année d'étude	Age moyen du diagnostic (Ans)
Tunisie [50]	114 (1999-2004)	6,2
Maroc [107]	266 (2002-2009)	6,08
France [10]	124 (1996)	1,16
Pays bas [79]	1017 (1993-2000)	2,1

Les résultats obtenus en France et en Pays bas reflètent l'existence d'un nombre important de cas révélés à un âge précoce (avant 5 ans). Ceci est probablement en relation avec l'introduction trop précoce (dans les trois premiers mois) ou trop tardive (après le sixième mois) de grandes quantités de gluten dans l'alimentation du bébé, avec le recours fréquents à l'allaitement artificiel qui expose l'enfant à un état non protégé de la maladie. Par ailleurs, on constate que notre résultat est très proche de ceux évoqués par les études marocaine et tunisienne, ceci est probablement lié aux habitudes alimentaires semblables partagées par les trois populations avec recours à l'allaitement maternel.

Concernant les adultes, on observe un pic de fréquence dans la tranche d'âge 20-40 ans qui inclut 80 % des adultes séropositifs et représente 31,5 % de la totalité des patients séropositifs.

2. Le sexe

Le sexe-ratio Féminin / Masculin dans notre série est de 1.56 en accord avec le sexe-ratio trouvé dans les autres séries de la littérature avec des pourcentages de sexe féminin entre 62 et 64 %. Cette prédominance féminine est illustrée dans le tableau suivant :

Tableau 12 : comparaison du sexe-ratio sur plusieurs études

Série	Année d'étude / effectif	% des filles	Sex-ratio
Notre série	407 (2010-2012)	61	1.56
Iran [31]	100 (2009-2011)	64	1.77
Italie [31]	250 (2009-2011)	62	1.63

Par contre dans la population infantile, le sexe -ratio est de 1.11 et très proche des résultats du travail de l'EASI et celui trouvé dans une étude menée a Oran [11,23] et comparable avec les résultats publiés dans des études réalisées dans des pays voisins [50,107] Il est un peu élevé en France et en Amérique du nord [10,51].

Tableau 13 : Sexe-ratio chez les enfants - études réalisées dans les autres pays.

Pays	Sex-ratio
Algérie -Oran-	1.14
EASI	≈ 1
Maroc	1.41
Tunisie	1.40
France	1.58
Amérique du nord	1.6

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

Le stress que vivent les femmes pourrait jouer également un rôle dans le déclenchement de la maladie ce qui peut expliquer cette prédominance.

3. Les données cliniques

La présentation clinique de la maladie cœliaque est très variable, ce qui rend son diagnostic un peu difficile. Les nouveaux tests sérologiques ont permis de révéler des formes

Résultats et discussion

Dans notre série les données cliniques ont été énoncées chez seulement 253 patients dont on a rapporté deux types de manifestations cliniques : Des manifestations digestives et extradiigestives présentées séparément ou associées.

Le tableau suivant illustre une comparaison entre nos résultats et celles énoncées dans d'autres études.

Tableau 14 : Les signes cliniques, études réalisées dans d'autres pays.

Les signes cliniques	Notre étude (%)	Italie (%)	Iran (%)
Diarrhée	30	8.4	32
Constipation	0,7	3.6	8
Douleurs abdominales	1,2	32	33
Ballonnement	2	0.4	11
Vomissement	0,7	/	/
Troubles de croissance	36,4	1.6	7
Anorexie	0,4	/	/
Asthénie	0,4	1.6	0
Aphthose buccale	0,4	2.8	3
Malabsorption	25	1.6	0

Chez nos patients, les signes digestifs prédominent, la diarrhée est le signe le plus représenté, elle se manifeste chez 30% des patients, les douleurs abdominales sont en deuxième position avec 1.2% des cas, suivis de la constipation et des vomissements. Les autres signes digestifs sont moins fréquents. Nous observons aussi que les malades présentant un syndrome de malabsorption étaient très nombreux et constituent 25 % de nos patients.

Concernant les signes extra-digestifs, les troubles de croissance (principalement le retard-statur pondéral) constituent le signe majeur, ils se manifestent chez un tiers de la population, les autres signes tel l'asthénie, l'anorexie sont beaucoup moins fréquents.

L'ordre de fréquence des signes cliniques de nos patients est comparable avec celui des deux populations italiennes et iraniennes, en revanche les pourcentages de ces signes sont différentes d'une population à une autre. Nous observons clairement un pourcentage très élevé des troubles de croissance qui constituent un état avancé de la maladie chez nos patients qui est de 36.4 % alors qu'il est de l'ordre de 1.6 % chez les patients italiens, cela peut être attribué au retard de diagnostic et donc installation tardive du régime.

Résultats et discussion

est de 36.4 % alors qu'il est de l'ordre de 1.6 % chez les patients italiens , cela peut être attribué au retard de diagnostic et donc installation tardive du régime .

La répartition des signes cliniques selon les tranches d'âges nous donne une idée sur les différentes formes de la pathologie notamment les formes symptomatiques et les formes pauci-symptomatiques. Les formes asymptomatiques n'ont pas été mentionnées dans notre étude à cause du manque des renseignements cliniques pour certains malades.

D'après les données de la littérature, les formes symptomatiques se manifestent surtout chez les nourrissons et les enfants (formes typiques) mais peuvent apparaître chez les adultes avec des proportions beaucoup plus faibles. Par contre les formes atypiques, pauci-symptomatiques ou silencieuses, représentent actuellement la majorité des cas diagnostiqués chez l'adulte .Cela apparait très clairement dans cette étude :

Dans les deux tranches d'âge (0-10) et (10-20) incluant principalement des enfants, le RSP est le signe majeur, il apparait en première position chez 46% des cas en moyenne .suivi des diarrhées qui représentent en moyenne 31,5%.

En ce qui concerne les 44 nourrissons de notre série ,45% ont présenté des diarrhées Le RSP est en deuxième position, il n'a été signalé que chez 18% des cas, ces résultats sont en accord avec la littérature et reflète parfaitement les formes typiques de la maladie chez les nourrissons et les enfants. Elles sont aussi semblables avec celles rapportés dans certaines études.

Dans la série de Kallel . R [50], les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance (50%) et la diarrhée chronique (48%).Dans la série d'El yahouti. S la diarrhée est présente dans 68 % des cas et le retard staturo-pondéral dans 60.9 % de l'ensemble des malades.

Concernant les adultes le syndrome de malabsorption est majoritaire dans les deux tranches d'âge (20-30) et (30-40) avec une moyenne de 46.5%, ce syndrome peut faire suspecter la maladie cœliaque chez cette catégorie. Les diarrhées chez nos malades ont été souvent associées.

4. Les signes biologiques

Les signes biologiques rapportés dans notre étude sont représentés principalement par l'anémie notée chez 65 cas, celle-ci était présente chez 20.1% des patients de la série de Kallel .

Résultats et discussion

l'hyposidérémie et dans certains cas elle peut être macrocytaire par carence en folates. La carence en vitamines B12 est exceptionnelle chez l'enfant en raison des stocks importants dès la naissance, mais elle peut se manifester chez les adultes non dépistés.

L'hypocalcémie présente chez 1 seul cas seulement : Elle est due à la malabsorption du calcium et elle est responsable des anomalies du métabolisme phosphocalcique.

La diminution des taux des protéines plasmatique (L'hypo-albuminémie chez 37 cas, diminution de la RBP chez 48 cas et la diminution de la pré-albumine chez 26 cas), témoignent une malabsorption associée, et peuvent orienter vers un diagnostic de maladie coeliaque surtout chez l'adulte.

5. Les maladies associées

La maladie coeliaque peut être associée à de nombreuses maladies auto immunes ou inflammatoires. Ces maladies peuvent précéder l'apparition de la maladie coeliaque ou y succéder.

Dans notre série , nous avons trouvés 27 cas de diabète de type 1 , 2 cas de thyroïdite , 1 cas présentant un déficit en IgA , 1 seul cas de maladie de Chron , 3 cas de connectivite , 2 cas d'Anémie de Biermer , 4 cas porteurs d'hépatopathie (1 cas de cirrhose , 2 cas de cytolysé hépatique , et 1 cas d'hépatopathie auto immune) . Nous avons également noté un cas présentant des infections a répétition et un autre présentant des mycoses digestives.

Ces associations sont principalement reliées aux mécanismes auto-immuns, avec fréquence de 88 % de l'ensemble des maladies associées et de 9 % de l'ensemble des malades.

Dans la série de Kallel R [50] et son équipe, ils n'ont signalé que les maladies auto-immunes, présentes dans 10 cas (9%), il s'agissait essentiellement d'un diabète insulino dépendant (8 cas) , plus rarement de pathologie dysthyroïdienne à type de thyroïdite d' Hashimoto (2 cas).

Pour Balamtekin.N et son équipe [09] , les maladies associées à la maladie coeliaque sont réparties comme suit : diabète insulino dépendant (7 cas), , dysthyroïdie (5 cas), déficit sélectif en IgA (9 cas sur 220 soit 4 %) .

Dans la série de S. El Yaouti , ils ont trouvé une fréquence (9%) : diabète insulino dépendant 9 cas (3%), déficit en IgA 1 seul cas , dermatite herpétiforme 1 seul cas (<1%), psoriasis 1 seul cas , Dysthyroïdie 1 cas , Epilepsie 4 Cas (1,5 %) , Anémie

Résultats et discussion

hémolytique 1 Cas , Syndrome de Turner 1 Cas (non confirmé) , Stéatose hépatique 1 Cas , hypertransaminasémie 2 cas , Thrombophlébite 1 cas .

En revenant à la littérature, on trouve que l'association de la maladie cœliaque a été significativement démontrée pour 4 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie (58) ce qui a été révélé dans notre étude .

L'association des aphotoses récidivantes est décrite en littérature. Dans notre population, il a été noté un cas d'aphotose récidivante chez un homme de 22 ans dont la sérologie a montré des auto-anticorps anti gliadine et anti transglutaminase de type IgA.

6. Les Complications

Au cours de notre étude, nous n'avons rapporté que deux cas d'affections malignes parmi les 407 patients séropositifs (risque de 0,5 %). Cette valeur peut ne pas être significative pour plusieurs raisons :

- Absence de renseignement sur les registres en ce qui concerne le reste des patients.
- Absence de certaines information importante à propos du patient adulte (antécédents personnels, observance du régime....)

Selon les données de la littérature, ces affections restent toujours rares. Des études de populations récentes démontrent que le risque de cancer chez les patients cœliaques est devenu moins important, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiqué, et par conséquent le régime sans gluten est installé précocement. La mauvaise observance de ce régime reste la cause principale du développement de la plupart des cas.

7. Les données sérologiques

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

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

Résultats et discussion

Dans la série de S. El Yaouti , ils ont trouvé une fréquence (9%) : diabète insulino-dépendant 9 cas (3%), déficit en IgA 1 seul cas , dermatite herpétiforme 1 seul cas (<1%), psoriasis 1 seul cas , Dysthyroïdie 1 cas , Epilepsie 4 Cas (1,5 %) , Anémie hémolytique 1 Cas , Syndrome de Turner 1 Cas (non confirmé) , Stéatose hépatique 1 Cas , hypertransaminasémie 2 cas , Thrombophlébite 1 cas .

En revenant à la littérature, on trouve que l'association de la maladie coéliqua a été significativement démontrée pour 4 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie (58) ce qui a été révélé dans notre étude .

L'association des aphtoses récidivantes est décrite en littérature. Dans notre population, il a été noté un cas d'aphtose récidivante chez un homme de 22 ans dont la sérologie a montré des auto-anticorps anti gliadine et anti transglutaminase de type IgA.

6. Les Complications

Au cours de notre étude, nous n'avons rapporté que deux cas d'affections malignes parmi les 407 patients séropositifs (risque de 0,5 %). Cette valeur peut ne pas être significative pour plusieurs raisons :

- Absence de renseignement sur les registres en ce qui concerne le reste des patients.
- Absence de certaines informations importantes à propos du patient adulte (antécédents personnels, observance du régime....)

Selon les données de la littérature, ces affections restent toujours rares. Des études de populations récentes démontrent que le risque de cancer chez les patients coéliquas est devenu moins important, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée, et par conséquent le régime sans gluten est installé précocement. La mauvaise observance de ce régime reste la cause principale du développement de la plupart des cas.

7. Les données sérologiques

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

Résultats et discussion

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

La sérologie a révélée 26.3 % de patients séropositifs dont 23 % patients positifs par recombinaison de tous les anticorps explorés.

Les anticorps anti transglutaminase et anti endomysium étaient présents chez un nombre important de nos patients allant de 46 à 67 % par rapport aux anti-gliadines, ce ci est en concordance avec les données de la littérature qui les qualifie comme étant les plus sensibles et les plus spécifiques.

Vingt deux (22) patients soit 7 % de notre population sont séropositifs par présence d'AGA seuls nécessitant ainsi un suivi. Tandis que soixante seize (76) cas soit 23.75 % de nos patients ont été révélés comme porteurs des anticorps AGA et ATG associés. Par contre l'association AGA-AEM n'a pas été évoquée.

Malgré l'élévation du taux des AGA en présence d'autres maladies associées, ainsi que sa spécificité et sensibilité diminuées, cela peut diminuer son intérêt mais ne l'élimine pas totalement:

- Les AGA positifs seuls chez les nourrissons en dehors de toute autre atteinte doivent impliquer un suivi du fait du retard de développement des tTG que présentent ses enfants.
- Les AGA étant les premiers anticorps à apparaître au cours d'une MC, ils peuvent être les seuls à détecter chez un patient en début d'installation de la maladie.

Soixante quinze (75) malades soit 23 % sont positifs par présence d'ATG seuls, ceci peut être lié :

- Au moment où le prélèvement a été effectué vu que les AGA sont les premiers à disparaître.
- La sensibilité élevée des ATG.

L'association ATG-AEM seuls a été objectivée chez seulement 24 cas soit 8 % , tandis que le nombre des patients positifs par présence de tous les auto anticorps est de 94 , ce qui nous évoque qu'en général les patients présentant au même temps des ATG et des AEM sont au nombre de 118 soit 37 % , cette valeur est faible reflétant la grande sensibilité d'ATG et des techniques immuno-enzymatiques par rapport aux techniques d'immunofluorescence.

Résultats et discussion

Vingt neuf (29) patients soit 9 % sont positifs par présence d'AEM seuls ceci pourrait indiquer une certaine hétérogénéité des épitopes antigéniques impliqués dans la réaction de reconnaissance.

1. L'histologie

Le diagnostic histologique de la MC repose sur la mise en évidence d'une atrophie villositaire, la plus souvent totale ou subtotale associée à une augmentation des LIE et d'une hyperplasie des cryptes sur les biopsies duodénales obtenues lors d'une endoscopie œso-gastroduodénale.

Dans notre étude, le seul détail qui a été signalé sur les registres pour les 8 patients qui ont bénéficié d'une endoscopie ou d'un test histologique avant le sérodiagnostic est "la présence d'atrophie villositaire. Le degré d'atrophie n'était mentionné que pour une seule patiente qui présente une atrophie villositaire subtotale.

En ce qui concerne la clinique et les résultats des tests sérologiques des 8 patients, ils peuvent être résumés comme suit :

Tableau 15 : Sérologie et clinique des patients présentant une atrophie villositaire.

Patients	Clinique	Résultats des tests sérologiques
4 patients (1 enfant de 13 ans et 3 adultes)	Anémie et /ou malabsorption	Tous les anticorps sont positifs avec des taux de l'ATG >300 UI/ml
4 patients adultes	Absence de renseignements	Positivité de l'ATG (2 patient) et positivité de l'ATG et de L'EMA (2 patients)

Le titre des ATG et AEM corrèle avec le degré d'atrophie de la muqueuse intestinale et parfois aussi avec le mode d'expression clinique de la maladie.

Diamanti et al, considèrent que des titres d'ATG-G ≥ 20 U/ml sont hautement prédictifs d'atrophie chez les patients symptomatiques [28].

Selon les dernières recommandations de la HAS publiées en 2007, le diagnostic de la maladie cœliaque est posé devant une positivité des anticorps ATG (test très sensible) en plus

d'une atrophie villositaire découverte sur des biopsies intestinales (test très spécifique) en présence ou en absence de manifestations clinique. Nos résultats montrent que les ATG étaient positifs à 100% chez les 8 patients présentant l'atrophie villositaire, cela permet de confirmer le diagnostic chez ces patients.

1. Le suivi

La prise en charge des patients cœliaques nécessite de bien situer l'état de malade par réalisation des bilans biologiques et clinique a la recherche des signes de malabsorption et des maladies associées. Par la suite une installation d'un régime sans gluten est primordiale.

Le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques est de réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le régime sans gluten, qui est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et à long terme de la maladie cœliaque.

Le régime sans gluten est un régime contraignant. C'est également un régime prescrit à vie , c'est pourquoi la prescription de ce régime ne peut se faire que sur des arguments diagnostiques tangibles : lésions caractéristiques d'atrophie villositaire à la biopsie, associées aux marqueurs sériques de la maladie .

Nous avons notés dix sept (17) cas de patients résistants au régime. Ces patients de prédominance féminine (14 femmes pour 4 hommes) sont d'un âge moyen de 9 ans avec des extrêmes de 18 mois et 26 ans .La durée du régime (durée entre les 2 prélèvements) varie entre 4 et 24 mois avec une moyenne de 8 mois.

La majorité des patients présentaient les mêmes anticorps trouvés dans leur première sérologie, certains développaient des ATG qui n'existaient pas avant, tandis que certains ont développé des AGA qui n'existaient pas dans leur première sérologie témoignant une consommation précoce du gluten.

L'assiduité médiocre vis-à-vis le régime peut être dû au non disponibilité, du cout élevé et d'une moindre qualité des produits sans gluten. Elle peut être aussi due à la mauvaise prise en charge des parents vu que nos patients résistant au régime sont majoritairement des enfants.

On a également notés dix neuf (19) cas qui ont bien suivi leur régime avec disparition de tous les auto-anticorps. Ces patients sont d'une moyenne d'âge de 14 ans, 16 parmi eux sont

Résultats et discussion

de sexe féminin. La durée moyenne du régime est de 8 mois, elle varie entre 1 à 3 (ces patients avaient déjà un taux faible d'autoanticorps lors du premier prélèvement) et 20 mois.

Dans la série d'El Yahouti.S, 83.2% des malades suivis étaient améliorés cliniquement par le régime sans gluten. Pour la série de Kallel.R , l'évolution était favorable pour 90 % des patients, avec disparition des signes cliniques. Par ailleurs, deux malades avaient présenté une hypoplasie de l'émail.

Conclusion

Conclusion

A travers notre travail, nous avons essayé de mettre la lumière sur l'apport de la sérologie dans le diagnostique, le dépistage et le suivi de la maladie cœliaque.

Les résultats que nous avons essayé de rapporter été bien corrélés avec les données de la littérature malgré le manque de certains renseignements qui pourraient donner, s'ils existaient, plus de fiabilité à notre étude.

Au terme de notre étude, la prédominance féminine a été confirmée. L'âge moyen était de 6 ans chez les enfants et 30 ans chez les adultes, le premier groupe s'est présenté principalement avec des diarrhées et un RSP tandis que l'anémie et le syndrome de malabsorption ont représenté les signes majeurs manifestés chez le second groupe. Ces manifestations atypiques posent un problème diagnostique, ce qui explique le faible recrutement de cette catégorie de patients au laboratoire, d'où l'intérêt de l'information auprès des cliniciens pour mieux connaître les différentes présentations cliniques de la maladie.

Notre étude a pu cerner une association avec d'autres maladies auto immunes, notamment le diabète de type 1. Ces associations ont constitué une circonstance d'orientation vers la sérologie afin de dépister la maladie.

Les résultats de la sérologie ont montré l'important rôle que joue l'ATG dans le diagnostic de la maladie et ce par son taux de positivité élevé et sa sensibilité comparés aux autres auto-anticorps, ceci est en parfaite concordance avec les données de la littérature qui qualifie ce test comme le « Gold standard » de la sérologie cœliaque par rapport aux autres autoanticorps.

Perspectives

Notre travail aurait pu être enrichi par d'autres notions si des informations et des tests complémentaires ont été réalisés. Prenons à titre d'exemple l'appréciation du rôle protecteur de l'allaitement maternel et la prédisposition génétique de la maladie qu'on n'a pas pu montrer.

Toutes les informations ; cliniques, biologiques, histologiques et personnelles doivent être mentionnées complètement sur les registres du laboratoire d'analyse pour qu'ils servent comme recueil des données pour les études épidémiologiques nécessaires pour cerner le profil de la maladie en Algérie et par conséquent améliorer la prise en charge. Ce travail nécessite la collaboration des patients et des cliniciens.

Conclusion

L'information sur les données actuelles de la maladie est primordiale, notamment l'importance de détection des formes atypiques afin d'éviter les éventuelles complications, ainsi que la nécessité du dépistage chez les personnes à risques.

Les patients doivent être sensibilisés sur l'importance capitale du RSG et son observance pour guérir la maladie.

Résumé

Résumé

Résumé

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune inflammatoire chronique induite par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés.

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective qui a porté sur 407 patients séropositifs parmi 1546 patients suspects être malade, recrutés à titre interne ou externe durant la période allant du 01 Janvier 2010 au 30 Mars 2012 après avoir rassemblé et exploiter les données personnelles, cliniques, para-cliniques notamment les données sérologiques.

Le taux de positivité des tests sérologiques réalisés par la technique ELISA pour les AGA et les ATG et la technique IFI pour les AEM, est de 26.3 % avec un sexe-ratio F/M 1.56. L'âge moyen est de 30 ans pour les adultes et de 6 ans pour les enfants. La symptomatologie digestive est représentée principalement par la diarrhée tandis que l'extra digestive était représenté essentiellement par un RSP et une anémie. Le DID représentait la principale association morbide à la maladie.

Concernant la sérologie, les résultats obtenus montrent le rôle clé des ATG dans le diagnostic. Des cas de résistance au RSG ont été signalés.

L'étude que nous avons menée est une étude qui nous a permis d'établir un profil épidémiologique, clinique et immunologique de nos patients cœliaque grâce aux tests sérologiques.

Mots clés :

Maladie cœliaque, Maladie auto immune, Antigliadine, Antitransglutaminase, Anti endomysium.

Abstract

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

The study we conducted is a retrospective study. It is focused on 407 seropositive patients among 1546 patients suspected presenting the disease, recruited internally or externally during the period from January 2010 to March 2012. After collecting and exploiting personal, clinical, para-clinical and serological data.

The positivity rate of serological tests dosed by ELISA for AGA and ATG and IFI for AEM was 26.3 %, with a sex ratio W/M 1.56. The average age was 30 years for adults and 6 years for children. Digestive symptoms are mainly represented by diarrhea while extra digestive was represented mainly by failure to thrive and anemia. Type 1 Diabetes was the main morbid disease association.

About serology, the results showed the key role of ATG in diagnosis. Cases of resistance for DFG have been reported.

The study we conducted is a study that allowed us to establish an epidemiological, clinical and immunological profile through serological tests for our patients suffering from celiac disease.

Key words:

Celiac disease, Auto-immune disease, Anti-gliadine, Antitransglutaminase, Anti-endomysium.

Bibliographie

Articles :

1. **Admou.B , Sbihi.M , Bienvenu.F , Chabaa.L. (2009)** . Stratégie d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique : Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant .*Immuno-analyse et biologie spécialisée* ; 24 : 217-222 .
2. **Aeppli.P, Criblez.D . (2011)** . Sprue/maladie coeliaque – une maladie aux multiples visages .*Abteilung Gastroenterologie Hepatologie : Departement Medizin Luzerner Kantonsspital, Luzern Forum Med Suisse* ;11(49):907–912.
3. **Akdis.M , Palomares.O , Van de Veen.W, Splunter.M , Akdis.CA. (2012)**. TH17 and TH22 cells : A confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection.*J Allergy Clin Immunol* ;129(6): 1438–49 .
4. **Apoil.P-A .(2013)**. Bases immunologiques de la tolérance orale . *Revue française d'allergologie* ;53 : 239–242 .
5. **Arsher H, Mohlk K ,Kristiansson B, Makei M .(1993)**. Different features of celiac disease in two neighbouring countries . *Arch. Dis Child* ;69: 375-380.
6. **Babron.MC, Nilsson.S, Adamovic.S,et al .(2003)** . Meta and pooled analysis of European coeliac disease data .*Eur J Hum Gen* ; 11 : 828-34.
7. **Bai.JC , Fried.M , et al.(April 2012)** . Celiac disease : *World Gastroenterology Organisation : Global Guidelines*.
8. **Bakshi.A , Sindu.S , Borum.ML , and Doman.DB .(September 2012)**. Emerging Therapeutic Options for Celiac Disease: Potential Alternatives to a Gluten-Free Diet.*Gastroenterology & Hepatology* ; Volume 8, Issue 9 .
9. **Balamtekin.N, Uslu.N , Baysoy.G, Usta.Y et al .(2008)**. La présentation de la maladie coeliaque chez 220 enfants turques .*La revue turque de pédiatrie*.
10. **Baudon.J.J, Dabadie A., Cardona J, Digeon B, et al.(2001)**. Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France .*Groupe Francophone d'Hépto-Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP): Presse Med* ; 30:107-11 .
11. **Bessahraoui M, et al .(Novembre 2011)** . Fréquence de la maladie coeliaque de l'enfant dans la wilaya d'Oran, Algérie, *Médecine du Maghreb* ; n° 191 - pages 5-14.
12. **Bienvenu.F .(Juillet-Aout 2008)**. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque . L'actualité de l'immunologie diagnostique en 2008.*Revue francophone des laboratoires* ; N404.
13. **Biola.A , Breard.J , Demerlé-Pallardy.C , Pallardy.M** . Implications de l'apoptose en pathologie.*Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* ;Volume 14, Issue 1, Pages 16-31.

14. **Bonnotte.B . (2004).** Physiopathologie des maladies auto immunes.*La revue de médecine interne* ;25:656-652.
15. **Boudraa G., Bessahraoui M., Bouziane Nedjadi K., Niar S., et al. (2008)** : Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007) ;SFP 013 : 949.
16. **Brouet.JC.(1998).** L'auto-immunité : mecanisme physiopathologique . *Revue française des laboratoires* ; N302 p 49 .
17. **Buckley.O, Brien.JO,Ward.E , Doody.O , et al .(2008).** The imaging of celiac disease and its complications .*European Journal of Radiology* ; 65: 483–490 .
18. **Caproni.M ,Bonciolini.V , D'Errico.A , Antiga.E, and Fabbri.P.(2012).** Celiac Disease and Dermatologic Manifestations : Many Skin Clue to Unfold Gluten-Sensitive Enteropathy.*Gastroenterology Research and Practice* ; Article ID 952753 : p12.
19. **Cerf-Bensussan.N , Jabri.B .(2001).** Maladie coeliaque : une maladie auto immune induite par un antigene alimentaire .*m/s medecine/sciences* ;17 :1129-38 .
20. **Chabod.M** Thèse : Rôle de Thymus dans l'homéostasie du système immunitaire et intestinale : Thèse : Université de Toulouse ; 2011 ; p 95.
21. **Chantal.A , Batteux.F , Desplat-Jego.S , Dragon-Durey.MA , et al.** Mécanismes physiopathologiques de l'auto-immunité ;2-5
22. **Chevailer.A .(juillet-aout 2006).** Auto immunité et xénobiotique .*Revue Francophone des laboratoires* ; supplément au N384.
23. **Chyderiotis G , Claudel.E, Fabien.N , Capucine.L et al.(Novembre 2008).**Maladie coeliaque : La place des auto-anticorps dans le diagnostic et le suivi. *EASI (European Autoimmunity Standardisation Initiative)* ;PP :1-8 .
24. **Corthay.A .(2009).** How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol*;70 (4) : 326 – 36.
25. **Cosnes.J , Nion-Larmurier.I .(2013).** Les complications de la maladie coeliaque (Complications of celiac disease).*Revue générale Pathologie Biologie* ; 61:21–26.
26. **Craig D, Robins G, Howdle PD.(2007).** Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*;23:142-8 .
27. **Des plat-jégo.S , Granel.B , Serratrice.J .(Décembre 2007 (mise à jour 2008-2009)).** Pathologies auto-immunes aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement .*Immunopathologie – Réaction inflammatoire* ;116.
28. **Diamanti et al .(2006).** Clinical value of IgA transglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease .*Pediatrics* ; 118(6) :1696-700.

29. **Di Sabatino.A , Roberto Corazza.G (April 2009)**. Celiac disease :Seminar *.The Lancet Vol 373 ; 25: 1480–93.*
30. **Dowd.B , Walker-Smith.J , Gee.S.(1974)**. Aretaeus, and The Coeliac Affection *.British Medical journal;2: 45-47 .*
31. **Ehsani-Ardakani MJ, Rostami Nejad M, Villanacci V, Volta U, et al .(2013)**. Gastrointestinal and Non-gastrointestinal Presentation in Patients with Celiac Disease.*Arch Iran Med; 16(2):78 – 82.*
32. **Friedman.A , A1-Sabbagh.A , Santos.L , Fishman-Lobell.J , et al.(1994)**. Oral tolerance, a biologically relevant pathway to generate peripheral tolerance against external and self antigens. Granstein (Ed) Mechanism of immune response. **Chem. Immunol.;** 8, 259-290.
33. **Goetz J, Chevailler A.(mai 2005)**. Immunofluorescence indirecte *.GEAI L'INFO numéro spécial .*
34. **Greco.L , Romino.R , Coto.I , et al.(2002)**. The first large population based twin study of celiac disease ; 50 : 624-8.
35. **Green.PH.(2005)** .The many faces of celiac disease: clinical presentation of Celiac disease in the adult population *.Gastroenterology ;128 (Suppl 1):S74-8 .*
36. **Hadji.M.A .(Mars-Avril 2000)**. Diarrhées chroniques de l'enfant : La maladie coeliaque *.La revue médico-pharmaceutique ; (13) : 23-30.*
37. **Hall JA, Grainger JR, Spencer SP, Belkaid Y .(2011)** . The role of retinoic acid in tolerance and immunity. *Immunity; 35(1):13–22 .*
38. **Hello.A-C . (2007)**.L'immunopathologie pour le praticien : les auto-antigènes et les auto-anticorps ; p 7.
39. **Hervonen.K , Karell.K , Holopainen.P, et al .(2000)**. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins *.J Invest Dermatol ; 115 : 990-3.*
40. **Heymen.M , Desjeux.J-F.(1995)**. Régulation immunologique de l'absorption intestinale des antigènes. *Rev. fr. Allergol ; 35 (3) : 272-274.*
41. **Högberg.L , Laurin.P , Fälth-Magnusson.K , et al .(2004)**. Oats to children with newly diagnosed celiac disease: a randomized, double blind study ; 53 : 649-54.
42. **Humbel RL.(mai 2005)** .L'immunodot *GEAI L'INFO ; numéro spécial.*
43. **Ivarsson A , Hernelli O. Stenlund H , Persson .LA. (2002)**. Breast-feeding protects against celiac disease *.Am J Clin Nutr; 75: (5) 914-921.*
44. **Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. (2000)**.Epidemic of celiac disease in Swedish children : *Acta Paediatr; 89 : 165-71.*

45. **Izcue.A , Janine.L , et Fiona.P. (2009)** . Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation . *Annu.Rev.Immunol*; 27:313-38 .
46. **Jennifer.M , Barker.MD and Liu.E .(2008)** .Celiac Disease : Pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions *Adv Pediatr* ; 55 : 349–365.
47. **Jerry.W , Simeck.A .(1998)**. Mucosal immunity of the gastrointestinal tract and oral Tolerance . *Advanced Drug Delivery Reviews* ; 34 : 235–259 .
48. **Johanet C, Ballot E.(mai 2005)**. Techniques ELISA en auto-immunité : *GEAL'INFO numéro spécial*.
49. **Joly.F, Bouhnik.Y . (2005)** . Les autoanticorps dans la maladie coeliaque de l'adulte : quelle aide au diagnostic ? . *Revue du Rhumatisme* ; 72 : 593–596 .
50. **Kallel R, Krichen-Makni S, Ellouze S, Châari C, et al .(2009)**. Aspects Histologiques De La Maladie Coeliaque Dans Le Sud Tunisien : étude de 114 cas pédiatriques . *La Tunisie Médicale*; Vol 87 (n°04) : 262 – 266.
51. **Kelly .E et al . (December 2009)** . The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing *.Pediatrics* ;Vol. 124 No. 6 1, 1572 -1578.
52. **Lamireau.T , Clouzeau.H .(2013)**. Epidémiologie de la maladie coeliaque . *Pathologie Biologie* ; 61 : 1- 4.
53. **Lauret.E , Rodrigo.L . (2013)** . Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions . *BioMed Research International*; Article ID 127589, p 17 .
54. **Leon.F, Sanchez.L , Camarero.C, Roy.G . (2005)** . Cytokine production by intestinal intraepithelial lymphocyte subsets in celiac disease *.Dig Dis Sci* ; 50 : 593-600.
55. **Lerner.A .(2010)**. New therapeutic strategies for celiac disease . *Auto immunity reviews*; (9) ; 144-147 .
56. **Libbey.J .(2004)**.Flore microbienne intestinale . *physiologie et pathologie digestives*
57. **Lutteri.L , Sagot.C , Chapelle.JP. (mars 2010)** . Les anticorps anti-gliadines déamidées : nouvelles avancées dans le diagnostic sérologique de la maladie coeliaque ; Vol. 34 trimestriel.
58. **Malamut.G .(2010)** . Maladie coeliaque . *Rev Med Interne* ; 31 : 428-33.
59. **Malamut.G , Cellier.C . (2004)** .Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? . *Gastroenterol. Clin. Biol* ; 28 : 863-867.
60. **Malamut.G , Meresse.B , Cellier.C , Cerf-Bensussan.N .(2009)**. La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? . *Gastroentérologie Clinique et Biologique*: 33, 635 - 647.

61. **Malamut.G ,Cellier.C .(2010)** . Maladie coeliaque de l'adulte . *Revue française d'allergologie* ; 50 : 254-259 .
62. **Mankaï ,W. Sakly , H. Landolsi , L. Gueddah , et al .(2005)**. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease, comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a dot blot assay . *Pathologie Biologie* ;53 204–209.
63. **Mascart.F ,Ocmant.A . (décembre 1998)**. Anticorps circulants au cours de la maladie cœliaque . *La Lettre de l'Hépto-Gastroentérologue* ; n° 6 .
64. **Mearin ML . (2007)**. Celiac disease among children and adolescents . *Health Care* :37; 86-105.
65. **Meresse.B , Malamut.G , Cerf – Bensussan.N .(2012)**. Celiac Disease : An Immunological Jigsaw.*Immunity review* , DOI10.106/j.immuni.
66. MIF Immunopathologie - Réaction inflammatoire_ECN116 Année universitaire 2008-2009 Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes .
67. **Mouterde.O , Dumant.C , Mallet.E . (2013)**. Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant . *Rev Pathologie Biologie* ; 61 : 53-55 .
68. **Murray.JA , Watson.T, Clearman.B , et al . (2004)** . Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease . *Am J Clin Nutr* ; 79 : 669–73.
69. **Nion-Larmurier.I , Cosnes.J . (2009)** . Maladie cœliaque . *Gastroentérologie Clinique et Biologique* ; 33 : 508—517.
70. **Norris JM , Barriga K, Hoffenburt EJ . (2005)** .Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease : *JAMA*; 293 (19) 2343-2351.
71. **Olives.JP . (Mars-Avril 2006)** .Maladie cœliaque : nouvelles perspectives . Médecine thérapeutique/Pédiatrie ; Volume 9 . Numéro 2 : 87-98 .
72. **Olives.JP . (2013)**.La maladie cœliaque . *Post'U* :13-20.
73. **Olives.JP .(2010)**. Quand doit-on introduire le gluten dans l'alimentation des nourrissons ? 2010 Elsevier Masson SAS . *Archives de Pédiatrie* ; 17 : 199-203 .
74. **Poligné.J .(2011)** .La capacité du systèmes immunitaires intestinal à tolérer les bactéries commensales et à les utiliser pour être plus réactif face au pathogènes . Université de Rennes I ; 8-25.
75. **Prescott SL.(2008)**. Promoting tolerance in early life : pathways and pitfalls.*Curr Allergy Clin Immunol* ; 21(2) : 64–9.
76. **Rampertab.SD , Pooran.N , Brar.P, Singh.P.(2006)** .Trends in the presentation of celiac disease . *Am J Med* ;119:355.e9-14 .

77. **Rashtak.S , Marietta.E , and Joseph.A.M .(September 2009).** Celiac sprue : a unique autoimmune disorder . *Expert Rev Clin Immunol* ; 5: 593–604.
78. **Régent.A , Bussone.G , Kaveri.SV , Mouthon.L .(2009).** Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie . *La revue de médecine interne*; 30 : 1-8 .
79. **Remy.F, Steens.R ,Cassandra G , Csizmadia.C, et al .(2005).** A national prospective study on childhood celiac disease in the netherlands 1993–2000: An increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pédiatr*; 147:239-43.
80. **Revillard.JP , Fabien.N .(1996).** L'auto-immunité : un concept générateur d'outils thérapeutiques . *Revue de medecine interne* ; p 324 .
81. **Roujon.P , Sarrat.A , Contin-Bordes.C , Pellegrin.I , et al .(2013).**Diagnostic sérologique de la maladie cœliaque . *Pathologie Biologie* ; 61 : 39–46 .
82. **Rousset.H . (2002).**Les formes inauguales inhabituelles de la maladie coeliaque chez l'adulte .*Rev Med interne* ; (23 suppl) 1 : 27-31.
83. **Samsona.M , Lakomy.D , Audia.S , Bonnotte.B .(2011).** Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humain . *La Revue de médecine interne* ; 32 : 294-298 .
84. **Schibli.S , Spalinger.J et Nydegger.A . (2013) .**Mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque (ESPGHAN 2012) . *Paediatrica* ; Vol. 24 No. 1.
85. **Schmitz.J , Garnier-Lengline.H .(2008).** Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008 : *Archives de pédiatrie* ; 15 : 456–461.
86. **Schmitz.J , Navarro.J . (1986).** Maledie Coeliaque : Gastro-entérologie Pédiatrique . Paris . *Flammarion Médecine* ; 212-228.
87. **Schmitz.J , Navarro.J .(2000).** Maledie Coeliaque : Gastro-entérologie Pédiatrique . Paris .**Flammarion Médecine** ; 303-324.
88. **Schoindre.Y , Benveniste.O , Costedoat-Chalumeau.N . (octobre 2013).** Vitamine D et auto-immunité . *La presse médicale tome* ; 42 , n810 ; 1358-1363
89. **Schoindre.Y , Terrier.B , Kahn.JE , Saadoun.D , et al . (2012).**Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques . *La Revue de médecine interne* ; 33 : 87–9.
90. **Schoindre.Y , Terrier.B , Kahn.JE , Saadoun.D , et al . (2012).**Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux . *La Revue de médecine interne* ; 33 : 80–86.
91. **Simecka.JW .(1998).** Mucosal immunity of the gastrointestinal tract and oral Tolerance. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 34 : 235–259 .

92. Strober.W . (2008) .Vitamin A rewrites the ABCs of oral tolerance . *Mucosal Immunol*;1(2):92–5 .
93. Tkoub.E.M .(2008).Maladie cœliaque de l'adulte .*Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* ; 48 : S27-S31.
94. Verhasselt V. (2010).Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease. *Mucosal Immunol*;3(4): 326-33.
95. Verkarre.V, Brousse.N .(2013).Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque : *Pathologie Biologie* ; 61 :e13–e19 .
96. Vinod.S , Kiran.S , Sarika.A , Desh Deepak.S , et al .(2009).Innate and speci gut-associated immunity and microbial FEMS . *Immunol Med Microbiol* ; 55: PP 6–12.
97. Wäfler Gassmann.M , et al .(2013). Alimentation et maladie cœliaque.*Société Suisse de Nutrition SSN* .
98. Worbs.T , Bode.U , Yan.S , Hoffmann.MW, et al.(2006). Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells . *J Exp Med* ; 203 (3) : 519–27.
99. Youinou.P , Le Corre.R , Dueymes.M , Jamin.C .(1996). L'auto immunité ; un concept générateur d'outils explicatifs. *Revue médecine interne* ; 17 p 315, 318 , 320.

Ouvrages

100. Abul K.A , Lichtman.AH .(2005).*Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique* . 2eme édition : ELSEVIER ; ISBN :2-84299-673-9 : 70-270
101. Benattalah.L .(2009).*Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaque : aptitude technologique de formules a base de riz et de légumes secs*. Thèse ; Spécialité : Science alimentaire, Université Mentouri Constantine .
102. BIOMNIS .(2012).*Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées*.
103. Brock-Jung.S .(Juin2003).*Anticorps anti-gliadine , anti-transglutaminase et anti-endomysium circulants chez une population de patients cirrhotiques, Marqueurs de la maladie cœliaque asymptomatique ou conséquence d'une augmentation de la perméabilité intestinale ?* . Thèse. Spécialité : Medecine Universite Henri Poincare,Nancy 1.
104. Chapel.H , Haeney.M , Misbah.S , Snowden.N. (2004). *Immunologie clinique de la théorie à la pratique,avec cas cliniques* : 4^{ème} édition : Deboeck ; 2-0841-4538-7.
105. Chrétien.P .(2011).*Auto anticorps dans la maladie cœliaque* . EMC , Biologie médicale : 90-30-0100-A :Elsevier Masson SAS,Paris

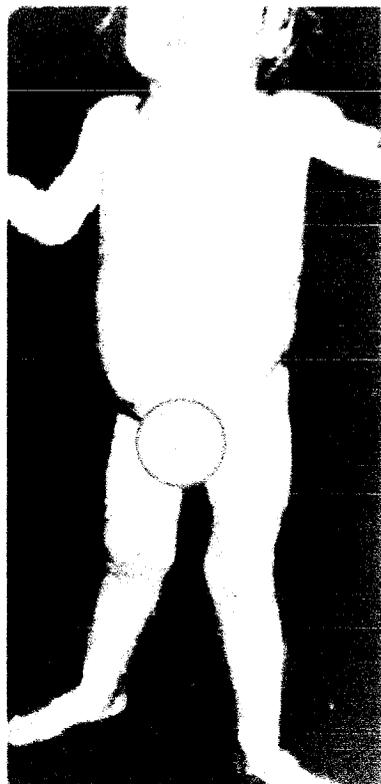
106. **El haddou youcefi.G . (juin 2011).***La maladie cœliaque chez l'enfant (A propos de 338 cas).*Thèse ,spécialité : médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah,Fes,Maroc
107. **El yahouti.S .(avril 2010) .***Maladie cœliaque chez l'enfant a propos de 266 cas* .Thèse ; Spécialité : Médecine . Université Sidi Mohammed Ben Abdellah,Fes,Maroc.
108. **Gorochov .G , Papo.T.(2000).***Immunologie inter med* : Doin éditeurs-Paris, p 76.
109. **Guénolée.P .(Décembre 2003).** *Effet des probiotiques sur l'induction et le maintien de la tolérance orale à la β -lactoglobuline chez la souris et étude de leurs mécanismes d'action* : Thèse, spécialité : science et technologie des aliments. Université Laval,Québec ; 20-48.
110. **Kahn.MF , Meyer.O , Pelter.AP , Piette.JC. (2001).** *Maladies et syndromes systémiques*. 4 ème édition : Flammarion Médecine-Science. ISBN:2-257-14299-3 ; 56-68 .
111. **Mouquet.H .(novembre 2006).***Le rôle de l'auto antigène dans les maladies auto immunes ; étude de la desmogleine 1 au cours des pemphigus*. Thèse, spécialité : sciences biologiques (immunologie) . Université de Rouen ;4-14 .
112. Prospectus du kit QUANTA Lite[®] R h-tTG IgA ELISA 704605
113. Prospectus du kit NOVA Lite[®] Monkey Oesophagus IFA Kit/SlidesNovember 2013.
114. **Sylvain.A .(Décembre 2010) .**Etude physiopathologique de la réponse immunitaire au cours de la thrombopénie immunologique (Purpura thrombopénique immunologique) ;Thèse. Spécialité : science de la vie.Université de bourgognePP 27-44.
115. **Weber.A .(mars 2012).** *La maladie cœliaque : Physiopathologie et traitement «GUIDE » de conseils pour le pharmacien d'officine* . Thèse. Spécialité : pharmacie. Université Lorraine.
116. **Yinping.LI .** *Nouveaux mécanismes d'obtention de cellules dendritiques tolérogènes a partir de processus physiopathologiques : implication en pathologie humaine et dans le domaine de la thérapie cellulaire* .Thèse.Spécialité : pharmacie (bioingénierie). Université Henri Poincaré-Nancy I : P 43.

Sites internet

117. www.has-sante.fr .
118. www.nice.org.uk/CG86.
119. http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/Coeliac_Disease_Diagnosis_ESP_GHAN_1990_Criteria.6.aspx.
120. <http://viomecum.viollier.ch>.

Annexes

Annexe I : Aspect typique de la forme classique de la maladie cœliaque [71].



Annexe II : Anomalie dentaire évocatrice de la maladie cœliaque [71].

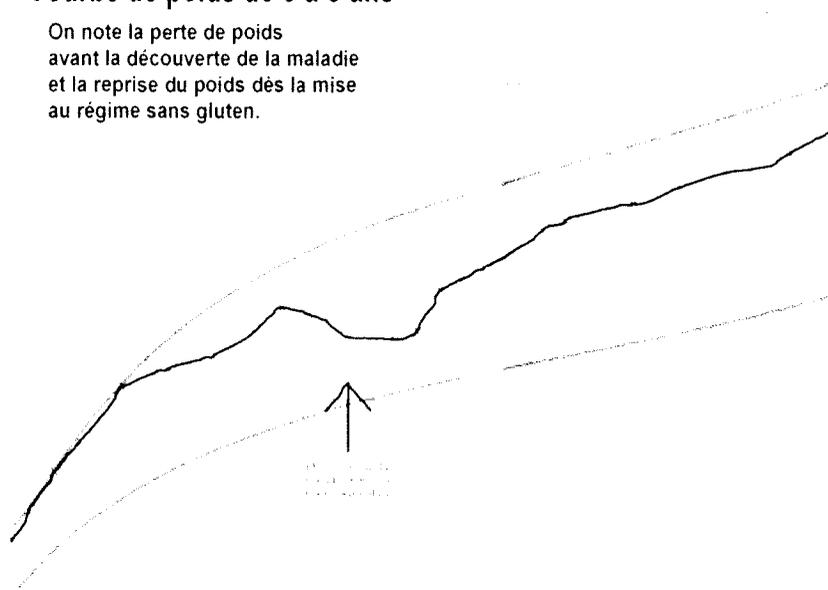


Noter l'aspect crénelé de la dent et les sillons longitudinaux creusant l'émail

Annexe III : Cassure de la courbe de croissance d'un enfant cœliaque.

Courbe de poids de 0 à 3 ans

On note la perte de poids avant la découverte de la maladie et la reprise du poids dès la mise au régime sans gluten.



Annexe IV : Suivi de la maladie cœliaque.

AFDIAG :	1^{er} diagnostic de la MC	Consultation diététique spécialisée : instauration du RSG
- soutien		
- information		
- éducation alimentaire		

Bilan clinique et biologique
Ostéodensitométrie
(malabsorption, complications)

Dépistage de MC
chez les apparentés
au 1^{er} degré
(sérologie)

1^{re} visite de suivi

(2 à 3 mois après l'introduction de RSG) :

- discussion de RSG + motivation
- consultation diététique
- recherche de signes des complications,
des maladies auto-immunes

2^e visite de suivi

(~ 12 mois après l'introduction de RSG) :

- bilan complet : endoscopie + biopsies (ana-path)
+ sérologie + bilan biologique
(ostéodensitométrie si anormale au bilan initial)
- recherche de signes des maladies auto-immunes
- motivation pour poursuivre le RSG

Va bien

- absence de symptômes cliniques
- absence d'atrophie
- anticorps négatifs
- absence de carences

Va mal

- symptômes cliniques
- présence d'atrophie
- anticorps positifs
- carences

Contrôle clinique et sérologique annuel
ensuite, tous les 5 ans

Recherche d'autres causes
(tableau 3)

**Annexe V : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten
(CEGARRA,2006)**

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis Lait fermenté nature	Laits parfumés
Dérivés du lait	Yaourts, suisses, fromages blancs naturels et aromatisés Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés	Yaourts aux fruits Fromages à tartiner et fromage fondus Desserts frais lactés Desserts lactés à base de céréales
Viandes	Fraîche Surgelée au naturel Conserve au naturel	Cuisinée (du traiteur, surgelée, en conserve) Viande panée
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés Poissons surgelés au naturel Poissons en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques	Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)
Oeufs	Tous autorisés	
Matières grasses	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées
Féculents, farineux et céréales	Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide Fécule de pomme de terre Riz et ses dérivés Légumes secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs Soja et farine de soja Châtaignes et leurs farines (pures) Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grams Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison Millet et dérivés : semoule Manioc et dérivés : tapioca, crème de tapioca Sorgho Igname Patate douce Topinambour Extrait de malt Amidon issu d'une céréale autorisée	Pommes de terre cuisinées du commerce en boîte ou surgelées Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserves), chips, purée en flocons Blé et ses dérivés : farine, semoule, couscous, pâtes alimentaires, tous les produits de boulangerie, pain de mie, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés Seigle et dérivés Céréales soufflées Triticale Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée

Igname : plante tropicale de la famille des dioscoracées, dont on mange le rhizome.

Manioc : arbrisseau tropical dont la racine sert à faire le tapioca (fécule extraite de la farine de manioc).

Millet : plante de la famille des graminées.

Sarrasin : céréale de la famille des polygonacées

Sorgho : graminée alimentaire et fourragère des régions chaudes.

Suif : graisse de certains ruminants.

Topinambour : plante à tubercules alimentaires, de la famille des composées.

Triticale : hybride de seigle et de blé.

Annexe V : (suite)

Aliments	Autorisés	Interdits
Légumes	Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés Potage et soupe en sachet ou en boîte
Fruits frais, fruits oléagineux	Tous autorisés frais, en conserve, confits Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel Olives	Figues sèches en vrac
Produits sucrés	Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre Pâtes de fruits Cacao pur	Sucre glace Dragées Nougats Chewing-gum Autres chocolats et friandises
Desserts	Sorbets de fruits	Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte Dessert glacé Préparations industrielle en poudre pour dessert lacté (crème, flan)
Boissons	Eau du robinet Eaux minérales et de source Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola	Poudre pour boissons
Divers	Fines herbes Épices pures sans mélange Cornichons, Levure du boulanger Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé	Condiments et sauces Moutarde Levure chimique Épices en poudre
Produits infantiles	Aliments lactés diététiques 1 ^{er} et 2 ^e âge Farine et aliments en petits pots portant la mention : sans gluten	

Annexe VI : Protocole opératoire de la technique ELISA (QUANTA Lite[®] R h-tTG IgA ELISA 704605)

1. Préparation du test

1.1. Ramener le coffret à température ambiante

Avant utilisation, laisser le coffret à température ambiante 20-24°C. Pendant environ 60 minutes

1.2. Composants

Les réactifs du coffret doivent être homogénéisés avant utilisation.

1.3. Préparation du tampon lavage

Ajouter les 25mL de tampon concentré à 975mL d'eau distillée (dilution au 1/40) et mélanger.

Note : Le tampon dilué peut être stocké à 2-8°C pendant 1 semaine. Il est recommandé de ne diluer que la quantité nécessaire pour la manipulation. Si le tampon montre des signes de contamination microbienne ou devient trouble, jetez-le et reprenez une solution.

1.4. Dilution des échantillons

Diluer 10 μ L de chaque échantillon avec 1000 μ L de diluant (dilution: 1:101) et mélanger.

Note : Les dilutions des échantillons **doivent** être utilisées dans les 8 heures suivant leur préparation.

1.5. Manipulation des barrettes

Sortir le nombre nécessaire de puits et les enfilet sur le cadre. A partir de la position A1, remplir les colonnes de gauche à droite. Lors de la manipulation du cadre, le maintenir dans le sens de la longueur afin d'empêcher les barrettes de sortir de leur logement.

Note : Les puits non utilisés doivent être replacés dans leurs étuis contenant un dessiccateur afin de minimiser l'exposition à l'humidité. Faire attention à ne pas perforer ou déchirer l'étui,.

AVERTISSEMENT : L'exposition des puits à l'humidité ou la contamination des puits par des particules de matière entraîne une dégradation de l'antigène, ce qui peut conduire à une mauvaise précision et à des résultats pouvant être erronés.

2. Exécution du test

Suivre la même séquence de dépôt tout au long de l'essai.

2.1. Dépôt de l'échantillon

Déposer 100 μ L de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilué (1:101) dans les puits appropriés suivant le plan de plaque.

Note : Les échantillons doivent être déposés sur la plaque aussi rapidement que possible afin de minimiser les écarts, le décompte du temps doit commencer après l'addition du **dernier** échantillon. Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.

2.2. Lavage de la plaque

La procédure de lavage est très importante et requiert une attention spéciale. Une plaque mal lavée peut donner des résultats incorrects avec une précision faible et un bruit de fond important.

Après incubation, laver trois fois les puits avec 200 à 300 μ L de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique ou manuellement comme indiqué ci-dessous. Après le lavage final, renverser la plaque et sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.

Les plaques peuvent être lavées manuellement de la façon suivante :

- a. Vider le contenu de la plaque au dessus d'un évier.
- b. Sécher les puits en tapant la plaque sur du papier absorbant.
- c. Remplir chaque puits de 200-300 μ L de tampon de lavage à l'aide d'une pipette multicanaux.
- d. Agiter délicatement la plaque sur une surface plane.
- e. Répéter a-d deux fois.
- f. Répéter a et b.

2.3. Conjugué

Déposer 100 μ L de conjugué par puits. Essuyer le rebord des puits pour éliminer les éclaboussures.

Note : Afin d'éviter les contaminations, ne jamais remettre l'excès de conjugué dans le flacon d'origine. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes.

2.4. Lavage de la plaque : Répétez l'étape 2

2.5. TMB Chromogène

Déposer 100 μ L de TMB par puits. Essuyer le rebord des puits pour éliminer les éclaboussures. **Note :** Afin d'éviter les contaminations, ne jamais remettre l'excès de TMB dans le flacon d'origine. Incuber 30 minutes à température ambiante à l'obscurité.

2.6. Arrêt de la réaction

Ajouter 100µL de solution d'arrêt dans chaque puits dans le même ordre que pour le dépôt du substrat. Ceci induit un changement de couleur du bleu au jaune.

2.7. Lecture

La densité optique (DO) de chaque puits doit être lue à 450nm à l'aide d'un lecteur de plaque dans les 30 minutes suivant l'arrêt de la réaction.

3. Interprétation des résultats

Cette gamme normale n'est fournie qu'à titre indicatif. Les tests ELISA sont très sensibles et sont capables de détecter de faibles différences entre les échantillons. Il est recommandé à chaque laboratoire de déterminer ses propres normes par rapport à la population locale.

Negaif	<4u/ml
Faible positif	4-10u/ml
positif	>10u/ml

Annexe VII : Protocole opératoire de la technique IFI (NOVA Lite® Monkey Oesophagus IFA Kit/Slides November 2013)

1. Echantillons

Utiliser les échantillons sérums. Laisser le sang coaguler à température ambiante, puis séparer le sérum du caillot dès que possible afin d'éviter l'hémolyse. Les sérums peuvent être conservés à 2-8°C pendant 7 jours avant les tests ou aliquotés et congelés à -20°C minimum pour une conservation plus longue. Les congélations et décongélations successives peuvent donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs. Eviter d'utiliser des sérums lipidiques, hémolysés ou contaminés par des bactéries qui induiraient des titres faibles ou des aspects de marquage non clairs.

2. Résumé de la procédure

1. Diluer le PBS II (tampon phosphate) en eau distillée ou désionisée.
2. Diluer le sérum des patients au 1/10 en PBS II.
3. Ramener les lames à température ambiante (18-28°C).
4. Déposer 50µL des contrôles positifs et négatifs et des sérums de patients correctement dilués dans les puits appropriés.
5. Incuber dans une chambre humide pendant 30 minutes.
6. Laver pendant 5 à 10 minutes en PBS II.
7. Sécher le pourtour des puits et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué.
8. Incuber comme en 5.
9. Laver comme en 6.
10. Monter les lames.
11. Observation sous microscope à fluorescence

Chenini Amina

Adresse mail :
minapharma23@hotmail.fr

Kefayfi Khedidja

Adresse mail :
Khadidja_135@hotmail.com

Résumé

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune inflammatoire chronique induite par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés.

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective qui a porté sur 407 patients séropositifs parmi 1546 patients suspects être malade, recrutés à titre interne ou externe durant la période allant du 01 Janvier 2010 au 30 Mars 2012 après avoir rassemblé et exploiter les données personnelles, cliniques, para-cliniques notamment les données sérologiques.

Le taux de positivité des tests sérologiques réalisés par la technique ELISA pour les AGA et les ATG et la technique IFI pour les AEM, est de 26.3 % avec un sexe-ratio F/M 1.56 .L'âge moyen est de 30 ans pour les adultes et de 6 ans pour les enfants. La symptomatologie digestive est représentée principalement par la diarrhée tandis que l'extra-digestive était représentée essentiellement par un RSP et une anémie. Le DID représentait la principale association morbide à la maladie.

Concernant la sérologie, les résultats obtenus montrent le rôle clé des ATG dans le diagnostic. Des cas de résistance au RSG ont été signalés.

L'étude que nous avons menée est une étude qui nous a permis d'établir un profil épidémiologique, clinique et immunologique de nos patients cœliaque grâce aux tests sérologiques.

Mots clés :

Maladie cœliaque, Maladie auto immune, Antigliadine, Antitransglutaminase, Anti endomysium.

Abstract

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

The study we conducted is a retrospective study. It is focused on 407 séropositive patients among 1546 patients suspected presenting the disease, recruited internally or externally during the period from January 2010 to Marsh 2012 after collecting and exploiting personal, clinical, para-clinical and serological data.

The positivity rate of serological tests dosed by ELISA for AGA and ATG and IFI for AEM was 26.3 %, with a sex ratio W/M 1.56. The average age was 30 years for adults and 6 years for children. Digestive symptoms are mainly represented by diarrhea while extra digestive was represented mainly by failure to thrive and anemia. Type 1 Diabetes was the main morbid disease association.

About serology, the results showed the key role of ATG in diagnosis. Cases of resistance for DFG have been reported.

The study we conducted is a study that allowed us to establish an epidemiological, clinical and immunological profile through serological tests for our patients suffering from celiac disease.

Key words: Celiac disease, Auto-immune disease, Anti-gliadin , Antitransglutaminase, Anti-endomysium