

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département Agro-alimentaire

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention de diplôme de master en

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science Alimentaires

Spécialité : Nutrition et Pathologie

Titre de mémoire

La maladie cœliaque et les pathologies associées

Présenté par :

Taouarirt Rania

Benhennour Nadjat

Devant le jury :

Dr AIT CHAOUCH Feriel	MCB	U. Blida 1	Président de jury
Mr LOUNI Sofiane	MAA	U. Blida 1	Examineur
Mm ^e REBZANI Feriel	MAA	U. Blida 1	Promotrice

Année universitaire 2019-2020

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu le miséricordieux, de m'avoir donné le courage et la volonté nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions vivement, notre encadreur Madame REBZANI FERIEL, pour avoir accepté de nous encadrer et d'assurer la direction de ce travail, et pour nous avoir apporté la rigueur scientifique nécessaire à son bon déroulement, qu'il soit rassuré de ma profonde gratitude.

Nous tenons à remercier Dr AIT CHAOUCH FERIEL pour avoir acceptée de présider notre jury.

Nous remercier également Mr LOUNI SOFIANE d'avoir accepté pour examiner ce travail.

Nous tenons à remercier l'ensemble des enseignants de l'université Saad Dahlab Blida « 1 » qui ont contribué à notre formation chacun son nom.

Le plus grand merci à nos parents, sœurs et frères, la famille, les amis.

DEDICACE



Je dédie cette mémoire à :

- ***Mon très cher papa: Kaci***
- ***Ma très chère maman: Yamina***

Je vous remercie pour votre amour, votre soutien constant, votre disponibilité et votre patience. Vous m'avez encouragé à persévérer et à lutter pour réussir. Merci de m'avoir permis de suivre ces études et de m'avoir offert une belle éducation.

- ***Mes frères: Bader Eddine et Mohamed***

Merci Pour vos encouragements et votre soutien sans faille. Tout au long de mon parcours Universitaire.

- ***Mes Amis et collègues***
- ***Mon binôme : Benhennour Nadjat***

Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir honoré de votre amitié.

Ainsi qu'à tous ceux et celles qui m'ont aidés et soutenus de près ou de loin pour la réalisation de ce mémoire.

Rania

DEDICACE



Je dédie cette mémoire à :

- ***Mon très cher papa: Mohamed***
- ***Ma très chère maman: Zahia***

Qui a travaillé pour mon succès, à travers ces amours, leurs soutiens et tous les sacrifices consentis et leurs précieux conseils, ainsi que pour tous leurs aides.

• ***Mes chères sœurs : Yousra, Yasmine, Iman et son mari Mohamed et la petite princesse Nihal***

- ***Mon frère : Yacine et sa femme Aicha***

Qui m'ont toujours encouragé et maintenu ma confiance malgré mes doutes, que dieu les a protégée.

• ***Mes meilleurs amis : Romaisa, Lamia, Salma, Amina***

- ***Mon binôme : Taourirt Rania***

À tous ceux qui sont chers pour moi

Nadjat

La maladie cœliaque et les pathologies associées

RESUME

Ce travail a montré que la maladie cœliaque est un véritable problème de santé publique avec une prévalence en constante augmentation. Cependant, elle est de mieux en mieux connue et davantage dépistée.

C'est une maladie fréquente, touchant environ 1 % de la population mondiale. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'argument comportant des tests sérologiques, de l'histologie, étude génétique et sur la réponse à un régime sans gluten.

Objectif principal visé à travers ce travail est de mieux comprendre la relation entre la maladie cœliaque et les pathologies associées, ainsi que la nature des mécanismes impliqués.

Compte tenu des résultats de notre recherche, on distingue que :

- Les manifestations cliniques de la maladie sont diverses allant d'un tableau typique d'entéropathie avec diarrhée chronique et dénutrition, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, voire silencieuses.
- Les complications de la maladie sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique), et hépatiques (cytolyse, cirrhose).
- La maladie est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes (diabète type I, thyroïdites) et surtout de cancer.
- Sur le plan digestif, les principales complications sont la colite microscopique et la sprue réfractaire, marquée par une résistance au régime sans gluten. Celle-ci peut s'accompagner d'une hyperlymphocytose intraépithéliale (sprue réfractaire de type II), véritable lymphome cryptique dont le risque évolutif est le lymphome T invasif, qui complique une maladie cœliaque sur 1000.

Mots clés : Maladie cœliaque, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, le traitement, les pathologies associées.

Celiac disease and associated pathologies

ABSTRACT

This work has shown that celiac disease is a real public health problem with a steadily increasing prevalence. However, it is becoming better known and better detected.

It is a common disease, affecting about 1% of the world's population. The diagnosis is based on a body of evidence comprising serological tests, histology, genetic study and the response to a gluten-free diet.

Main objective of our research is to better understand the relationship between celiac disease and associated pathologies, as well as the nature of the mechanisms involved.

Taking into account the results of this work, we distinguish that:

- The clinical manifestations of the disease are diverse, ranging from a typical enteropathy picture with chronic diarrhea and undernutrition, but it is increasingly recognized with atypical and crude, even silent symptoms.
- The complications of the disease are numerous and diverse, nutritional, hematological (anemia), bone (fracture osteoporosis), gynecological (fertility disorders), cardiovascular (coronary artery disease and venous thrombosis), neurological (peripheral neuropathy), and hepatic (cytolysis, cirrhosis).
- The disease is associated with an over-risk of autoimmune diseases (type I diabetes, thyroiditis) and especially cancer.
- On the digestive plan, major complications are microscopic colitis and refractory sprue, marked by resistance to gluten free diet. This can be accompanied by a monoclonal intraepithelial lymphocytosis (refractory type II sprue), whose real cryptic evolutionary lymphoma risk is invasive T lymphoma, which complicates a celiac disease in 1000.

Keywords: celiac disease, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, Treatment, the associated pathologies.

مرض عدم تحمل الغلوتين والأمراض المرتبطة به

ملخص

قد أظهر هذا العمل أن مرض عدم تحمل الغلوتين يمثل مشكلة صحية عامة حقيقية مع انتشاره المتزايد باستمرار. فقد أصبح معروفاً بشكل أفضل وأكثر اكتشافاً.

وهو مرض شائع يصيب حوالي 1٪ من سكان العالم. يعتمد التشخيص على مجموعة من الأدلة تشمل الاختبارات المصلية والأنسجة والدراسة الجينية والاستجابة لنظام غذائي خال من الغلوتين.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو فهم العلاقة بين مرض عدم تحمل الغلوتين والأمراض المرتبطة به على نحو أفضل، وكذلك طبيعة الآليات المعنية.

ومع مراعاة نتائج هذا العمل، يمكن ملاحظة ما يلي:

- المظاهر السريرية للمرض متنوعة ، تتراوح من صورة اعتلال معوي نموذجية مع إسهال ونقص تغذية مزمنين ، ولكن يتم التعرف عليها بشكل متزايد مع أعراض غير نمطية وخشنة ، وحتى صامتة.

- مضاعفات المرض عديدة ومتنوعة ، غذائية ، أمراض الدم (فقر الدم) ، العظام (هشاشة العظام الكسر) ، أمراض النساء (اضطرابات الخصوبة) ، القلب والأوعية الدموية (مرض الشريان التاجي والخثار الوريدي) ، العصبية (الاعتلال العصبي المحيطي) ، والكبد (التحلل الخلوي) ، التليف الكبد.

- يرتبط المرض بزيادة خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية (النوع الأول من داء السكري والتهاب الغدة الدرقية) وخاصة السرطان.

- على مستوى الجهاز الهضمي ، فإن المضاعفات الرئيسية هي التهاب القولون المجهري والعرق الحر ، والتي تتميز بمقاومة النظام الغذائي الخالي من الغلوتين. قد يكون هذا مصحوباً بفرط كثرة خلايا الدم داخل الظهارة (نوع حراري من النوع الثاني) ، وهو ورم ليمفاوي خفي حقيقي يكون خطره التدريجي هو سرطان الغدد الليمفاوية التوسعية ، بنسبة واحد في الالف .

كلمات مفتاحية: مرض عدم تحمل الغلوتين ، علم الأوبئة، الفيزيولوجيا المرضية ، التشخيص، العلاج، الأمراض المرتبطة به

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

Résumé

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION 01

PARTI I : APERÇU SUR LA MALADIE CŒLIAQUE 02

I.1. Historique 02

I.2. Définition 02

I.3. Formes de la maladie cœliaque 04

I.4. Le gluten 04

I.5. Physiopathologie 05

I.5.1. Facture génétique 05

I.5.2. Facture environnementaux 05

I.5.3. Facture immunologique 06

I.6. Signes cliniques 07

I.7. Diagnostique 08

I.7.1. Tests sérologiques 09

I.7.1.1 Les anticorps anti-gliadine (AGA) 09

I.7.1.2 Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA) 09

I.7.1.3 Les auto-anticorps antitransglutaminase tissulaire (antiTG) 09

I.7.2. Tests histologiques 10

I.8. Epidémiologie 11

I.9. Le traitement sans gluten	13
I.9. 1. Définition	13
I.9. 2. Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten	14
I.10. Prise en charge des malades cœliaques	16
I.10.1. Consultation diététique	16
I.10.2. Education sur la maladie cœliaque	16
I.10.3. Adhérence à vie au régime sans gluten	17
I.10.4. Identification et traitement des carences nutritionnelles	17
I.10.5. Groupes de soutien	17
I.10.6. Suivi continu à long terme	17
I.10.7. Prise en charge du malade cœliaque dans les écoles	18
 PARTIE II : LA PROBLEMATIQUE	 20
 PARTIE III: DISCUSSION DES RESULTATS ANTERIEURS	 22
III.1. Complications directes ou reliées	23
III.1.1. Complications nutritionnelles	23
III.1.1.1. La dénutrition	23
III.1.1.2. Le retard de croissance et la petite taille	24
III.1.1.3. Carences vitaminique et minérale	24
III.1.2. Complications hématologiques	25
III.1.2.1. L'anémie et autres manifestations hématologiques	25
III.1.3. Complications osseuses	26
III.1.3.1. L'ostéoporose	26
III.2. Complications indirectes et maladies associées	27
III.2.1. Les troubles de la fécondité	27
III.2.2. Accidents cardiovasculaires	28
III.2.3. Les neuropathies	28

III.2.4. Maladies auto-immunes	29
III.2.5. Colite microscopique	30
III.2.6. Hépatopathies	30
III.3.Cancers et lymphomes	31
III.3.1 Cancers digestifs	31
III.3.2. Lymphomes	31
III.3.2.1. Sprue réfractaire	32
III.3.2.2. Le lymphome T intestinal (EATL)	32

CONCLUSION	35
-------------------	-----------

REFIRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac: Anticorps

AGA: Anticorps Anti-Gliadine

CBP : Cirrhose Biliaire Primitive

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

DMO : Densité Minérale Osseuse

EATL : Enteropathy-Associated T Cell Lymphoma

EMA: Anticorps Anti-endomysium

ESPGHAN : Société Européenne de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques

HLA : Human Leucocyte Antigen

IFI : Immuno-Fluorescence-Indirecte

IgA: Immunoglobuline A

IgG: Immunoglobuline G

IRM : Imageries par Résonance Magnétique

LEI: Lymphocyte Intra-épithélial

MC : Maladie Cœliaque

NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology et Nutrition

RSG : Régime Sans Gluten

TG : Transglutaminase

TG2 : Transglutaminase 2

TGt : Transglutaminase tissulaire

tTG : Transglutaminase tissulaire

UHT : Ultra Haute Température

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les symptômes de la maladie cœliaque	07
Tableau II : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten	15
Tableau III : Principales complications de la maladie cœliaque	23
Tableau IV : Principaux nutriments dont l'absorption est compromise au cours de la maladie cœliaque	25

Liste des figures

Figure 1 : Villosités du petit intestin	03
Figure 2 : Composition des protéines du blé	05
Figure 3 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque	07
Figure 4 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque	08
Figure 5 : les différentes classifications histologiques de l'atrophie villositaire	10
Figure 6 : Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays	12
Figure 7 : Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque à Tébessa de 2000 à 2014	13

INTRODUCTION

Introduction

La maladie cœliaque est un modèle pathologique unique, dysimmunitaire et inflammatoire, intégrant une rupture de tolérance antigénique, une auto-immunité, une auto-inflammation, qui touche entre 0,2 et 2,0 % de la population mondiale (BRUNEAU et *al.*, 2018 ; FRITZ et *al.*, 2017).

Il s'agit d'un trouble complexe caractérisé par une réaction médiée au gluten chez des patients génétiquement prédisposés. Les patients cœliaques réagissent aux protéines alimentaires, nommées prolamines, qui sont riches en résidus de proline et de glutamine, y compris gliadines et glutenines de blé, sècalines de seigle et hordeines d'orge (LEBWOHL et *al.*, 2018).

L'incidence de cette pathologie a été multipliée par 5 au cours des 25 dernières années, probablement lié à une meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques de dépistage (CATASSI et *al.*, 2014). Un changement dans la qualité et la quantité de blé ingéré, l'alimentation des nourrissons, les infections digestives pourraient également expliquer cette augmentation (LIONETTI et *al.*, 2015).

Cette affection n'est pas présente dans les populations dont la culture alimentaire est basée sur d'autres céréales que le blé comme en Asie. D'après de récentes études cette maladie est en augmentation depuis ces 20 dernières années et actuellement on estime que, en Europe une personne sur 100, suivant les régions est atteinte (DE GIORGIO et *al.*, 2016).

Dans l'étude de VOLTA et *al.* (2014) portant sur l'évolution du profil clinique de la maladie cœliaque durant les 15 dernières années, 34 % des patients symptomatiques présentent des formes gastro-intestinales avec en majorité des diarrhées (à noter que 13% des patients présentant des troubles gastro-intestinaux présentaient une constipation). Les formes symptomatiques extra-intestinales sont majoritaires et représentent 66% des cas.

Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses. Cependant, la frontière entre complications proprement dites et maladies associées n'est pas clairement définie et il est souvent difficile devant une pathologie donnée, par exemple : une neuropathie, d'en reconnaître le mécanisme. (COSNES et NION-LARMURIER, 2013).

Dans ce contexte, notre étude théorique vise à mettre en avant les liens entre les troubles compliqués induits par la maladie cœliaque et les autres pathologies.

Notre mémoire s'articule sur trois parties :

- La première partie s'appuie sur les notions générales de la maladie cœliaque, la physiopathologie, les aspects cliniques, le diagnostic, l'épidémiologie, et le traitement actuel.
- La deuxième partie fera la lumière sur la problématique
- La dernière partie servira à exposer les résultats sur la relation entre la maladie et les pathologies associés suivie par une conclusion générale

PARTIE I

Aperçu sur la Maladie Cœliaque

I. Aperçu sur la Maladie Cœliaque

I.1. Historique

La maladie cœliaque est la conséquence de l'un des premiers changements environnementaux associés à la civilisation humaine, le développement, il y a 10.000 ans, de l'agriculture dans le croissant fertile et l'introduction des céréales dans l'alimentation humaine. Le rôle de l'alimentation est déjà évoqué par Aratee de Cappadoce, qui décrit à Rome vers la fin du 1er siècle après Jésus-Christ, les manifestations les plus typiques de la maladie, diarrhée chronique, distension abdominale, et reconnaît l'origine intestinale (cœliaque) de la maladie en lui donnant son nom. Ce nom est conservé par SAMUEL GEE, un pédiatre anglais qui décrit de nouveau la maladie en 1880. C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales est reconnu par William Dicke (VAN DE KAMER *et al.*, 1953).

En 1969, lors de la 1ère conférence internationale sur la maladie cœliaque, Booth et Dowling ont donné une définition sur laquelle tous les participants se sont mis d'accord : « la maladie cœliaque est un syndrome de malabsorption avec une biopsie du grêle anormale, réversibles sous régime sans gluten » (FERGUSON ,1995).

Durant la même période, la société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition (ESPGAN) a proposé des critères stricts de la maladie donnés par MEUWLISSE en 1970 (FERGUSON ,1995) :

1. Syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse sous régime normal.
2. Guérison clinique avec réparation des lésions histologiques sous régime.
3. Rechute clinique et /ou histologique après réintroduction du gluten.

En 1991, Trier définit la maladie cœliaque comme « une maladie chronique dans laquelle il y a une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse du grêle, avec altération de l'absorption des nutriments par le grêle atteint. Cette lésion s'améliore après exclusion des prolamines de blé, orge, seigle et avoine » (CORAZZA *et al.*, 1995).

Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements (FREEMAN, 2013).

I.2. Définition

L'intolérance au gluten est connue le plus communément sous le nom de maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une entéropathie intestinale de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une pathologie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés (WEBER, 2012).

La maladie cœliaque est induite par les prolamines des quatre céréales classiquement toxiques pour la muqueuse intestinale du cœliaque, qui sont les gliadines de blé, les sécalines de seigle, les hordénines d'orge, et à faible degré, les avénines d'avoine. Elle est caractérisée par une atrophie des villosités sévère prédominant au niveau de l'intestin grêle proximal (MATUCHANSKY *et al.*, 2004).

La maladie cœliaque ou intolérance au gluten est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (haplotypes DR3-DQ2 ou DR4-DQ8). L'atteinte auto-immune sur la surface absorbante de l'intestin entraîne une inflammation intestinale chronique avec une atrophie villositaire responsable d'une malabsorption. La MC fait partie des intolérances alimentaires les plus courantes dans le monde. Elle concerne 1 à 3 % de la population des pays développés et, comme la plupart des maladies auto-immunes (diabète de type 1, thyroïdite auto-immune) (MALAMUT et CELLIER, 2015).

La maladie est déclenchée par la présence de peptides de gluten, partiellement digérés, dans le tractus gastro-intestinal. Certains d'entre eux sont très réactifs aux cellules T cœliaques, provoquant une inflammation au niveau de l'intestin grêle (SOLER *et al.*, 2016).

On peut voir cette atrophie sur l'image A de **la figure 1**, comparativement à des villosités revenues à la normale après une diète sans gluten, sur l'image B.

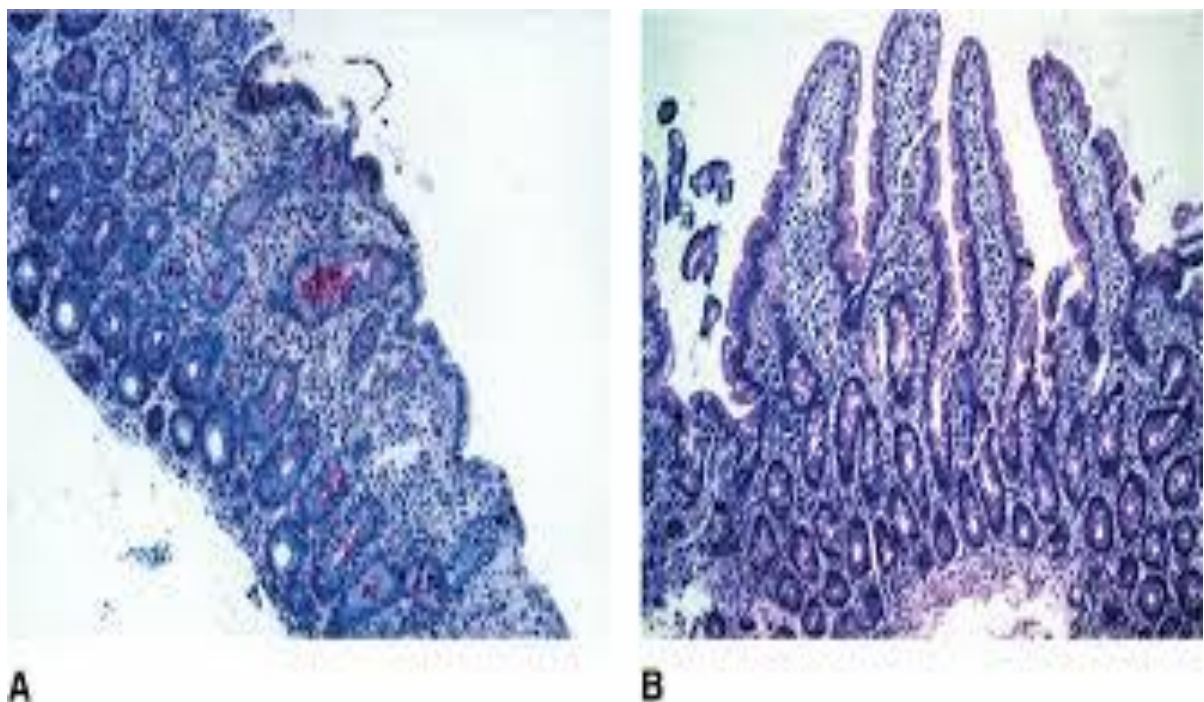


Figure 1 : Villosités du petit intestin (MEARIN 2007).

La conséquence directe de cette atrophie est la réduction de la surface d'absorption de l'intestin grêle, donc une diminution de l'absorption des aliments, et nutriment. C'est pourquoi malgré une saine alimentation, les personnes souffrent généralement d'une forme de malnutrition (CICLITIRA et MOODIE 2003, FASANO et CATASSI 2012).

I.3. Formes de la maladie cœliaque

Cinq phénotypes de la maladie sont identifiés (ROSTOM *et al.*, 2006 ; SCHMITZ et GARNIER-LENGLINE, 2008) :

- **Classique:** patients présentant des signes et des symptômes de malabsorption ou de malnutrition.
- **Atypique:** patients présentant la maladie et les désordres énumérés, ou avec courte stature, infertilité, d'avortement ou des bébés de bas poids de naissance.
- **Silencieuse:** patients sans symptômes ou maladies gastro-intestinales associées à la maladie cœliaque. Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable.
- **Latente:** patients qui sont asymptomatiques, les sérologies positives sont isolées et la muqueuse intestinale étant morphologiquement normale avec parfois seulement une augmentation de la proportion des lymphocytes intra-épithéliaux. Le malade est bien porteur des gènes HLA DQ2/DQ8.
- **Réfractaire:** malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcérateuse ou des lymphomes.

I. 4. Le gluten

Le terme gluten (du latin colle) désigne les complexes de protéines hydrosolubles du blé, du seigle et de l'orge, qui sont nocifs pour les patients atteints de MC. Cette masse protéique, élastique et visqueuse, est obtenue après extraction de l'amidon de la céréale (LUDVIGSSON *et al.*, 2013) .

Les protéines de gluten sont des protéines de stockage qui représentent 70 à 80 % des protéines du grain (SCHERF *et al.*, 2016).

Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticale : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten. (REAL *et al.*, 2012)

Sous le nom de gluten, on entend les protéines suivantes : gluténine, gliadine, hordénine et sécaline. On peut les retrouver dans le blé, le seigle, l'orge, ainsi que dans un hybride de seigle et de blé, le triticale (JASTHI B *et al.*, 2020).

Le gluten est composé de 2 fractions (**Figure 2**) que nous pouvons distinguer par leur caractère soluble ou non dans l'alcool. (DI SABATINO *et al.* 2012) :

- la fraction la plus toxique du gluten est représentée par les **prolamines**, solubles dans l'alcool (gliadines pour le blé). Beaucoup plus petites, elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain.
- l'autre fraction, moins toxique, les **gluténines**, solubles uniquement dans les solutés basiques (gluténines pour le blé). Ce sont des protéines agrégées, de haut poids moléculaire, qui apportent le caractère élastique à la pâte à pain.

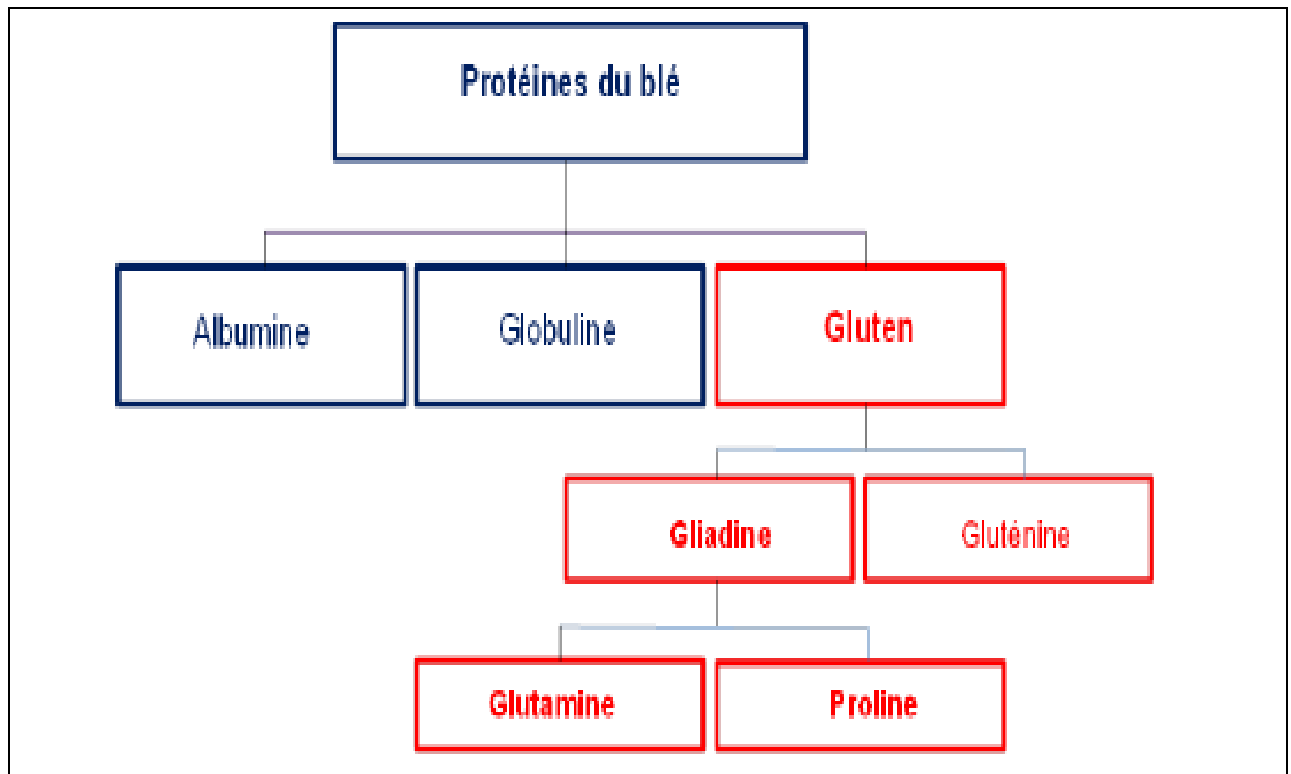


Figure 2 : Composition des protéines du blé (Di SABATINO *et al.*, 2012).

I.5. Physiopathologie

La physio pathogénie de la maladie cœliaque comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques (KAGNOFF, 2007 ; BRIANI *et al.*, 2008 ; TKOUB, 2008).

I.5.1. Facture génétique

Le gluten n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés (Green *et al.*, 2007). Le préalable est donc une prédisposition génétique, les gènes majeurs de prédisposition sont localisés dans le système HLA sur le chromosome 6. Plus de 90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas) (CELLIER, 2005), alors que cette molécule n'est présente que chez 20 à 30 % des sujets sains (MOODIE et CICLITIRA, 2001).

I.5.2. Facture environnementaux

D'autres facteurs exogènes ont été impliqués dans la pathogénie de la maladie, comme les infections intestinales virales (adénovirus, rotavirus, qui augmenteraient l'expression d'HLA DQ et la concentration de la transglutaminase tissulaire) ainsi que l'introduction trop précoce des farines alimentaires et la dose de gluten ingérée (CELLIER, 2005 ; MOUTERDE *et al.*, 2008).

I.5.3. Facture immunologique

Les protéines responsables d'intolérance au gluten sont les prolamines. Ces dernières (gliadine du blé, sécaline du seigle et hordéine de l'orge, collectivement désignées sous le nom du gluten) ont été identifiées comme le composant de ces céréales capable d'induire des dommages chez les cœliaques (MATUCHANSKY *et al.*, 2004).

Les séquences toxiques des prolamines (gliadine, sécaline et hordéine) ont plusieurs caractéristiques uniques qui contribuent à leurs propriétés immunogènes. Elles sont extrêmement riches en acides aminés proline et glutamine (MOUTERDE *et al.*, 2008).

Ces deux acides aminés sont à la base des deux étapes majeures dans la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque (LERNER, 2010):

- 1) ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain n'a pas une prolyl-endorpeptidase qui peut aisément couper les peptides du gluten riches en prolines.
- 2) les peptides du gluten riches en glutamine sont un substrat idéal pour la désamination par la transglutaminase tissulaire.

Après l'ingestion du gluten, il est dégradé en plusieurs segments. Les peptides de gluten résistants aux enzymes digestives traversent la barrière épithéliale et pénètrent au niveau du chorion suite à une augmentation de la perméabilité intestinale. La transglutaminase tissulaire, grâce à sa fonction de désamination (transformation de la glutamine en acide glutamique), crée des charges négatives au niveau des peptides de la gliadine favorisant leur ancrage dans les poches à peptides des molécules DQ2 et DQ8, qui contiennent des acides aminés chargés positivement (CERF-BENSUSSAN et JABRI, 2001 ; HUE *et al.*, 2004 ; BRIANI *et al.*, 2008 ; TKOUB, 2008).

Ces peptides désaminés sont présentés par les cellules présentatrices d'antigène, qui disposent de poches d'affinité DQ2 ou DQ8 (telles que les cellules dendritiques, les macrophages, ou les lymphocytes B), aux lymphocytes T du chorion (de type CD4) qui sont activés et induisent une réaction inflammatoire avec production d'interféron gamma et une réaction immunitaire de type humoral avec production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase tissulaire. Une hyperplasie des lymphocytes T intra-épithéliaux (de type CD8) est constante et semble liée à une sécrétion exagérée d'une cytokine (interleukine 15) par les cellules épithéliales qui est impliquée dans la genèse de l'atrophie villositaire (cytotoxicité directe des lymphocytes intra-épithéliaux sur les cellules épithéliales) et dans la survenue des complications lymphomateuses (lymphome invasif et sprue réfractaire) (figure 3) (CERF-BENSUSSAN et JABRI, 2001 ; HUE *et al.*, 2004 ; BRIANI *et al.*, 2008 ; TKOUB, 2008).

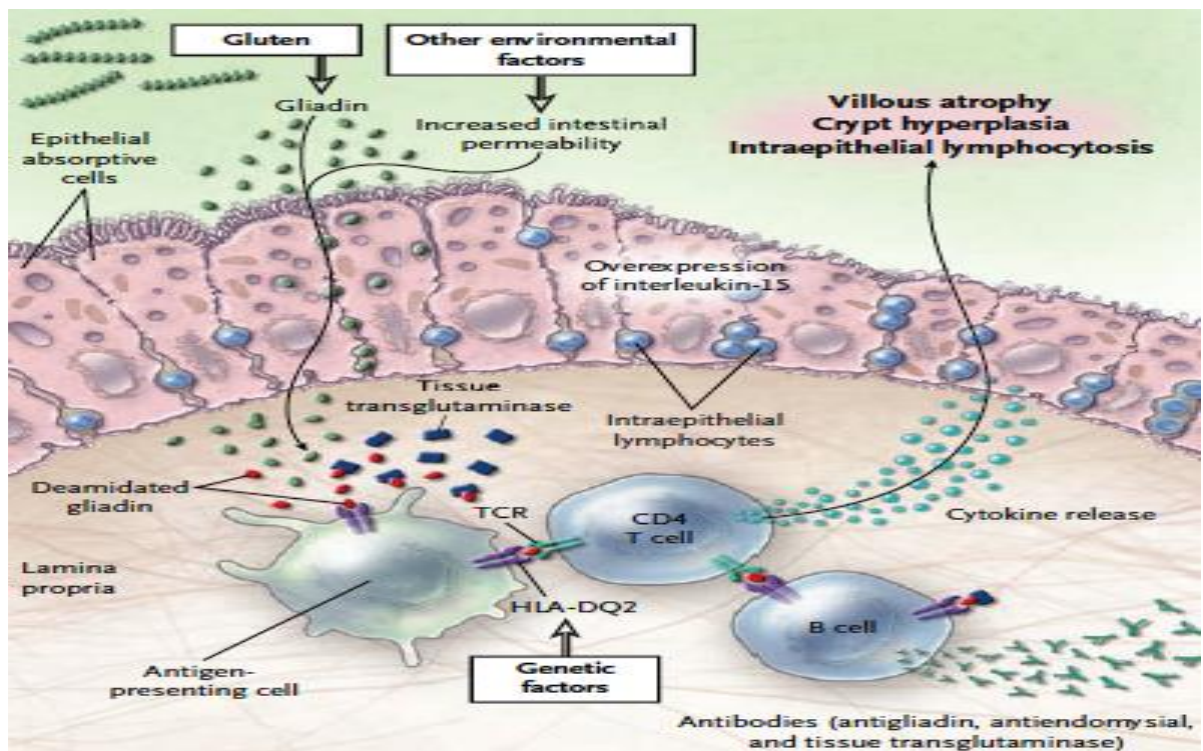


Figure 3 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque (TKOUB, 2008)

I.6. Signes cliniques

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge. (RAMPERTAB et al 2006). Le **Tableau I** montre tous les signes cliniques de la maladie.

Tableau 1 : Les symptômes de la maladie cœliaque. (JEAN, 2007)

Gastro-intestinaux	Malabsorption	Reproduction	Peau et articulations	Neurologie
<ul style="list-style-type: none"> - Ballonnements - Constipation - Diarrhées - Douleurs abdominales - Elévation du risque de cancer intestinal, du pharynx et de l'œsophage, et de lymphomes non hodgkiniens - Gaz - Nausées - Vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue et faiblesse - Anémie - Crampes musculaires - Douleurs articulaires et/ou osseuses - Arthrites - Ecchymoses fréquentes - Anomalies de l'émail dentaire - Perte de poids - Difficultés de 	<ul style="list-style-type: none"> - Puberté tardive / ménopause précoce - Infertilité - Fausses couches 	<ul style="list-style-type: none"> - Irritation - Dermatite herpétiforme - Arthrite 	<ul style="list-style-type: none"> - Problèmes de mémoire et de concentration - Maux de tête ou migraines - Neuropathie périphérique

	croissance			
--	------------	--	--	--

I.7. Diagnostique :

Pour le diagnostic de la maladie cœliaque, la Société Européenne pour la gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan de conduite à tenir pour le diagnostic présenté dans la **figure 4** (BRIANI et al., 2008).

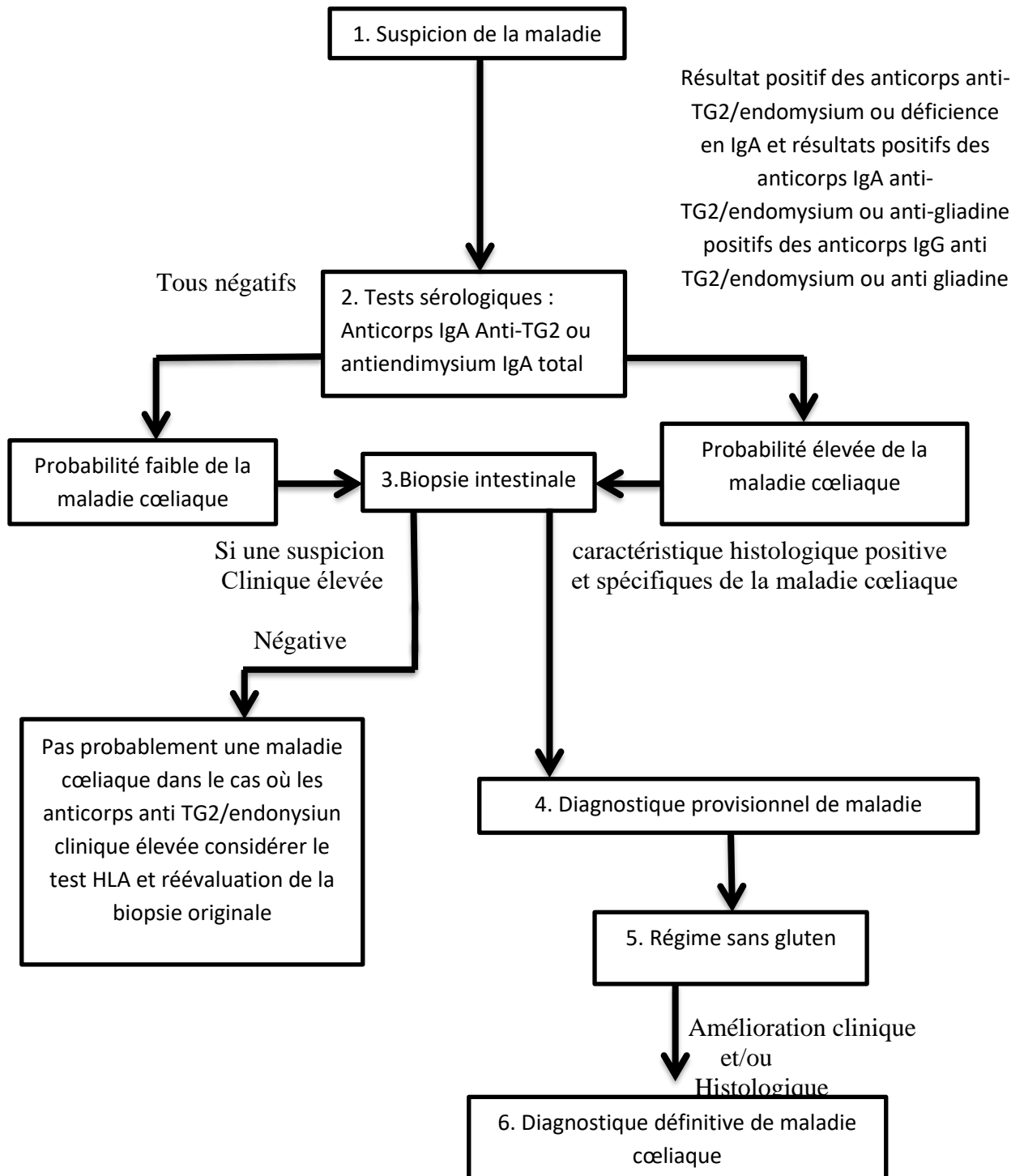


Figure 4 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (BRIANI et al., 2008).

I.7.1. Tests sérologiques

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques.

I.7.1.1 Les anticorps anti-gliadine (AGA)

Décrits en 1958, ils ont été largement utilisés pour le dépistage de la maladie cœliaque. Cependant, leur sensibilité et leur spécificité sont limitées. Elles dépendent, en particulier, des techniques utilisées et de l'âge des patients. Ainsi, pour les IgA anti-gliadine, la sensibilité est de 100 % chez les enfants de moins de 2 ans et seulement de 55 % dans une population adulte. (LENHARDT et *al.*, 2004).

Les IgA anti-gliadine sont plus spécifiques que les IgG anti-gliadine pour lesquelles 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). Les IgG anti-gliadine seront le seul marqueur positif en cas de déficit en IgA, déficit pour lequel on note une augmentation de la prévalence de la MC, mais leur spécificité est discutée (LENHARDT et *al.*, 2004).

I.7.1.2 Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA)

Ils ont été mis en évidence en 1983. La sensibilité de ces anticorps est très bonne : 88 à 100 % chez l'adulte, plus faible chez l'enfant dans certaines études (GREEN et *al.*, 2007).

La spécificité est très élevée (95 à 100 %) et la valeur prédictive positive pratiquement de 100 %. Ce test a longtemps été considéré comme standard de la sérologie mais sa réalisation est délicate, onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, il est maintenant admis de doser les IgA antitransglutaminase (IgA-anti-tTG) en test de dépistage de la MC. (GRODZINSKY et *al.*, 1994).

I.7.1.3 Les auto-anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG)

En 1997, l'équipe de (DIETERIC et *al.*, 1997) a montré que des anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG) sont présents dans la maladie cœliaque et que la transglutaminase (tTG) est l'auto-antigène principal reconnu par les EMA. Les techniques utilisées pour la recherche de ces auto-anticorps anti-tTG sont essentiellement l'Elisa. La sensibilité et la spécificité sont très bonnes (97–100 %), à condition que l'antigène utilisé soit la TG recombinante humaine (plutôt que la tTG extraite de foie de cobaye) (SARDY et *al.*, 1999). La corrélation entre ces anticorps et les EMA est également excellente (100 %). (HILL et *al.*, 2005).

Étant donné cette excellente corrélation et la praticabilité nettement supérieure de la méthode utilisée pour les anti-tTG par rapport à l'IFI, ces anticorps doivent être le test de dépistage de 1^{re} intention. Ce dépistage sérologique de la MC (confirmé par la biopsie) a révélé une prévalence inattendue de cette maladie (entre 1/100 et 1/220). (HILL et *al.*, 2005).

En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de rechercher les facteurs génétiques HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents. (HILL et *al.*, 2005).

I.7.2. Tests histologiques

La biopsie intestinale permet de poser en toute certitude le diagnostic de MC en mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques de la maladie. La biopsie intestinale doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten (VERKARRE et *al.*, 2013).

Il est recommandé de prélever au cours d'une endoscopie 4 prélèvements au niveau du 2ème duodénum. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou subtotale associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux > 40 % (VERKARRE et *al.*, 2013).

Il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies en revanche une augmentation des lymphocytes intra-épithéliales au-delà de 35 % renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque (LUDIGSSON et *al.*, 2014).

La classification de Marsh permet l'évaluation de la sévérité de la maladie (VERKARRE et *al.*, 2013) :

Stade 0 : muqueuse normale

Stade I : muqueuse normale avec augmentation isolée des lymphocytes intraépithéliaux

Stade II : augmentation isolée des lymphocytes intraépithéliaux + hyperplasie des cryptes

Stade IIIa : atrophie villositaire partielle

Stade IIIb: atrophie villositaire sub totale

Stade IIIc: atrophie villositaire totale

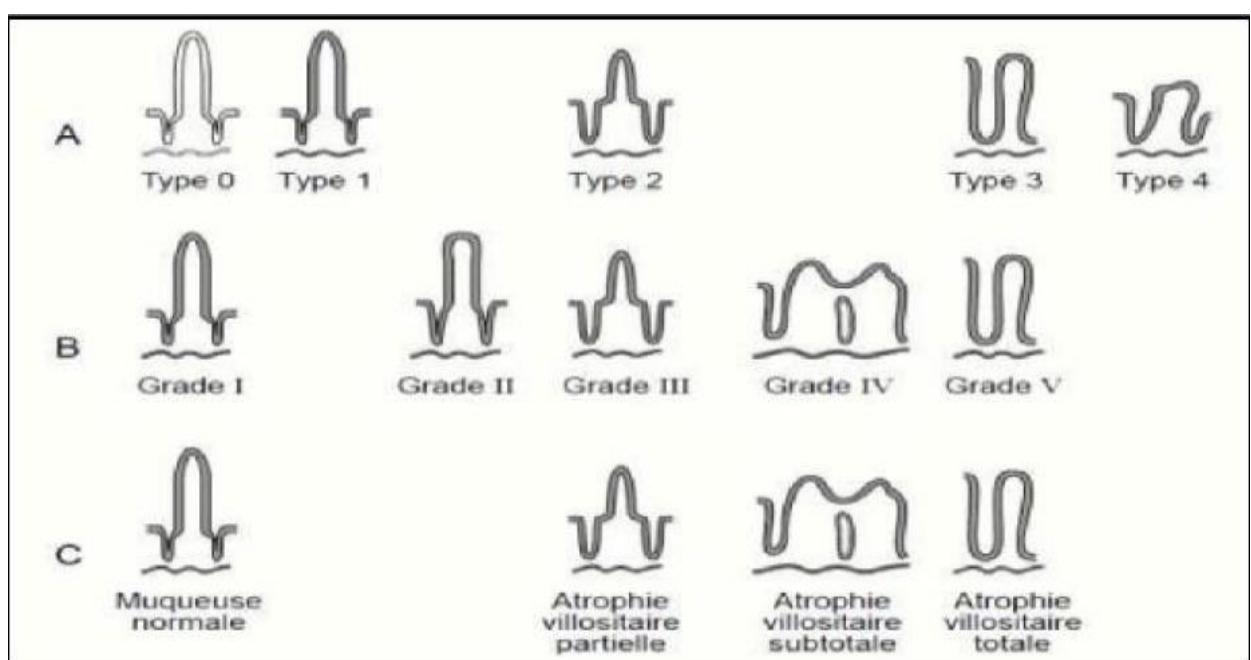


Figure 5 : les différentes classifications histologiques de l'atrophie villositaire (MIAUR et *al.*, 2003).

L'European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a publié en Janvier 2012 de nouveaux critères diagnostiques de la MC et a postulé que la biopsie duodénale serait facultative et qu'il est possible de retenir le diagnostic positif de la MC devant l'association des critères suivants:

- Signes cliniques typiques.
- Anticorps anti TG supérieur à dix fois la normale (Ac anti TG ≥ 10 N).
- Anticorps antiendomysium (+).
- Mise en évidence d'une prédisposition génétique : HLA DQ2 (+) ou HLA DQ 8 (+)

En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou en cas de discordance entre les différents Ac, il sera discuté de rechercher les HLA DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie duodénale si ces derniers sont présents (HUSBY, 2012).

En 2015, GIDREWICZ et *al.* (2015) ont remis en question les guidelines de l'ESPGHAN de 2012. Ils ont rapporté un groupe de 263 enfants symptomatiques avec des Ac anti TG ≥ 10 N, Ac anti endomysium positifs et une biopsie duodénale confirmant le diagnostic de MC dans 256 cas (97,3%). Ils ont aussi noté que 4 patients avaient des Ac anti TG ≥ 10 N, des Ac anti endomysium positifs, HLA DQ 2 et/ou DQ8 positifs et avaient une biopsie duodénale normale éliminant formellement la MC.

I.8. Epidémiologie

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la maladie cœliaque est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'homme dans beaucoup de zones du monde (CATASSI et FASANO, 2008 ; ROSTAMI et VILLANACCI, 2009).

Cependant, les études récentes ont rapporté une prévalence beaucoup plus élevée et on l'estime maintenant que la maladie cœliaque peut affecter 10‰ de la population, y compris les adultes et les enfants (MENDOZA et MC GOUGH, 2005 ; LERNER, 2010).

La prévalence de la maladie cœliaque varie d'un pays à l'autre en raison de facteurs génétiques et environnementaux (JADOUL, 2003). Elle a augmenté brusquement ces dernières années en raison d'une meilleure identification de la maladie et de ses désordres associés (MARY et NIEWINSKY, 2008).

En Europe, la prévalence de la MC varie selon les pays. Elle atteint une valeur maximale de 2 à 3% en Finlande alors qu'elle est de seulement 0,2% en Allemagne. Dans le monde, elle est plus importante : en Finlande (2-3%), au Sahara occidental (5,6%) et au Mexique (1,5 à 3,5%). En Afrique Subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle des pays occidentaux même si le gradient décroissant Nord-Sud de la prévalence de la MC dans le monde est de moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine (CATASSI et *al.*, 2015).

La maladie cœliaque est une maladie génétique auto-immune, multi-systémique, qui touche entre 0,2 et 2,0 % de la population mondiale, selon les sources bibliographiques consultées (FRITZ ,2017).



Figure 6. Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (GUJRAL *et al.*, 2012)

En Algérie, nous ne possédons pas encore de données actuelles précises sur l'ampleur de la maladie. Il existe très peu de travaux relatifs à la maladie cœliaque. Les données disponibles sont celles de:

- BOUDRAA *et al.* (2008) à Oran. La prévalence de la maladie cœliaque symptomatique au 31/12/2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09‰.
- BENATALLAH (2009) dans trois villes de l'Est algérien (à Guelma 1,4‰, à Mila 1,7‰, à Khanchela 0,88‰) en 2003, la prévalence moyenne calculée sur les trois villes est au moins 1,33‰.
- BOUKEZOULA *et al.* (2015). La prévalence de la maladie cœliaque à Tébessa augmente significativement de 0,12 ‰ en 2000 à 1,11 ‰ en 2014 (figure 7). Pour toutes les années, les sujets de sexe féminin ont une prévalence de la maladie cœliaque significativement

supérieure à celle de sujets de sexe masculin .La répartition des sujets recensés (246 cas) par sexe en fin de la période de l'étude (2014) montre que les sujets de sexe féminin (149 sujets, soit 60,56%) sont plus touchés par la maladie que ceux de sexe masculin (97 sujets, soit 39.43%) .

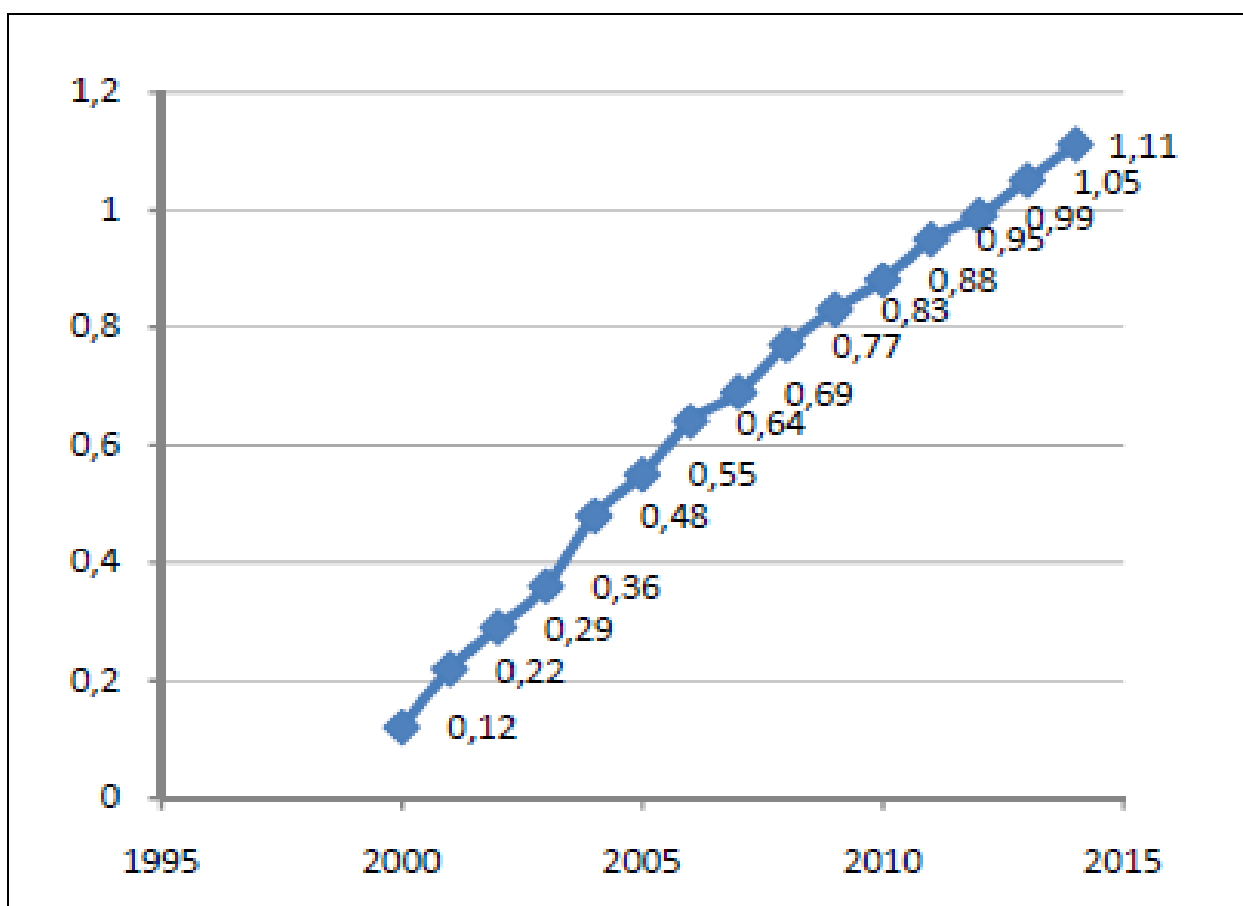


Figure 7 : Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque à Tébessa de 2000 à 2014 (BOUKEZOULA *et al.*, 2015)

I.9. Le traitement sans gluten

I.9. 1. Définition

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications (AKOBENG et THOMAS, 2008).

La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de

gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger (AKOBENG et THOMAS, 2008).

Les régimes sans gluten constituent une tendance actuelle. Une enquête réalisée par The National Restaurant Association, en 2014, plaçait les régimes « sans gluten » dans le Top 5 des tendances alimentaires. Cette mode n'est pas sans conséquences financières puisqu'on considère que les produits « sans gluten » peuvent coûter jusqu'à 24% plus cher que les mêmes produits en contenant (PEARLMAN et CASEY, 2019).

Le régime sans gluten est un régime très contraignant, puisque le gluten est présent dans tous les produits à base de blé, comme la farine, le pain, les pâtes, les pizzas et dans beaucoup de produits issus de l'industrie agroalimentaire, où des additifs contenant du gluten sont utilisés comme agent de texture ou de stabilité. Sont donc à exclure les plats cuisinés, les desserts et les entremets, les produits contenant de l'amidon, de l'amidon modifié ou des substances amyliques d'origine végétale. Une directive européenne impose que soit spécifiée sur l'emballage la présence ou non de gluten dans ces substances (MANCINI LA et *al.*, 2011).

Selon LEPERS et *al.* (2004). Il est important de mettre chaque sujet en relation avec un diététicien spécialisé dans la prise en charge de la maladie au moment du diagnostic mais également lors du suivi.

Le traitement repose sur la correction des carences et l'exclusion complète et définitive du gluten de l'alimentation, avec la suppression de tous les aliments contenant les céréales toxiques et leurs dérivés (blé, orge et seigle) et leur substitution par les autres céréales pour éviter les carences (MALAMUT et CELLIER, 2015).

I.9. 2. Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten

Doivent être exclus de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels contenant des produits dérivés du blé, du seigle ou de l'orge. Tous les aliments faits à partir de farine de blé, comme le pain, les pâtes, les pâtisseries et ceux dans lesquels de la farine a été ajoutée, tels que charcuterie, condiments, plats cuisinés, conserves doivent donc être éliminés de la nourriture quotidienne. Les produits à base de farine de seigle et d'orge doivent l'être aussi (SCHMITZ, 2007).

Le riz et le maïs étant permis, la farine de blé peut être remplacée dans de nombreuses circonstances par la Maïzena ou la farine de riz. L'alimentation peut être normale par ailleurs (SCHMITZ, 2007).

Les aliments autorisés et les aliments interdits dans le régime sans gluten sont présentés dans le **Tableau II** :

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis	Laits parfumés
Viandes	Fraîche Surgelée au naturel et Conserve au naturel	Cuisinée (du traiteur, surgelé, 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)
Œufs	Tous autorisés	
Matières grasses	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées
Féculeux, farineux et céréales	Pommes de terre : fraîches, précuites 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 Maïs et dérivés	Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelés Autres préparations à base de pommes de terre chips, purée en flocons Blé et ses dérivés, tous les produits de boulangerie, pain, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés Seigle et dérivés Amidon issu de céréales interdites (blé)
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 Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel Olives	Figues sèches en vrac
Produits sucrés	Sucre de betterave, de cannes blanches, caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit	Sucre glace Nougats Chewing-gum Autres chocolats et friandises
Boissons	Eau du robinet Eaux minérales et de source Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de	Poudre pour boissons

	fruits, limonade, sodas au cola	
Desserts	Sorbets de fruits	Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte Dessert glacé Préparations industrielle en poudre pour dessert lacté (crème, flan)

Tableau II : Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten (COSTIL et MORIN, 2014).

I.10. Prise en charge des malades cœliaques

Basé sur son évaluation par une collection étendue de littérature médicale et présentations des experts, les Instituts Nationaux de Panneau du Développement du Consensus de la Santé sur la maladie cœliaque (aux états unis) ont identifié six éléments essentiels pour la gestion des individus affectés par la maladie cœliaque (JAMES, 2005).

1. consultation chez un diététicien habile.
2. éducation sur la maladie cœliaque.
3. adhérence à vie à un régime sans gluten.
4. identification et traitements des carences nutritionnelles.
5. accès à un groupe de soutien.
6. suivi continu à long terme.

I.10.1. Consultation diététique

Il est essentiel que les patients soient mis en rapport immédiatement avec un diététicien spécialiste dans la maladie cœliaque pour l'évaluation et l'intervention nutritionnelles complètes. Un diététicien avec une telle expérience peut instruire les patients sur les complexités du régime sans gluten, les sources de gluten caché, la composition des aliments (groupe d'aliments), les recettes et les conseils culinaires simples pour avoir des repas équilibrés, la lecture d'étiquette, l'achat des aliments, la supplémentation appropriée en vitamines et en minéraux et les groupes de soutien (MARY et NIEWINSKY, 2008).

La limite de sécurité de consommation de gluten peut varier d'un patient à l'autre et a été estimée à 10–100 mg/jour ; une étude récente a cependant recommandé une limite supérieure ne dépassant pas 50 mg/jour (FORBES, 2015).

I.10.2. Education sur la maladie cœliaque

L'éducation du patient est d'une importance primordiale. Dans le meilleur des cas, une approche d'équipe, comprenant le patient, médecin, diététicien, famille, pharmacien, infirmier et un membre d'un groupe de soutien de la maladie cœliaque, devrait être employée en instruisant le patient cœliaque nouvellement diagnostiqué. C'est la manière idéale d'obtenir l'information valable, de fournir la meilleure continuité du soin et de réaliser les meilleurs résultats. Des ressources nombreuses comprenant des livres, des périodiques et des sites Web sont à la disposition des patients qui ont besoin d'appui et d'information (RAYMOND, 2006 ; MARY et NIEWINSKY, 2008).

Une éducation compréhensive des patients nouvellement diagnostiqués, par des diététiciens et des médecins, aidera à optimiser la conformité, améliorera la qualité de vie et réduira le risque des nombreuses complications liées à cette maladie (CRANNEY *et al.*, 2007).

Un soutien aux patients et une éducation adéquate au moment du diagnostic sont très importants et devraient faire partie intégrale de la prise en charge de la maladie (LUDVIGSSON *et al.*, 2015).

I.10.3. Adhérence à vie au régime sans gluten

Le régime sans gluten doit être préconisé à vie. Le maintien de l'adhérence diététique est d'importance primordiale car le non adhérence au régime sans gluten peut mener aux complications telles que la diarrhée, la douleur abdominale, l'anémie et l'ostéoporose (BENMEKHBI *et al.*, 2008).

Les lésions villositaires peuvent s'améliorer dans les quelques mois après l'instauration d'un régime sans gluten, mais il n'est par contre pas toujours possible d'obtenir une résolution totale des lésions histologiques chez tous les patients (SUGAI *et al.*, 2010 ; MORENO *et al.*, 2015).

Les causes du non adhérence incluent l'éducation et l'information insuffisantes et la nature restrictive du régime. Même les patients les plus motivés et les plus éduqués peuvent avoir la difficulté d'ajuster le régime sans gluten (GREEN et JABRI, 2003 ; MARY et NIEWINSKY, 2008).

I.10.4. Identification et traitement des carences nutritionnelles

Les insuffisances sont communes dans la maladie cœliaque et devraient être recherchées et prévenues si possibles, la perte de poids, l'ostéoporose et l'anémie sont les problèmes les plus fréquents. Les patients avec une maladie cœliaque classique présentent des signes et des symptômes de malabsorption, comprenant les diarrhées, la stéatorrhée, l'anémie ferriprive et une perte pondérale ou un retard de croissance (LUDVIGSSON *et al.*, 2013).

Les patients doivent subir un bilan d'absorption (hémogramme, fer, acide, folique, B12, albumine, calcium, phosphore, dosage de la vitamine D) et les carences nutritionnelles devraient être traitées par des suppléments, le cas échéant. L'ostéopénie ou l'ostéoporose doivent être traitées et suivies (NEHRA *et al.*, 2005 ; DOUCET, 2008).

I.10.5. Groupes de soutien

Puisque les médecins peuvent ne pas avoir le temps pour informer chaque malade cœliaque sur le mode de vie totalement nouveau que la maladie exige, les groupes de soutien fournissent la majeure partie de l'information nécessaire (GREEN et JABRI, 2003).

Les patients devraient être encouragés à rejoindre un groupe de soutien de malades cœliaques parce que les patients qui y sont membres actifs sont habituellement plus informés et adhérant à leur régime (NEHRA *et al.*, 2005; MARY et NIEWINSKY, 2008).

I.10.6. Suivi continu à long terme

Un suivi à long terme des patients atteints de la maladie cœliaque est justifié. On recommande un dosage régulier des anticorps anti transglutaminase. Les résultats devraient redevenir normaux de trois à douze mois après le début d'une alimentation sans gluten (DOUCET, 2008).

Il est plus important de rencontrer un diététicien familiarisé avec la maladie cœliaque pour déterminer la liste des aliments permis et où les obtenir. Plusieurs visites devraient être programmées chez un diététicien parce que le suivi est nécessaire pour évaluer la connaissance, la compétence et la conformité, aussi bien que pour fournir le renfort (MARY et NIEWINSKY, 2008).

Environ 70% des patients décrivent une amélioration de leur symptômes dans les deux semaines qui suivent l'instauration d'un régime sans gluten (NACHMAN et *al.*, 2010).

I.10.7. Prise en charge du malade cœliaque dans les écoles

Les enseignants peuvent aider l'enfant cœliaque par les manières suivantes (CCA, 2007) :

- organiser une réunion avec les parents de l'enfant pour se familiariser avec la maladie cœliaque.
- encourager le parent à informer le directeur et n'importe quel autre personnel de soutien, approprié qu'il y a un enfant avec la maladie cœliaque à leur école.
- porter immédiatement tous les problèmes inhabituels de comportement, de fatigue ou d'étude à la connaissance des parents.
- comprendre que n'importe quelle ingestion de gluten peut rendre l'enfant cœliaque malade.
- maintenir les lignes de communication ouvertes.
- ne pas permettre le partage des aliments.
- apprendre plus sur de la maladie cœliaque et le régime sans gluten.
- les enseignants sont encouragés à informer les étudiants que certains de leurs camarades de classe ont des besoins diététiques spéciaux.
- aider l'enfant à avoir une attitude positive sur la maladie cœliaque ; il doit être heureux et sains tant qu'il suit son régime sans gluten.

PARTIE II

La problématique

Partie II : La problématique

La maladie de cœliaque est une maladie moderne de grande importance en termes de fréquence et de résultat de retard de diagnostic.

Le profil clinique de la maladie cœliaque de l'adulte a changé au cours de la dernière décennie, avec la mise en évidence d'une prévalence élevée de la maladie liée à l'existence de formes cliniques atypiques avec plusieurs manifestations et complications.

L'émergence d'un nombre très important de formes asymptomatiques ou peu symptomatiques pose maintenant le problème du dépistage et du bénéfice attendu.

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (haplotypes DR3-DQ2 ou DR4-DQ8) (MALAMUT et CELLIER, 2015). Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développeront une autre maladie auto-immune. (NION-LARMURIER, 2009).

Le caractère statistiquement significatif de l'association a été démontré pour 4 d'entre elles (Dermatite herpétiforme, déficit sélectif en IgA, diabète insulino-dépendant, cirrhose biliaire primitive) ; et pour les affections auto-immunes en général.

Beaucoup d'autres affections qu'il serait fastidieux de décrire, ont été rapportées, mais une coïncidence ne peut être exclue (CORAZZA, 1995).

Un dépistage sérologique de la MC adulte pourrait être raisonnablement proposé dans les situations suivantes :

- Déficit sélectif en IgA (dont la prévalence serait 10 fois plus élevée au cours de la MC que dans la population générale où elle est de 1 pour 500 à 1 pour 700 (CATALDO et al, 2004).
 - Dermatite herpétiforme DH (MARKS ,1966).
 - Le diabète insulino-dépendant DID (CRONIN ,1997)
- Epilepsie avec calcifications intracérébrales (GOBBI,1992 ; HERNANDEZ 1998).
- Néphropathie mésangiale à IgA (FORNASIERI ,1987).
- Polyarthrite rhumatoïde (FARRELY, 1988, OUAFAE AKKAR et al., 2017).
- Poly neuropathies inexplicées (HADJIVASSILIOU, 1996).
- Thyroïdite auto-immune et hypertransaminasémie cryptogénétique (VOLTA, 2011).
 - Trisomie 21,
 - Ostéopénie inexplicée et stérilité (TRIER, 1998).

Dans cette optique, le présent travail vise à étudier et synthétiser la relation entre la maladie cœliaque et les pathologies associées, ainsi que la nature des mécanismes impliqués.

Nous avons passé en revue plusieurs articles et titres de publications, puis en avons choisi quelques-uns qui sont ciblés et pertinents à la réalisation de notre sujet.

Après une première lecture des documents sélectionnés nous avons procédé à une deuxième lecture qui nous a permis de dégager un plan de travail. Sujet, puis nous avons complété et formulé le contenu.

PARTIE III

Discussion des résultats antérieurs

Partie III: discussion des résultats antérieurs

La plupart des recherches identifient la maladie cœliaque comme un désordre multi systémique. Ceci signifie qu'il peut avoir un effet sur différents systèmes de corps (BOWER et *al.*, 2007).

D'après CATASSI et FASANO(2008), le rapport causal entre la maladie cœliaque et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée. Les deux théories les plus accréditées proposent : (1) cette association est secondaire à un fond génétique commun prédisposant à la maladie cœliaque et la maladie auto-immune associée ou (2) une maladie cœliaque non traitée mène au début d'autres désordres auto-immuns chez les individus génétiquement prédisposés.

Les complications peuvent révéler la maladie, car l'atrophie villositaire peut n'avoir aucune expression digestive, surtout chez l'adulte, c'est le cas souvent des complications hématologiques et endocriniennes. Elles peuvent aussi apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée (COSNES et NION-LARMURIER ,2013).

Des manifestations extradiigestives sont également fréquemment révélatrices de la maladie, telles qu'une déminéralisation osseuse diffuse ou des arthralgies (MALAMUT et CELLIER ,2010).

La maladie cœliaque ne constitue pas une maladie bénigne puisque elle peut se compliquer de plusieurs maladies et parmi ces maladies on trouve : ostéoporose, Sprue réfractaire, lymphome. On pense à une de ces complications en cas de résistance au régime sans gluten de plus de six mois (MALAMUT et CELLIER ,2010).

Une étude réalisée en Angleterre (2015), compare la mortalité des malades cœliaques avec la population générale. Les malades cœliaques diagnostiqués, donc supposés traités, ont un taux de mortalité comparable à la population générale. Par ailleurs l'incidence des cancers, des pathologies respiratoires ou digestives n'est pas augmentée hormis l'existence d'un sur-risque de lymphome non hodgkinien, estimé à 0.15% persistant plus de 10 ans après le diagnostic (ABDUL SULTAN et *al.*, 2015).

COSNES et NION-LARMURIER (2013), ont distingué trois types de complications, les complications directes ou liées, les complications indirectes et maladies associées, et les affections malignes. Les complications de la maladie cœliaque font toute sa gravité. Le régime sans gluten permet de prévenir la majorité de ces complications, et un patient suivant rigoureusement et définitivement le régime doit être considéré comme ayant une espérance de vie normale (CORRAO et *al.*, 2001).

III .1. Complications directes ou reliées

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la maladie cœliaque (COSNES et NION-LARMURIER ,2013).

Tableau III : Principales complications de la maladie cœliaque (COSNES et NION LARMURIER ,2013).

Complications nutritionnelles	Amaigrissement, dénutrition Retard de croissance (enfant), petite taille Carence en vitamine K Fractures, ostéoporose, ostéomalacie.
Complications hématologiques	Anémie ferriprive, hypoferritinémie Anémie macrocytaire, macrocytose.
Complications endocriniennes	Retard pubertaire, ménopause précoce, Aménorrhée, infertilité, fausses couches.
Complications neurologiques	Neuropathie périphérique, ataxie, épilepsie Anxiété, dépression, troubles du comportement démence.
Complications cardiovasculaires	Thromboses veineuses, Coronaropathies.
Complications digestives	Colite microscopique, Sprue réfractaire, Lymphomes EATL, Lymphomes B, Cancers digestifs, carcinomes hépatocellulaires.
Complications diverses et/ou maladies associées	Hépatopathies Maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite . . . etc.).

III.1.1. Complications nutritionnelles

III.1.1.1. La dénutrition

C'est la complication historique de la maladie cœliaque que l'on ne voit plus guère aujourd'hui, car apanage de formes évoluées, avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypo albuminémie et complications carencielles multiples. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous régime sans gluten et de supplémenter en vitamines et minéraux (COSNES et NION-LARMURIER ,2013).

La maladie cœliaque est responsable de la malabsorption de plusieurs nutriments, elle est généralement améliorée par l'adhérence au régime sans gluten qui permet par conséquent une amélioration des carences initiales (RISHI et *al.*, 2017).

La malabsorption due à l'atrophie villositaire de l'épithélium intestinal est considérée comme la principale cause de la perte osseuse chez les patients adultes ayant une maladie cœliaque (GARCIA-MANZANARES et *al.*, 2012).

III.1.1.2. Le retard de croissance et la petite taille

C'est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée de la maladie cœliaque chez l'enfant. Il est d'autant plus fréquent quand le diagnostic se fait tardivement notamment après l'âge de 10 ans et quand le régime sans gluten est précocement abandonné. La croissance se normalise très rapidement après instauration du RSG chez les cœliaques ayant suivi le régime pendant l'enfance, leur taille à l'âge adulte est normale (COSNES et NION-LARMURIER, 2013).

Chez les enfants atteints de MC, une petite taille peut être la seule caractéristique clinique présente, même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux (MEAZZA et *al.*, 2014).

Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée par rapport à une population contrôle (COSNE et *al.*, 2002).

III.1.1.3. Carences vitaminique et minérale

Les carences peuvent porter sur les électrolytes (calcium, magnésium), les vitamines A, D, E, K, folates, B12, les oligoéléments (zinc, sélénium) (RUBIO-TAPIA et *al.*, 2013).

L'atrophie villositaire peut également entraîner une diminution de l'absorption de la vitamine D et entraîner sa carence. L'élimination des produits laitiers dans la maladie cœliaque avec intolérance concomitante au lactose entraînera une faible consommation de vitamine D et contribuera à une carence en vitamine D (RISHI et *al.*, 2017).

Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des cœliaques, et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées (CAVALLARO et *al.*, 2004).

La reconnaissance des carences en vitamine D et en calcium est donc extrêmement importante chez les cœliaques parce que jusqu'à 50% des patients atteints de la maladie et non traités auront une ostéopénie ou une ostéoporose (GARCIA-MANZANARES et *al.*, 2012).

Une carence en vitamine K, responsable d'un allongement du taux de prothrombine et de problèmes de coagulation, est observée chez 20% des cœliaques (CAVALLARO et *al.*, 2004).

La carence en vitamine B12 est généralement corrigée avec un régime sans gluten bien conduit, mais doit être traitée avec une supplémentation à court terme en raison de conséquences neurologiques importantes telles que les paresthésies, les anomalies de la démarche, la psychose et la démence (STABLER, 2013).

La carence en calcium contribue au retard de croissance, aux fractures chez l'enfant et à la perte de densité minérale osseuse à l'âge adulte (BLAZINA et *al.*, 2010).

La carence en zinc atteint jusqu'à 50% des patients cœliaques non traités et plusieurs facteurs de carence en zinc comprennent l'atrophie villositaire primaire (SINGHAL et *al.*, 2008).

Notons également qu'environ 20% des personnes présentant une maladie cœliaque non traitée auront des carences en magnésium. Après l'adhésion à un régime sans gluten bien conduit, le magnésium peut encore rester faible en raison de la faible teneur en magnésium des produits sans gluten. La consommation d'un RSG enrichi en magnésium doit être encouragée (KUPPER, 2005 ; SHEPHERD et GIBSON, 2013).

Tableau IV. Principaux nutriments dont l'absorption est compromise au cours de la maladie cœliaque (SCHNEIDER, 2003).

Site d'absorption	Nutriment	Fréquence de la carence lors des formes symptomatiques (%)	Principaux signes carentiels rapportés
Duodénaux-jéjunum,	Protides Glucides Lipides	60-100	Amaigrissement, amyotrophie, infertilité hypo albuminémie
	Fer	40-60	Anémie microcytaire
	Calcium	25-45	Ostéopénie, tétanie, hyperparathyroïdisme secondaire
	Magnésium	15	Tétanie
	Vitamine A	15	Troubles de la vision nocturne
	Vitamine B9	10-90	Anémie macrocytaire
	Vitamine D	10-60	Ostéopénie, tétanie, hyperparathyroïdisme secondaire
	Vitamine K	30	Ecchymoses
	Iléon	Vitamine B12	15-40

III.1.2. Complications hématologiques

III.1.2.1. L'anémie et autres manifestations hématologiques

La maladie cœliaque expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire (COSNES et NION-LARMURIER ,2012).

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques (COSNES et NION-LARMURIER ,2012).

Le maladie cœliaque peut contribuer à l'anémie par plusieurs mécanismes, y compris la carence en fer par réduction de l'absorption de fer supplémentaire et la malabsorption des autres nutriments nécessaires pour production de globules rouge, y compris B12, acide folique et cuivre (HARPER et *al.*, 2001).

III.1.3. Complications osseuses

III.1.3.1.L'ostéoporose

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque 3,4 % par rapport aux non-cœliaques 0,2 % (MEYER et *al.*, 2001).

D'après DOS SANTOS et LIOTE (2016), l'ostéoporose dans la MC est liée à une incapacité d'atteindre le pic de masse osseuse potentiel. Son étiologie est multifactorielle:

- une malabsorption du calcium et de la vitamine D ; ceux-ci se lient aux acides gras non absorbés du fait de l'atrophie des villosités.
- un apport alimentaire de calcium insuffisant dû à une intolérance au lactose souvent associée à la MC.
- une malnutrition liée à la malabsorption des nutriments, de l'albumine avec une diminution de la masse grasse responsable d'un indice de masse corporelle bas.
- une hyperparathyroïdie secondaire à un faible taux de calcium responsable d'une résorption osseuse.

Selon FEKIH et *al.* (2013), la pathogénie de l'atteinte osseuse au cours de la MC est multifactorielle, faisant intervenir de multiples facteurs, dont :

- L'hypocalcémie chronique : l'hypocalcémie joue un rôle important dans la perte osseuse au cours de la MC, surtout chez les malades non traités.
- L'hypovitaminose D : la baisse de la vitamine D au cours de la MC serait corrélée à la perte osseuse.
- L'hyperparathyroïdie secondaire : Il s'agit d'une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne réactionnelle à l'hypocalcémie, et à l'origine d'une augmentation de la résorption osseuse. C'est un facteur essentiel de l'ostéoporose chez les patients souffrant de MC.

Il existe également une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic (LUDVIGSSON et *al.*, 2007) .

D'après MALAMUT et CELLIER (2015), 50% à 70% des patients atteints de MC souffrent d'une perte de masse osseuse au moment du diagnostic. À l'inverse, prévalence accrue de la MC chez les patients ostéoporotiques signalé. Par conséquent, la mesure de la densité osseuse recommandée pour tous les patients atteints de MC lors du diagnostic.

Parmi les conséquences à long terme d'une maladie cœliaque non diagnostiquée ou non prise en charge, l'ostéoporose est la plus fréquente. Elle affecte jusqu'à 75 % des patients atteints de MC, indépendamment de la présence de symptômes digestifs ; elle peut atteindre les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 55 ans et elle est plus souvent sévère et réfractaires aux médicaments (DOS SANTOS et LIOTE, 2016).

MATYSIAK –BUDNIK et *al.* (2007) ont mis en évidence dans leur série de 42 patients asymptomatiques la présence dans 57 % des cas d'anomalies de la densité minérale osseuse.

La poursuite du régime sans gluten est importante pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, ce d'autant qu'un déficit acquis pendant cette période est irréversible (COSNES et NION-LARMURIER, 2013).

La faible densité minérale osseuse, l'ostéopénie et l'ostéoporose sont des complications fréquentes de la maladie cœliaque. L'étiologie de ces altérations osseuses dans la MC est multifactorielle. Deux principaux mécanismes sont impliqués ; la malabsorption intestinale et l'inflammation chronique (URSZULA KRUPA-KOZAK, 2014).

Une maladie cœliaque asymptomatique a été observée chez 1 à 5 % des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D (MALAMUT et CELLIER, 2010).

Il y a une relation bien établie entre la faible densité minérale osseuse (DMO) et la maladie cœliaque, mais les données sur la pathogenèse du dérangement osseux dans ce contexte ne sont toujours pas concluantes, et Chez les patients atteints de MC symptomatique, une faible DMO semble être directement liée à la malabsorption intestinale (LARUSSA et *al.*, 2012).

Dans une étude cas-témoins publiée en 2015, les patients présentant une maladie cœliaque avaient une densité minérale osseuse significativement plus faible et une altération de la microarchitecture trabéculaire mesurée en tomographie à haute résolution ; ces résultats étaient associés à une moindre résistance du squelette (STEIN et *al.*, 2015).

III.2. Complications indirectes et maladies associées

III.2.1. Les troubles de la fécondité

Les patientes cœliaques ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire (ELIAKIM et SHERER, 2001).

La carence en éléments nutritifs, souvent présente dans la maladie cœliaque active, a toujours été considérée comme la principale cause de troubles gynécologiques et de problèmes de grossesse associés à la maladie. En effet, la structure anormale villositaire de l'intestin grêle, caractéristique de la MC, entraîne une malabsorption et des anomalies hématologiques mineures,

l'anémie et d'autres carences en nutriments sélectifs, comme le zinc, le sélénium et l'acide folique. Qui jouent un rôle important dans la grossesse et le développement foetal (TERSIGNI et *al.*, 2014).

Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées, de diminution de la fertilité, de petit poids de naissance. La pathogénie de ces troubles est inconnue. Le régime sans gluten, chez la femme adulte, diminue le taux de fausses couches spontanées et la fréquence des naissances d'enfant de petit poids secondaire (COSNES et NION-LARMURIER ,2012).

Il existe une forte corrélation entre maladie cœliaque et fausses couches précoces, menaces d'avortement, toxémie gravidique et retard de croissance intra-utérin . La pathogénie de tous ces problèmes gynéco-obstétricaux reste mal connue, mais les hypothèses sont partagées entre l'origine auto-immune et la malnutrition (KEHILA et *al.*,2016).

III.2.2. Accidents cardiovasculaires

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale (SAIBENI et *al.*, 2005).

L'association d'un grand nombre de manifestations extradiigestives à la maladie cœliaque a été largement rapportée. Parmi ces manifestations, les affections respiratoires occupent une place intéressante non pas par leur fréquence, qui reste toujours faible, mais par le fait qu'il s'agit d'associations mal élucidées, faisant souvent le sujet de reports de cas et surtout par leur intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique (KALLEL-SELLAMI et *al.*,2008).

Une hyperhomocystéinémie est trouvée plus fréquemment (20% versus 5% dans la population générale) et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté. L'effet du régime sans gluten sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée (SAIBENI et *al.*, 2005).

Plusieurs types d'atteintes respiratoires ont été attachés à la maladie cœliaque. En effet, l'association à certaines pneumopathies interstitielles comme la maladie du poumon de fermier, la maladie des éleveurs d'oiseaux et la broncho-alvéolite lymphocytaire ont été décrites depuis longtemps (KALLEL-SELLAMI et *al.*, 2008).

III.2.3. Les neuropathies

Six à dix % des cœliaques développent des complications neurologiques (LAGERQVIST et *al.*, 2001) .Ces complications doivent faire éliminer une étiologie carencielle, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le régime sans gluten ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie (COSNES et NION-LARMURIER ,2012).

Ainsi, la maladie cœliaque a été associée à des troubles neurologiques et psychiatriques comme l'ataxie cérébelleuse, l'atrophie du cerveau, neuropathie périphérique, l'épilepsie, la

détérioration cognitive, la dépression et l'anxiété. Certains rapports indiquent qu'un régime sans gluten peut améliorer significativement les symptômes dépressifs chez des patients cœliaques. VAN HEES et COLL ont trouvé que l'adhésion au régime sans gluten pendant plus de 5 ans peut réduire le risque de symptômes dépressifs chez les malades cœliaques (MALGORZATA et *al.*, 2014).

Les neuropathies périphériques, caractérisées par la brûlure, picotements et engourdissements dans les mains et les pieds sont peu fréquents chez les patients atteints de maladie cœliaque et parfois la présentation initiale. Ces neuropathologies sont associées avec une pénurie de diverses vitamines, notamment B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B6 (pyridoxine), B12 (cobalamine) et E, et minéraux, y compris le cuivre. Toutefois, ces lacunes se sont produites lorsqu'il y a des atteintes intestinales (LUDVIGSSON et *al.*, 2012).

Les patients présentant une manifestation neurologique ont une structure importante et déficiences cérébrales fonctionnelles en IRM par rapport aux témoins. Le mécanisme exact la relation avec la dépression et l'épilepsie n'est pas encore claire (LUDVIGSSON et *al.*, 2012).

Enfin, les troubles cognitifs et les manifestations psychiatriques peuvent avoir une évolution progressive éventuellement fatale. Au total, la diversité des complications neurologiques et leur mauvaise réponse au régime sans gluten font que la responsabilité de la MC dans leur déterminisme est discutée (GROSSMAN, 2008).

III.2.4. Maladies auto-immunes

COSNES et NION-LARMURIER (2013), estiment que quinze à vingt-cinq % des cœliaques, soit cinq à dix fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre maladie auto-immune : essentiellement diabète insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive . . . etc.

Une large étude de COHORTE utilisant des données obtenues auprès d'environ 12000 patients entre 1977 et 2016 au Danemark, a montré qu'en 2016, la prévalence d'un trouble auto-immun supplémentaire chez les patients atteints de la maladie cœliaque était de 16,4 % tandis qu'elle était de seulement 5,3 % dans la population globale (GRODE et *al.*, 2018).

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est 20 fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que dans la population générale. 3 à 6 % des patients atteints de MC contractent un diabète de type 1. Ceci s'explique par des facteurs génétiques plus fréquemment associés (HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8) chez les patients touchés par ces 2 maladies (LERNMARK, 2016).

De plus, l'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité (ELFSTRÖM et *al.*, 2014).

La thyroïdite Hashimoto est une maladie auto-immune responsable d'une destruction du tissu thyroïdien présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de MC (TUHAN et *al.*, 2016 ; HADITHI et *al.*, 2007).

La cirrhose biliaire primitive est une hépatite auto-immune chronique responsable d'une cholestase intra-hépatique et d'une destruction des canaux biliaires empêchant l'écoulement du liquide biliaire. Elle est prédominante chez la femme à 90%. La cause de la maladie est à ce jour inconnu. Cette maladie doit être suspectée chez un patient ayant une MC avec des résultats d'examens hépatiques anormaux (BAKHSHIPOUR *et al.*, 2013).

Le régime sans gluten semble avoir un effet protecteur : le risque de développer une maladie auto-immune est multiplié par deux chez les patients qui ne suivent pas le RSG. En revanche, le RSG ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie auto-immune constituée (COSNES *et al.*, 2008).

III.2.5. Colite microscopique

La colite microscopique est définie par une diarrhée hydrique associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec hyper lymphocytose intraépithéliale, avec (colite collagène) ou sans (colite lymphocytaire) épaissement de la membrane basale sous-épithéliale (WILLIAMS *et al.*, 2008).

Elle doit être distinguée de la présence en excès de lymphocytes parfois observée dans le côlon au cours d'une maladie cœliaque banale. Le diagnostic de colite microscopique est souvent fait chez un patient respectant le régime mais dont la diarrhée persiste, cette situation imposant la pratique d'une coloscopie avec biopsies multiples (O'TOOLE *et al.*, 2014).

Une fois constituée, la colite microscopique évolue pour son propre compte et n'est pas améliorée par le RSG. Elle est en revanche, sensible au budésônide, avec un risque élevé de cortico dépendance (COSNES et NION-LARMURIER ,2013).

III.2.6. Hépatopathies

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la maladie cœliaque. D'une part, l'hypertransaminémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune. L'élévation isolée, généralement modérée, des transaminases est l'atteinte hépatique la plus fréquente, retrouvée chez près de 50 % des MC non traitées. Inversement, 10 % des élévations chroniques inexplicables des transaminases seraient dues à une MC (COSNES et NION-LARMURIER ,2013).

De façon surprenante et parfois controversée, une amélioration de la fonction hépatique a également été décrite sous régime sans gluten dans ces formes sévères avec régression de l'ascite, de l'ictère ce qui a permis d'éviter une transplantation hépatique dans trois cas rapportés sur quatre avec régression de la fibrose à l'histologie (KAUKINEN *et al.*, 2002).

En cas de persistance des perturbations des tests hépatiques, malgré un régime sans gluten bien suivi, après avoir éliminé une mauvaise observance du régime, une ponction biopsie hépatique est à envisager afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Ainsi, la maladie cœliaque est retrouvée chez 3 à 7 % des patients ayant une cirrhose biliaire primitive (CBP), 3 à 6 % une hépatite auto-immune et 2 à 3% une cholangite sclérosante primitive (CSP). Lors de ces maladies, contrairement aux formes précédentes, il n'y a généralement pas

d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG (RUBIO-TAPIA et MURRAY 2007 ; VOLTA, 2009).

III.3.Cancers et lymphomes

Les patients atteints de maladie cœliaque ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité. Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement. Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG (ASKLING et *al.*, 2012).

De même, les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de régime sans gluten n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le diagnostic (LOHI et *al.*, 2009).

Le lymphome peut être classé en fonction de caractéristiques pathologiques et immunes phénotypiques. Les lymphomes à cellules B et T se produisent tous deux dans la maladie cœliaque (FREEMAN.2009).

Le risque précis de maladie maligne dans la maladie cœliaque adulte est difficile à évaluer, mais environ 8% à 10% avec des changements de biopsie graves développe un lymphome (FREEMAN.2009).

III.3.1 Cancers digestifs

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la maladie cœliaque sont les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx, l'adénocarcinome du grêle, le cancer du côlon, le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome du pancréas. En revanche, le risque de cancer du sein est diminué (ASKLING et *al.*, 2002).

Dans les études, les patients atteints de maladie cœliaque ont présenté un risque plus élevé de cancer de l'œsophage et de carcinome de l'intestin grêle (HAN et *al.*, 2015).

De nombreuses études rapportent une diminution du risque de pathologies malignes, y compris lymphomatoses, chez les patients cœliaques suivant bien leur régime sans gluten (MALAMUT et CELLIER, 2015).

L'augmentation très particulière de l'incidence des cancers des voies digestives supérieures a fait évoquer la responsabilité de la carence en vitamine A (COSNES et NION-LARMURIER, 2013).

III.3.2. Lymphomes

De nombreuses études ont fait état de l'association entre la maladie cœliaque et le lymphome à entéropathie de type T (EATL). Aucune évaluation systématique des risques associés aux

lymphomes plus répandus, comme les lymphomes à cellules B et les lymphomes non testiculaires, n'a été effectuée pour les maladies cœliaques (SMEDBY et *al.*, 2005).

Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal (enteropathy-associated T cell lymphoma [EATL]), qui est une complication très particulière (COSNES J et NION-LARMURIER I, 2013).

III.3.2.1. Sprue réfractaire

La sprue réfractaire est définie par une atrophie villositaire symptomatique et persistante après un régime sans gluten bien suivi pendant plus de 6 mois (MEDHIOUB et *al.*, 2015).

La sprue cœliaque réfractaire correspond à une maladie cœliaque primitivement ou secondairement résistante au régime sans gluten. Il s'agit d'un type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie lymphocytaire phénotypique ou d'un type II, lorsque les LIE sont de phénotype anormal avec une expression intracellulaire de CD3 et l'absence d'expression en surface du récepteur T et des molécules CD3, CD8 ou CD4 (MALAMUT et CELLIER, 2015).

Le pronostic des types I avoisine celui des cœliaques non compliqués, le pronostic de la sprue réfractaire de type II est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50 % des cas et une survie à cinq ans d'environ 50 % (MALAMUT et *al.*, 2009).

Les lésions histologiques de la sprue réfractaire de type 1 sont similaires à celles de la MC active, mais ne régressent pas sous un régime sans gluten bien suivi d'au moins 12 mois. Elles associent une atrophie villositaire de degré variable, partielle à totale, une inflammation du chorion. Il n'y a pas de prolifération clonale (VERKARRE et BROUSSE, 2012).

La sprue réfractaire de type II correspond à un lymphome T intraépithélial pouvant se compliquer dans près de 40 % des cas d'un lymphome invasif. Néanmoins, son aspect morphologique est le même que celui d'une MC classique ou d'une sprue réfractaire de type I (VERKARRE, BROUSSE, 2012).

La sprue réfractaire de type II, caractérisée par une prolifération clonale de petits LIE anormaux, est considérée comme un lymphome intraépithélial de bas grade et constitue une forme de passage entre MC et lymphome invasif (CELLIER et *al.*, 2000).

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié et repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs et plus récemment sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les sprues réfractaires de type II (AL-TOMA et *al.*, 2007).

III.3.2.2. Le lymphome T intestinal (EATL)

L'EATL est un néoplasie rare, représentant moins de 1% de la totalité des lymphomes non hodgkiniens, et associé dans 70% des cas à une maladie cœliaque. Il est dans 50% des cas multifocal au moment du diagnostic et atteint dans 80% des cas l'intestin grêle et dans 20% des cas le côlon et l'estomac (GODAT et *al.*, 2013).

Il est favorisé par un mauvais suivi du régime d'exclusion strict du gluten. Il touche plus fréquemment les hommes et l'adulte autour de 60 ans. Il doit aussi être recherché en cas de résistance au régime strict sans gluten. Sa dissémination est souvent multifocale. C'est une complication rare mais grave de la MC. Il est la première cause de mortalité chez les patients atteints de MC (KOCHHAR *et al.*, 2016 ; MOSCOSO *et al.*, 2016).

Son diagnostic est souvent difficile et peut précéder ou succéder celui de la maladie cœliaque. Le pronostic est sombre avec une survie ne dépassant pas 20 % à 5 ans (GDOURA *et al.*, 2014).

Deux groupes d'EATL sont reconnus : l'EATL de type I qui représente 80-90 % de tous les cas et qui est un lymphome à grande cellule exclusivement associé à la MC. En revanche, l'EATL de type II n'est pas spécifique de la MC (LUDVIGSSON *et al.*, 2014).

Le lymphome T intestinal reste une complication redoutable de la maladie cœliaque dont le pronostic reste péjoratif malgré le progrès thérapeutique dans ce domaine (GDOURA *et al.*, 2014).

CONCLUSION

Conclusion

La prévalence de la maladie cœliaque est en constante augmentation. Cependant et en conséquence de la révolution technologique au cours des deux dernières décennies, cette pathologie est mieux connue et diagnostiquée. Les facteurs environnementaux, le terrain génétique, et les factures immunologiques contribuent au développement de la maladie. Ses différentes manifestations sont bien définies, et le seul traitement recommandé est l'éviction totale du gluten dans l'alimentation.

Les données présentées dans ce travail nous montrent que le profil clinique de la maladie a changé au cours de la dernière décennie et peut se déclarer à n'importe quel moment de la vie.

Classiquement, la maladie cœliaque se traduit par la triade diarrhée, douleurs abdominales, malabsorption mais ceci ne représente que moins de 20% des cas. L'émergence de formes silencieuses, frustes, pauci symptomatiques ou extra digestives de la maladie, rend, dans certains cas, le diagnostic difficile et méconnu expliquant que le délai diagnostic puisse s'étendre à plusieurs années et exposant le patient aux complications carencielles et néoplasiques.

Dans les formes classiques, les symptômes sont les suivants : diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales, malabsorption (fer, calcium, magnésium, vitamines,...). Dans les formes atypiques, ce sont d'autres symptômes qui sont présents comme l'anémie avec carence en fer, en folates ou en vitamine B12, des signes hépatiques, une ostéoporose, des signes neurologiques.

De ce fait, Il est important que le diagnostic de maladie cœliaque soit évoqué devant une carence en fer, en folates, en calcium ou devant une ostéoporose, une infertilité, ou même une augmentation inexplicquée des transaminases. Aussi, la maladie doit être dépistée chez les sujets à risques : les sujets atteints de diabète de type 1, de thyroïdite auto-immune, d'hépatopathie auto-immune, ainsi que chez les apparentés au premier degré de patients atteints de maladie cœliaque.

Nous avons vu que des complications, plus ou moins graves, de la maladie peuvent apparaître, elles ne surviennent pratiquement pas lorsque le régime est bien suivi. Le régime sans gluten est sûr et efficace.

Le régime sans gluten à vie protège en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications. Le traitement repose sur l'éviction à vie du gluten alimentaire (blé, seigle, orge). Il permet de prévenir les complications néoplasiques telles que les adénocarcinomes et lymphomes du grêle.

Notamment, expliquer aux malades que la bonne observance et l'ancienneté du régime sans gluten sont associées à une meilleure qualité de vie permettrait de contrebalancer son aspect contraignant et d'en améliorer son adhésion.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Référence bibliographique

ABDUL SULTAN, A., CROOKS, C.J., CARD, T., TATA, L.J., FLEMING, K.M. et WEST, J. (2015). Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. *Gut*. 64(8):1220–6.

AKKAR, O., LEHLOU, L. et ICHCHOU, L. (2017). Manifestations ostéo articulaires de la maladie cœliaque. Osteoarticular manifestations of celiac disease. *Rev Mar Rhum*. 40: 10-5.

AKOBENG, A. K. et THOMAS, A.G. (2008). Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1. 27:1044-52.

AL-TOMA, A., VISSER, O.J, VAN ROESSEL, H.M., VON BLOMBERG, B.M, VERBEEK, W.H. et SCHOLTEN, P.E. (2007). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T-cells. *Blood* 109:2243–9.

ASKLING, J., LINET, M, GRIDLEY, G., TROND S HALSTENSEN, T.S., KARIN EKSTRÖM, K. ET EKBOM, A. (2012). Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 23(5):1428-35.

ASKLING, J., LINET, M., GRIDLEY, G., HALSTENSEN, T.S., EKSTRÖM, K. et EKBOM A. (2002) . Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* .123(5):1428–35.

BAKHSHIPOUR, A., KAYKHAEI, M.A., MOULAEI, N. et MASHHADI, M.A. (2013). Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan- Arab Assoc Gastroenterol*. 14(3):113-5.

BENATALLAH. (2009). Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs. Thèse de Doctorat d'état en science. Spécialité : Sciences Alimentaires. INATAA.

BENMEKHBI, H., BENMEKHBI, H. et BENMEKHBI, M. (2008). SFP-14 – Hépatologie, gastro-entérologie et nutrition – Est-il possible d'arrêter le régime sans gluten en fin de croissance ? *Archives de Pédiatrie*. 15(5): p927.

BLAZINA, S., BRATANIC, N. et CAMPA, A.S. (2010). Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 47(3):598– 603.

BOUDRAA, G., BESSAHRAOUI, M., BOUZIANE, N., NIAR, S., NACEUR, M., BOUCHETARA, A., BENMANSOUR, A. et TOUHAMI, M. (2008). SFP-P013 – Épidémiologie – Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *Archives de Pédiatrie*. 15(5): p949.

BOUKEZOULA, F., ABLA, K. et ZIDOUNE, N. E. (2015). La maladie cœliaque à Tébessa (Algérie) : Évolution de la prévalence entre 2000 et 2014. 1: 13-19.

BOWER, S.L., SHARRETT, M.K. et PLOGSTED, S. (2007). Celiac Disease : a guide to living with gluten intolerance. Demos Medical Publishing. p160.

BRIANI, C., SAMAROO, D. et ALAEDINI, A. (2008). Celia disease : From gluten to Autoimmunity. Autoimmunity Reviews.7 (8): 644–650.

BRUNEAU, J., CHEMINANT, M., KHATER, SH , CANIONI, D., SIBON, D., TRINQUAND, A., MACINTYRE, E., OLIVIER HERMINE, O., CERF-BENSUSSAN, N., CELLIER , CH., MALAMUT, G. et JO MOLINATH. (2018). Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. Revue francophone des laboratoires. 2018 (498) : 30-38.

CATALDO, F., PITARRESI, N., ACCOMANDO, S. et GRECO L. (2004). Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study. Dig Liver Dis. 36: 722-729.

CATASSI, C. et FASANO, A. (2008). Coeliac disease, in: gluten free cereals – products and beverages. pp 1-27.

CATASSI, C., GATTI, S. et FASANO, A. (2014). The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 59(1):S7–9.

CATASSI, C., GATTI, S. et LIONETTI, E. (2015) .World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis Basel Switz. 33 (2):141–6.

CAVALLARO, R., LOVINO, P., CASTIGLIONES, F., PALUMBO, A., MARINO, M., DI BELLA, S., SABBATINI, F., LABANCA, F., TORTORA, R., MAZZACCA, G. et CIACCI, C. (2004). Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease. Eur J Gastro-enterol Hepatol. 16(2): 219-23.

CCA (Canadian Celiac Association). (2007) . Celiac disease. Teachers ' info. 2p. celiac disease. Immunity, 21(3) : 367-377.

CELLIER C, DELABESSE E, HELMER C, PATEY, N., MATUCHANSKY, C., JABRI, B., MACINTYRE, E., CERF-BENSUSSAN, N. et BROUSSEET, N. (2000). Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. Lancet. 356(9225): 203–8.

CELLIER, CH. (2005). La maladie cœliaque de l'adulte. Revue Française des Laboratoires. N° 369 :23-2.

CERF-BENSUSSAN, N. et JABRI, B. (2001). La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine/Sciences. 17 : 1129-1138.

CICLITIRA, P. J. et MOODIE, S. J. (2003). Coeliac disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 17(2):181-195.

CORAZZA, G.R. et GASBARRINI G. (1995). Coeliac disease in adults . Baillieres Clin Gastroenterol. 9 (2): 329-50.

CORRAO, G., CORAZZA, G.R., BAGNARDI, V., BRUSCO, G., CIACCI, C., COTTONE, M., SATEGNA GUIDETTI, C., USAI, P., CESARI, P., PELLI, M .A., LOPERFIDO, S ., VOLTA, U., CALABRO, A. et CERTO, M. (2001). Mortality in patients with celiac disease and their relatives: à cohort study. Lancet. 358:356–61.

COSNES, J., CELLIER, C., VIOLA, S., COLOMBEL, J.F., MICHAUD, L., SARLES, J., HUGOT, J.P., GINIES, J., DABADIE, A., MOUTERDE, O., ALLEZ, M. et NION-LARMURIER, I. (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(7):753–8.

COSNES, J., COSNES, C., COSNES, A., CONTOU, J.F., REIJASSE, D., CARBONNEL, F., BEAUGERIE, L. et GENDRE, J.P. (2002). Undiagnosed celiac disease in childhood. Gastroenterol Clin Biol. 26(6-7): 616–23.

COSNES, J. et NION-LARMURIER I. (2013). Les complications de la maladie cœliaque. Pathologie Biologie 61(2) :e21-e26.

COSTIL, V. et MORIN, M.C. (2014). Régime sans gluten . Hégle. 4(2): S37-S38.

CRANNEY, A., ZARKADAS, M., GRAHAM I, D., BUTZNER, J.D., RASHID, M., CRONIN. (1997). Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. PubMed . National Library of Medicine Jun. 7: 349.

CRONIN. (1997). Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. PubMed . National Library of Medicine Jun. 7: 349.

DE GIORGIO, R., VOLTA, U. et GIBSON, P.R. (2016). Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS : facts or fiction? Gut. 65(1): 169-78.

DI SABATINO, A., VANOLI, A., GIUFFRIDA, P., LUINETTI, O., SOLCIA, E. et CORAZZA, G. R. (2012) : The function of tissue transglutaminase in celiac disease. Autoimmun Rev. 11(10):746–53.

DIETERICH, W., EHNIS, T., BAUER, M., DONNER, P., VOLTA, U., RIECKEN, E.O. et SCHUPPAN, D. (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med. 3(7):797-801.

DOS SANTOS, S. et LIOTE, F. (2016). Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten. Revue du Rhumatisme Monographies. 83(4) :218-221.

DOUCET, I. (2008). La maladie cœliaque au-delà du régime sans gluten. Le Médecin du Québec. 43(10) : 37-42.

ELFSTRÖM, L., SUNDSTRÖM, J. et LUDVIGSSON, J.F. (2014). Systematic review with meta-analysis: association between coeliac disease and type 1 diabetes. Aliment Pharmacol Ther. 40(10):1123-32 .

ELIAKIM, R., SHERES, D.M. (2001). Celiac disease: fertility and pregnancy. Gynecol Obstet Invest . 51:3-7.

FASANO, A. et CATASSI, C. (2012). Celiac Disease. The New England Journal of Medicine, 367(25). 2419-2426.

FEKIH, K., SAHLI, H., BEN MUSTAPHA, N., MESTIRI, I., FEKIH, M., BOUBAKER, J., KAABACHI, N., SELLAMI, M., KALLEL, L. et FILALI, A. (2013). Bone metabolism, biochemical markers of bone resorption and formation processes and interleukine 6 cytokin level during coeliac disease. La tunisie Medicale. 91(1) : 59 – 65.

FERGUSON, A. (1995) .Coeliac disease research and clinical practice : maintaining momentum into twenty-first centry. Baillieres Clin Gastroenterol. 9(2):395-412.

FORBES, G. M. (2015). If only my celiac patients and I knew that .Clin Gastroenterol Hepatol. 13(3):614–5.

FORNASIERI. (1987). IgA nephropathy. Springer Link .7:387-394.

FREEMAN, H.J. (2009). Adult celiac disease and its malignant complications . Gut Liver. 3(4):237-46.

FREEMAN, H.J. (2013). Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 4(4) :108-112.

FRITZ, RD., CHEN, Y. et CONTRERAS, V. (2017).Gluten-containing grains skew gluten assessment in oats due to sample grind non-homogeneity. Food Chem. 216: 170-175.

GARCIA-MANZANARES, A., TENIAS, J.M. et LUCENDO, A.J. (2012). Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. Scand J Gastroenterol. 47(8–9):927–36.

GDOURA, H., MEDHIOUB, M., HAMZAOUI, I., BOUSSADIA, H., EZZINE, H. et AZOUZ, M. (2014). Lymphome T révélant une maladie cœliaque : à propos d'un cas. La Revue de Médecine Interne. 35(2) :A161.

GIDREWICZ, D., POTTER, K., TREVENEN, C.L., LYON, M. et BUTZNE JD. (2015) . Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population . Am. J. Gastroenterol. 110(5):760–767.

GOBBI. (1992) .Syndrome de maladie cœliaque-calcifications cérébrales-épilepsie.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.

GODAT, D., VELIN, V., AUBERT, A., NYDEGGER, A. M. et SCHOEPPFER, M. H. MAILLARD. (2013). Maladie cœliaque : état des lieux. *Revue Médicale Suisse* .9: 1584-1589.

GREEN, P.H. et JABRI, B. (2003). Coeliac disease. *Lancet*. 362(9381): 383-391.

GREEN, P.H. et CELLIER, C. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*. 357(17):1731–43.

GRODE ,L., BECH ,B.H ., JENSEN T.M., HUMAIDAN ,P., AGERHOLM ,I.E., PLANA-RIPOLL , O. et RAMLAU-HANSEN,C.H .(2018). Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *Eur J Gastroenterol Hepatol* .30(1):83-91.

GRODZINSKY, E., HED, J. et SKOGH, T. (1994) . IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy*; 49:593–7.

GROSSMAN, G. (2008). Neurological complications of celiac disease: what is the evidence?. *Pract Neurol* .8:77–89.

GUJRAL, N., FREEMAN, H.J .et THOMSON, A.B.R. (2012) . Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* .18(42):6036- 59.

HADITHI ,M., BOER, H., MEIJER ,J.W.R., WILLEKENS, F., KERCKHAERT, J.A., HEIJMANS, R., PEÑA,A.S. STEHOUWER,C. et MULDER,C.(2007). Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto’s thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol*.13(11):1715- 22.

HADJIVASSILIOU, M., GIBSON, A., G.A. DAVIES-JONES, B., .JLOBO, A.J., TEPHENSON, T.J. et Milford-Ward, A. (1996). Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?. *EARLY REPORTS* .347(8998):369-371.

HAN, Y., CHEN, W., LI, P. et YE., J.(2015). Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*.94(38):e1612.

HARPER JW, HOLLERAN SF, RAMAKRISHNAN R, BHAGAT, G., et GREEN, P. H.R. (2007). Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American Journal of Hematology*. 82(11):996-1000.

HILL, I.D., DIRKS, M.H., LIPTAK, G.S., COLLETTI, R.B., FASANO, A., GUANDALINI, S., HOFFENBERG, E.J., HORVATH, K., MURRAY, J.A., PIVOR, M .et SEIDMAN, E.G. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations

of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 40(1):1–19.

HUE S., MENTION J.J., MONTEIROR C., ZHANG S., CELLIER C., SCHMITZ J., VERKARRE, V., FODIL, N., BAHRAM, S., CERF-BENSUSSAN, N.et CAILLAT-ZUCMAN, S . (2004). A direct role of NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. ;21(3):367-77.

JAMES, S.P. (2005). National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease . *GASTROENTEROLOGY* . 128(4):S1-S9.

JASTHI, B., PETTIT, J.et HARNACK, L. (2020). Addition of gluten values to a food and nutrient database. *Journal of Food Composition and Analysis.* 85 :103330.

KAGNOFF, M.F. (2007). Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of Clinical Investigation.* 117: 41-49.

KALLEL-SELLAMI, M., LAADHAR, L., ZITOUNI, M.et MAKNI, S. (2008). Atteinte rhino-pulmonaire révélatrice d'une maladie cœliaque de l'adulte : à propos d'un cas. *Revue de Pneumologie Clinique.* 64(1) : 27-29.

KAUKINEN, K., HALME, L., COLLIN, P., FÄRKKILÄ, M., MÄKI, M., VEHMANEN, P., PARTANEN, J.et HÖCKERSTEDT, K.(2002). Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 122(4):881-8.

KEHILA, M., H MID, R.B., GODCHA, I., ABOUDA, H.S., BOUJOMAA, O. et CHANOUI, M.B. (2016). La maladie cœliaque: une cause rare de fausses couches à répétition. *Pan afr med J.* 25: 197.

KOCHHAR, G.S., SINGH, T., GILL, A.et KIRBY, D.F.(2016). Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleve Clin J Med.* 83(3):217-27.

KONINCKX, C., VENTURA, A. et ZIMMER, K.P (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 54 (1): 136–160.

Krupa-Kozak, U. (2014). Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition.* 30 (1):16-24.

KUPPER, C. (2005). Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology.* 128(4 Suppl 1):S121–7.

LAGERQVIST, C., IVARSSON, A., JUTO, P., PERSSON, L.A .et HERNELL, O.(2001). Screening for adult coeliac disease which serological marker(s) to use? *Journal of Internal Medicine* .250: 241-248.

LARUSSA, T., SURACI, E., NAZIONALE, I., ABENAVOLI, L., IMENEO, M.et LUZZA, F. (2012). Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012:198025.

LEBWOHL, B., SANDERS, D. S. et GREEN, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *Lancet,* 391(10115):70-81.

LENHARDT, A., PLEBANI, A., MARCHETTI, F., GERARDUZZI, T., NOT, T., MEINI, A., VILLANACCI, V., MARTELOSSI, S. et VENTURA, A . (2004). Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis*; 36(11) :730-4.

LEPERS, S., COUIGNOUX, S., COLOMBEL, J. et DUBUCQUOI, S. (2004). La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *La revue de médecine interne*. 25 (1):22–34.

LERNER, A. (2010). New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity Reviews*. 9 (3): 144-147.

LERNMARK ,A.(2016). Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, 0and narcolepsy. *Pediatr Diabetes*.17(22):65-72.

LOHI, S., MÄKI, M., RISSANEN, H., KNEKT, P., REUNANEN, A. et KAUKINEN, K.(2009). Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. *Ann med*.41(7):508–15.

LOHI,S.,MUSTALAHTI, K.,KAUKINEN, K., LAURILA, K., COLLIN, P., RISSANEN, H., LOHI,O.,BRAVI, E.,GASPARIN, M., REUNANEN, A.et MÄKI, M. (2007). Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*.26:1217-25.

LUDVIGSSON, J., LEFFLER, D.et BAI, J.C. (2012). The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. [Epub ahead of print].

LUDVIGSSON, J.F, MICHAELSSON, K, EKBOM, A. et MONTGOMERY, S.M.,(2007). Celiac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 25(3):273–85.

LUDVIGSSON, J.F., CARD, T., CICLITIRA, P.J., SWIFT, G.L., NASR, I., SANDERS, D.S. et CAROLINA, C. (2015). Support for patients with celiac disease: a literature review. *United Eur Gastroenterol J* .3(2):146–59.

LUDVIGSSON, J.F., LEFFLER, D.A., BAI, J.C., BIAGI F, BIAGI,F., FASANO, A., GREEN, P .H.R., HADJIVASSILIOU, M., MARIOS, M.D., KAUKINEN,K., KELLY, C., LEONARD, J.N., LUNDIN,K.E., MURRAY,J.A., DAVID S SANDERS, D.S ., MARJORIE M WALKER, M.M., ZINGONE,F. et CIACCI, C. (2013) .The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 62(1):43-52.

LUDVIGSSON, JF., BAI, JC., BIAGI, F., CARD, TR., CIACCI, C. et CICLITIRA, P.J. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 63 (8):1210–1228.

LUDVIGSSON,J.F., BAI, J.C., BIAGI, F., CARD, T.R., CIACCI, C., CICLITIRA, P.J ., GREEN,P.H., HADJIVASSILIOU,M., HOLDOWAY,A., HEEL,D., KAUKINEN,K., LEFFLER,D.A., LEONARD,J.N., LUNDIN,K.E., MCGOUGH,N., DAVIDSON,M., MURRAY,J.A., SWIFT,G.L., WALKER,M.M., ZINGONE, F.et SANDERS,D.S. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease. guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 63(8):1210-1228.

- MALAMUT, G .et CELLIER, C. (2015).** Complications of coeliac disease . Best Pract Res Clin Gastroenterol. 29(3):451-8.
- MALAMUT, G. et CELLIER, C. (2010).** Maladie cœliaque. La Revue de médecine interne.31 (06) 428–433.
- MALAMUT, G., AFCHAIN, P., VERKARRE, V., LECOMTE, T., AMIOT, A., DAMOTTE, D., MACINTYRE E, SABELLE RADFORD–WEISS, I., HERMINE, O., BROUSSE, N., CERF–BENSUSSAN, N., et CELLIER, CH.(2009).** Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. Gastroenterology 136:81–90.
- MALGORZATA, U.K, JANUSZ, O.E. et AGNIESZKA ,G. (2014).**Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. Neuropsychiatric Dis Treat. 10:1961–1964.
- MANCINI, L.A., TROJIAN, T. et MANCINI, A.C. (2011).** Celiac disease and the athlete . Curr Sports Med Rep. 10 (2): 105-8.
- MARKS, J., SCHUSTER, S.et WATSON, A.J. (1966).** Small bowel changes in dennatishepertifomis. Lancet. 2: 1280-2.
- MARY, M. et NIEWINSKY, M. S. (2008).** Advances in celiac disease and gluten-free diet . J Am Diet Assoc. 108 (4): 661-672.
- MATUCHANSKY, C., ROUSSEAU, S.et MORIN, M. C. (2004).** Maladie cœliaque de l’adulte : actualité du régime sans gluten. Cah. Nut. Diet. 39(5): 311-317.
- MATYSIAK-BUDNIK, T., MALAMUT, G., DE SERRE NP., GROSDIDIER, E., SEGUIER, S., BROUSSE, N., CAILLAT-ZUCMAN, S., CERF-BENSUSSAN, N., SCHMITZ. J. et CELLIER, CH. (2007).** Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. Gut. 56(10):1379–86.
- MEARIN, M. L. (2007).** Celiac Disease Among Children and Adolescents. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care .37(3) :86-105.
- MEAZZA, C., PAGANI, S., GERTOSIO, C., BOZZOLA, E. et BOZZOLA, M. (2014).** Celiac disease and short stature in children. Expert Review of Endocrinology and Metabolism. 9(5): 535-542.
- MEDHIOUB,M.,GANNAY,O., HAMZAOU, M.L., TRABELSSI, F.et AZZOUZ, M.M.(2015).** Maladie cœliaque compliquée de sprue réfractaire type 1 : à propos de deux cas. La Revue de Médecine Interne.36(2) : A186.
- MENDOZA, N. et Mc GOUGH N. (2005).** Coeliac disease : An overview. Nutrition & MEYER, D., STAVRIPOULOS, S., DIAMOND, B., SHANE, E.et GREEN, P. H. (2001). Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease. Am J Gastroenterol. 96(1):112-9.

- MIAURI, L., CIACCI, C., RICCIARDELLI, I., VACCA L., RAÑA V. et AURICCHIO S. (2003).** Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T.celles in celiac disease . *Lancet* 362:30-37.
- MOODIE, S. et CICLITIRA, P. (2001).** Maladie cœliaque : facteurs génétiques et présentation des antigènes. *Acta Endoscopica*. 31: 255-264.
- MORENO,M., CEBOLLA,A., SUANO,A.,CARRION,C., COMINO,I., PIZARRO,A., LEON,F., HERRERA, A. et SOUSA,C.(2015).** Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*.66 (2):1-8.
- MOSCOSO, J. F .et QUERA P. R.(2016).** [Update on celiac disease]. *Rev Médica Chile*. 144(2):211-21.
- MOUTERDE, O., BEN HARIZ, M. et DUMANT, C. (2008).** Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15(5): 501-503.
- NACHMAN,F., DEL CAMPO,M.P., GONZÁLEZ ,A., CORZO,L., VÁZQUEZ ,H., SFOGGIA,C., SMECUOL ,E., PINTO SÁNCHEZ ,M.I., NIVELONI ,S., SUGAI ,E., MAURINO,E. et JULIO, C. (2010).** Long-the deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis*.42(10):685-91.
- NEHRA, V., MARIETTA E., et MURRAY J. (2005).** Celiac disease . *Encyclopedia of Human Nutrition*. pp 407-417.
- NION-LARMURIER, I. (2009).** Maladie cœliaque .*gastroentérologie clinique et biologique* .Elsevier. 33(6-7) : 508-517.
- O'TOOLE, A., COSS, A., HOLLERAN ,G., KEEGAN ,D., DOHERTY, G., SHEAHAN, K., MULCAHY ,H. et O'DONOGHUE,D.(2014).** Microscopic colitis: clinical characteristics, treatment and outcomes in an Irish population. *Int J Colorectal Dis*.29(7): 799-803.
- PEARLMAN, M.et CASEY, L. (2019).** Who Should Be Gluten-Free? A Review for the General Practitioner. *Medical Clinics of North America*. 103(1) : 89-99.
- RAMPERTAB, SD., POORAN, N., BRAR, P., SINGH, P.et GREEN P.H.R. (2006).**Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 119(4): 9-14.
- RAYMOND, N., HEAP, J. et CASE S. (2006).** The gluten-free diet: An update for health professionals. *Practical Gastroenterol* . 30 (9): 67-92.
- REAL, A., COMINO, I., DE LORENZO, L., MERCHAN, F., GIL-HUMANES, J., GIMENEZ, MJ., LOPEZ- CASADO, MÁ., TORRES, MI., CEBOLLA, Á., SOUSA ,C., BARRO, F.et PISTON, F . (2012).** Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS One*. 7(12): e48365.
- RISHI, D. N., DOUGLAS, L. S.et DAWN, W.A. (2017).** Nutritional Consideration in Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterol Clin North*. 47(1):139-154.

ROSTAMI K. et VILLANACCI, V. (2009). Microscopic enteritis: Novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis.* 41(4):245-52.

ROSTOM, A., MURRAY, J.A. et KAGNOFF, M.F. (2006). American Gastroenterological Association (AGA). Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 131 (6): 1981-2002.

RUBIO-TAPIA, A. et MURRAY, JA.(2007). The liver in celiac disease. *Hepatology.* 46(5):1650-8 .

RUBIO-TAPIA, A., HILL, I.D., KELLY, C.P., CALDERWOOD, A.H.et MURRAY, J.A.(2013) . ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.*108(5):656-76.

SAIBENI, S., LECCHI, A., MEUCCI, G., CATTANEO, M., TAGLIABUE, L.E., FORMENTI, S., FRANCHIS,R.D. et VECCHI,M.(2005). Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol .*3(6):574-80.

SARDY, M., ODENTHAL, U., KARPATI, S., PAULSSON, M.et SMYTH, N. (1999). Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem;* 45(12):2142-2149.

SCHERF, K.A ., KOEHLER, P. et WIESER, H. (2016) .Gluten and wheat sensitivities –An overview. *Journal of Cereal Science.* 67 : 2-11.

SCHMITZ, J. et GARNIER-LENGLINE, H. (2008). Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. *Archives de pédiatrie,* 15(4) : 456-461.

SCHNEIDER, S.M. (2003). Conséquences nutritionnelles de la maladie cœliaque. *La lettre de l'hépatogastroentérologue.* N° 3.

SHEPHERD, S.J. et GIBSON, P.R. (2013). Nutritional inadequacies of the gluten-free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 26(4): 349–58.

SINGHAL, N., ALAM, S., SHERWANI, R., et MUSARRAT, J. (2008). Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr.* 45(4):319–21.

SMEDBY KE, AKERMAN M, HILDEBRAND H, GLIMELIUS, B., EKBOM, A et ASKLING.J(2005). Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut.* 54(1):54-9.

SOLER, M., ESTEVEZ, M.C., MORENO, M.D.L., CEBOLLA, A.et LECHUGA, L. M. (2016) .Label-free SPR detection of gluten peptides in urine for non-invasive celiac disease follow-up .*Biosensors and Bioelectronics.* 79.158-164.

STABLER S.P. (2013). Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 368(2): 149–60.

STEIN, E.M., ROGERS, H, LEIB A, MCMAHON, D.J., YOUNG, P., NISHIYAMA, K., GUO, X.E., LEWIS, S., PETER H., GREEN, P.H. et SHANE, E .(2015). Abnormal skeletal strength and microarchitecture in women with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(6):2347–53.

SUGAI E., NACHMAN, F., VÁQUEZ, H., GONZÁLEZ ,A., ANDRENACCI, P, CZECH A.,NIVELONI, S., MAZUREA, R., SMECUOL, E.,CABANNEC, A., MAURINO, E, et CESAR ,J.(2010). Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment . *Dig Liver Dis.* 42(5):352–8.

TERSIGNI, C., CASTELLANI, R., DE WAURE, C., FATTOROSI, A., DE SPIRITO, M., GASBARRINI, A., SCAMBIA, G.et DI SIMONEN .(2014).Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 20(4):582–93.

TKOUB E.M. (2008). Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 48 : 27-31.

TRIER. (1998). Pathologie du Lymphocyte intraépithélial La Maladie Cœliaque et les Lymphomes associés. <http://www.forpath.org/workshops/Lymphocyte.pdf>.

TUHAN ,H., IŞIK, S., ABACI ,A., ŞİMŞEK, E., ANIK ,A., ANAL, Ö. et BÖBER ,E.(2016) . Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatri Arsivi.* 51(2):100-5.

VAN DE KAMER, J .H ., WEIJERS, H.A .et DICK, W.K. (1953) .Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with coeliac disease. *Acta Paediatrica.*42(3) :223-31.

VERKARRE, V. et BROUSSE N. (2013). Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie.* 61(2):13–19.

VOLTA, U. et VILLANACCI, V. (2011). Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol.* 8(2):96-102.

VOLTA, U.(2009). Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac *Clin Rev Allergy Immunol .* 36(1):62-70.

VOLTA, U., CAIO, G., STANGHELLINI, V. et DE GIORGIO, R. (2014).The changing clinical profile of celiac disease: à 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.*14:194.

WARREN, R., MOLLOY, M., CASE, S., BURROWS, V. et SWITZER, C. (2007). The Canadian celiac health survey . *Dig Dis Sci.* 52 (4): 1087-1095.

Weber, A. (2012). La maladie cœliaque: physiopathologie et traitement << guide >> déconseillés pour le pharmacien d'officine. Thèse d'Etat de Doctorat en Pharmacie. Université de Lorraine.

WILLIAMS, J.J., KAPLAN, G.G., MAKHIJA, S., URBANSKI, S.G., DUPRE, M., PANACCIONE, R .et BECK,P.L. (2008).Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(1):35–40.