

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université SAAD DAHLAB\_Blida\_1.



**Faculté de Médecine**

**Département de Pharmacie**

**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme **Docteur en Pharmacie**

Session : 2023

**Thème**

**Etude immuno-clinique des patients atteints  
de maladie coeliaque**

**Réalisé par :**

Bourekda Abdelhai

**Encadrée par :**

Pr M. BOUDJELLA

Professeur en Immunologie CHU de Blida-Unité  
Hassiba Ben Bouali.

Pr O. BENAZIZ

Professeur en Pharmacie Galénique.

**Devant le jury :**

Président :

Dr CHERGUELAINÉ

Examineur :

Dr Rezgui

**Spécialité: Immunologie**

## **REMERCIEMENTS**

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

*A travers ce modeste travail, nous adressons nos très sincères remerciements à **Pr M. BOUDJELLA** et **Pr O. BENAZIZ** pour votre encadrement pendant tout ce semestre*

*Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand Honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre Direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de M'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, Pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger Chacune des étapes de ce travail. Je Garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre modestie.*

*A travers ce travail aussi on aime bien remercie l'équipe de laboratoire Immunologie CHU de Blida-Unité Hassiba Ben Bouali. Précisément **Dr M. BARKI** pour votre disponibilité, les conseils que vous nous a prodigués et ces nombreux encouragements furent très précieux pour l'accomplissement de ces travaux.*

*Je souhaite témoigner mes remerciements tout aussi sincères aux membres de jury :*

*A Monsieur **CHERGUELAINÉ**, d'avoir accepté de présider mon jury. Que vous trouvez ici l'expression de ma respectueuse gratitude.*

*A **Dr Rezgui**, vous avez bien voulu prendre le temps d'examiner et de juger ce travail.*

# Sommaire

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Liste des Annexes

Abréviations

**INTRODUCTION.....1**

## **Chapitre I : Rappel Bibliographique**

**I.1. Définition.....3**

**I.2. Historique.....3**

**I.3. Epidémiologie.....5**

**I.4. Étiopathogénie.....6**

**I.5. Les formes de la maladie.....12**

**I.6. Manifestations cliniques.....13**

**I.7. Pathologies associées .....16**

**I.8. Complication ..... 17**

**I.9. Histologie .....18**

**I.10. La sérologie .....20**

**I.11. Radiologie .....21**

**I.12. APPROCHE DIAGNOSTIQUE .....21**

**I.13. TRAITEMENT.....23**

**I.14. Prévention .....24**

## **Chapitre II : Patients et Méthodes**

**II.1. Objective d'étude.....26**

**II.2. Etude Statistique.....26**

**II.2.1 Description.....26**

**II.2.1.1 Population étudiée.....26**

**II.2.1.2 Critères d'inclusion.....26**

**II.2.1.3 Critères d'exclusion.....26**

II.2.1.4 Paramètre évalués.....	26
<b>II.3. Matériel.....</b>	<b>28</b>
II.3.1 Matériel de recherche des anticorps anti-transglutaminase de type IgA /IgG.....	28
II.3.2 Matériel de recherche et titrage des anticorps antiendomysium.....	31
II.3.3 Matériel de Recherche et titrage des IgA totales.....	33
<b>II.4. Méthodologie.....</b>	<b>34</b>
II.4.1. Technique ELISA.....	34
II.4.2. Technique immunofluorescence indirect.....	37
II.4.3. Turbidimétrie/Néphélométrie.....	39
<b>II.5. Analyse statistique.....</b>	<b>39</b>
 <b><u>Chapitre III : Résultats</u></b>	
<b>III.1 Données sociodémographiques .....</b>	<b>40</b>
III.1.1. L'âge .....	40
III.1.2. Le sexe .....	41
III.1.3. Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe .....	41
III.1.4 Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge .....	42
<b>III.2. Données cliniques .....</b>	<b>43</b>
III.2.1 Circonstances de recrutement .....	43
III.2.2. Répartition des patients selon les manifestations cliniques .....	43
III.2.3. Corrélation entre le sexe et les manifestations cliniques .....	44
III.2.4 Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques .....	45
<b>III.3. Pathologies associées .....</b>	<b>46</b>
III.3.1 Répartition des pathologies associées chez les patients cœliaques.....	46
III.3.2. Répartition des malades selon les antécédents .....	47
III.3.2.1. Antécédents Familiaux .....	47
III.3.2.2. Antécédents personnels .....	48
<b>III.4. Bilan biologique de retentissement .....</b>	<b>49</b>
III.4.1 Hémogramme .....	49
<b>III.5. Données sérologique .....</b>	<b>50</b>
III.5.1. Recherche des auto-anticorps .....	50



III.5.2. Combinaison entre Ac tTGA et Ac AE .....	51
III.5.3. Combinaison entre Ac tTGA et Ac AGA .....	51
III.5.4 Corrélation entre la sérologie et l'âge .....	52

## **Chapitre IV : Discussion**

IV.1. Données sociodémographiques .....	53
IV .1.1. L'âge .....	53
IV .1.2. Le sexe .....	54
IV.2. Données cliniques.....	56
IV.2.1. Signes cliniques .....	56
IV.2.2. Pathologies associées.....	58
IV.3. Données sérologique.....	59
IV.3.1. Anticorps anti-transglutaminase .....	59
IV.3.2. Anticorps anti-endomysium.....	60
IV.3.3. Anticorps anti-gliadines.....	61
IV.3.4. Déficit en IgA.....	61
IV.3.5. Concordance, corrélation et évaluation des résultats des tests ELISA et IFF dans la recherche des anticorps spécifiques de la Maladie Cœliaque .....	62
IV.3.6 Anticorps et suivi du RSG.....	62
<b>Conclusion .....</b>	<b>64</b>

Résumé

Annexe A

Annexe B

Références bibliographie

## Liste des figures

	<b>Chapitre I</b>	<b>Page</b>
<b>Figure I-1</b>	Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire.	03
<b>Figure I-2</b>	Composition de la molécule HLA et des haplotypes HLA-DQ2/8.	07
<b>Figure I-3</b>	Processus physiopathologique de la MC.	09
<b>Figure I-4</b>	Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la MC	11
<b>Figure I-5</b>	Modèle de l'iceberg de la MC.	13
<b>Figure I-6</b>	Le système de classification Marsh des villosités intestinales	18
<b>Figure I-7</b>	Algorithme pour le diagnostic de la MC selon ESPGHAN 2020.	22
<b>Figure I-8</b>	La dapsons (DDS)	24
<b>Figure I-9</b>	Salazopyrine utilisé En cas d'intolérance à la dapsons .	24
	<b>Chapitre II</b>	
<b>Figure II-1</b>	Système automatisé pour ELISA.	31
<b>Figure II-2</b>	La lecture.	31
<b>Figure II-3</b>	Centrifugeuse.	31
<b>Figure II-4</b>	Matériel de recherche des anticorps anti-endomysium.	32
<b>Figure II-5</b>	Matériel de Recherche et titrage des IgA.	33
<b>Figure II-6</b>	Le système pour l'analyse de protéines spécifiques « Turbidimétrie ».	34
<b>Figure II-7</b>	Les étapes manuel de recherche et titrage des Ac TTG.	36
	<b>Chapitre III</b>	
<b>Figure III-1</b>	Répartition des patients selon l'âge.	40
<b>Figure III-2</b>	Répartition des patients selon le sexe.	41
<b>Figure III 3</b>	Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.	41
<b>Figure III-4</b>	Histogramme représentant la répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.	42
<b>Figure III-5</b>	Circonstances de recrutement des patients.	43
<b>Figure III-6</b>	Répartition des patients selon les signes cliniques.	43
<b>Figure III-7</b>	Corrélation entre le sexe et les manifestations cliniques.	44
<b>Figure III-8</b>	Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques.	45
<b>Figure III-9</b>	Répartition des pathologies associées chez les patients cœliaques.	46
<b>Figure III-10</b>	Répartition des patients selon les antécédents familiaux.	47
<b>Figure III-11</b>	Répartition des patients selon les antécédents personnels.	48
<b>Figure III-12</b>	Répartition des patients anémique selon les tranches d'âge.	49
<b>Figure III-13</b>	Types d'anémie objectivée chez les patients de notre série.	49
<b>Figure III-14</b>	Positivité des auto-anticorps sérique .	50
<b>Figure III-15</b>	Corrélation entre la sérologie et l'âge.	52

## Liste des Tableaux

	<b>Chapitre I</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I-1</b>	prévalence de la maladie cœliaque dans des différents pays de monde	06
<b>Tableau I-2</b>	Manifestations cliniques de la MC.	15
<b>Tableau I-3</b>	Maladies associées à la MC .	16
<b>Tableau I-4</b>	Classification de Marsh et Oberhuber.	19
<b>Tableau I-5</b>	Spécificité et sensibilité des tests sérologiques chez l'enfant (IgA)	20
	<b>Chapitre II</b>	
<b>Tableau II-1</b>	Matériels anti transglutaminase.	28
	<b>Chapitre III</b>	
<b>Tableau III-1</b>	Répartition des patients selon l'âge.	40
<b>Tableau III-2</b>	Nature des pathologies associées chez les patients cœliaques.	46
<b>Tableau III-3</b>	Répartition des patients selon les antécédents personnels.	48
<b>Tableau III-4</b>	Comparaison entre les Ac tTGA et Ac AE.	51
<b>Tableau III-5</b>	Comparaison entre Ac tTGA et Ac AGA	51
	<b>Chapitre IV</b>	
<b>Tableau IV-1</b>	Moyenne d'âge dans les séries de la littérature.	54
<b>Tableau IV-2</b>	Sex-ratio H/F selon les différentes séries.	54
<b>Tableau IV-3</b>	Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie.	55
<b>Tableau IV-4</b>	Fréquence des manifestations cliniques de la MC selon les séries de la littérature	56
<b>Tableau IV-5</b>	Sensibilité des IgA-tTGA selon les différentes séries.	60
<b>Tableau IV-6</b>	Sensibilité et spécificité des EMA selon les différentes séries.	60



## Abréviations

Ac AGA	Anticorps antigliadine
Ac END	Anticorps anti-endomysium
Ac tTG	Anticorps antitransglutaminase
Ac DGP	Anticorps gliadine désamidée
AAs	Acides aminés
AG	Ataxie au gluten
AV	Atrophie villositaire
ATCDs	Antécédents
BA	Ballonnement Abdominale
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
DA	Douleurs Abdominales
DH	Dermatite herpétiforme
DID	Diabète insulino-dépendant
DT1	Diabète de type 1
DMO	Densité minérale osseuse
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESPGHAN	Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatrie
FNS	La numération formule sanguine
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
HLA	Human leucocyte antigène
IFI	Immunofluorescence Indirect
Ig	Immunoglobuline
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IL15	Interleukine 15
JC	Avant le Christ
LSN	La limite supérieure de la normale

LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MC	Maladie cœliaque
NASPGHAN	Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique
RSG	Régime sans gluten
TTG	Transglutaminase tissulaire

# Introduction

**Introduction :**

La maladie cœliaque MC est une entéropathie chronique auto-immune qui affecte environ 1% de la population mondiale, mais elle est largement sous-diagnostiquée (Singh et al., 2018). Chez les individus génétiquement prédisposés, l'ingestion de gluten - une composante protéique du blé, de l'orge et du seigle - déclenche une réaction immunitaire qui entraîne une inflammation et des lésions morphologiques de la muqueuse duodénale (Lindfors et al., 2019).

La première description de la MC remonte probablement au Ier siècle, lorsqu'une perturbation chronique de la digestion affectant les adultes présentant des selles grasses et une malnutrition a été décrite (Adams, 1856). Plus tard, Samuel Gee a rapporté que cette "affection cœliaque" touchait surtout les jeunes enfants, provoquant chez eux une stéatorrhée et un abdomen distendu (Gee, 1888).

La compréhension de la pathogenèse a commencé à émerger dans les années 1950, lorsqu'il a été observé que les symptômes pouvaient être soulagés en excluant le blé et le seigle de l'alimentation, ce qui indiquait une relation entre ces céréales et le développement de la maladie (Anderson et al., 1952 ; Dicke et al., 1953), la récurrence intrafamiliale et l'association avec le génotype HLA DQ2 ou DQ8 a confirmé la responsabilité de facteurs génétiques. Une autre étape importante a été l'identification de la transglutaminase 2 (TG2) comme principal autoantigène en 1997 (Dieterich et al., 1997).

Généralement la MC se révèle dans la petite enfance mais aussi chez l'adulte, la présentation de la maladie est classiquement digestive se manifeste par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal, une anorexie plus ou moins sévères et des vomissements.

La méconnaissance des formes silencieuses, frustes, paucisymptomatiques ou extradigestives de la maladie, rend dans certains cas, le diagnostic difficile et méconnu expliquant le retard diagnostique, ce qui expose l'individu malade à des complications, dont les troubles carenciels l'ostéoporose, l'augmentation de la prévalence d'autres maladies auto-immunes, voire les néoplasies tardifs. Ces complications peuvent être prévenues grâce à l'observance d'un régime sans gluten (RSG), permet de restaurer les lésions de la muqueuse et d'atténuer les symptômes liés à la MC (Ilus et al., 2012 ; Murray et al., 2004).



La MC est souvent associée à des pathologies, il existe un risque accru chez les patients atteints de diabète type 1, chez les patients atteints de maladies auto-immunes au premier degré qui représentent le groupe le plus à risque.

Le diagnostic de la MC est basé sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Si le diagnostic définitif de MC repose sur la mise en évidence des anomalies histologiques caractéristiques sur les biopsies duodéno-jéjunales et sur la rémission clinique sous RSG, les différents outils sérologiques tiennent une place importante, et constituent un moyen non invasif de dépistage, les biopsies intestinales ont été obtenues pour la première fois dans les années 1950, et les premiers critères diagnostiques officiels de la MC ont été publiés au début des années 1970 (Meeuwisse, 1970). Les premiers autoanticorps de la MC ont été identifiés dans les années 1970 (Seah et al., 1971), mais ils ont été remplacés par des tests sérologiques modernes par la suite, notamment après la découverte susmentionnée de la TG2.

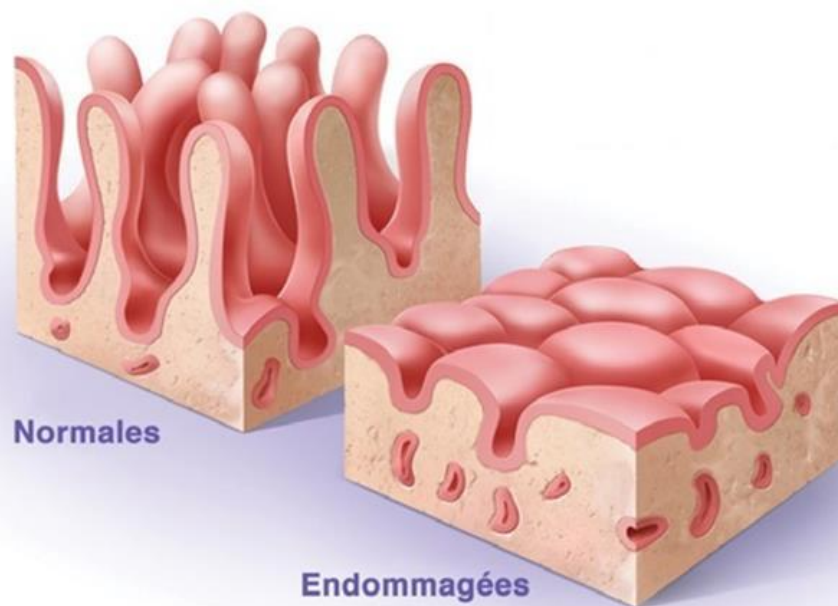
Le critère de référence pour le diagnostic de la MC a longtemps été la démonstration d'une atrophie villositaire de la muqueuse de l'intestin grêle dans la biopsie duodénale. Cependant, selon les directives récemment mises à jour, le diagnostic peut également être établi avec des taux des autoanticorps sériques liés à la maladie.

Notre étude a pour objectifs d'établir le profil immuno-sérologique de la MC, et d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques des patients coeliaques colligés au Unité Hassiba BEN - BOUALI du CHU de Blida.

**Chapitre I :**  
Rappel Bibliographique

## I.1. Définition :

La maladie cœliaque (MC) ou « hypersensibilité permanente au gluten » est une entéropathie, inflammatoire, chronique, auto-immune liée à une intolérance continue à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten « Gliadine » (protéine de réserve dans certaines céréales, blé, orge et seigle) chez des personnes génétiquement prédisposées [1]. Elle induit une atrophie villositaire (AV) par une réaction immunitaire anormale lorsque la muqueuse de l'intestin grêle vient en contact avec le gluten, elle entraîne un syndrome de malabsorption [2].



**Figure I-1 :** Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire.  
(Srivastava et al., 2010).

## I.2. Historique :

La maladie cœliaque (MC) est apparue peu de temps après la révolution agricole qui conduisit à l'introduction du blé et de l'orge, qui ont été les premières céréales introduites dans l'alimentation humaine. La majorité de l'humanité s'est adaptée à ces changements alimentaires, mais malheureusement certains ne l'ont pas fait et la MC est apparue [3,4].

Au deuxième siècle avant JC, le médecin romain ARETAUES DE CAPPADOCE a fait la première description d'une maladie présentant des symptômes similaires à ceux de la MC. Il a décrit une diarrhée malabsorptive, un symptôme considéré comme l'une des manifestations courantes de la MC [3,5].

Tout le mérite pour la première description moderne de la MC est attribué au pédiatre Anglais Samuel Jones Gee, il est souvent crédité en tant que premier auteur décrivant la MC dans son article célèbre « *On the Celiac Affection* » publié dans « *the St. Bartholomew's Hospital Report* », en 1888, il a décrit « l'affection cœliaque » comme une affection courante chez les personnes de tous âges, les patients présentaient souvent une indigestion chronique, une perte de poids, une faiblesse et une diarrhée. Il a également émis l'hypothèse que cette condition pouvait être guérie par le régime alimentaire [5].

Le progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la MC a été renforcé par des preuves majeures fournies dans les années 1940 par le pédiatre Néerlandais William Dicke, lorsqu'il a lié l'étiologie de la MC au gluten. Dicke est parvenu à cette conclusion pendant la seconde guerre mondiale lorsqu'il a observé que les enfants atteints de la MC s'amélioraient lorsqu'ils n'avaient pas accès au blé, au seigle et à l'orge, identifiant ainsi le gluten comme le principal coupable. Malgré ces connaissances précoces, ce n'est qu'à partir des années 1950 que l'efficacité d'un régime sans gluten RSG dans le traitement de la MC a été reconnue [6].

Une autre étape importante dans notre compréhension moderne de la MC a été atteinte dans les années 1950 par Margot Shiner, qui a décrit un nouvel appareil de biopsie du jéjunum qu'elle a utilisé avec succès pour biopsier le duodénum distal. Cette avancée a été suivie par la découverte d'une capsule moins encombrante et plus facile développée par le Lieutenant-colonel William Holmes Crosby, qui a permis aux médecins de lier la maladie à des motifs vifs de dommages à la muqueuse de l'intestin grêle et cela a conduit au démantèlement du mystère qui entourait la physiopathologie de la MC [5,6,7].

Dans les années 1980, le rôle des anticorps dans l'étiologie de la MC a été suggérée et prouvée [3,5]. Il a été révélé que les anticorps comme l'antigliadine AGA, l'anti-endomysium EMA et l'auto-anticorps antitransglutaminase tTG peut se retrouver dans le sang des enfants en raison de l'ingestion de gluten. Cette preuve a mené à classer la MC comme maladie auto-immune

déclenchée par l'ingestion de gluten. De plus, La MC était également liée spécifiquement à l'expression des HLA DQ2 et HLA DQ8 gènes [8].

### **I.3. Epidémiologie :**

Précédemment, la MC était considérée comme rare et n'affectait que les personnes d'origine européennes [9] avec une prévalence inférieure ou égale à 1 % et grâce à l'évolution des méthodes de diagnostic et des études épidémiologiques, la MC est maintenant mieux décrite [10].

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la MC est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'individu dans beaucoup de zones du monde [11].

La prévalence de la MC varie d'un pays à l'autre (Tableau I-1) en raison de facteurs génétiques et environnementaux [12].

Plusieurs dépistages sérologiques de population ont prouvé que la prévalence de MC en Europe était de 5% ou plus [13]. De même, aux Etats-Unis [14], en Amérique latine [15] et En Australie [16], elle est plus commune que précédemment considéré, probablement parce que la majorité des américains, latino-américains et australiens partagent une ascendance européenne commune [17]. La MC est non seulement fréquente dans les pays développés, mais on la trouve de plus en plus dans les régions du monde en voie de développement, telle que l'Afrique du nord , le Moyen-Orient et l'Inde [18,19,20]. Par ailleurs, en Sahara Occidental, on note les plus hautes prévalences (50 à 60%) de la MC chez les enfants [17]. Ces auteurs expliquent que ces chiffres énormes seraient probablement le résultat de facteurs génétiques liés à ce peuple.

Dans les pays maghrébins, BOUDRAA *et al.* (1996) ainsi que BOUDRAA et TOUHAMI (1997), citent une incidence de 1,2% en Tunisie à comparer à 1,3% chez les maghrébins résidant en région Midi-Pyrénées (France).

Dans l'Est algérien, la prévalence de la MC en 2003 était de 1,4% à Guelma, 1,7% à Mila et 0,88% à Khanchela. La prévalence moyenne calculée sur les trois villes est au moins 1,33% [21] A Oran, la prévalence de MC symptomatique au 31 décembre 2007 pour des enfants moins de 15 ans était de 1,09‰ [22].

**Tableau I-1 : prévalence de la MC dans des différents pays de monde  
(ACCOMANDO et CATALDO 2004)**

Pays	Années	Prévalence %
Europe		
Allemagne	2002	2
Angleterre	2003	10
Croatie	1999	2
Danemark	2001	2
Espagne	2000	2.57
Estonie	1994	11.36
Finlande	2003	10.10
Hongrie	1999	11.76
Irlande	1996	8.2
Italie	1996	5.43
Norvège	1999	4
Pays-Bas	1999	5.05
Portugal	2002	7.46
Suède	1999	5.26
Suisse	2002	7.57
Etats-Unis	2003	7.5
Australie	2001	4
Amérique latine		
Brésil	2000	1.47
Argentine	2001	6
Moyen-Orient		
Iran	2003	6.02

#### **I.4. Étiopathogénie:**

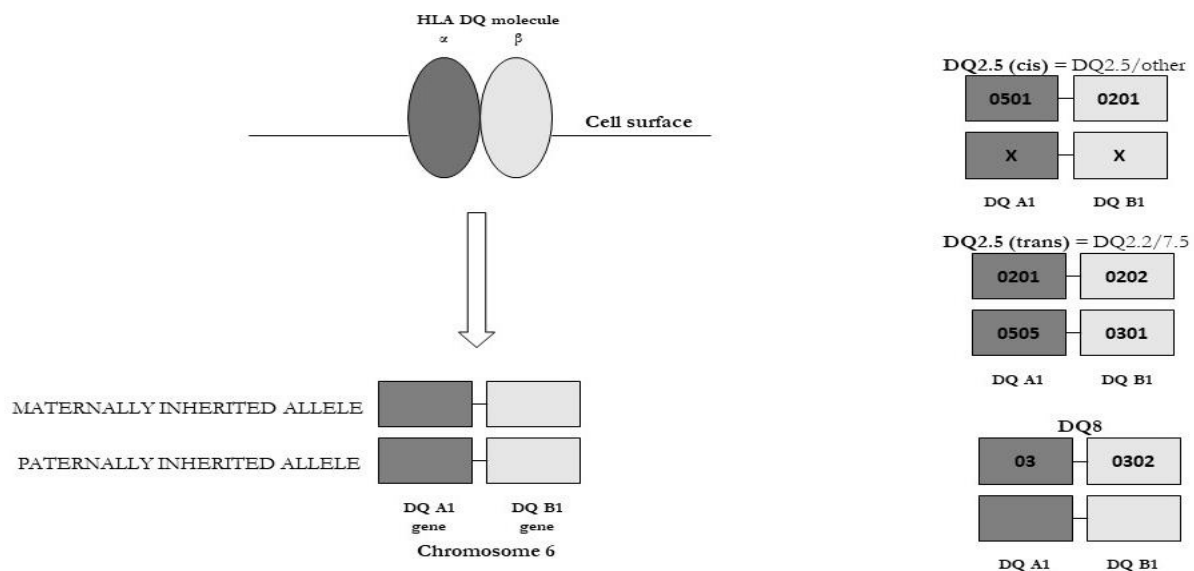
Bien que le mécanisme exact menant au développement de la MC ne soit pas pleinement compris, les preuves existantes suggèrent que l'étiopathogénie de la maladie est multifactorielle, des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. [23,24].

##### **I.4.1. Facteurs génétiques :**

Les principaux facteurs génétiques impliqués dans le développement de la MC sont les gènes localisés dans le système HLA. La plupart des patients atteints (Environ 95 %) expriment une

molécule de système HLA de classe II de type DQ2[Cis/Trans], et la plupart des 5 % restants portent HLA-DQ8 [25,26].

Ces molécules HLA sont composées de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  codées par les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1[27] (Figure I-2). Ces molécules se lient aux peptides de gluten et les présentent aux cellules T CD4+, ce qui est nécessaire pour le développement de la maladie [27]. Plus précisément, l'hétérodimère HLA-DQ2 est présent dans deux haplotypes différents, DQ2.5 et DQ2.2, et le risque de MC est particulièrement lié à l'haplotype HLA-DQ2.5 [28].



**Figure I-2 :** Composition de la molécule HLA et des haplotypes HLA-DQ2/8. Adapté de Sollid 2002 et Sollid & Lie 2005.

## I.4.2. Facteurs environnementaux :

### I.4.2.1. Gluten :

Le principal facteur environnemental responsable du développement de la MC est le gluten, (du latin "glue") est le terme désignant les protéines de stockage de prolamine [29].

Le gluten est une fraction de protéine soluble dans l'eau trouvée dans le blé, l'orge et le seigle, qui est hautement résistante aux capacités enzymatiques digestives, laissant certaines fractions

toxiques pénétrer à la muqueuse intestinale et induire une réaction auto-immune qui entraîne une inflammation et une atrophie villositaire [30,31].

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 (AA) proline et glutamine [29].

Ces (AAs) pénètrent dans la lamina propria (chorion) de l'intestin grêle par des voies trans-cellulaires ou para-cellulaires [32,33]. Une désamination des molécules de gliadine se produit par l'enzyme transglutaminase tissulaire (TTG) (transformation de la glutamine en acide glutamique), qui constitue l'autoantigène prédominant de la MC [34].

La désamination augmente l'immunogénicité de la gliadine, favorisant la liaison aux molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) [35].

Les peptides de gliadine sont ensuite présentés aux lymphocytes T CD4+ spécifique de l'antigène [36]. Au cours de ce processus, des anticorps dirigés contre la TTG, la gliadine et l'actine sont produits par des mécanismes obscurs. Ces anticorps pourraient contribuer aux manifestations extra-intestinales de la MC, telles que la dermatite herpétiforme (DH) et l'ataxie au gluten (AG) [37,38]. Cette réaction immunitaire adaptative est accompagnée d'une réponse immunitaire innée dans le compartiment épithélial, [39], Une hyperplasie des lymphocytes T intra-épithéliaux (de type CD8) est constante et semble liée à une sécrétion exagérée d'interleukine 15 (IL15) 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) [40], (Figure I-3).

Les réponses immunitaires à la fois de la lamina propria (adaptative) et intra-épithéliale (innée) semblent être nécessaires pour la formation de la lésion pathologique cœliaque complète, mais la façon dont ces deux processus interagissent n'est pas claire.



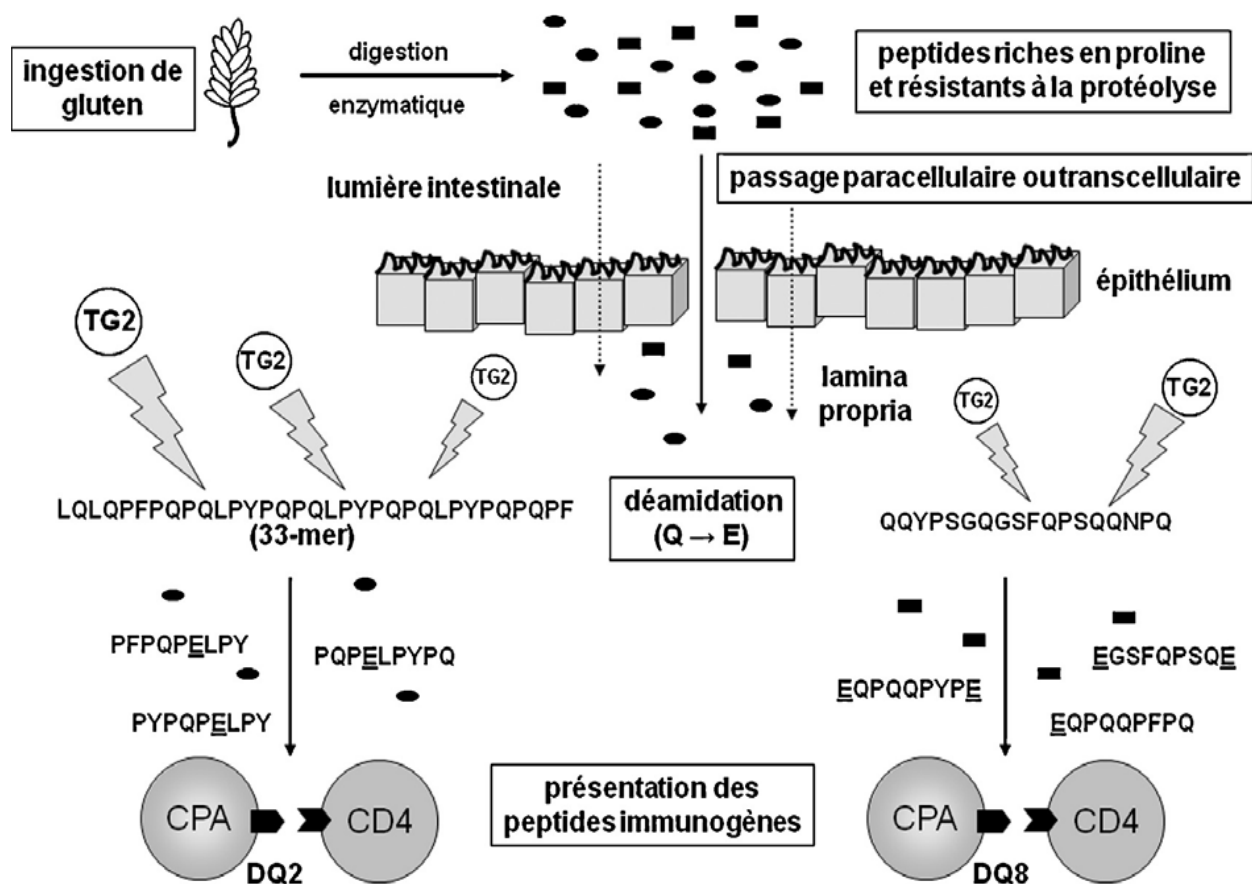


Figure I-3 : Processus physiopathologique de la MC [41].

#### I.4.2.2. Autres Facteurs environnementaux :

Les variations de la fréquence de la MC entre les pays et à l'intérieur d'un même pays étayent l'hypothèse selon laquelle des facteurs environnementaux contribuent à la physiopathologie de la MC [42,43,44,45,46]. Outre le gluten, d'autres facteurs environnementaux, tels que l'alimentation infantile, les facteurs socio-économiques, les infections, les antibiotiques et l'accouchement par césarienne.

- **Facteurs socio-économiques:**

Certaines études ont signalé que les conditions socio-économiques élevées sont associées à un risque accru de MC [47,48,49]. Dans d'autres études, un risque accru de MC a été signalé chez les personnes ayant des conditions socio-économiques faibles [50,51,52,53], et plusieurs études n'ont signalé aucune preuve d'association [54,55].

La relation exacte entre les conditions socio-économiques et le développement de la MC n'est pas bien établi. Les hypothèses proposées pour expliquer l'association entre le statut socio-économique élevé et la MC comprennent l'hypothèse d'hygiène [56] et les différences dans la flore microbienne intestinale [57]. L'effet des conditions socio-économiques sur le développement de la MC pourrait également indiquer d'autres facteurs de style de vie tels que des différences dans la fréquence des infections intestinales et une variété d'autres facteurs alimentaires [58,59]. Les facteurs socio-économiques ont été également liés à l'incidence d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn et le diabète de type 1 DT1, qui sont des comorbidités de la MC [60].

- **L'accouchement:**

Des événements précoces tels que la césarienne et la naissance prématurée ont été associés au risque de développer la MC [61,62,63]. Au cours de la période de gestation, le fœtus peut être exposé à des facteurs de risque maternels. Cette exposition se poursuit même pendant la naissance lorsque les nouveau-nés sont exposés aux microbes provenant du col de l'utérus maternel, du canal de naissance et la microflore fécale [64].

De plus, le mode d'accouchement peut affecter la colonisation intestinale, qui à son tour pourrait influencer les réponses immunitaires intestinales [65,66,67]. Il existe des preuves montrant une association entre la composition de la microbiote intestinale et la MC [64]. Des altérations du microbiome intestinal chez les patients atteints de MC ont été signalées [68].

- **Infection:**

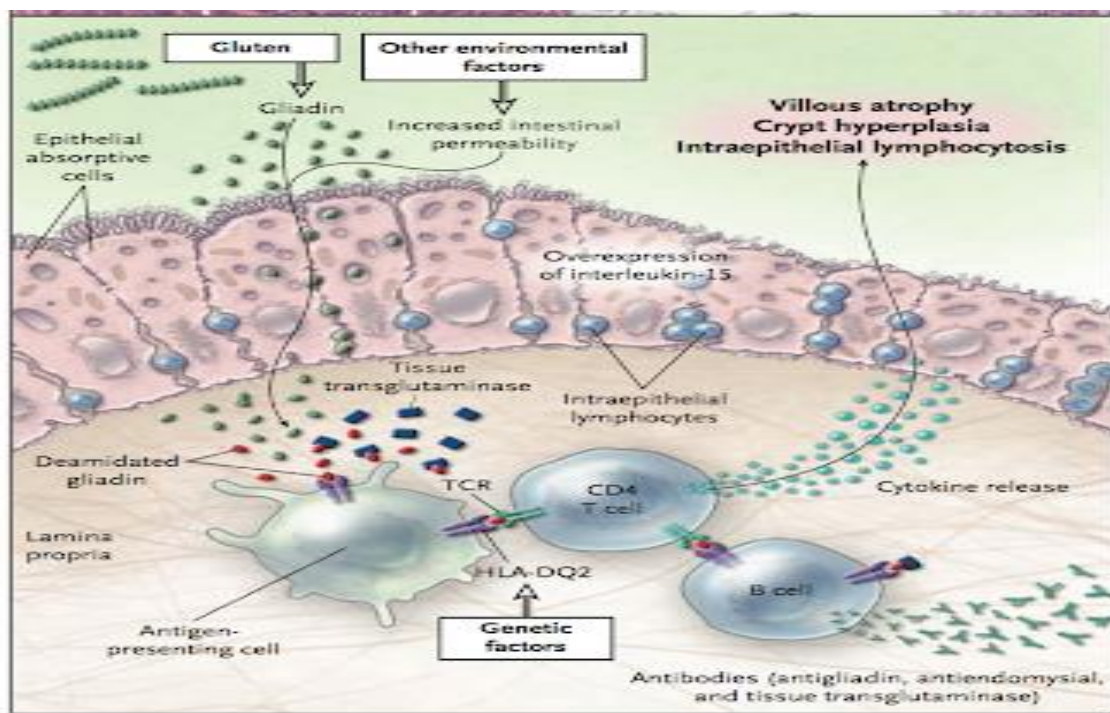
Les preuves à cet égard sont encore contradictoires. Ces facteurs comprennent des épisodes d'infections, le nombre de frères et sœurs, le statut socio-économique [69,70,71,72]. La gastro-entérite a été liée au risque de MC [73], et une étude américaine a signalé une association entre la MC infantile et les infections répétées à rotavirus [74]. D'autres études ont également signalé des observations similaires entre la MC et les infections virales telles que le rotavirus et l'adénovirus [75,76]. Cependant, il convient de noter que certaines études n'ont pas confirmé cette association [77,78].

- **Antibiotique:**

L'utilisation d'antibiotiques affecte l'équilibre écologique du microbiote et pourrait ainsi influencer la barrière muqueuse, le développement du système immunitaire et la tolérance orale [79]. De plus, une association entre la dysbiose intestinale et la MC a été signalée, certaines études suggérant une probable association entre la microbiote et la pathogenèse de la MC.

- **Vaccination:**

La vaccination est un facteur de risque environnemental plausible dans l'étiologie des maladies auto-immunes [80]. On a émis l'hypothèse que la réponse immunitaire à la vaccination chez les individus génétiquement prédisposés pourrait conduire à une réaction immunitaire envers les protéines de gluten et ainsi influencer le risque de développer la MC [80,81]. Les injections répétées lors de la vaccination pourraient déclencher une réaction immunitaire par stimulation du système immunitaire [80-81].



**Figure I-4 :** Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la MC (TKOUB, 2008).

## **I.5. Les Formes de la maladie :**

L'expression clinique varie avec l'âge [82]. Elle peut se présenter sous différentes formes :

- La forme symptomatique:
  - typique ou classique.
  - atypique ou non classique.
- La forme silencieuse ou asymptomatiques.
- La forme latente.

L'ensemble des phénotypes exprimés de la forme symptomatique classique jusqu'aux individus sains a été regroupé dans le modèle de l'iceberg cœliaque proposé par Anne Ferguson il y a quelques années [83], la partie émergente représentant la MC typique (Figure I-5).

### **I.5.1. Forme typique/classique :**

Les nourrissons et les jeunes enfants (< 2 ans) présentent généralement la forme symptomatique « Classique » (MC active) [84], avec diarrhée, ballonnement abdominal (BA), cassure de la courbe de poids puis de la taille, amaigrissement et dénutrition, asthénie.

La maladie débute Dans les semaines suivant l'introduction du gluten (entre l'âge de 6 et 9 mois), dans les formes Sévères, des œdèmes par hypo-protidémie peuvent être observés [85].

### **I.5.2. Forme atypique/non classique :**

Dans ces formes, la diarrhée et le syndrome de malabsorption sont au second plan [82,86]. Elles sont plus fréquentes chez le grand enfant [82]. Les signes cliniques sont souvent la conséquence d'une malabsorption chronique sur différents organes ou fonctions [84].

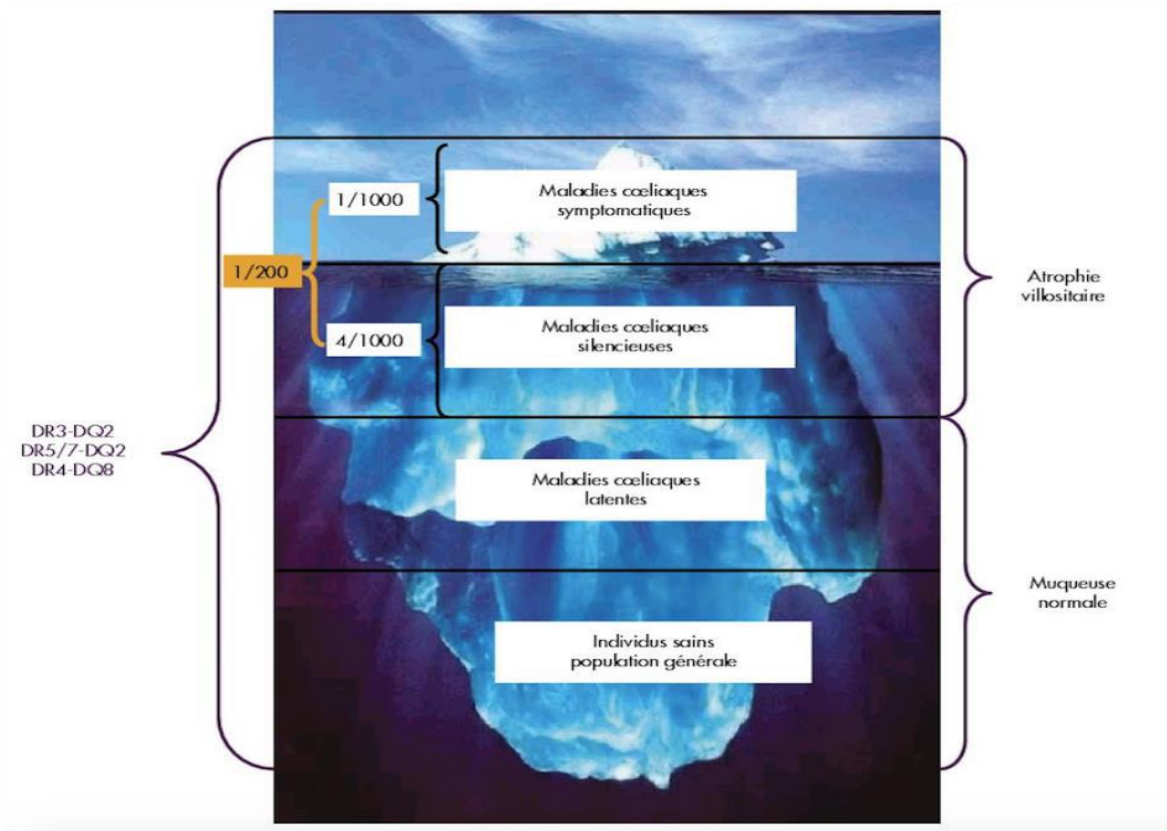
Les seuls signes évocateurs pouvaient être une anémie ferriprive résistante aux traitements substitutifs, un retard de croissance et/ou pubertaire isolé, des douleurs abdominales(DA), des troubles chroniques du transit sous forme de vomissements, voire même de constipation [82,87].

### **I.5.3. Forme pauci symptomatique /Silencieuse :**

À côté de la forme classique de la MC, il existe de nombreuses formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques (MC silencieuse), patients sans symptômes gastro-intestinales associées à la MC. Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable [86].

### I.5.4. Forme Latente :

Le modèle de l'iceberg illustre qu'un stade de maladie latente, ne précède celui de maladie active (West JH et al.,2007). Pour Ferguson et al, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la MC, présentant une hyperlymphocytose intraépithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique MC lors de l'exposition prolongée au gluten [83].



**Figure I-5 : Modèle de l'iceberg de la MC (OLIVES Jean-Pierre ,2006).**

### I.6. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années. Aujourd'hui, la triade classique associant stéatorrhée, météorisme abdominal et amaigrissement n'est plus le motif principal de consultation.

Le tableau de malabsorption avec dénutrition est déjà un stade avancé de la maladie. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au premier plan et des présentations extradigestives de la maladie, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années [88].

### **I.6.1. Symptômes gastro-intestinaux :**

Environ 40% des patients atteints de la MC présentent divers symptômes gastro-intestinaux, tels que des DAs, des diarrhées, des constipations, des vomissements et des distensions abdominales [89]. Parfois, les patients souffrent également de symptômes intestinaux plus ambigus tels que des brûlures d'estomac et des régurgitations [90].

### **I.6.2. Symptômes extra-intestinaux :**

Jusqu'à 60% des patients atteints de la MC ont été signalés souffrir d'un ou plusieurs symptômes extra intestinaux, mais dans seulement 10 à 20% des cas, ceux-ci sont la seule présentation clinique et/ou la principale raison de suspicion de la maladie [91].

Une manifestation extra intestinale particulièrement courante est l'anémie, présente chez 11 à 27% des patients pédiatriques atteints de la MC non traitée [92] et chez 23 à 48% des patients adultes [93], La carence en fer est la cause la plus couramment rapportée de l'anémie, mais l'anémie due à l'inflammation et les carences en vitamine B12 et en acide folique peuvent y contribuer [94].

La manifestation dermatologique la mieux définie de la MC est la dermatite herpétiforme (DH), qui survient chez environ 2 % des patients pédiatriques [91] et 10 à 13 % des patients adultes [95]. Cette affection est caractérisée par une éruption cutanée, généralement sur les coudes, les genoux et les fesses, et elle est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et il a été proposé que la DH se développe comme une complication dermatologique de la MC non traitée à long terme [95].

La prévalence estimée de l'ostéoporose ou de l'ostéopénie chez les patients adultes nouvellement diagnostiqués et non traités peut atteindre 62 à 72 % [96], et une densité minérale osseuse (DMO) réduite est également possible chez les patients pédiatriques [97]. Chez les enfants, un retard de croissance a été signalé chez 13 à 71 % des patients [98].



La MC a été signalée avec différents symptômes articulaires chez 6 à 17 % des patients pédiatriques et adultes. Ces symptômes sont généralement décrits comme des arthralgies et des myalgies [91].

Plusieurs signes neurologiques ont été signalé, tel que des maux de tête et une ataxie [99], des troubles psychiatriques susceptibles d'être liés au gluten sont fréquemment observés [100].

### I.6.3. Malabsorption :

La MC dite "classique" se réfère aux patients présentant des signes de malabsorption, en particulier avec une diarrhée [101]. Les signes de malabsorption incluent une perte de poids ou une absence de croissance chez les enfants, une stéatorrhée, ainsi qu'une hypoalbuminémie [101]. Une malabsorption a été rapportée chez 13-48% des patients adultes [102]. Selon une récente méta-analyse, une carence en fer est présente chez 6-82% des patients atteints de la MC non traitée, une carence en acide folique chez 11-75%, et une carence en vitamine B12 chez 5-19% des patients [103]. La carence en fer et la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) peuvent être présentes chez les sujets séropositifs ayant une structure muqueuse de l'intestin grêle normale [104].

**Tableau I-2 : Manifestations cliniques de la MC (OXENTENKO, 2008).**

		<b>Caractéristiques cliniques</b>
<b>Gastro-intestinales</b>		Diarrhée ; Stéatorrhée ; Flatulence ; Distension ; Perte de poids ; Anorexie ; Douleur abdominale ; Nausée ; Vomissement ; Constipation ; Stomatite aphteuse
<b>Extra-intestinales</b>	<b>Résultats de laboratoire</b>	Anémie ; Insuffisances de vitamines ; Niveaux d'aminotransférase élevés
	<b>Peau</b>	Dermatite herpétiforme
	<b>Hématologique</b>	Atrophie splénique
	<b>Musculo-squelettique</b>	Ostéopénie/ostéoporose ; Ostéomalacie ; Défauts d'émail ; Arthropathie ; Crampes de muscle/tétanie
	<b>Neurologique</b>	Neuropathie périphérique ; Ataxie ; Epilepsie
	<b>Reproductive</b>	Infertilité ; Puberté retardée
	<b>Psychiatrique</b>	Dépression/anxiété

## I.7. Pathologies associées :

De nombreuses pathologies peuvent être associées à la MC et conduire à son diagnostic ou apparaître au cours de son suivi (Tableau- I-3) [105]. Dans la plupart des cas, il s'agit d'affections qui ont en commun avec la MC leur haplotype HLA ou associées à d'autres anomalies immunitaires [106].

La majorité de ces associations a été décrite chez l'adulte, ces associations existent aussi chez l'enfant, leur rareté explique que peu d'études leur aient été consacrées [106].

Dans la littérature, on trouve que l'association de la MC a été significativement démontrée pour au moins 5 maladies : la dermatite herpétiforme DH, le diabète de type 1 DT1, le déficit sélectif en IgA, la thyroïdite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive [107].

Egan et Al rapportent dans leur étude que près de 70 % des malades atteints de DH ont une atrophie villositaire, même silencieuse [108].

Le risque de MC est également augmenté chez les sujets atteints de DID (5%) ou d'autres maladies auto-immunes et chez les malades atteints de trisomie 21 [109].

**Tableau I-3 : Maladies associées à la MC (POWELL, 2008).**

<b>Maladies gastro-intestinales</b>	<b>Maladies du foie :</b> Cirrhose biliaire primaire ; Hépatite auto-immune ; Cholangite auto-immune ; Aminotransférases élevées <b>Autres :</b> Syndrome de l'intestin irritable ; Colite microscopique ; Gastrite ; Maladie de Crohn ; Colite ulcéreuse
<b>Désordres endocrines</b>	Diabète de type I ; Thyroïdite auto-immune ; Maladie d'Addison
<b>Désordres neurologiques</b>	Neuropathie ; Ataxie cérébelleuse ; Epilepsie (avec des calcifications occipitales)
<b>Maladies de la peau</b>	Dermatite herpétiforme ; Alopécie
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>	Syndrome de Sjögren ; Arthrite ; Ostéoporose/hypoplasie dentaire d'émail ; Syndrome chronique de fatigue
<b>Maladies cardiaques</b>	Cardiomyopathie dilatée idiopathique ; Myocardite auto-immune
<b>Désordres hématologiques</b>	Insuffisance de fer
<b>Désordres génétiques</b>	Syndrome de Down ; Syndrome de Turner



## **I.8. Complication :**

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse DMO est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non cœliaques (3,4 % vs 0,2 %) avec une augmentation du risque fracturaire. L'ostéoporose peut être observée chez un patient cœliaque asymptomatique [110]. Le RSG permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas. 15 à 25 % des cœliaques, soit cinq à dix fois plus que la population générale, ont ou développeront une maladie auto-immune : essentiellement DT1 insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou connectivites [111]. Le RSG 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 [110]. Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes [110]. Le RSG bien suivi à vie diminue de façon significative le risque global de cancer [112,110].

La prévalence des désordres neurologiques et psychiatriques est augmentée chez les patients présentant la MC. Les complications neurologiques concerneraient 5 à 10% des cas et comprennent l'épilepsie avec calcifications cérébrales (50 à 80%), l'ataxie (13 à 16%), les myopathies, les myélopathies, les neuropathies périphériques, la démence, des leuco-encéphalopathies multifocales progressives. La dépression affecte environ 10% des patients cœliaques en régime normal [113].

### **La sprue réfractaire :**

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime [114] et serait observé dans 1 à 5 % des patients atteints de MC [115]. Il impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T [116,117].

## I.9. Histologie :

La biopsie intestinale permet de poser en toute certitude le diagnostic de MC en mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques de la maladie [118]. La biopsie intestinale doit être réalisée avant toute mise au RSG [118].

Il est recommandé de prélever au cours d'une endoscopie 4 prélèvements au niveau du 2<sup>ème</sup> duodénum [119,120]. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou sub totale associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux > 40 % [118].

L'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la MC 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 MC [118,120].

La classification de Marsh permet l'évaluation de la sévérité de la maladie [118] :

Stade 0 : Muqueuse normale

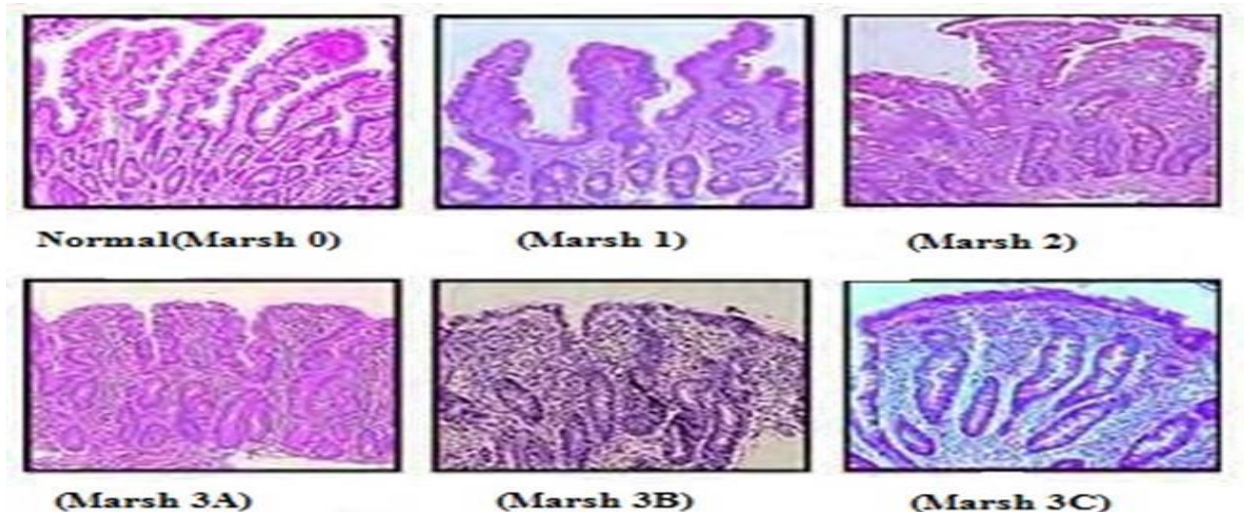
Stade I : Muqueuse normale avec augmentation isolée des lymphocytes intraépithéliaux

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 I-6 :** Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (**Marsh 0**) à l'atrophie totale (**Marsh 3c**) utilisé pour identifier la MC. (Biesiekierski et al., 2011).

La Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGHAN) a publié en Janvier 2012 de nouveaux critères diagnostiques de la MC [121] 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 : [122].

- Signes cliniques typiques.
- Anticorps anti TG supérieur à dix fois la normale (Anti TG  $\geq$  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 intestinale si ces derniers sont présents [122].

En 2015, Gidrewicz et al ont réunis en question les guidelines de l'ESPGHAN de 2012. Ils ont rapporté un groupe de 263 enfants symptomatiques avec des AC anti TG  $\geq$ 10 x N et Ac anti endomysium, ont eu une fibroscopie oeso-gastro-duodénale FOGD avec biopsie duodénale confirmant le diagnostic de MC dans 98%. Ils ont aussi noté que 4 patients avaient des anti TG  $\geq$  10 x N et des Ac anti endomysium et HLA DQ 2 et/ou DQ8 + et avaient une biopsie duodénale normale éliminant formellement la MC [121].

L'histologie intestinale reste par contre un élément diagnostique incontournable [122].

**Tableau I-4 : Classification de Marsh et Oberhuber.**

Grades		Lésions	Cryptes	Villosités	LIE/100 cellules épithéliales
0		Pré-infiltratives : Muqueuse normale	Normales	Normales	<40
I		Infiltratives : muqueuse quasi normale	Normales	Normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
II		Hyperplasiques	Hypertrophie	Normales	>40
III	IIIa	Atrophiques hyperplasiques destructives	Hypertrophie	Atrophie partielle	>40
	IIIb			Atrophie subtotale	
	IIIc			Atrophie totale	

### I.10. La sérologie :

Plusieurs tests sérologiques ont été utilisés pour le dépistage de la MC. Les anticorps (AC) antiréticuline de type IgA détectés par la méthode d'immunofluorescence sur les coupes de rats et les AC antigliadine développés essentiellement par technique ELISA ont été les premiers tests sérologiques disponibles. Ces deux ne doivent, actuellement, plus être utilisés.

La méthode de dosage des AC anti-endomysium IgA par immunofluorescence indirecte IFI (réagissant avec la fibre musculaire de l'œsophage de singe) a suivi avec une meilleure sensibilité et spécificité, mais le coût élevé du test et la faible disponibilité du substrat ont encouragé la recherche d'autres moyens de dépistage [123].

Ces dernières années, de nouveaux AC sont disponibles pour une détection fiable de l'intolérance au gluten : les AC antitransglutaminase. Cet outil est considéré comme le test de choix dans le dépistage de la MC puisque la transglutaminase tissulaire (tTG) a été identifiée comme l'auto-antigène de la MC. Ce dosage se fait par méthode ELISA. Les AC anti-tTG concernés sont de type IgA (les recherches sur ceux de type IgG par contre sont moins performantes).

La sensibilité et la spécificité se sont révélées identiques à celles des AC anti-endomysium (Tableau I-5) donc très proches de 100% mais avec une technique plus simple et de coût nettement moindre. La majorité des AC testés sont de type IgA. Il est donc essentiel lors de tout dépistage en pratique courante de doser les IgA totales du patient, afin de ne pas interpréter de manière faussement négative un résultat décrit comme normal car le déficit en IgA est fréquemment associé à la MC [123].

**Tableau I-5 :** Spécificité et sensibilité des tests sérologiques chez l'enfant (IgA) en pourcentage (SCHIMTZ et GARNIER-LENGLINE, 2008).

	Anticorps anti-endomysium	Anticorps antitransglutaminase tissulaire	Anticorps antigliadine
<b>Sensibilité</b>	90	93	83
<b>Spécificité</b>	99	95	82
<b>Reproductibilité</b>	93	83	62

### **I.10.1 Tests de diagnostic rapide :**

Durant ces dernières années, les praticiens au cabinet se sont vus proposer des kits permettant de doser les AC anti-TTG par un prélèvement sanguin au bout du doigt avec une interprétation possible en quelques minutes. La technique devrait être encore confirmée en pratique et son utilité reste peu claire, un dosage sanguin en cas de résultats négatifs étant quand même nécessaire ; ces tests restent à valider pour pouvoir les intégrer dans l'approche diagnostique de la MC.

### **I.11. Radiologie :**

L'échographie, l'entéro scanner, et l'entéro IRM ne sont réalisés qu'en cas de suspicion de complication [124,125,126]. L'ostéodensitométrie est réalisée systématiquement chez tous les patients cœliaques afin d'évaluer la densité osseuse [127,128]. Si celle-ci est pathologique, elle doit être contrôlée après un an de RSG car il y a une possible amélioration des anomalies osseuses [129].

### **I.12. APPROCHE DIAGNOSTIQUE :**

Pour le diagnostic de la MC, la Société Européenne pour la Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGHAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan présenté dans la Figure I-7 (ESPGHAN2020).

L'ESPGHAN recommande le dosage des Ac anti-transglutaminase tissulaires (tTg-IgA), qui sont très sensibles, spécifiques et moins coûteux que le test d'anticorps antiendomysium (EMA IgA), comme test de dépistage initial pour une suspicion de MC, et le dosage des IgA totales pour exclure un déficit sélectif en IgA. L'analyse du test IgA du peptide de gliadine désamidée (DGP) est recommandée pour les enfants de moins de 2 ans. En cas de déficit en IgA, le test tTG-IgG ou le test EMA-IgG ou le test DGP-IgG doit être réalisé [130]. Si les tests sérologiques sont négatifs pour les tTG-IgA et que le taux d'IgA total est normal, la MC est peu probable. Dans cette condition, les raisons conduisant au résultat faussement négatif de la tTG doivent être prises en compte. Si le tTG-IgA est positifs mais avec un taux inférieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN), une gastroduodénoscopie et de multiples biopsies intestinales doivent être réalisées pour confirmer le diagnostic [130].

Si le test tTG-IgA est supérieur à 10 fois la LSN chez un patient symptomatique, il faut en discuter avec les parents afin de poser un diagnostic de MC sans biopsie. Si les parents sont d'accord, le test EMA sera effectué. Pour exclure une fausse positivité du test tTG, un test EMA est effectué à partir d'un deuxième échantillon de sang. Si EMA est positif, la MC est diagnostiquée sans biopsie [131,130]. Des tests d'anticorps cœliaques de classe IgG doivent être effectués chez les patients présentant de faibles taux sériques d'IgA (IgA sérique totale < 0,2 g/L) [132]. Si le patient est fortement suspecté de MC, une biopsie intestinale multiple et une analyse HLA-DQ2/ DQ8 sont recommandées, même si les tests sérologiques de la MC sont négatifs. Si l'histologie est compatible avec la MC mais HLA-DQ2/8 négatif, la MC est peu probable et d'autres causes d'entéropathie doivent être recherchées. Le diagnostic de la MC est retenu si les tests sérologiques cœliaques sont positifs et que la biopsie est compatible avec la maladie.

Les recommandations de l'ESPGHAN de 2020 indiquent que la combinaison de test tTG-IgA et de test d'IgA totales donnent des résultats plus précis que d'autres combinaisons des tests en tant que test initial pour une suspicion de MC, quel que soit l'âge.

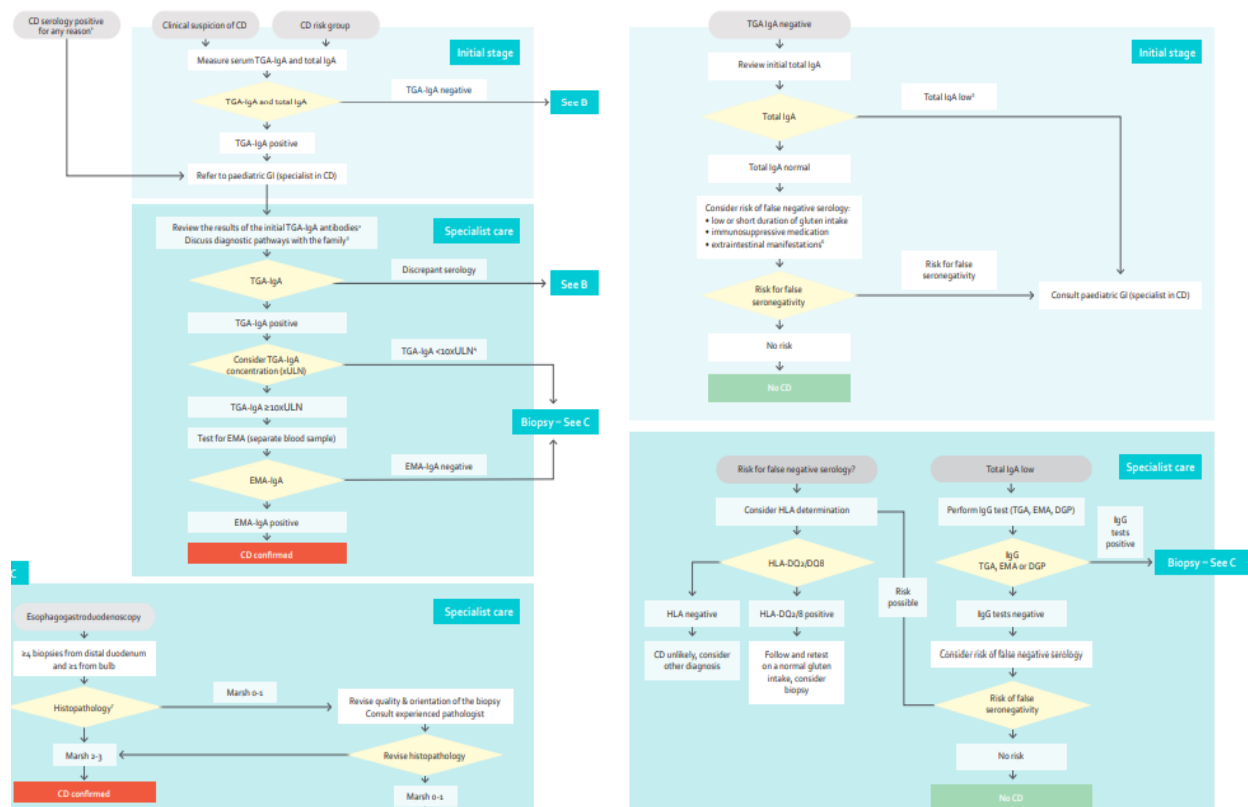


Figure I-7 : Algorithme pour le diagnostic de la MC selon ESPGHAN 2020.

### I.13. TRAITEMENT :

Le traitement de la MC est basé sur un RSG strict à vie, qui réduit significativement le risque de complications malignes, notamment de lymphome de l'intestin grêle, et améliore la plupart des manifestations extradigestives [132,133,134].

Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge [134]. Le régime repose donc sur la suppression des aliments contenant ces trois céréales et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre. L'avoine, dont la toxicité a récemment été infirmée, est désormais autorisée à raison de 25g/j chez l'enfant [135,134].

Il est important de mettre chaque sujet en relation avec une diététicienne spécialisée dans la prise en charge de la maladie au moment du diagnostic mais également lors du suivi [134].

Le RSG est discuté devant une maladie silencieuse découverte à l'occasion d'un dépistage sérologique dans la famille d'un cœliaque ou chez un malade à risque (DID, DH). Des études sur l'effet d'un RSG chez des patients asymptomatiques au moment du diagnostic ont cependant montré une amélioration de leur qualité de vie, ce qui peut renforcer la décision de poursuivre un tel régime à long terme [133]. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la MC et doivent ainsi bénéficier d'un RSG souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques [134].

L'observance stricte du régime reste difficile, intéressant moins de la moitié des sujets. Les principales sources d'écarts involontaires sont liées à la consommation de produits de l'industrie agroalimentaire dont la composition n'apparaît pas clairement sur les étiquettes [134]. Enfin, chaque prescription médicamenteuse devra faire l'objet d'une vérification par le médecin prescripteur afin de s'assurer de l'absence de gluten dans les excipients et/ou la gélule d'enrobage [134].

Dans le cas particulier de la DH, l'administration de dapsonne (Disulone) en complément du régime sans gluten peut être nécessaire en traitement de première intention. La dapsonne inhibe les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes. Un effet thérapeutique est généralement obtenu en quelques heures pour le prurit et en quelques jours pour les lésions cutanées. En cas d'échec ou intolérance à la dapsonne, on peut utiliser la sulfasalazine (salazopyrine). Il faut garder à l'esprit que la dapsonne n'agit que sur la symptomatologie cutanée, c'est pourquoi elle ne dispense pas le régime sans gluten.





**Figure I-8** : La dapsonne (DDS) est un médicament antibiotique de la famille des sulfones traitement de la dermatite herpétiforme maladie cœliaque (Lioger et al., 2010).



**Figure I-9** : Salazopyrine utilisé En cas d'intolérance à la dapsonne (Lioger et al., 2010).

#### **I.14. Prévention :**

Avec une compréhension plus approfondie de la pathogénie de la MC, l'accent peut commencer à être mis sur la prévention du développement plutôt que le traitement.

Dans une récente méta-analyse des pratiques d'allaitement maternel et de l'effet sur la MC, les auteurs ont conclu que la durée et l'allaitement lors de l'introduction du gluten réduit le risque futur du développement de la MC [136,137]. D'autres chercheurs pensent que l'allaitement peut retarder ou masquer, mais pas empêcher le développement de MC. Certaines études suggèrent le rôle important des probiotiques dans le développement de la tolérance aux protéines alimentaires et l'entretien de la barrière épithéliale intestinale intacte dans la petite enfance. Il est également supposé que la thérapie par les probiotiques chez les individus à risque peut aider à promouvoir la



tolérance et prévenir la MC. Le moment d'introduction du gluten et la quantité dans l'alimentation sont d'autres sujets controversés en matière de prévention de la MC. L'introduction précoce (avant l'âge de 3 mois) et tardive (après 7 mois) du gluten ont été associés à un risque accru de MC dans une étude prospective [136,137,138]. Cette notion a été de nouveau contestée ces derniers temps.

# **Chapitre II :**

## Patients et Méthodes

## **II.1. Objectif d'étude :**

L'objectif de notre travail est d'évaluer les profils sérologiques et cliniques de la MC chez l'adulte par rapport à celui de l'enfant et du nourrisson, pour une meilleure prise en charge des patients avant l'apparition des complications liées à cette affection.

## **II.2. Etude Statistique :**

### **II.2.1 Description :**

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 13ans (du Juin 2010 au Juin 2023), menée au unité d'immunologie de UHU Hassiba BEN Bouali-CHU Blida. Cette étude a concerné 1260 patients et parmi eux 310 ont une sérologie positive pour les marqueurs de la MC.

### **II.2.2. Population étudiée :**

La population étudiée est constituée de 310 patients de différentes wilayas, âgés de 18 mois à 72 ans avec une moyenne d'âge de 15ans, et une écart-type de 12,75.

### **II.2.3. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude : les patients enfants et adultes suspects de MC ayant bénéficié de la recherche, des auto-anticorps propres à la MC : tTGA, AGA, EMA, et les patients connus cœliaques et mis sous un RSG.

### **II.2.4. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de cette étude 950 patients présentant les symptômes de MC mais la sérologique était négatif.

### **II.2.5. Paramètre évalués :**

#### **II.2.5.1. Les données cliniques :**

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, origine...
- Les antécédents personnels (mode d'allaitement, âge d'introduction du gluten, pathologie associée ...), et familiaux (cas similaires dans la fratrie, consanguinité),

- Les manifestations cliniques : tableau clinique classique (diarrhée, ballonnement abdominal) et symptômes atypiques.

#### II.2.5.2. Les paramètres immunologiques :

Sur la base de la prescription médicale, nous avons procédé à la réalisation des analyses suivantes:

- Recherche et titrage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA /IgG par méthode ELISA.

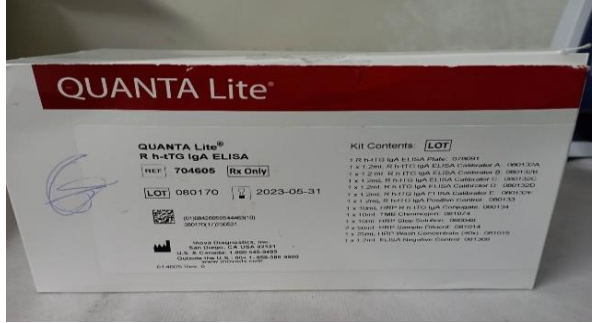
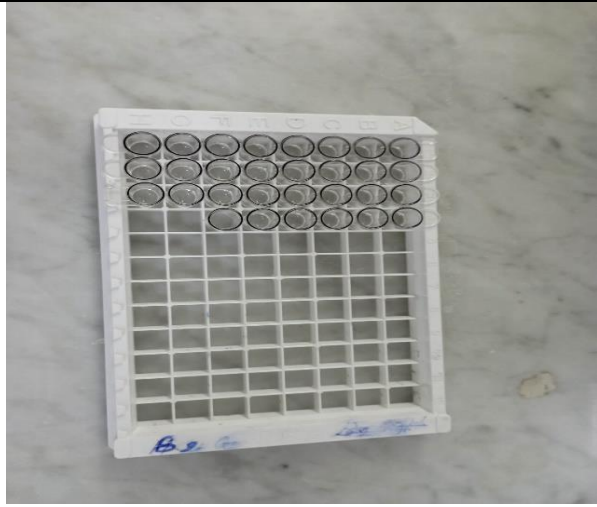

- Recherche et titrage des anticorps anti-endomysium par Immunofluorescence indirect.
- Recherche et titrage des anticorps anti-gliadines IgA/IgG par technique ELISA.
- Recherche et titrage des IgA totales par méthode turbidimétrie.

Pour dire que la personne est atteinte de la MC il faut que le taux des AGA soit égal ou supérieur à 20 U/ml, celui des tTG IgA soit égal ou supérieur à 4 U/ml et celui de IgG soit égal ou supérieur à 6 U/ml.

**II.3. Matériel :**

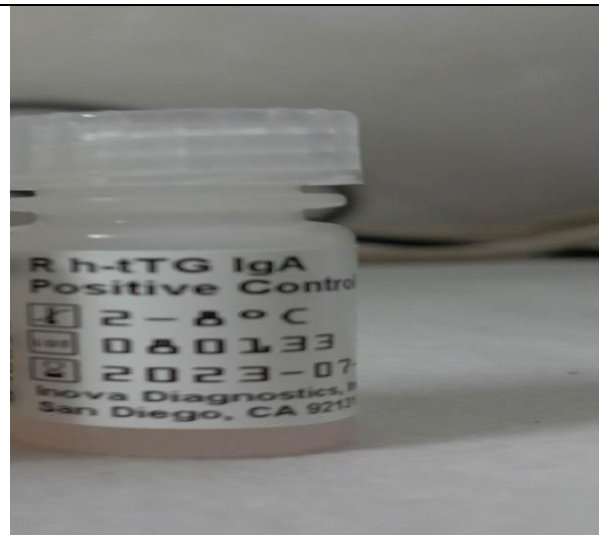
**II.3.1 Matériel de recherche des anticorps anti-transglutaminase de type IgA /IgG :**

**Tableau II.1 : Matériels anti transglutaminase**

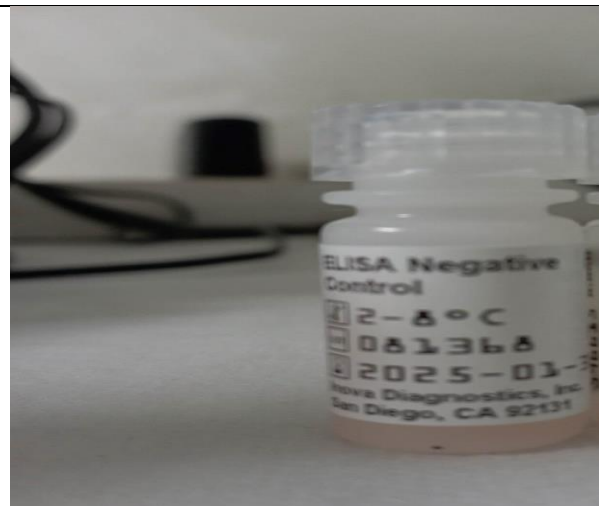
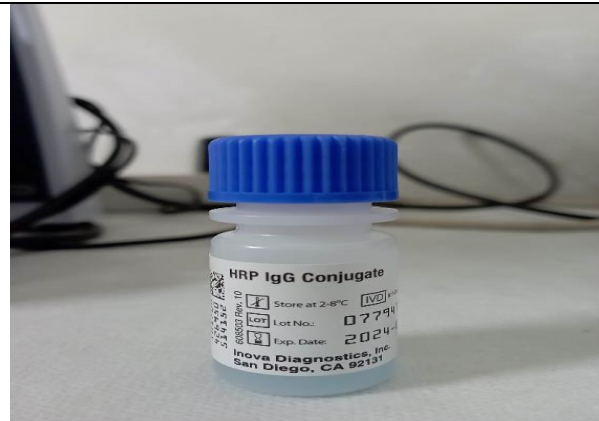
Composants	Anti-transglutaminase
<p><b>1. Coffret.</b></p>	
<p><b>2. La plaque à puits :</b></p> <p>Est une plaque de plastique contenant des puits (alignés en 8 rangées x 12 colonnes).</p>	
<p><b>3. Calibrateurs A B C D E :</b></p> <p>Garantissent la fiabilité et la cohérence des résultats des tests.</p>	

**4. Contrôle positif :**

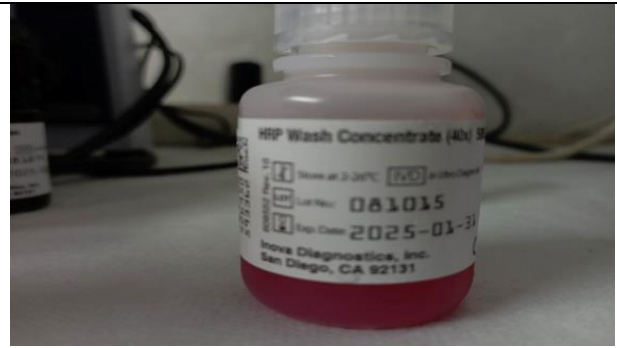
Les contrôles sont sous forme liquide ou lyophilisée contenant une préparation antigénique conservée.

**5. Contrôle négatif :**

Les contrôles sont sous forme liquide ou lyophilisée contenant une préparation antigénique conservée.

**6. Conjugué enzymatique.**

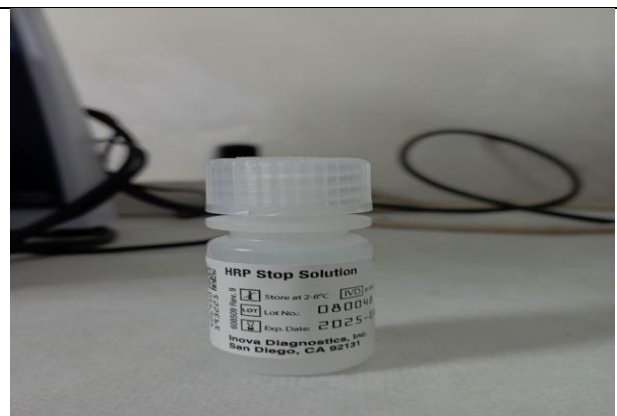
**7. Tampon de lavage.**



**8. Diluant.**



**9. Solution d'arrêt.**



**10. Chromogene.**





**Figure II.1 : Système automatisé pour ELISA. Figure II.2 : La lecture.**



**Figure II.3: Centrifugeuse.**

### **Centrifugeuse :**

Une centrifugeuse est un appareil qui sert à séparer les mélanges constitués de parties ayant une densité différente. Dans le cadre médical, sont principalement utilisées pour préparer des échantillons à analyser (Figure- II-3).

### **II.3.2 Matériel de recherche et titrage des anticorps antiendomysium :**

#### **II.3.2.1 Composants réactifs :**

- Coupes d'œsophage de singe sur des lames a 10 puits.
- Contrôle positif d'endomysium.
- Contrôle négatif.
- Conjugue IgA antihumain fluorescéine, contenant 0.09 % d'azoture de sodium pré dilué.



### II.3.2.2 Composants non réactifs :

- Solution saline tamponnée au phosphate PBS II concentrée 40 fois.
- Bleu d'Evans à 1% comme contre colorant.
- Lamelles.

### II.3.2.3 Matériel supplémentaire :

- Récipients d'un litre (pour tampon PBS).
- Eau désionisée ou distillée.
- Chambre d'incubation.
- Microscope à fluorescence.
- Jarres de Coplin ou cuves à coloration.
- Pissette en plastique.



**Figure II.4 :** Matériel de recherche des anticorps anti-endomysium.

### II.3.3 Matériel de Recherche et titrage des IgA totales :

- Tests Human IgA CSF Reagent SPAPLUS (Turbidimétrie).
- Ensemble de calibrateurs IgA CSF SPAPLUS humains 1-6 (6 flacons, le matériel de calibrage est fourni lyophilisé).
- 1.5ml de contrôle élevé.
- 1.5ml de contrôle faible.
- Test le tampon de réaction IgA CSF SPAPLUS.
- La centrifugeuse.
- Solution de dilution.



**Figure II.5 : Matériel de Recherche et titrage des IgA.**



**Figure II.6 :** Le système pour l'analyse de protéines spécifiques « Turbidimétrie ».

## **II.4. Méthodologie :**

### **II.4.1 Méthode de Recherche et titrage des anticorps anti-transglutaminase :**

#### **II.4.1.1 Technique ELISA :**

L'ELISA, (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) est une technique de dosage immunologique qui permet de quantifier les concentrations de diverses molécules présentes notamment dans les liquides biologiques. Cette technique dispose d'une grande fiabilité et d'une grande reproductibilité car elle repose sur le principe de fixation spécifique d'un antigène à son anticorps.

##### **II.4.1.1. 1 Application de la technique ELISA dans la MC :**

- Recherche des Ac Anti- transglutaminase tissulaire Type IgA/IgG.
- Recherche des Ac anti-gliadine Type IgA/IgG.

##### **II.4.1.1.2 Avantages :**

- Une technique Rapide, Simple, Sensible et Spécifique.
- Automatisable.
- Moins de possibilités d'erreurs.
- Quantification possible.

**II.4.1.1.3. Limites :**

Il y a une difficulté dans l'interprétation des résultats pour le dosage quantitatif, dont la reproductibilité n'est pas satisfaisante, et la réaction enzymatique rend cette technique dépendant de la température, du pH et de l'éclairement.

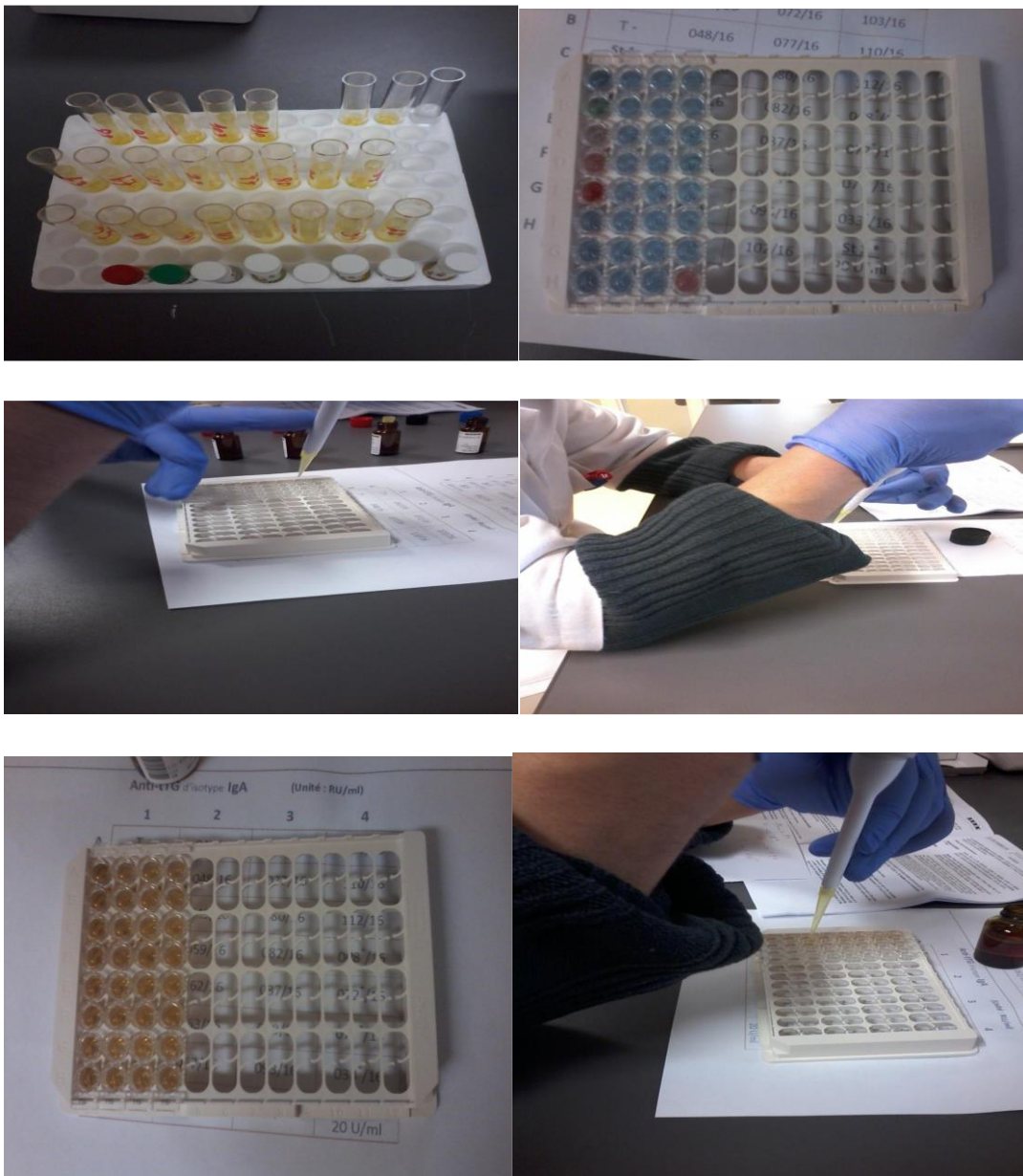
**II.4.1.1.4. PRINCIPES DU TEST :**

Le test est réalisé comme un test immunologique en phase solide. Les micro-puits sont recouverts d'antigène recombinant htTG suivi par une procédure de blocage pour réduire les liaisons non-spécifiques durant le déroulement du test. Les contrôles, les étalons et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits, autorisant chaque anticorps tTG présent à se lier à l'antigène en place. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage des micro-puits. Un conjugué enzymatique anti- IgG ou IgA humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les anticorps du patient. Le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'enzyme spécifique au substrat est ensuite ajoutée aux puits et la présence d'anticorps est détectée par un changement de couleur lors de la conversion du substrat TMB en un produit de réaction coloré. La réaction est arrêtée et l'intensité du changement de couleur, qui est proportionnel à la concentration de l'anticorps, sera déterminée par lecture au spectrophotomètre à 405 nm. Les résultats sont exprimés en unités ELISA par millilitres (EU/ml) et reportés comme positifs ou négatifs.

**II.4.1.1.5. Exécution du test :**

- Porter tous les réactifs et échantillons à température ambiante.
- Préparer une dilution de 1:101 de l'échantillon patient en mélangeant 5 µl de l'échantillon patient à 500 µl de diluant pour échantillons.
- Pipeter 100 µl des étalons prêts à l'emploi, des échantillons de patients dilués (1 :101), des contrôles négatif et positif dans les puits.
- Laisser incuber pendant 30 minutes (+/- 5 minutes) à température ambiante.
- Lavage des puits 3 fois de suite avec 450 microlitres de tampon lavage.
- Pipeter 100 µl de conjugué dans chaque puits.

- Incuber pendant 30 minutes (+- 5 min.) à température ambiante, puis lavage.
- Pipeter 100  $\mu$ l de substrat enzymatique dans chaque puits dans le même ordre et timing que le conjugué.
- Incuber 30 minutes (+- 5 min.) à température ambiante.
- Pipeter 100  $\mu$ l de solution d'arrêt dans chaque puits.
- Lire l'absorption de chaque puits à 450 nm.



**Figure II.7 :** Les étapes manuel de recherche et titrage des anticorps anti-transglutaminase.

## **II.4.2 Méthode de Recherche et titrage des anticorps anti-endomysium :**

### **II.4.2.1 Technique immunofluorescence indirect :**

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

#### **II.4.2.1.1 Principe de test :**

Dans la méthode de l'immunofluorescence indirecte, le sérum du patient est incubé sur les sections du tissu pour permettre la liaison des anticorps au substrat. Tous les anticorps non liés sont éliminés par un rinçage. Les anticorps liés de la classe IgA et IgG sont détectés par incubation du substrat avec un conjugué d'anticorps à marquage fluorescéine pour l'IgG humain. Les réactions sont observées sous un microscope à fluorescence équipé de filtres appropriés. La présence d'EMA est démontrée par une fluorescence de couleur vert pomme dans les zones où l'auto-anticorps s'est lié. Le titre (la réciproque du nombre représentant la plus forte dilution pour laquelle une réaction positive est observée) de l'anticorps est ensuite déterminé en testant des dilutions en série.

#### **II.4.2.1.2. Exécution du test :**

- Diluer chaque échantillon patient au 10<sup>ème</sup> avec la solution de dilution fournie (0,2 ml sérum + 0,3 ml diluant).
- Laisser les sachets qui contiennent les lames de substrat atteindre la température ambiante pendant 10-15 minutes.
- Étiqueter les lames et les placer dans une chambre d'incubation entourée de serviettes en papier humidifiées avec de l'eau pour empêcher le séchage.
- Renverser la fiole compte-gouttes et appuyer doucement pour appliquer 1 goutte (approximativement 50 µl de régulateur négatif) au puits 1. De la même façon, appliquer 1 goutte de régulateur positif au puits 2.



- En utilisant une micropipette, appliquer 1 goutte de sérum de patient dilué (approximativement 50 µl) aux autres puits.
- Incuber les lames pendant 30 minutes à température ambiante.
- Retirer une lame de la chambre d'incubation. Tenir la lame par l'extrémité et rincer doucement avec approximativement 10 ml de PBS. Transférer immédiatement la lame dans le tube de Coplin et laver pendant 10 minutes.
- Enlever les lame(s) du tube de Coplin. Sécher le bord de la lame sur une serviette en papier pour enlever le PBS en excédent. Placer la lame dans la chambre d'incubation. Renverser immédiatement la fiole compte-gouttes de conjugué et appuyer doucement pour appliquer 1 goutte (approximativement 50 µl) à chaque puits
- Incuber pendant 30 minutes à température ambiante.
- Retirer une lame de l'incubateur. Tenir la lame par une extrémité et tremper la lame dans un bécher contenant du PBS pour éliminer le conjugué en excédent. Placer les lames dans une boîte de coloration remplie de PBS pendant 10 minutes. Si on veut, 2-3 gouttes de coloration de contraste bleu Evans peuvent être ajoutées au lavage.
- Retirer une lame de la boîte de coloration. Sécher.
- Monter lentement la lame sur lamelle.
- Rechercher la fluorescence spécifique sous un microscope à fluorescence avec un grossissement de 200x ou supérieur.

#### II.4.2.1.3. CONTRÔLE DE QUALITÉ :

Un control positif et un control négatif doivent être inclus à chaque étape du test. Le control négatif ne doit pas présenter de fluorescence spécifique du revêtement de l'endomysium des faisceaux de muscles lisses, alors que le control positif doit présenter une fluorescence.

Si les résultats attendus ne sont pas obtenus, l'opération doit être recommencée.

### **II.4.3 Méthode de Recherche et titrage des IgA :**

#### **II.4.3.1 Turbidimétrie/Néphélométrie :**

La néphélométrie est une technique immunologique utilisée pour mesurer les concentrations de protéines sériques par immunoprécipitation. Le sérum dilué est mis en présence d'un antiserum spécifique et le complexe antigène-anticorps anti-protéine précipite sous forme de fines particules permettant une analyse néphélométrique. La méthode consiste à mesurer l'intensité d'un rayonnement laser diffusé à travers un échantillon pour le relier à une concentration.

#### **II.4.3.2. Principe de test :**

La détermination de la concentration d'antigène soluble par des méthodes turbidimétriques implique la réaction avec un antiserum spécifique pour former des complexes insolubles. Quand la lumière passe à travers la suspension formée une partie de la lumière est transmise et focalisée sur une photodiode par un système de lentilles optiques. La quantité de lumière transmise est indirectement proportionnelle à la concentration spécifique de protéines dans l'échantillon d'essai. Les concentrations sont automatiquement calculées par référence à une courbe d'étalonnage stockée dans l'instrument.

### **II.5. Analyse statistique :**

Tous Les renseignements consignés sur les registres ont été transposés sur un tableau Excel, Les graphes ont été réalisés par Microsoft Excel 2016.



# **Chapitre III :**

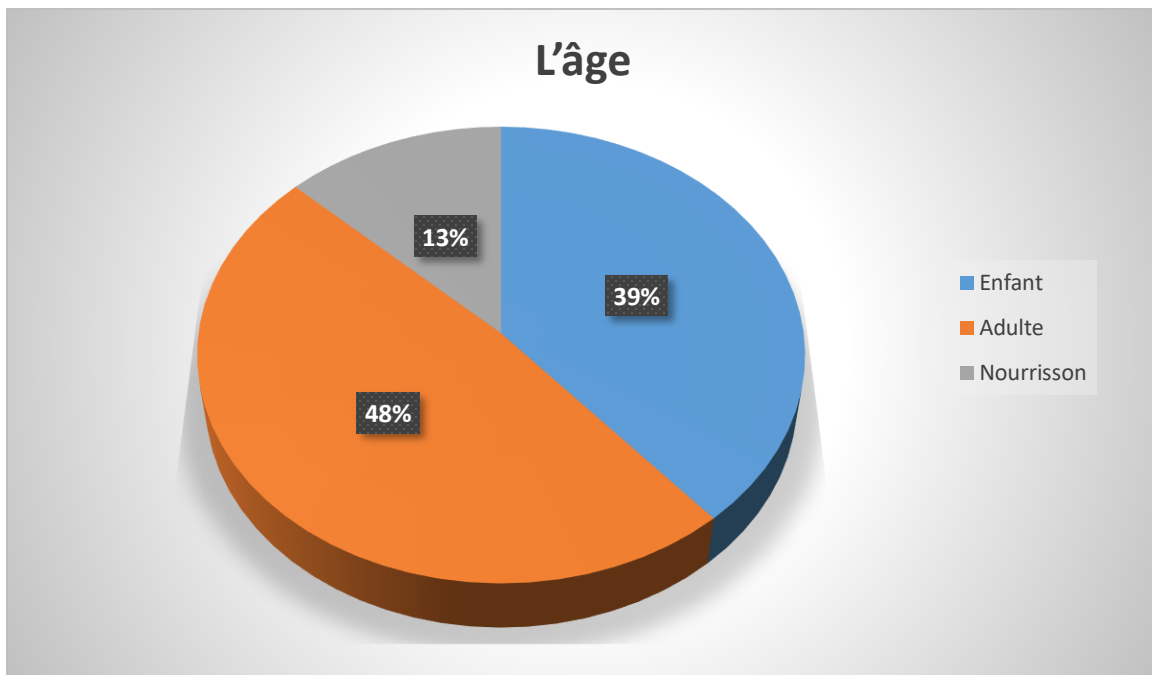
## Résultats

### III.1 Données sociodémographiques :

#### III.1.1. L'âge :

**Tableau III-1.** Répartition des patients selon l'âge.

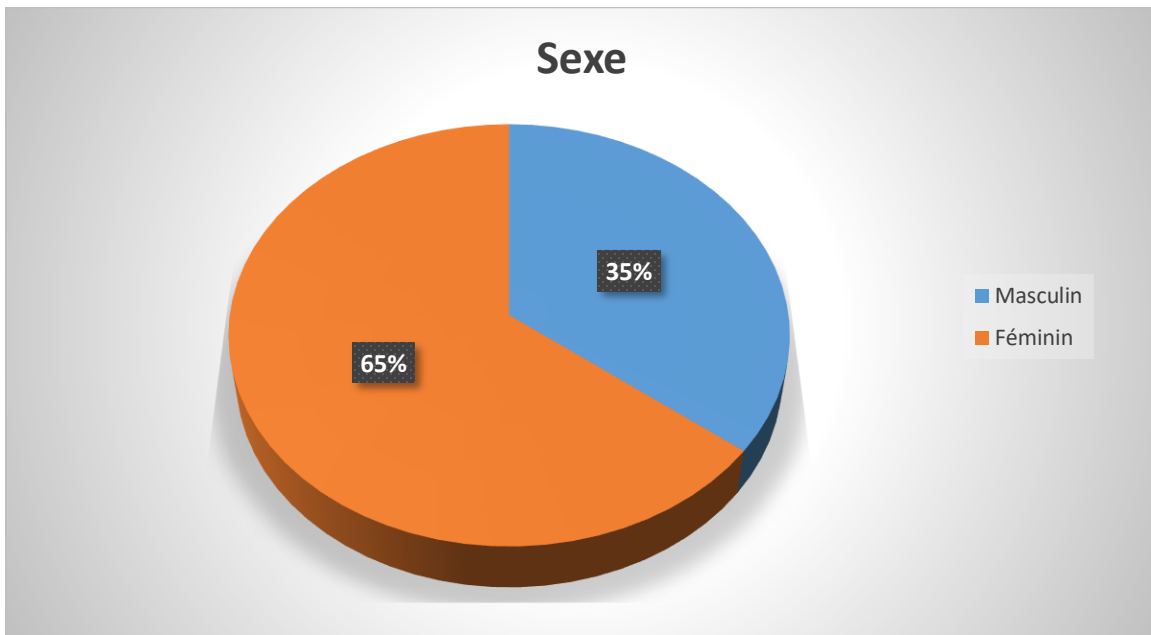
	Le nombre	Pourcentage %
<b>Adulte</b>	<b>140</b>	<b>48</b>
<b>Enfant</b>	<b>130</b>	<b>39</b>
<b>Nourrisson</b>	<b>40</b>	<b>13</b>



**Figure III-1 :** Répartition des patients selon l'âge.

Les résultats de la figure III-1 montrent que les adultes représentent 48% des cas, ce qui représente la moitié de notre échantillon, les enfants représentent 39% et les nourrissons représentent qu'une minorité 13%.

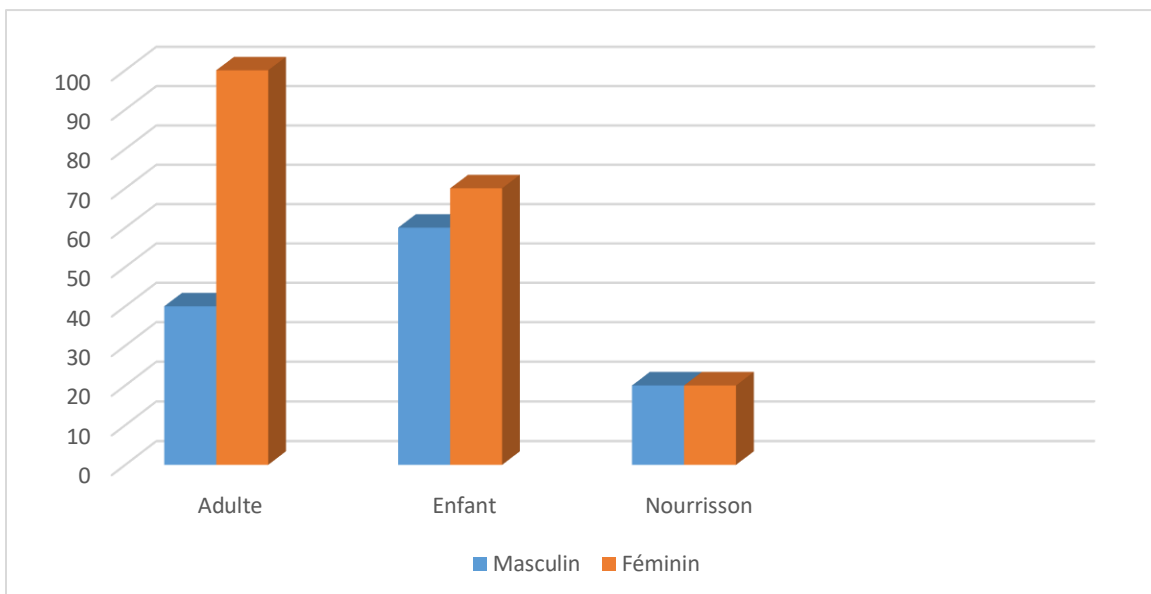
### III.1.2. Le sexe:



**Figure III 2 :** Répartition des patients selon le sexe.

Les résultats nous montrent une prédominance du sexe féminin qui représente 65% de la population d'étude alors que le sexe masculin représente 35 %.

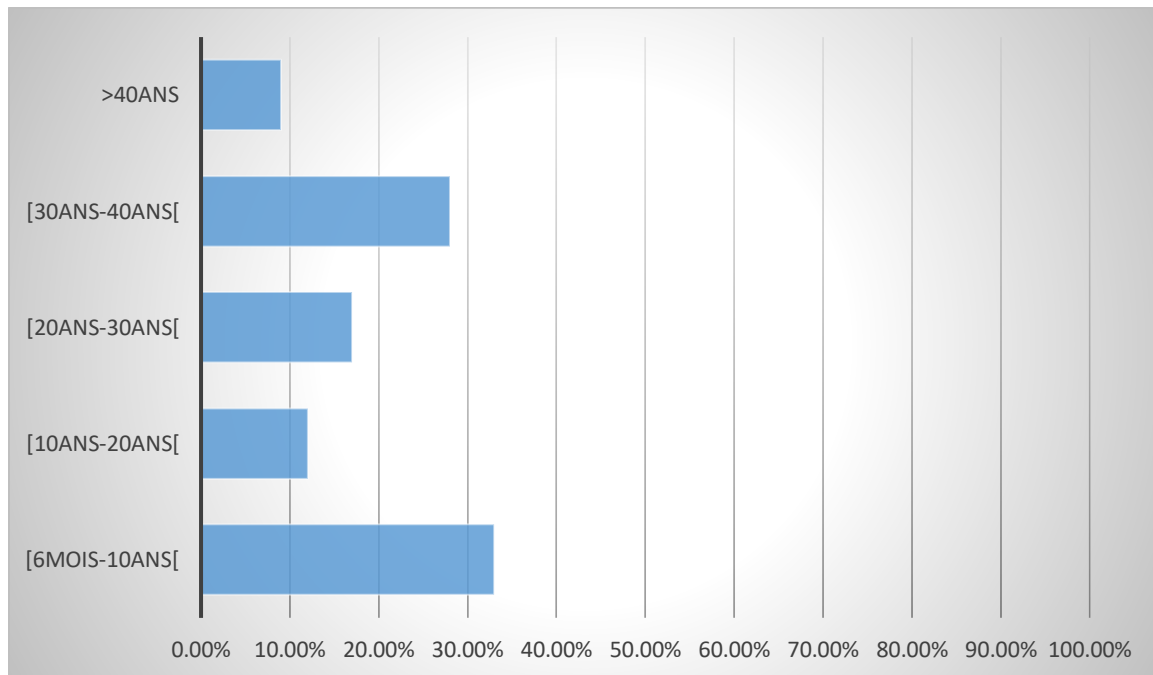
### III.1.3 Corrélation entre le sexe et l'âge :



**Figure III-3 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

Les résultats de la figure III-3 montrent que la prédominance féminine augmente avec l'âge, elle n'est pas constatée chez le nourrisson, le nombre des patients des 2 sexes est égal., une légère prédominance féminine est notée chez les enfants avec un sexe ratio de l'ordre de 1.1, par contre une massive prédominance féminine est notée chez l'adulte, elle est de l'ordre de 2.5.

### III.1.4 Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge :

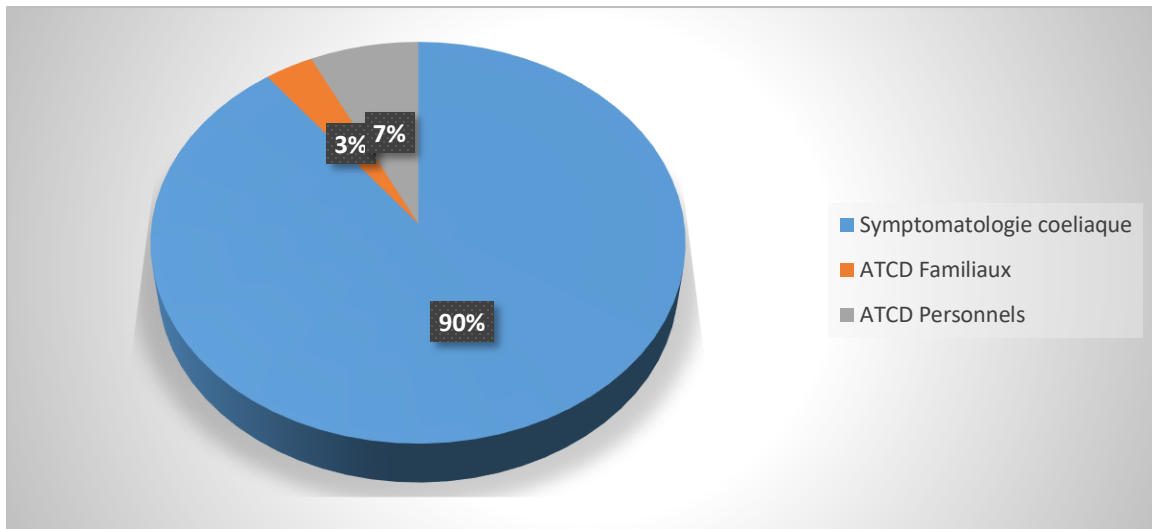


**Figure III-4 :** Histogramme représentant la répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [6mois-10ans [avec un pourcentage de 33,2 % suivie par la tranche d'âge de [30ans-40ans [avec un pourcentage de 27,7 %. On remarque que les tranches d'âge [10ans-20ans [, [20ans-30ans [et >40ans sont aussi touchées par la MC avec des pourcentages moins 11,9%, 17,4% et 9,7%.

## III.2. Données cliniques :

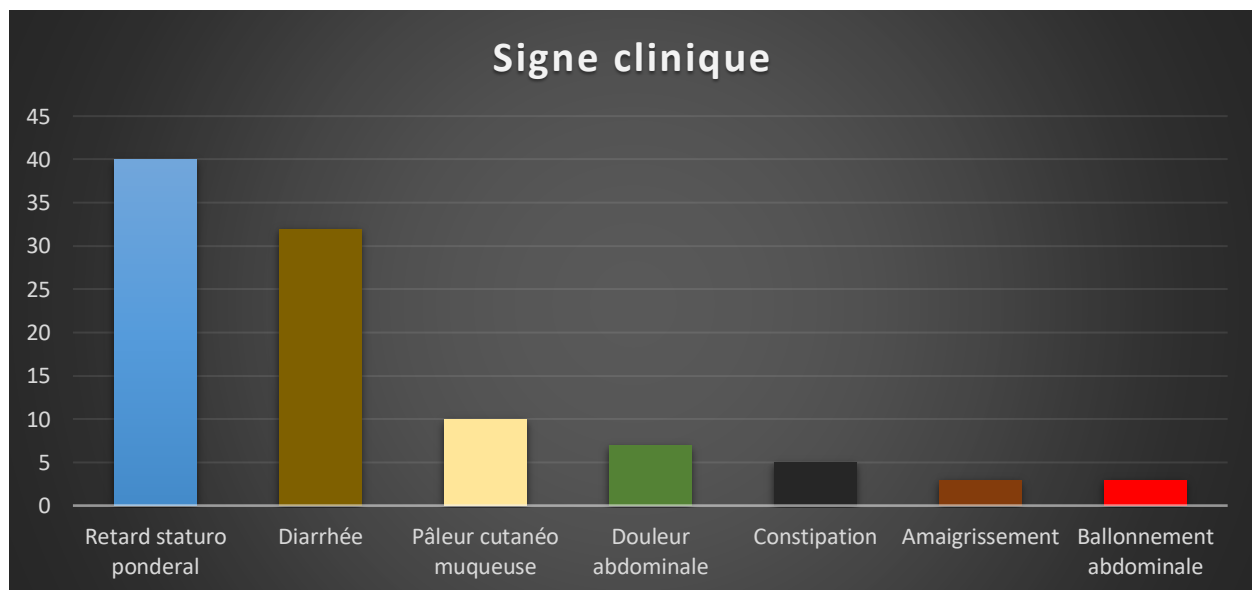
### III.2.1 Circonstances de recrutement :



**Figure III-5 :** Circonstances de recrutement des patients.

Les symptômes de la MC représentent 90%. Suivi par la présence des antécédents familiaux 7%, le moins représenté est les antécédents personnels 3%.

### III.2.2. Répartition des patients selon les manifestations cliniques :

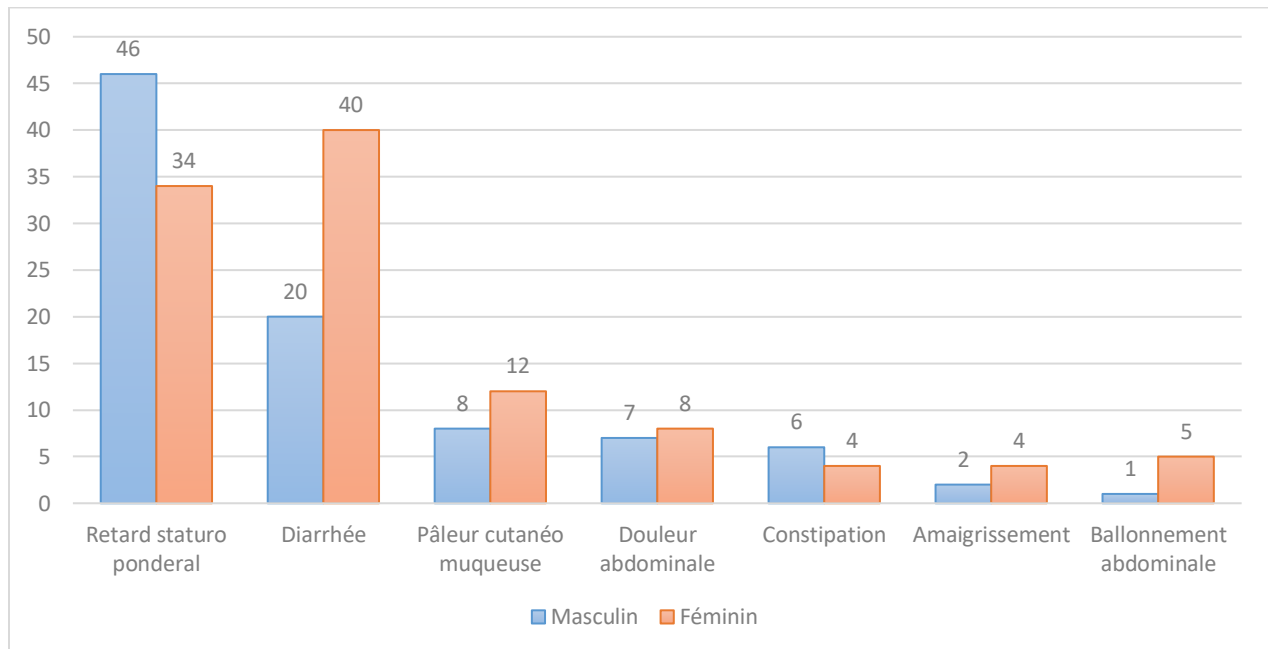


**Figure III-6 :** Répartition des patients selon les signes cliniques.

D'après les résultats de la Figure III-6 on remarque que les signes étaient caractérisés par la prédominance des troubles de croissance avec RSP (40%) et la diarrhée (32%).

Les autres signes cliniques PCM, Douleur abdominale, Ballonnement abdominale, Constipation, Amaigrissement sont les moins représentés.

### III.2.3. Corrélation entre le sexe et les manifestations cliniques :

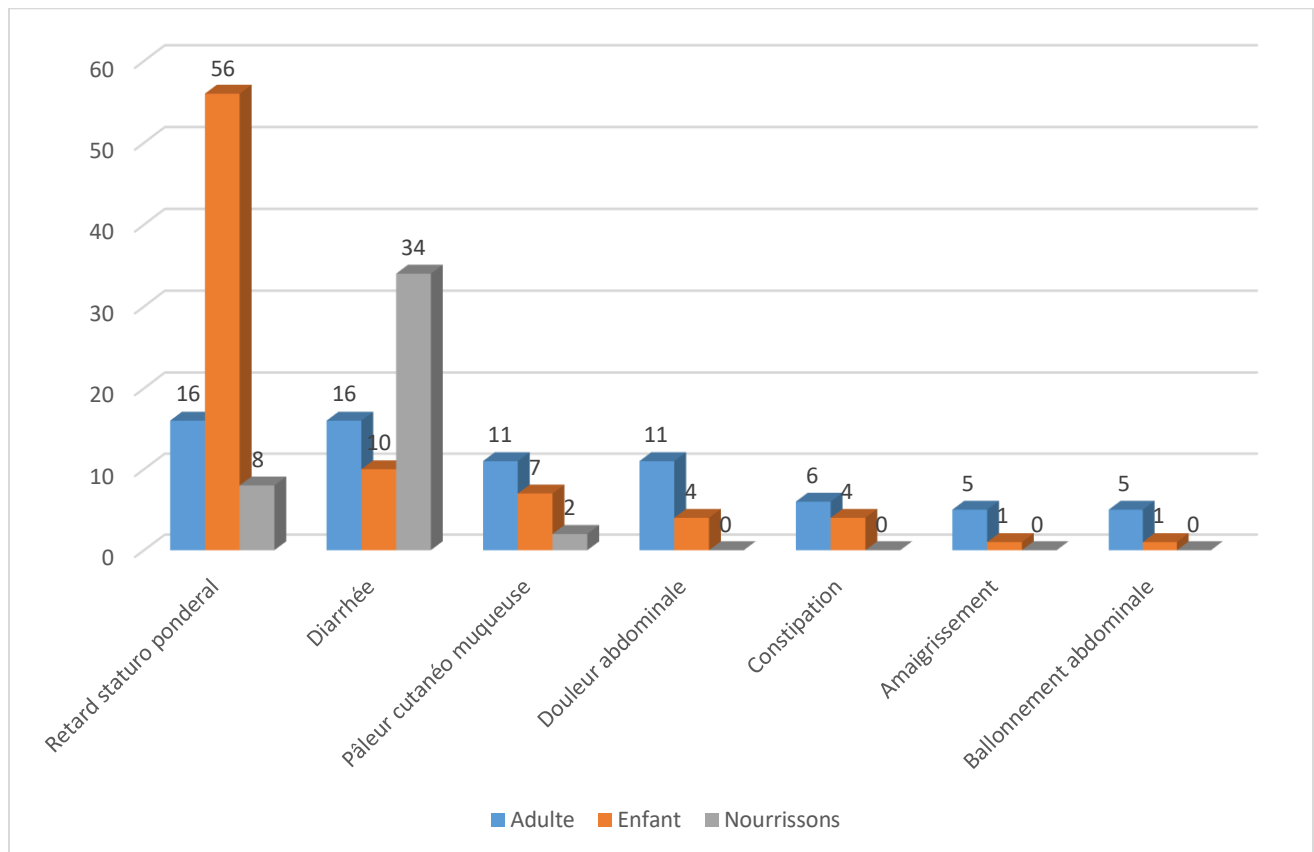


**Figure III-7 :** Corrélation entre le sexe et les manifestations cliniques.

La Figure III-7 nous montrent :

- Une nette prédominance masculin de « Retard staturo pondéral » de l'ordre de 1,2.
- Une nette prédominance féminin de « Diarrhée » de l'ordre de 2.
- L'absence de la prédominance presque dans tous les autres signes cliniques.

### III.2.4 Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques :



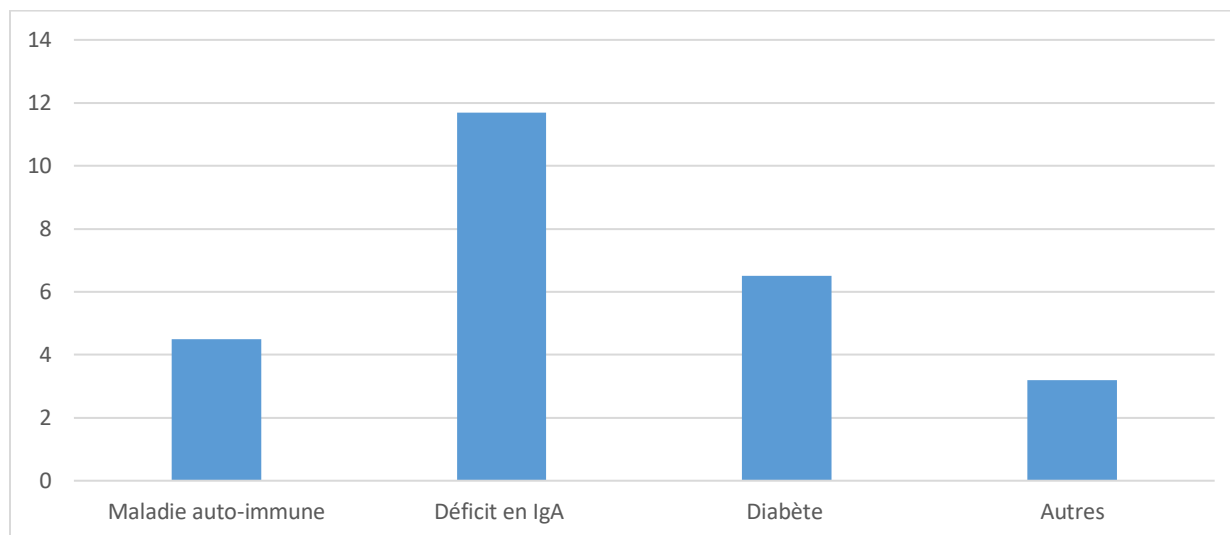
**Figure III-8 :** Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques.

Chez nos patients adultes et enfants, les signes les plus fréquents retard staturo pondéral et la diarrhée. Concernent les autres signes cliniques de la MC, nos résultats n'ont pas montré une grande différence entre les populations d'étude.

Chez les nourrissons les signes les plus fréquents sont : la diarrhée avec un grand pourcentage suivi par le RSP et PCM avec un faible pourcentage, et l'absence des autres signes.

### III.3. Pathologies associées :

#### III.3.1 Répartition des pathologies associées chez les patients cœliaques.



**Figure III-9 :** Répartition des pathologies associées chez les patients cœliaques.

**Tableau III-2.** Nature des pathologies associées chez les patients cœliaques.

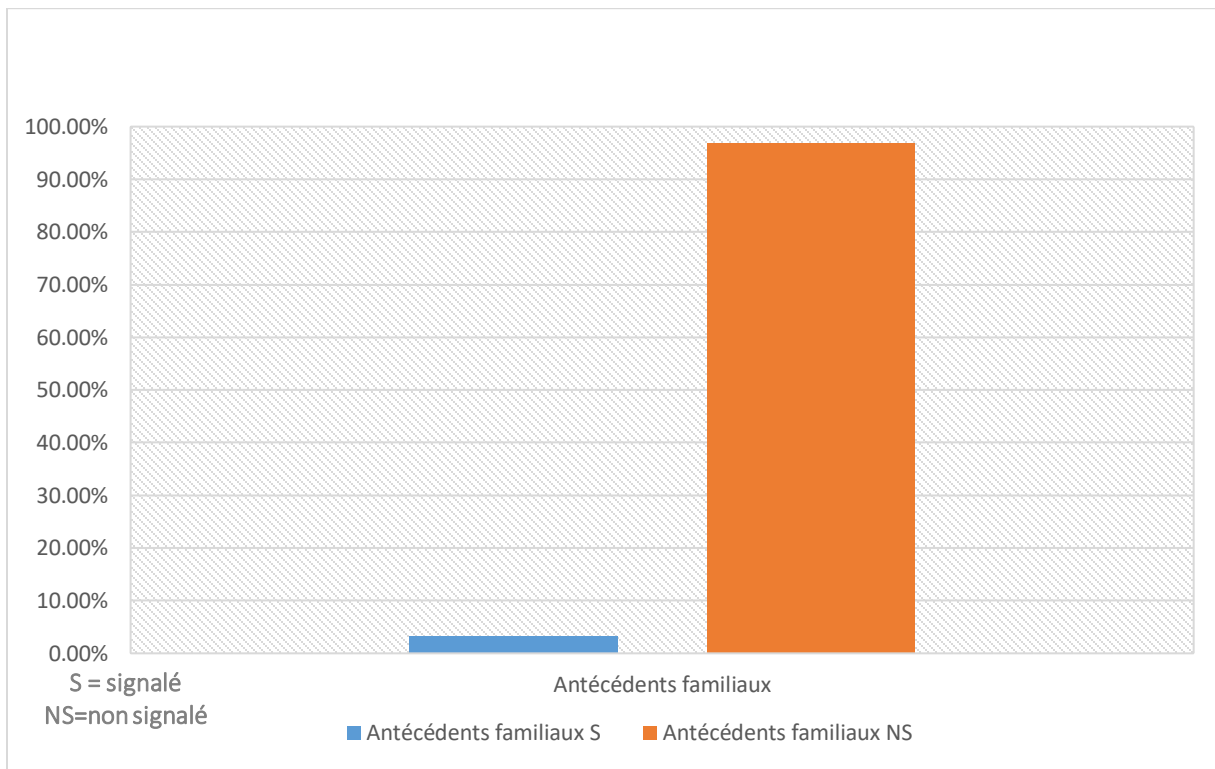
Pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage %
<b><u>Maladies auto-immunes:</u></b>	(14 cas)	4.5
• Dysthyroïdie	2 cas	
• Lupus	2 cas	
• Dermate herpétiforme	10 cas	
<b><u>Déficit en IgA :</u></b>	(36 cas)	11.7
• déficit en IgA	36 cas	
<b><u>Diabète :</u></b>	(20 cas)	6.5
• Diabète type 1	18cas	
• Diabète type 2	2cas	
<b><u>Autres:</u></b>	(10 cas)	3.2
• Thrombopénie profonde	2cas	
• Maladie de Behçet	2cas	
• Maladie de crohn	2cas	
• Hypertension	2cas	
• Cirrhose	2cas	
<b><u>Total</u></b>	80	25.9



Parmi les patients cœliaques recrutés, 25.9% d'entre eux (n=80) avaient des pathologies associées dont 36 cas représentent un déficit en IgA 11.7%, 20 cas de diabète 6.5%, 14 cas de maladies auto-immunes 4.5%, 2cas respectivement de cirrhose, de maladie de Behcet, de maladie de Crohn, de thrombopénie profonde, Hypertension. La nature détaillée de ces différentes pathologies est rapportée dans le tableau-2 et la figure III-8 ci- dessus.

### III.3.2. Répartition des malades selon les antécédents :

#### III.3.2.1. Antécédents Familiaux :



**Figure III-10** : Répartition des patients selon les antécédents familiaux.

On remarque que 3.22% du nombre total des patients étudiés ont des antécédents familiaux de la MC, 96.78% sont des cas non signalés.

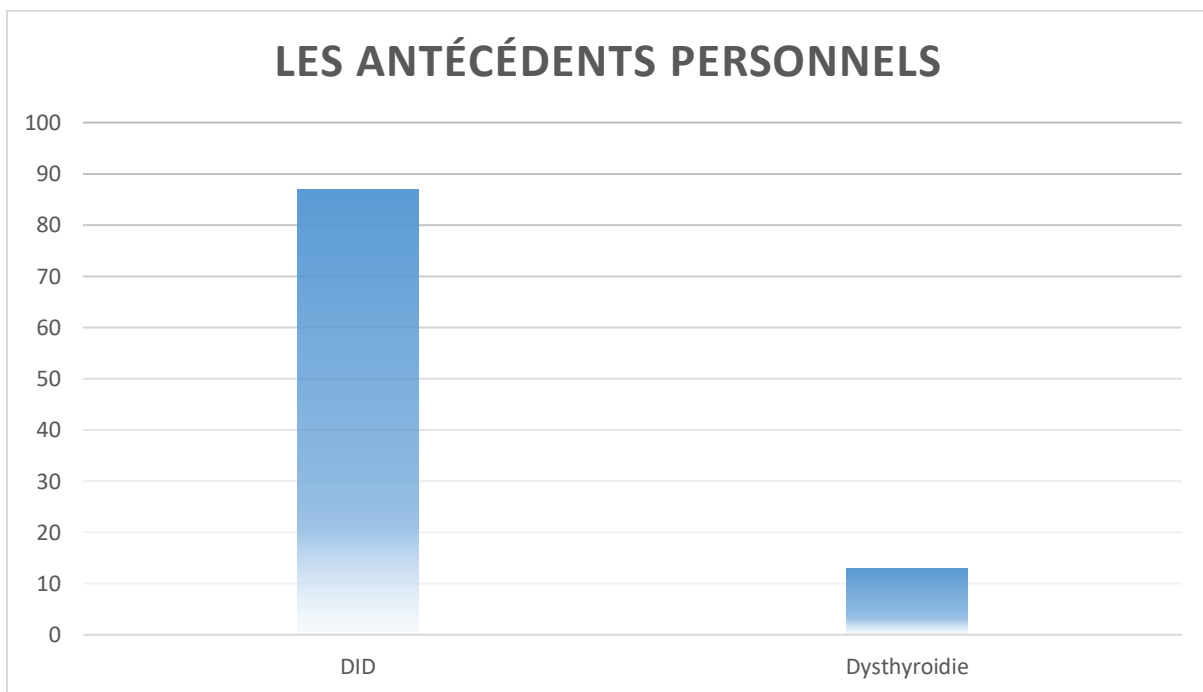
### III.3.2.2. Antécédents personnels :

**Tableau III-3.** Répartition des patients selon les antécédents personnels.

	Diabète	Dysthyroïdie
Les pourcentages	6.5%	0.7%

On trouve qu'il y a 22 patients parmi 310 représente des antécédents personnels 7.2%, un pourcentage de 6.5% sont des diabète (20) patients et 0.7% représentent des dysthyroïdie (2) patients « Tableau III-3 ».

Parmi ces 22 patients, la majorité sont des DID 87% et faible pourcentage représentent des dysthyroïdies 13% « Figure III-11 ».



**Figure III-11 :** Répartition des patients selon les antécédents personnels.

### III.4. Bilan biologique de retentissement :

#### III.4.1 Hémogramme :

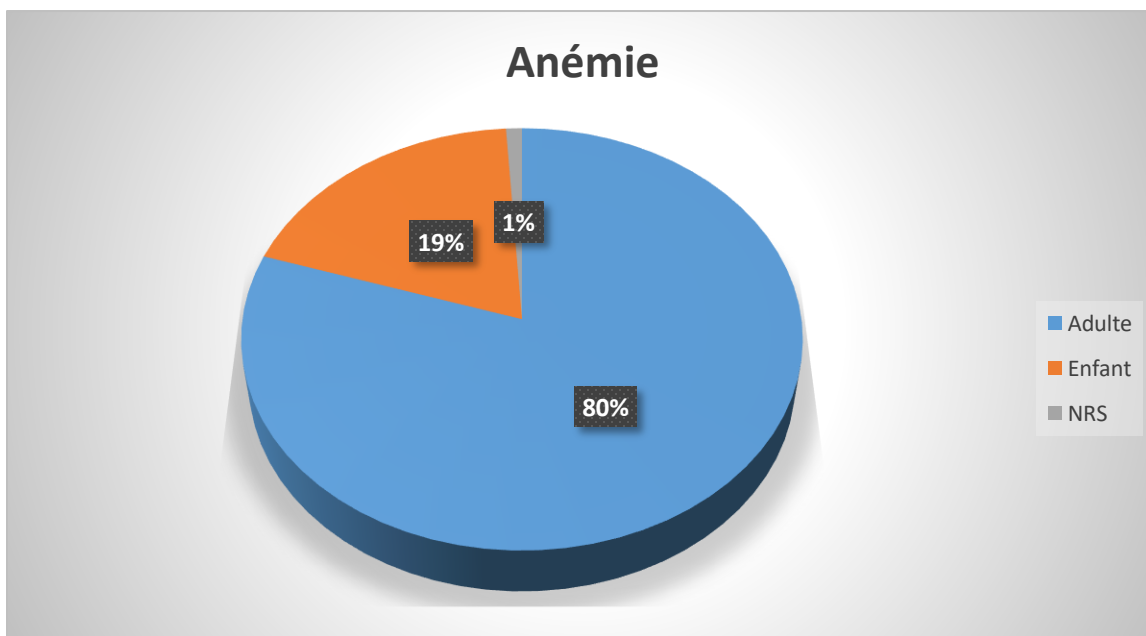


Figure III-12 : Répartition des patients anémique selon les tranches d'âge.

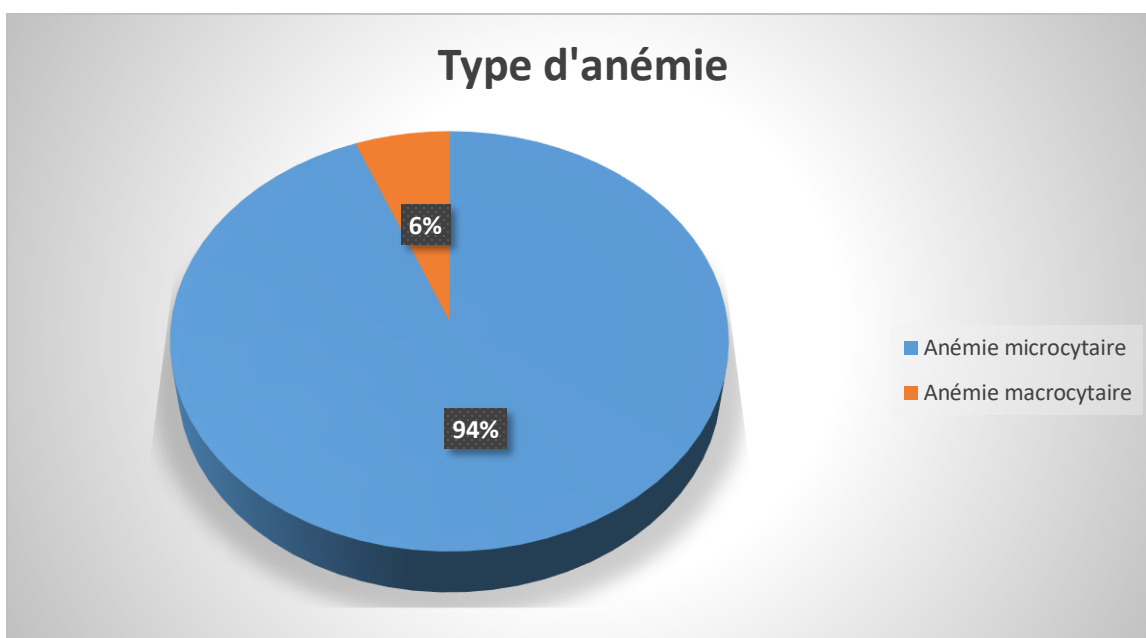


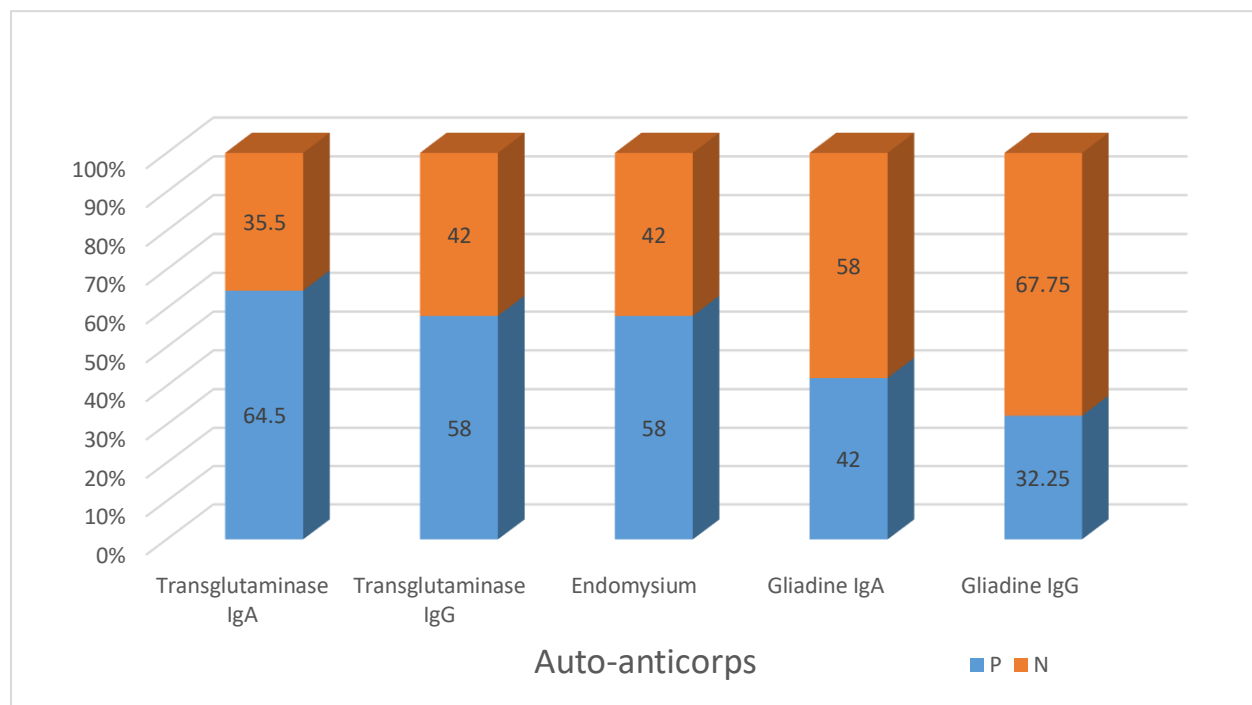
Figure III-13 : Types d'anémie objectivée chez les patients de notre série

La numération formule sanguine FNS réalisée, a objectivé la présence d'une anémie chez 80 patients, elle était de type microcytaire chez 75 patients 94%, et macrocytaire chez 5 patients 6% (Figure III-13).

Parmi ces 80 patients, la majorité sont des adultes 80% (Figure III-12).

### III.5. Données sérologique :

#### III.5.1. Recherche des auto-anticorps :



**Figure III-14** : Positivité des auto-anticorps sérique (P=positif. N=négatif).

Parmi les 310 patients initialement testés aux Ac IgA/IgG-tTGA, associés au non aux Ac anti-Gliadine igA/igG, EMA, et au dosage quantitatif des IgA totales, les résultats (Figure III-14) ont montré que :

- Les anticorps sérique anti-transglutaminase IgA ont été demandés 310 fois et retrouvée positive chez 64.5 %.
- Les anticorps sérique anti-transglutaminase IgG ont été demandés 310 fois et retrouvée positive chez 58 %.

- La recherche des anticorps anti-endomysium a été demandés chez 310 sujets dont 58% s'est révélée positive.
- Le dosage des anticorps sérique antigliadine IgA été positif chez 42% des patients.
- Le dosage des anticorps sérique antigliadine IgG été positif chez 32.25% des patients.

### III.5.2. Combinaison entre Ac tTGA et Ac AE :

Nous avons noté que 140 patients 45.2% étaient à la fois positifs pour les Ac tTGA et les Ac EMA. Les Ac tTGA et les AC EMA étaient tous les deux négatifs chez 70 patients cœliaques 22.6%, alors que Les Ac AE étaient négatifs chez 60 patients 19.4% tTGA positifs (Tableau III-4).

**Tableau III-4.** Comparaison entre les Ac tTGA et Ac AE.

Ac tTGA	Ac AE	Nombre	Pourcentage
Positif	Positif	140	45.2
Négatif	Négatif	70	22.6
Positif	Négatif	60	19.4
Négatif	Positif	40	12.8

### III.5.3. Combinaison entre Ac tTGA et Ac AGA :

**Tableau III-5.** Comparaison entre Ac tTGA et Ac AGA.

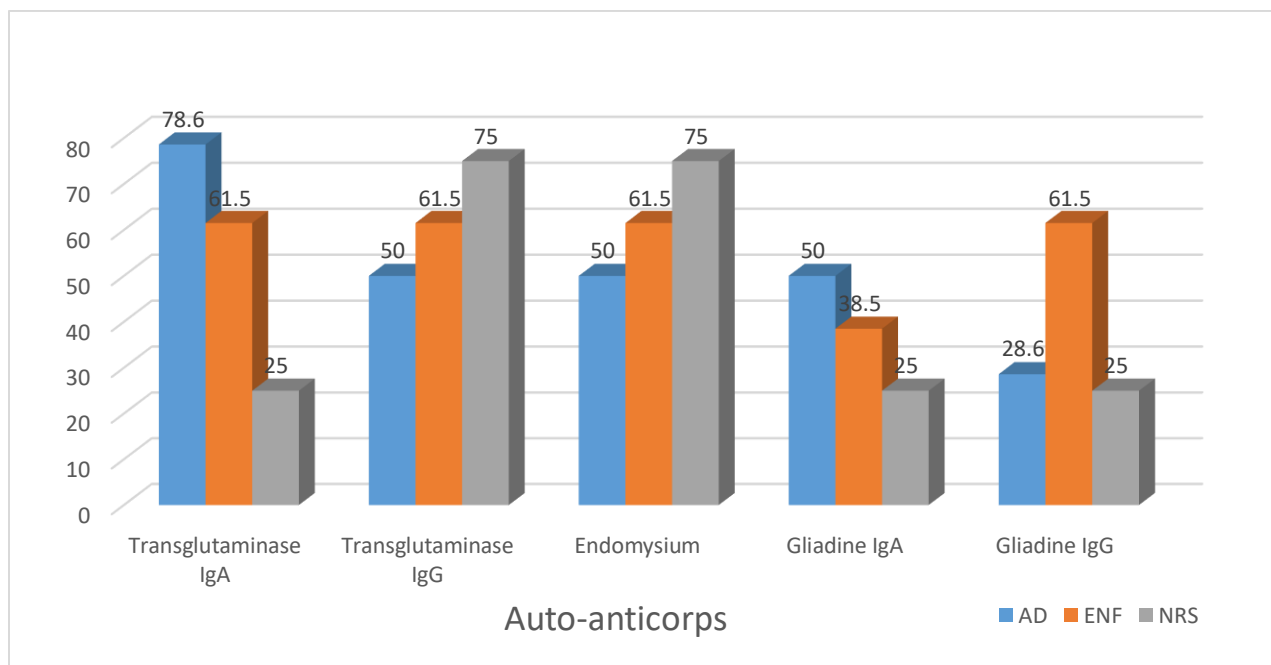
		Test Gliadine		Total
		Positif	Négatif	
Test tTGA	Positif	110	90	200
	Négatif	20	90	110
Total		130	180	310

Les Ac tTGA et les Ac AGA étaient tous les deux positifs chez 110 patients (35.5%), les 2 tests étaient négatifs chez 90 patients (29%), alors qu'ils étaient discordants (positifs en tTGA et négatifs pour les AGA) chez 90 autres patients, (positifs en AGA et négatifs pour les tTGA) chez 20 patients (6.5%), (Tableau III-5). Le taux de concordance objectif était de 35.5%.

### III.5.4 Corrélation entre la sérologie et l'âge :

Les résultats de notre étude Figure III-15, montrent que la présence des anticorps anti TG-IgA est nettement plus fréquente chez l'adulte par rapport l'enfant et le nourrisson, avec un taux de l'ordre 78.6% des cas. Dans notre série, la fréquence de l'anticorps anti-endomysium IgA/Ac-TG-IgG est égale à 75% chez le nourrisson, à 61.5% et à 50% chez l'enfant et l'adulte respectivement.

Pour Les Ac-AGA sont plus fréquente chez l'enfant 61.5%. Chez l'adulte et l'enfant le pourcentage des Ac-AGA est supérieur à celui des nourrissons.



**Figure III-15** : Corrélation entre la sérologie et l'âge.

# **Chapitre IV :**

## Discussion

## IV.1. Données sociodémographiques :

### IV.1.1. L'âge :

La MC était considérée longtemps comme maladie pédiatrique, cependant elle peut survenir à tout âge [139].

Deux pics de fréquence sont observés : un dans la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, le gluten étant introduit dans l'alimentation habituellement à la fin de la première année et un à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans [140].

Environ deux tiers des MC sont découvertes dans l'enfance et un tiers à l'âge adulte. Une diminution de l'incidence dans la population pédiatrique et une augmentation constante de l'incidence dans la population adulte, en particulier des formes à révélation plus tardive (après 60 ans), qui peuvent représenter plus de 20 % des cas diagnostiqués chez l'adulte [141].

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic est de 15 ans. Il est comparable à la moyenne d'âge dans la série de Sakly et al (13,6ans) [142]. Dans d'autres séries la moyenne d'âge est variable (Tableau IV-1).

Les adultes représentent presque 50% de nos patients avec des âges extrêmes allant de 18 mois à 72 ans et deux pics de fréquence de la MC sont observés dans notre population : deux ans chez les enfants et entre 20 et 40 ans chez les adultes, ces résultats reflètent la variabilité de la population étudiée en montrant clairement que la MC peut se révéler à tout âge. Ce qui a été signalé par plusieurs auteurs dans la littérature.

Concernant la fréquence de la MC chez l'adulte par rapport aux autres tranches d'âge nos résultats corroborent avec ceux de la littérature où la majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte, les formes à révélation tardive sont en constante augmentation [143].



**Tableau IV.1** : Moyenne d'âge dans les séries de la littérature.

	Ankelo [146] 2007	Rashtak[147] 2008	Sakly [142] 2012	Rashid [148] 2005	Gönül [149] 2009	Notre etude
Moyenne d'âge	51 ans	46,7 ans	13,6 ans	9,1 ans	8,2 ans	15
Extrêmes	6-79 ans	-----	11 mois-54 ans	2-15 ans	1-18 ans	18 mois à 72 ans
Enfants	5	8	67	168	87	130
Adultes	82	84	36	-----	-----	140

#### IV .1.2. Le sexe:

Dans notre série, les sujets de sexe féminin (200 sujets, soit 65%) sont plus touchés par la MC que ceux de sexe masculin (110 sujets, soit 35%). avec sex-ratio H/F est de 0.55 ce qui en accord avec les autres séries de la littérature (Tableau IV-2).

**Tableau IV-2** : Sex-ratio H/F selon les différentes séries.

Série	Pourcentage de sexe féminin %	Sex-ratio H/F
<b>Kallel [150] 2009</b>	58	0,72
<b>Rashid [148] 2005</b>	58	0,72
<b>Baudon [151] 2001</b>	61,3	0,63
<b>Gönül [149] 2009</b>	62,1	0,61
<b>Remy [152] 2005</b>	66,5	0,51
<b>Rashtak [147] 2008</b>	70	0,42
<b>Notre série</b>	65	0,55

Selon les données de la littérature, La MC est deux à trois fois plus fréquente chez la femme [144,145]. Le sex-ratio (F/H) est de 1,81 dans notre étude. Ce sex-ratio est comparable avec les résultats rapportés par BENATALLAH (2009) qui a trouvé un sex-ratio qui varie entre 1,12 et

1,47 dans trois villes de l'est Algérien (Mila, Guelma et Khenchela). Et supérieur à celui trouvé par BOUSFIHA *et al.*, (1999) qui ont rapporté un sex-ratio de 1 auprès d'une population maghrébine (Tableau IV-3).

**Tableau IV-3** : Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie.

L'étude	Pourcentage de sexe féminin %	Sex-ratio F/H
<b>Mila 2003</b>	56,39	1,29
<b>Guelma 2003</b>	53,04	1,12
<b>Khenchela 2003</b>	59,52	1,47
<b>BOUSFIHA <i>et al.</i>, (1999)</b>	-----	1
<b>Notre etude</b>	65	1,81

Le pourcentage plus élevé des sujets de sexe féminin par rapport à celui de sexe masculin semble rejoindre les conclusions d'IVARSSON *et al.*, (1999, 2003), ELSURER *et al.*, (2005), ROSTROM *et al.* (2006) ainsi que TKOUB (2008) qui révèlent que cette maladie est plus fréquente chez les femmes, la plupart des études sur la MC rapportent une prédominance des sujets de sexe féminin par rapport à ceux de sexe masculin. Ceci suggère que des facteurs génétiques spécifiques liés au sexe sont prédisposant pour les sujets de sexe féminin et/ou protecteurs pour ceux de sexe masculin. De tels facteurs génétiques pourraient contribuer par l'interaction avec les expositions environnementales.

## IV.2. Données cliniques :

### IV.2.1. Signes cliniques :

Les premières études épidémiologiques concernant la MC intéressaient les formes symptomatiques dites de présentation clinique « classique » associant un syndrome de malabsorption et des signes digestifs à des degrés variables. La fréquence de la maladie a été sous-estimée si l'on considère, d'une part l'émergence de formes frustes et d'autre part l'existence de formes silencieuses (infra-cliniques mais histologiquement patentes) et latentes (sans lésions histologiques caractéristiques), qui représentent la partie immergée de l'iceberg (Figure I-5).

Dans notre série, les manifestations cliniques ayant révélées la MC chez nos patients ne sont pas dominées, le tableau clinique classique et les signes atypiques sont convergents.

Les principaux signes sont les suivants :

La diarrhée est présente dans 32 % des cas.

Le ballonnement abdominal est rapporté chez 3 % des patients.

La constipation sont présents dans 5 % des cas.

Les douleurs abdominales sont retrouvées dans 7 % des cas.

Un RSP est noté chez 40 % des patients.

La Pâleur est observée dans 10 % des cas.

**Tableau IV-4 :** Fréquence des manifestations cliniques de la MC selon les séries de la littérature

	<b>Gönül [149] 2009</b>	<b>Rashid [148] 2005</b>	<b>Kallel [150] 2009</b>	<b>Medhat [153] 2011</b>	<b>Baudon [151] 2001</b>	<b>Notre série</b>
<b>Diarrhée chronique</b>	61%	65%	87%	100%	59%	32 %
<b>RSP</b>	50%	RP=71% RS=70%	62,7%	75%	RP=80% RS=43%	40 %
<b>Ballonnement abdominal</b>	41%	-- --	80%	37,5%	57%	3%
<b>Constipation</b>	22%	53%	50%	12,5%	----	5%
<b>Douleur abdominale</b>	32%	90%	14%	18,8%	----	7%
<b>Pâleur</b>	27%	40%	87%	56,3%	----	10%

Nous constatons dans notre étude que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquents notamment chez les enfants avec la diarrhée et retard staturo pondéral qui sont au premier plan. Cette prédominance est retrouvée notamment dans les autres séries de la littérature (Tableau-IV.4). Dans la littérature, les formes atypiques, pauci symptomatiques ou silencieuses représentent actuellement la majorité des cas chez l'adulte. La physiopathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns [155].

Dans notre étude, les manifestations atypiques sont plus fréquemment retrouvées chez l'adulte, ce qui est en accord avec les autres séries de la littérature.

Nous constatons dans notre étude que les symptômes atypiques de la maladie sont les plus fréquents notamment chez les adultes avec :

➤ **Une malabsorption:**

Les carences en protéines et en albumine sont induites par la malabsorption intestinale, Fernandez et al a objectivé une malabsorption estimée à 25 % [154]. Dans une étude turque [149] a été objectivée dans 14% des cas.

Dans notre série, la malabsorption est objectivée dans 4.5 % des cas.

➤ **Amaigrissement:**

L'amaigrissement est secondaire à un déficit nutritionnel, son importance dépend de l'ampleur respective de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatrice [156]. Cependant, il faut noter également qu'environ 30 % des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis ont une surcharge pondérale [157].

Dans notre série, l'amaigrissement est objectivé dans 3 % des cas.

➤ **Anémie ferriprive:**

La MC serait responsable d'environ 5 % des anémies ferriprives inexplicées [158], dans une étude réalisée en Turquie, la prévalence de l'anémie ferriprive est de 56,5% [149]. Fernandez et al [154] ont objectivé une anémie ferriprive chez 45% des patients.

Dans notre série, l'anémie ferriprive est retrouvée dans 30 % cas. Ceci souligne la fréquence élevée des cas de MC révélés par l'anémie, et justifierait d'évoquer cette maladie devant un contexte d'anémie non expliquée.

➤ **Signes cutanéomuqueux:**

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

À l'inverse, la DH est rare chez les patients atteints de la MC, d'autres affections cutanées ont été décrites lors de la MC : aphtes buccaux, alopecie, hippocratisme digital et pyoderma gangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG [159].

Dans notre série, nous avons noté la présence de DH chez 10 patients.

➤ **Signes hémorragiques:**

Les formes hémorragiques correspondent essentiellement à une hypoprothrombinémie par carence d'absorption de la vitamine K [160].

Dans notre série, les manifestations hémorragiques sont retrouvées chez 2 patients.

L'ordre de fréquence des signes cliniques de nos patients est comparable avec celui des autres études, en revanche les pourcentages de ces signes sont différentes une population à une autre.

#### **IV.2.2. Pathologies associées :**

La MC peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires (Tableau I-5). Dans la plupart des cas, il s'agit des affections qui ont en commun avec la MC leur haplotype HLA-DQ2 et -DQ8 ou associées à d'autres anomalies immunitaires [161].

Certains pensent que l'augmentation de la perméabilité intestinale, observé au cours de la MC, et la consommation de produits agro-alimentaires de plus en plus enrichis en additifs alimentaires expliquent l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes en général [162].

La majorité de ces associations a été décrite chez l'adulte, ces associations existent aussi chez l'enfant, leur rareté explique que peu d'études leur aient été consacrées [161].

Dans la littérature, on trouve que l'association de la MC a été significativement démontrée pour au moins 5 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, la thyroïdite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive [163].

Egan et al rapportent dans leur étude que près de 70 % des malades atteints de DH ont une AV, même silencieuse [164].

Le risque de MC est également augmenté chez les sujets atteints de diabète insulino-dépendant DT1 (5 %) ou d'autres maladies auto-immunes et chez les malades atteints de trisomie 21 [166].

Dans notre série, la plupart des patients (81.3%) semblent n'avoir aucune maladie associée à la MC. Cependant, nous avons noté la présence de comorbidités dans 18.7 % des cas, les maladies

les plus fréquemment associées sont le DT1 (6%), la thyroïdite auto-immune (0.7%), le déficit en IgA (11%), on trouve 2 cas de cirrhose biliaire primitive (0.7%), et 2 cas de lupus, DH, maladie de crohn et de maladie de behçet.

Dans les autres séries de la littérature, la fréquence des maladies associées à la MC est comme suit:

La série de Kallel [150] : 9 %.

La série de Rémy [152] : 15 %.

La série de Gönül [149] : 17 %.

La série de Maamouri [167] : 33 %.

### **IV.3. Données sérologique :**

Historiquement, le diagnostic définitif de la MC requiert la mise en évidence de signes caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, et la rémission des signes cliniques et histologiques [168]. Toutefois, depuis une vingtaine d'années, l'exploration de la MC bénéficie de l'aide de marqueurs sérologiques cherchant la présence d'anticorps dont l'association à la pathologie a été démontrée. Ces tests permettent de mieux cibler les indications de la biopsie et de suivre l'efficacité du régime, et ont donc été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la MC proposés par l'ESPGHAN [169], les marqueurs immunologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic de la MC en raison de leur sensibilité et spécificité très élevées.

Depuis, ils ont largement contribué à mettre en lumière les formes frustes et asymptomatiques de la maladie. Ces anticorps anti-réticuline étaient l'un des premiers marqueurs immunosérologiques utilisés pour le dépistage de la MC (ce test est maintenant abandonné), puis les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA, les anticorps anti-endomysium, particulièrement d'isotype IgA, les anticorps antitransglutaminase d'isotype IgA.

#### **IV.3.1. Anticorps anti-transglutaminase :**

Les anticorps anti-transglutaminase sont positifs chez 200 patients de notre série. Les performances du test IgA-tTGA dans notre étude semblent satisfaisantes, avec une sensibilité de 64.5%.

**Tableau IV-5** : Sensibilité des IgA-tTGA selon les différentes séries.

	Tonutti[171] 2003	BurginWolff[130] 2002	Leon[131] 2001	Laadhar[172] 2004	Notre étude 2023
Sensibilité	94,8%	96,6%	97,7%	90%	64.5%

Le facteur âge peut avoir contribué à cette limitation de la sensibilité des IgA-tTGA dans notre étude. En effet, la majorité des patients de notre série sont des enfants âgés de quelques mois à 10 ans. Or, il est bien établi que la fréquence des IgA-tTGA est fortement réduite chez cette tranche d'âge : elle est de 78.6% chez l'adulte, 62% chez l'enfant, 25 % chez les nourrissons dans notre étude, elle est de 69% chez les enfants de moins de 2 ans dans l'étude multicentrique de Fabiani et al [170], contre 91,5% pour l'ensemble de la série incluant enfants et adultes ; de 87,8 % dans l'étude multicentrique de Tonutti et al où elle s'élève à 96,7% pour les enfants de 2 à 14 ans [171]. Selon Laadhar, trois facteurs peuvent contribuer à la surestimation de la sensibilité : l'effectif limité de la série, les biais de sélection des malades notamment l'exclusion des déficits en IgA (qui sont habituellement IgA-tTGA négatifs) du groupe des MC [172,173], et le choix d'une valeur seuil (cut-off) faible comme le montre l'étude de Miller et al [174].

Dans le cas d'un déficit en IgA associé, les IgG anti-tTG ont été décrits comme ayant une sensibilité et une spécificité proche de 100 % [175].

### IV.3.2. Anticorps anti-endomysium :

Les EMA sont positifs chez 58% des patients. Il est donc bas par rapport à celui rapporté par d'autres études incluant à la fois des patients adultes et enfants montrant une sensibilité supérieure à 90% (Tableau IV -6). La recherche des anticorps EMA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité.

**Tableau IV-6** : Sensibilité et spécificité des EMA selon les différentes séries.

	Laadhar[172] 2004	Rostom [176] 2005	Volta [127] 2010	Sakly [140] 2012	Note étude 2023
Sensibilité	90%	93%	91,6%	96,1%	58%

Deux publications récentes remettraient toutefois en cause la sensibilité de ce test dans certaines circonstances : d'une part en cas d'AV subtotale (stade Marsh IIIb), condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient des anticorps EMA à un taux significatif [177] et d'autre part, dans

les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6 % respectivement) [178]. D'autre part, très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des anticorps IgG-EMA. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA [179].

Dans notre étude, Les EMA sont positifs chez 45.2% des patients tTGA positifs. La corrélation entre les deux tests est excellente (100 %) dans l'expérience de Bienvenu [85], elle est de 98,8% dans l'étude de Laadhar [172].

Cependant, Il arrive enfin qu'il y ait discordance entre les résultats obtenus avec les deux anticorps, les anticorps EMA peuvent être négatifs alors que les anticorps tTGA sont positifs, discordance objectivée dans 22.6% des patients dans notre série, ce qui serait imputable plutôt à la plus grande sensibilité des anticorps tTGA ; l'inverse est plus rare (anticorps EMA positifs, anticorps tTGA négatifs) 12.8% des patients ,et pourrait indiquer une certaine hétérogénéité des épitopes antigéniques impliqués dans les réactions de reconnaissance des anticorps [180].

#### **IV.3.3. Anticorps anti-gliadines :**

Les anticorps anti-gliadine sont positifs dans 42% 32.25% des cas pour ses 2 isotype IgA IgG respectivement, leur taux de concordance avec les Ac tTGA est de 35.5%. Leur sensibilité et leur spécificité sont limitées.

Selon certaines études, la sensibilité des IgA-AGA est de 100 % chez les enfants de moins de 2 ans et seulement de 55 % dans une population adulte [176], dans notre étude est de 84%chez l'adulte et 25% chez les enfants de moins de 2 ans, un taux inverse mais qu'on peut attribuer à l'effectif réduit des patients nourrissons bénéficié de ce test. Les IgA-AGA sont plus spécifiques que les IgG-AGA.

#### **IV.3.4. Déficit en IgA :**

Le déficit en IgA est dix fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que dans la population générale. L'inverse est également vrai, puisqu'environ 10% des patients déficients en IgA seraient atteints de MC [183]. Ce déficit varie en général de 2% à 3% des patients cœliaques [182]. Les patients déficients en IgA ne produisant que peu ou pas d'IgA-EMA et IgA-tTGA, toute interprétation de ces tests sérologiques d'isotype IgA est impossible. Ainsi, un bilan sérologique négatif pour les IgA chez un patient suspect de MC justifie le dosage pondéral des IgA, afin



d'exclure un résultat faussement négatif. Il devient alors licite de prescrire une recherche des EMA et IgG-tTGA [183]. Selon Korponay, des IgG-EMA et IgG-tTGA peuvent être détectées chez 98,7% des patients atteints de MC et déficients en IgA [181].

Dans notre série, le dosage pondéral des IgA a révélé un déficit des IgA chez 11.6 % (n=36) des patients, ayant bénéficié ensuite d'un dosage des IgG-tTGA qui se sont révélés positifs dans tous les cas. Ces résultats sont parfaitement concordants avec les autres séries de la littérature [184,185].

#### **IV.3.5. Concordance, corrélation et évaluation des résultats des tests ELISA et IFF dans la recherche des anticorps spécifiques de la MC :**

Nos résultats ont montré de très bonnes concordances entre les 2 tests (ELISA et IFF), en accord avec les concordances décrites dans l'étude de Rashtak et al (88%). Les cas discordants pourraient s'expliquer par le fait que le test ELISA détecte, en même temps, les deux isotypes IgA et IgG en plus de la détection concomitante des Ac anti-néo-épitope de la tTG, détail pour lequel le test IFF fait défaut.

Nous avons constaté des corrélations positives, quant au dosage des 2 Ac anti-tTG et AGA dans notre population, de telles données sont comparables à celles publiées par Rashtak et al.

Nos résultats ont montré une excellente sensibilité et spécificité du test ELISA par rapport IFI.

- IFF : une sensibilité et une spécificité inférieures aux données de la littérature, notamment celles publiées par Rashtak et al, en 2008 dont la sensibilité était de 83% et la spécificité de 92,7%. Cette différence pourrait s'expliquer par des différences dans les critères d'inclusion et d'exclusion des patients et le nombre de cas étudiés.

- ELISA : une sensibilité et une spécificité convergent de celles obtenues par Rashtak et al dont la sensibilité était de 83,7% et la spécificité de 91,9%.

#### **IV.3.6 Anticorps et suivi du RSG :**

L'exclusion totale et définitive du gluten est la base du traitement de la MC. Le RSG impose la suppression des aliments contenant les céréales toxiques (blé, seigle et orge) et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, ou de riz [186].

L'efficacité du RSG sera jugée sur une amélioration clinique et biologique et franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle [187].

Tous les anticorps décrits au cours de la MC voient leurs titres chuter après introduction d'un RSG. Il n'existe cependant pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces anticorps et celle des lésions de la muqueuse intestinale même après une année de RSG [190].

Les anticorps sont habituellement indétectables au bout de 6 à 12 mois d'un RSG bien suivi [189,90], ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés [190]. De plus, plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalle rapproché : à un, trois, six et douze mois, en se basant sur le dosage des Ac tTGA ou EMA de type IgA, substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA [188].

En effet, les anticorps EMA et tTGA se négativent chez environ 90% des patients dans l'année après un RSG strict [184]. Par ailleurs, le test IgA-tTGA représente une méthode appropriée pour le suivi des malades cœliaques sous RSG [186].

La persistance des anticorps chez les patients sous RSG pendant plus d'une année est probablement en faveur d'une mauvaise observance du régime [187].

# Conclusion

**Conclusion :**

La MC est la plus fréquente des maladies inflammatoires de l'intestin avec une prévalence en constante augmentation. Elle constitue un véritable problème de santé publique.

C'est une maladie résultant de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Les gènes HLA-DQ2 et -DQ8 sont les principaux marqueurs génétiques. Toutefois, ces gènes sont nécessaires mais insuffisants pour le développement de la maladie. D'autres gènes sont impliqués mais leur contribution reste faible.

Notre travail, a porté sur une population de MC sélectionnés selon des certains critères. Les résultats obtenus nous ont permis de confirmer certaines caractéristiques cliniques a aidé d'évaluer les profils sérologiques des patients dans notre population, et à améliorer le diagnostic par une meilleure connaissance de cette affection.

Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant la prédominance du sexe féminin, les tranches d'âge les plus touchées et les signes cliniques de cette maladie.

Nos résultats montrent que les formes classiques de la MC demeurent les mieux reconnues, d'où l'intérêt de sensibiliser le corps médical dans son ensemble aux différentes formes, dominées par l'atypie et la disparité des symptômes, faisant courir aux patients le risque de complications parfois sévères.

Les données présentées dans ce travail nous montrent que le profil clinique de la MC a changé au cours de la dernière décennie. Elle est diagnostiquée sérologiquement d'où trois catégories d'anticorps sont principalement recherchées : les anticorps antigliadine (AGA), anti-endomysium (EMA) et/ou anti-transglutaminase tissulaire (tTG). L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique et dans certains cas permet d'éviter la biopsie intestinale.

Les résultats de notre étude confirment la très bonne sensibilité et l'excellente spécificité des IgA-tTGA pour le diagnostic de la MC. Ce test est performant pour le diagnostic biologique de la MC et pour le dépistage de masse. Toutefois et pour bien cibler l'indication de la biopsie intestinale, il

Il y a lieu de tenir compte de l'existence de quelques cas de résultats faussement négatifs surtout chez les malades ayant un déficit en IgA.

Les nouveaux tests Ac DPG, qui présentent une meilleure spécificité et une bonne concordance avec les Ac tTGA offrent de nouvelles perspectives dans le diagnostic de la MC.

Les Ac EMA constituent un excellent examen de contrôle si la recherche des Ac tTGA est positive.

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

Nos résultats ont montré de très bonnes concordances entre les 2 tests (ELISA et IFI), nous avons constaté une excellente sensibilité et spécificité du test ELISA par rapport IFI.

Le régime sans gluten (RSG), le seul remède efficace contre la maladie, permet de restaurer les lésions de la muqueuse et d'atténuer les symptômes liés à la MC.

# Résumé

## Résumé

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

Il s'agit d'une étude rétrospective qui vise à déterminer le profil immunologique en autoanticorps de la MC, et les caractéristiques clinico-biologiques des patients coeliaques colligés au Unité Hassiba BENBOUALI CHU Blida. Cette série comporte 310 cas, 52% enfants et 48% adultes avec une prédominance féminine (sex-ratio H/F=0,55). L'âge moyen était de 15 ans, avec des âges extrêmes allant de 18 mois à 72 ans et deux pics de fréquence de la MC sont observés dans notre population : deux ans chez les enfants et entre 20 et 40 ans chez les adultes. Le tableau clinique de la maladie était dominé par la forme classique, les associations pathologiques à la MC étaient retrouvées dans 25.9% des cas.

L'analyse immuno-sérologique a objectivé la positivité des anticorps anti-transglutaminase type IgA (IgA-tTGA) chez 200 patients, La sensibilité du test tTGA était de 64.5%. Les anticorps anti-gliadines (AGA) étaient positifs chez 130 patients. Chez les patients testés aux anticorps anti-endomysium (EMA), 180 patients étaient positifs. Le taux de concordance des tTGA était de 35.5% pour les AGA et de 45.2% pour les EMA. Un déficit en IgA a été retrouvé dans 11,7% des cas.

En conclusion, la MC est une pathologie fréquente dans notre pratique quotidienne. Nos résultats comme ceux de la littérature confirment que les tTGA constituent un outil sérologique performant pour le dépistage et le diagnostic de la maladie. Ces tests doivent cependant être confrontés aux données cliniques et histologiques afin d'optimiser leur usage et leur interprétation.

**Mot clés :** Maladie coeliaques, maladie auto-immune, régime sans gluten, forme classique, manifestations atypiques, TTG, AGA, EMA, Déficit en IgA.

## Summary

Celiac disease (CD) is an auto-immune enteropathy induced by dietary gluten in genetically predisposed individuals. The development and widespread use of sensitive and specific serological tests have significantly improved the conditions for diagnosing of CD, This enteropathy regresses under a gluten-free diet (GFD). This is a retrospective study aims to determine the immunological profile of autoantibodies in CD and the clinical and biological characteristics of celiac patients gathered at the Hassiba BENBOUALI Unit of Blida University Hospital. The series included 310 cases, with 52% being children and 48% adults, predominantly females (sex ratio M/F=0.55). The mean age was 15 years, ranging from 18 months to 72 years, and two frequency peaks of CD were observed in our population: at two years in children and between 20 and 40 years in adults. The clinical presentation of the disease was dominated by the classical form, coexisting pathologies were found in 25.9% of the cases.

The immuno-serological analysis revealed the positivity of anti-transglutaminase type IgA antibodies (IgA-tTGA) in 200 patients. The sensitivity of the tTGA test was 64.5%. Anti-gliadin antibodies (AGA) were positive in 130 patients. Among patients tested for anti-endomysium antibodies (EMA), 180 patients were positive. The concordance rate between tTGA and AGA was 35.5%, and between tTGA and EMA was 45.2%. A deficiency in IgA was found in 11.7% of the cases.

In conclusion, CD is a common condition in our daily practice. Our results, along with those reported in the literature, confirm that tTGA is a reliable serological tool for screening and diagnosing the disease. However, these tests should be correlated with clinical and histological data to optimize their use and interpretation.

**Keywords:** Celiac disease, auto-immune disease, gluten-free diet, classical form, atypical manifestations, TTG, AGA, EMA, IgA deficiency.



# **Annexes**

## ANNEXE « A »

### Aliments autorisés et interdits chez les malades coeliaques

Groupes d'aliments	Consommation libre	À supprimer*
Lait	– Tous	– Laits aromatisés et parfumés
Produits laitiers	– Produits « maison » – Yaourt nature	– Yaourt à texture modifiée (et équivalent) ou aux fruits – Préparations industrielles : flan, entremets, crème, desserts lactés à base de céréales et muesli
Fromage	La plupart : frais ou cuits, blancs, moulés et à pâte pressée	– Fromages à tartiner fromages à moisissures
Viandes	Oui – Plats cuisinés « maison »	– Viandes panées ou en croûte – Conserves, plats industriels, surgelés à partir de viande cuisinée – Raviolis, quiche
Charcuterie	– Jambon cru ou cuit – Saucisses AOC : Morteau, Strasbourg, saucisson – Rillettes, tripes, fromage de tête – Charcuterie maison – Farce maison sans farine ni pain	– Saucisse, salamis, saucisse à tartiner et mousse, pâté, chair à saucisse industrielle, hachis, boudin, farce, chorizo
Poissons	Oui – Conserves au naturel	– Poissons cuisinés du commerce, panés – Quenelles – Plats à base de fruits de mer ou de poisson (crêpe, bouchées, quiche, etc.)
Œufs	Oui	
Pomme de terre	Oui – Fécule – Flocons	– Purée instantanée – Pommes dauphines – Pommes de terre cuisinées, en conserve, surgelées
Céréales, farineux et farines	– Maïs, Maïzena®, tapioca ou manioc, millet, soja, sarrasin, pois chiche, châtaigne lupin, amarante – Riz – Pâtisserie maison faite avec les farines autorisées et de substitution – Pâtes, pain et biscuits sans gluten – Amidon purifié – Amidon provenant des céréales autorisées – Avoine non contaminée	– Blé et dérivés (Kamut®, triticale), farine, semoule, pâtes, plats préparés (raviolis, quenelle) – Pain, seigle, pain de mie, biscottes, chapelure, biscuits, pâtisserie du commerce, orge – Pain azyme – Pâte à tarte, pizza, quiche – Crêpes au froment – Amidon issu de céréales interdites – « Matières amylacées » – « Extraits de malt »

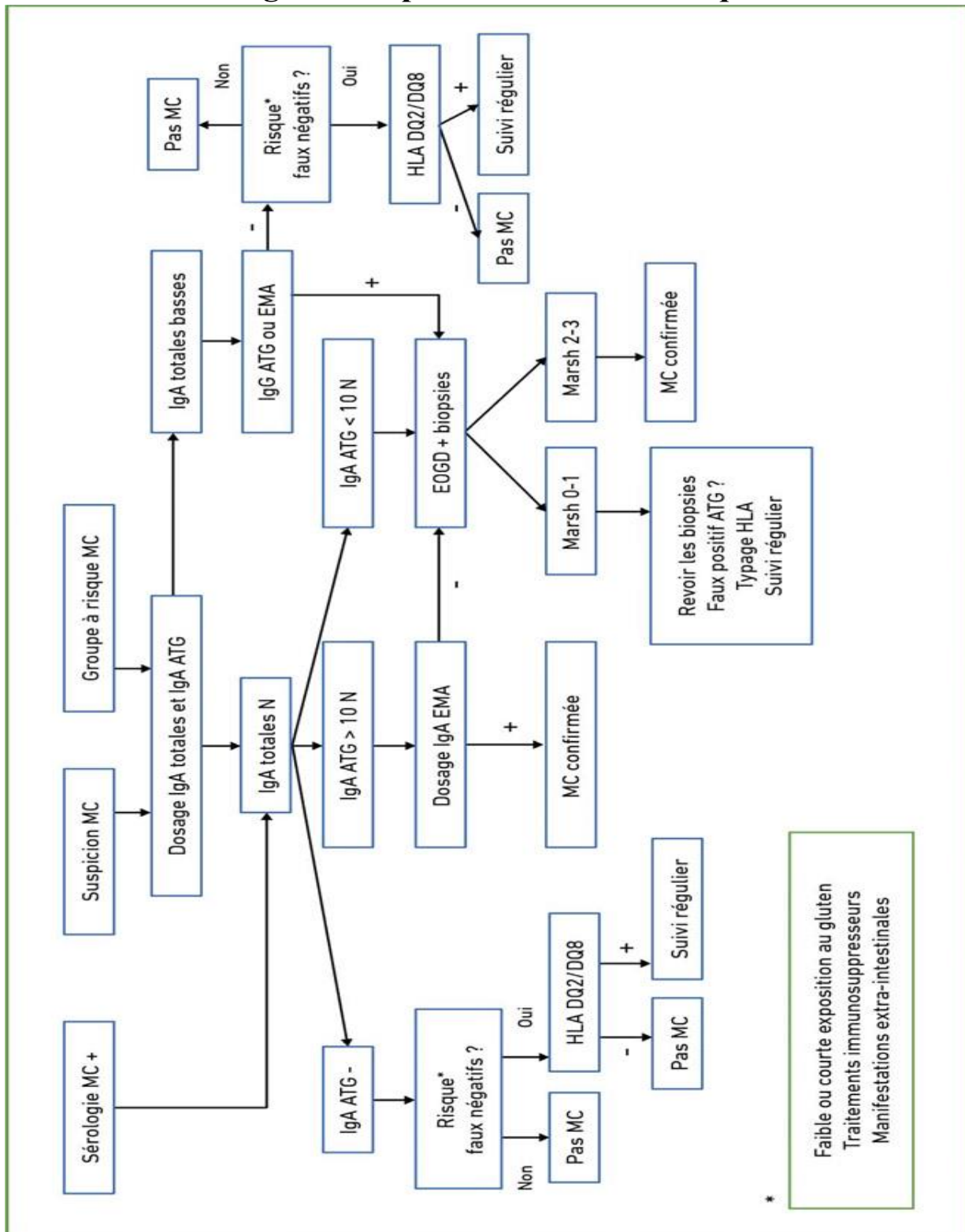
Légumes et légumineuses	Oui – Légumes secs – Tubercules – Quinoa – Chia	– Couscous – Conserves – Surgelés – Farcis – Potages industriels aux légumes
Fruits	Oui	– Compotes – Conserves – Fruits secs en vrac – Crème de marrons
Produits sucrés	– Sucre, miel – Confiture pur sucre – Bonbons acidulés – Pâtisserie maison – Poudre chocolatée	– Sorbets, glace (sauf Gervais et Alsa) – Confiture – Pâtisserie, biscuits, gâteaux, confiserie, pâte d'amande, pâte de fruits – Poudre chocolatée maltée
Matières grasses	Oui	– Margarine aux céréales – Huile de germe de blé – Sauce du commerce liée à la farine
Boissons	Oui	– Bière, panaché – Poudres pour boisson
Divers	– Poivre en grain – Moutarde Bornibus® sans sel	– Poivre et épices moulus (contamination) – Condiments – Sauces – Moutarde comportant de l'amidon

Une lecture attentive de l'étiquetage est un préalable à toute consommation d'aliments manufacturés.

\* Certains aliments déconseillés peuvent être consommés si l'absence de gluten est mentionnée expressément.

## ANNEXE « B »

### Algorithme pour la maladie cœliaque



# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques :

- [1] MATUCHANSKY et al. 1999 ; LAMIREAU et CLOUZEAU, 2008
- [2] CLOT et al., 2001 ; MOUTERDE et al., 2008.
- [3] Auricchio S, Troncone R: History of coeliac disease. *Eur J Pediatr* 1996, 155(6):427-428.
- [4] Paveley WF: From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988, 297(6664):1646-1649.
- [5] Losowsky MS: A history of coeliac disease. *Digestive diseases* 2008, 26(2):112-120.
- [6] Paveley WF: From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988, 297(6664):1646-1649.
- [7] Walker-Smith JA: Historic notes in Pediatric Gastroenterology\*: Margot Shiner, Coeliac Disease and Small Intestinal Biopsy in Childhood. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1997, 25(3):316.
- [8] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature medicine* 1997, 3(7):797-801.
- [9] Cataldo F, Montalto G: Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007, 13(15):2153-2159.
- [10] FEIGHERY, 1999.
- [11] CATASSI et FASANO, 2008 ; ROSTAMI et VILLANACCI, 2009.
- [12] J ADOUL, 2003.
- [13] FASSANO et CATASSI, 2001 ; STERN *et al.*, 2001 ; MARTUCCI *et al.*, 2002.
- [14] HILL *et al.*, 2000 ; FASANO *Et al.*, 2003.
- [15] GANDOLFI *et al.*, 2000 ; DE FREITAS *et al.*, 2002.
- [16] USSHER *et al.*, 1994 ; HOVEL *et al.*, 2001.
- [17] CATALDO *et al.*, 2004.
- [18] BOUDRAA *et al.*, 1996 ; CATASSI *et al.*, 1999 ; BDIOUI *et al.*, 2006.
- [19] SHAHBAZKHANI *et al.*, 2003 ; BARTON et MURRAY, 2008.
- [20] YACHHA *et al.*, 2000 ; SOOD *et al.*, 2006.
- [21] BENATALLAH, 2009.
- [22] BOUDRAA *et al.*, 2008.
- [23] Cataldo F, Montalto G: Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007, 13(15):2153-2159.
- [24] Barker JM, Liu E : Celiac disease : pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics* 2008, 55:349-365.
- [25] Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M, Trabattoni D, Lazzaroni M, Ardizzone S, Colombo R, Rossi E, Porro GB: HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for gastroenterologists. *The American journal of gastroenterology* 2009, 104(1):195-217; quiz 194, 218.
- [26] Sandstrom O, Rosen A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Hogberg L, Ivarsson A: Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013, 57(4):472-476.
- [27] Sollid 2002.
- [28] Kavak et al. 2003 Choung et al. 2020a.
- [29] Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002 ; 297 : 2275–79.

- [30] Qiao SW, Iversen R, Raki M, Sollid LM: The adaptive immune response in celiac disease. *Seminars in immunopathology* 2012, 34(4):523-540.
- [31] Cicerone C, Nenna R, Pontone S: Th17, intestinal microbiota and the abnormal immune response in the pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* 2015, 8(2):117-122.
- [32] Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008; 205: 143–
- [33] Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 150–62.
- [34] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
- [35] Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713–17.
- [36] Lundin KE, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1\*0501, beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993; 178: 187–96.
- [37] Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 623–25.
- [38] Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013; 80: 1740–45.
- [39] Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 551–66.
- [40]. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 2014; 260: 221–34.
- [41] Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL. Immunogénétique de la maladie coeliaque. *Pathol Biol* 2013 ;61 :5–11.
- [42] Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID et al: Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine* 2003, 163(3):286-292.
- [43] Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A: Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculturedependent spread of the disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2008, 47(2):136-140.
- [44] Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T et al: Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *The New England journal of medicine* 2003, 348(25):2517-2524.
- [45] Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E et al: The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine* 2010, 42(8):587-595.
- [46] Olsson C, Stenlund H, Hornell A, Hernell O, Ivarsson A: Regional variation in celiac disease risk within Sweden revealed by the nationwide prospective incidence register. *Acta paediatrica* 2009, 98(2):337-342.
- [47] Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala AM, Ilonen J, Knip M, Maki M, Hyoty H et al: Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Annals of medicine* 2008, 40(3):223-231.

- [48] Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ: Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014, 49(8):933-941.
- [49] Zingone F, West J, Crooks CJ, Fleming KM, Card TR, Ciacci C, Tata LJ: Socioeconomic variation in the incidence of childhood coeliac disease in the UK. *Archives of disease in childhood* 2015, 100(5):466-473.
- [50] Wingren CJ, Bjorck S, Lynch KF, Ohlsson H, Agardh D, Merlo J: Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden. *Acta paediatrica* 2012, 101(2):185-191.
- [51] Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Davidson R, Goldacre MJ: Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009, 29(2):222-231.
- [52] Whyte LA, Kotecha S, Watkins WJ, Jenkins HR: Coeliac disease is more common in children with high socio-economic status. *Acta paediatrica* 2014, 103(3):289-294.
- [53] Falth-Magnusson K, Franzen L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L: Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 1996, 7(1):1-5.
- [54] Snook JA, Dwyer L, Lee-Elliott C, Khan S, Wheeler DW, Nicholas DS: Adult coeliac disease and cigarette smoking. *Gut* 1996, 39(1):60-62.
- [55] White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, Wilson DC, Gillett PM: The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland. *Pediatrics* 2013, 132:924-931.
- [56] Bach JF: Mechanisms of disease: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New Engl J Med* 2002, 347(12):911-920.
- [57] Sanz Y, De Pama G, Laparra M: Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *Int Rev Immunol* 2011, 30(4):207-218.
- [58] Ou GW, Hedberg M, Horstedt P, Baranov V, Forsberg G, Drobni M, Sandstrom O, Wai SN, Johansson I, Hammarstrom ML et al: Proximal Small Intestinal Microbiota and Identification of Rod-Shaped Bacteria Associated With Childhood Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2009, 104(12):3058-3067.
- [59] Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, Marcos A, Sanz Y: Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clinical & developmental immunology* 2012, 2012:654143.
- [60] Ponsonby AL, Catto-Smith AG, Pezic A, Dupuis S, Halliday J, Cameron D, Morley R, Carlin J, Dwyer T: Association between early life factors and risk of child-onset Crohn's disease among Victorian children born 1983-1998: a birth cohort study. *Inflammatory bowel diseases* 2009, 15(6):858-866.
- [61] Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Davidson R, Goldacre MJ: Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009, 29(2):222-231.
- [62] Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF: Pregnancy Outcome and Risk of Celiac Disease in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *Gastroenterology* 2012, 142(1):39-U129.
- [63] Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW: Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics* 2010, 125(6):E1433-E1440.



- [64] Sanz Y, De Pama G, Laparra M: Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *Int Rev Immunol* 2011, 30(4):207-218.
- [65] Gronlund MM, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen OP, Isolauri E: Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. *Archives of disease in childhood* 2000,83(3):F186-F192.
- [66] Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE: Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006,118(2):511-521.
- [67] Round JL, Mazmanian SK: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009, 9(5):313-323.
- [68] Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, Collin P, Lindfors K, Partanen J, Maki M, Matto J: The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013, 19(5):934-941.
- [69] Wingren CJ, Bjorck S, Lynch KF, Ohlsson H, Agardh D, Merlo J: Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden. *Acta paediatrica* 2012, 101(2):185-191.
- [70] Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Kallen B: Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta paediatrica* 2002, 91:30 - 33.
- [71] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS et al: Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: A longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology* 2006, 101(10):2333-2340.
- [72] Olen O, Bihagen E, Rasmussen F, Ludvigsson JF: Socioeconomic position and education in patients with coeliac disease. *Digest Liver Dis* 2012, 44(6):471-476.
- [73] Holm S, Andersson Y, Gothefors L, Lindberg T: Increased protein absorption after acute gastroenteritis in children. *Acta paediatrica* 1992, 81(8):585-588.
- [74] Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S: Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002, 109(1):124-129.
- [75] Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Kallen B: Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr* 2002, 91(1):30-33.
- [76] Myleus A, Hernell O, Gothefors L, Hammarstrom ML, Persson LA, Stenlund H, Ivarsson A: Early infections are associated with increased risk for celiac
- [77] Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF: Pregnancy Outcome and Risk of Celiac Disease in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *Gastroenterology* 2012, 142(1):39-U129.
- [78] Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF: Infectious Disease and Risk of Later Celiac Disease in Childhood. *Pediatrics* 2010, 125(3): E530-E536.
- [79] Round JL, Mazmanian SK: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009, 9(5):313-323.
- [80] Wraith DC, Goldman M, Lambert PH: Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003, 362(9396) :1659-1666.
- [81] Offit PA, Hackett CJ: Addressing parents' concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003, 111(3):653-659.
- [82] Admou B, Sbihi M, Bienvenu F, and Chabaa L, Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Immuno-Analyse Biol. Spec.* 2009; 24, 217-222.

- [83] Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150–1.
- [84] Mouterde O, Dumant C, and Mallet E, Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Pathol. Biol.*,2013;61:e53–55
- [85] Bienvenu F. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Rev Fr Lab* 2008 ;404 :31-36.
- [86] Bai JC, Fried M, Corazza RG, Schuppan D, Farthing M, Catassi C and al. Maladie coeliaque, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012. Disponible sur :<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2012.pdf> (consulté le 3 janvier 2017)
- [87] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*,2012; 54: 136–160
- [88] Lepers S, Cougnoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *Rev Med interne* 2004 ; 25 : 22–34.
- [89] Kivelä et al. 2017; McGowan et al. 2009; Schosler et al. 2015; Volta et al. 2014.
- [90] Nachman et al. 2011; Volta et al. 2014.
- [91] Jericho et al. 2017; Nurminen et al. 2019
- [92] Mubarak et al. 2013; Nurminen et al. 2019; Rajalahti et al. 2017 ; Roma et al. 2009
- [93] Abu Daya et al. 2013 ; Jericho et al. 2017 ; Volta et al. 2014
- [94] Berry et al. 2018; di Sabatino et al. 2006 ; Repo et al. 2017 ; Volta et al. 2014
- [95] Kavak et al. 2003
- [96] Kurppa et al. 2010a ; Sategna-Guidetti et al. 2000 ; Vilppula et al. 2011
- [97] Salmi et al. 2011 ; West et al. 2014
- [98] Nurminen et al. 2019 ; Rashid et al. 2005 ; Savilahti et al. 2010
- [99] Grode et al. 2018a ; Jericho et al 2017
- [100] Therrien et al. 2020
- [101] Ludvigsson et al. 2013a
- [102] Dominguez Castro et al. 2017; Volta et al. 2014
- [103] Kreutz et al. 2020
- [104] Kurppa et al. 2010a; Repo et al. 2017
- [105] Cellier C. La maladie coeliaque de l'adulte. *Rev Fr Lab* 2005 : 23-27.
- [106] Navarro J, Schmitz J. *Gastro-entérologie pédiatrique*. 2ème édition. Flammarion Médecine sciences (Paris) 2000 :303-318.
- [107] Rambaud JC. *Traité de gastro-entérologie* (Paris). Médecine-Sciences Flammarion 2000 ;105 (34) : 415-43.
- [108] Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC. Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients. *Ir J Med Sci* 1997;166:241-4.
- [109] Malamut G, Cellier C. Maladie coeliaque : dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:863-867.
- [110] Cosnes J and Nion-Larmurier I, Complications of celiac disease. *Pathol. Biol. (Paris)*.2013; 61: e21-6.
- [111] Schmitz J, Garnier-Lengliné H. Bases et indications du régime sans gluten. In: Goulot O, Vidailhet M, Turck D (ed.), *Alimentation de l'enfant en situation normale et pathologique*, Paris: Doin éditeurs, 2012. p.381-395.

- [112] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 2014; 63:1210–1228.
- [113] CICARELLI et al., 2003 ; CATASI et FASANO, 2008.
- [114] Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-8.
- [115] Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single centre experience. *Gastroenterology* 2009;136:99–107.
- [116] Cellier C, Cuillerier E, Patey-Mariaud de Serre N, Marteau P, Verkarre V, Brière J, et al. Push enteroscopy in coeliac sprue and refractory sprue. *Gastrointest Endosc* 1999;50:613–7.
- [117] Culliford A, Daly J, Diamond B, et al. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005;62: 55–61.
- [118] Verkarre V and Brousse N, Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathol. Biol.*, 2013;61: e13–19.
- [119] Kaswala D, Veeraraghavan G, Kelly C , and Leffler D, Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas. *Diseases*, 2015;3: 86–101.
- [120] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 2014; 63:1210–1228.
- [121] Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, and Butzne JD. Evaluation of the ESPGHAN Celiac Guidelines in a North American Pediatric Population., *Am. J. Gastroenterol.*, 2015:110, 760–767.
- [122] Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S et al , Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch. Dis. Child.*, 2013;98: 806–811.
- [123] Bonamico M, Ferri M, Mariani P, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 ;42 :150- 154.
- [124] Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, et al. Adult celiac disease: US signs. *Radiology.* 1999; 211: 389-94.
- [125] Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, et al. Celiac disease in adults: Evaluation with MDCT enteroclysis. *AJR.* 2008 ; 191 :148392.
- [126] Masselli G, Picarelli A, Di Tola M, et al. Celiac disease: Evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2010; 256: 783- 90.
- [127] Fouda MA, Khan AA, Sultan M, et al. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol.* 2012; 26(11): 819-29.
- [128] Rabenlink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, et al. Bone pain and extremely low bone density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporosis.* 2011; 6: 209-13.
- [129] Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *The Scientific World Journal.* 2014, article ID 173082, 6 pages
- [130] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:141-157.
- [131] Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr* 2021; 10(4): 53-71.

- [132] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, 2014; 63:1210–1228.
- [133] Bai JC, Fried M, Corazza RG, Schuppan D, Farthing M, Catassi C and al. Maladie coéliquie, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2012. Disponible sur :<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2012.pdf> (consulté le 3 janvier 2017).
- [134] Lepers S, Couignoux S, Colombel J, and Dubucquoi S. La maladie coéliquie de l'adulte : aspects nouveaux. *La revue de médecine interne*, 2004;25: 22–34.
- [135] Mantegazza C, Zuccotti G, Dilillo D, Koglmeyer J. Celiac Disease in Children : A Review. *Int. J. Dig. Dis.*, 2015;1:1–7. Disponible sur: <http://digestive-diseases.imedpub.com/ceeliacdisease-in-children-a-review.php?aid=7540> (consulté le 3 janvier 2017).
- [136] Sollid LM, Khosla C. future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 ;2 :140-147
- [137] Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. possible drug targets for celiac disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2006 ; 10 :601-611.
- [138] Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr* 2021; 10(4): 53-71.
- [139] Clerjet-Darpoux F. Génétique épidémiologique de la maladie coéliquie. *Arch pédiatr* 2005 ;12 :817-819.
- [140] Cellier C. La maladie coéliquie de l'adulte. *Rev Fr Lab* 2005 : 23-27
- [141] Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35:65—7.
- [142] Sakly W, Mankai A, Ghedessa A, Achoura A, Thabeta Y, Ghediraa I. Performance of anti - deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012.
- [143] M. Ben Hariz et al., “Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass screening study in schoolchildren,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, no. 8, pp. 687–694, 2007.
- [144] Green. PH, Jabri .B. Celiac disease. *Lancet* 2003;362:383-391. Larmurier IN, Cosnes J. Maladie coéliquie. *Gastroentérol Clin Biol* 2009 ; 33 : 508—517.
- [145] Green. PH, Jabri .B. Celiac disease. *Lancet* 2003;362:383-391.
- [146] Ankelo M, Kleimola V, Simell S, Simell O, Knip M, Jokisalo E, et al. Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 150(2): 285–293.
- [147] Rashtak S, Ettore M, Homburger H, Murray JA. Comparative Usefulness of Deamidated Gliadin Antibodies in the Diagnosis of Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(4): 426–370.
- [148] Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham D, Molloy M, Ralph E, et al. Celiac Disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian Children. *Pediatrics* 2005; 116; 754-759.
- [149] Gönül D, Kalayci AG, Atalay E. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5(4):282-286

- [150] Kallel R, Krichen-Makni S, Ellouze S, Châari C, Charfi S, Sellami A, et al. Aspects histologiques de la maladie coeliaque dans le sud tunisien .La Tunisie Médicale 2009;87(04) : 262 – 266
- [151] Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGPN):Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, Digeon B, Giniés JL, Larchet M,et al.Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France.Presse Med 2001; 30:107-11
- [152] Remy F, Steens R, Cassandra G, Csizmadia DS, Elvira K, George,et al.A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000:an increasing recognition and a changing clinical picture.J Pédiatr 2005; 147:239-43.
- [153] Medhat A, Abd El Salam N, Hassany SM, Hussein HI , Blum HE.Frequency of celiac disease in Egyptian patients with chronic diarrhea: endoscopic,histopathologic and immunologic evaluation.J Physiol Pathophysiol 2011; 02(01):1-5.
- [154] Fernandez Salazar LI, De la Torre Ferrera N, Velayos Jiminez B, Nocito Colon M ,Gonzalez Hernandez JM , Garrote Adraros JA. Problemas diagnosticos en la enfermedad celiaca del adulto. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2008;100(1):24-28.
- [155] Mallamut G, Cellier C.La maladie coeliaque de l'adulte.Gastro-entérologie 2008.
- [156] Carbonnel F.Maladie coeliaque de l'adulte.Encycl Med Chir. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2002; 4-0500.
- [157] Murray JA, Van Dyke C,Plevak MF, Dierkhising RA,Zinsmeister AR,Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community,1950-2001. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:19-27
- [158] Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A.A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. J Clin Pathol 2002;55: 754–7.
- [159] Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S.La maladie coeliaque de l'adulte : aspects nouveaux.Rev Med interne 2004 ; 25 : 22–34.
- [160] Rousset H.Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie coeliaque chez l'adulte.Rev Méd interne 2002 ;23 :27-31.
- [161] Navarro J, Schmitz J.Gastro-entérologie pédiatrique. 2ème édition.Flammarion Médecine sciences(Paris) 2000 :303-318.
- [162] A. Lerner and T. Matthias, “Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease,”
- [163] Autoimmun.Rev., vol. 14,no. 6, pp. 479–489, 2015. Gastroenterology 2005;128:47–51
- Rambaud JC.Traité de gastro-entérologie(Paris).Médecine-Sciences Flammarion 2000 ;105 (34) : 415-43.
- [164] Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC.Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients.Ir J Med Sci 1997;166:241-4.
- [165] Malamut G, Cellier C.Maladie coeliaque : dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées ?Gastroenterol Clin Biol 2004;28:863-867.
- [166] Navarro J, Schmitz J.Gastro-entérologie pédiatrique. 2ème édition.Flammarion Médecine sciences(Paris) 2000 :303-318.
- [167] Maamouri N, Guellouz S, Ben Hariz F, Chouaib S,BelKahla N,Ouerghi H,et al.Auto-immunité et maladie coeliaque.Rev med interne 2009 ;30 :77-151.
- [168] Dahlqvist A, Lindberg T,Meeuwisse G,Akerman M.Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption.Acta Paediatr Scand 1970;59:621–30

- [169] Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1990;65:909–11.
- [170] Fabiani E, Catassi C and the International Working Group on EUTGa. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of celiac disease. Results of an international multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 13 : 659-65.
- [171] Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease : a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 389-93.
- [172] Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, Chaabouni M, Boudawara T, Hachicha M, et al. Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie coeliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans. *Ann Biol Clin* 2004; 62 : 431-6.
- [173] Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1322-8.
- [174] Miller A, Elliot PR, Paspaliaris W, D'apice A. Anti-transglutaminase antibodies and coeliac disease. *Aust NZJ Med* 1999 ; 29 : 239-42.
- [175] Korponay-Szabo, I.R., et al., *Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency*. *Gut*, 2003. **52**(11): p. 1567-71.
- [176] Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38-46
- [177] Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888–94.
- [178] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507–10.
- [179] André C. Anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Spectra Biologie* 2001;20:39–43.
- [180] Feighery C, Abuzakouk M, Jackson J, et al. Coeliac disease serology-EMA negative disease. In: *Coeliac Disease, Proceedings of the Xth International symposium on Coeliac Disease*. Cerf-Bensussan N, Brousse N, Caillat-Zucman S, Cellier C, Schmitz J, eds. (Paris). John Libbey Eurotext 2003 : 183–90
- [181] Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Wooley N, Partanen J, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA-deficiency. *Gut* 2003;52(11): 1567-71.
- [182] Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004;36:730–734.
- [183] Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karwenska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin a deficiency : how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(6):1295-300.
- [184] A. Chow M, Lebwohl B, Rizkalla Reilly N, H. R. Green P. Immunoglobulin A Deficiency in Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:850–854.
- [185] Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarrelli A et al. IgG antiendomysium and IgG anti tissue transglutaminase antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency *Gut* 2000, 47: 366-69.

- [186] Green. PH, Jabri .B. Celiac disease.Lancet 2003;362:383-391.Larmurier IN, Cosnes J.Maladie coeliaque.Gastroentérol Clin Biol 2009 ; 33 : 508—517.
- [187] Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. Lancet 1967;1:300—4.
- [188] Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al.Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance.J Intern Med 2004; 256: 519-24.
- [189] Schmitz J.Le régime sans gluten chez l'enfant.
- [190] Green. PH, Jabri .B. Celiac disease.Lancet 2003;362:383-391.