

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE**  
**SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –**



**FACULTE DE MEDECINE**  
**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Mémoire De Fin d'Etude**

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

Intitulé :

**Le suivi sérologique des patients atteints de la maladie cœliaque sous régime sans gluten**

**Présenté par :**

- **MEDAOUAR Ghania**
- **MEDAOUAR Ghaniya**

**Encadré par : Pr. BOUDJELLA.M.L**

Professeur en immunologie.

**Jury d'évaluation :**

Président de jury : **Dr. CHERGUELAIN.K** Maitre assistant en immunologie.

Examinatrice : **Dr. REZGUI Imene** Assistante en immunologie.

Co-encadreur : **Pr. BENAIZIZ.O** Professeur en pharmacie galénique.

**Session : Juillet 2023**

## **Remerciement**

A **Allah**, le maître des destins de nous avoir guidées et surtout assistées tout au long de nos études, et qui nous a données la force, le courage et la patience pour la réalisation de ce modeste travail.

Nos sincères remerciements à notre promoteur, **Pr. BOUDJELLA.ML** d'avoir accepté de diriger et encadré ce travail. Nous vous remercions tout particulièrement pour votre patience, disponibilité, gentillesse et confiance.

Nous voudrions remercier **Dr. BARKIM** à toutes ces efforts, courage et ça patience pour nos guidés à compléter notre mémoire.

Nous tiendrons à remercier chaleureusement les membres du jury **Dr. CHERGLAINE.K** et **DR.REZGULI** pour avoir accepté de prendre part à ce travail, pour tous les efforts, et pour nous avoir guidés jusqu'ici.

Nos sentiments de respect et de reconnaissance sont voués à tous nos enseignants durant toutes les années d'études.

Un gros merci à tout le personnel du laboratoire de d'immunologie de l'U.H.U HASSIBA BEN-BOUALAI CHU de Blida.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

**Merci à vous tous**

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail :*

*A ma chère mère*

*Aucune ne dédicace, très chère maman ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement tout au long de mon cursus.*

*Tu m'as couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*A mon père et ma grand-mère, que Dieu ait pitié de son âme*

*Comme j'aimerais que vous sois avec moi ce jour-là et que vous partages avec moi la joie de ma vie ;*

*Un grand merci à mon chère frère Fouzy et sa femme Houda, à mes adorables sœurs Fatima zahra, Kholoud et Malek pour leurs encouragement et leurs soutien moral, je vous aime beaucoup ;*

*A toute ma grande famille qui m'a soutenue toujours ;*

*A ma très chère amie et binôme Ghania pour sa bonne entente et sa compréhension. Notre travail d'équipe a peut-être connu des hauts et des bas, mais ça n'a pas empêché de faire naitre ce travail modeste, et renforcer notre amitié plus profondément.*

*Et enfin, à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation.*

***Ghaniya...***



**Dédicace :**

A Allah,

*Tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin, qui m'a donné la santé, le courage et la patience pour terminer ce travail, je vous dois ce que je suis devenue louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.*

A mon père Djilali,

*Merci mon père d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour l'éducation que tu m'as apporté. Merci de m'avoir permis de réaliser ce parcours sans jamais manquer de rien, pour ton soutien et ton amour.*

A ma mère Oum elkheir,

*Merci maman d'être là pour me soutenir. Merci de m'avoir toujours poussé et encouragé tout au long de mes études. Merci pour l'éducation que tu m'as apporté, les valeurs que tu m'as transmises et ton amour. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour ma formation.*

*Que Dieu tout puissant, vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie.*

*A mes chères sœurs, Theldja, Malika, Asma, Aicha et Cherifa.*

*A mes chers frères, Zoubir, Bilal, Mohamed, Samir et Ayoub.*

*Je suis très fier de vous. Que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je vous aime tous.*

*A mes belles Amani et Yasmine.*

*Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, et de réussite.*

*A mes neveux et nièces ,*

*Vous êtes mon bonheur, je vous aime tellement.*

*A mes belles-sœurs et mes beaux-frères,*

*A ma famille et mes amies pour leurs soutien ,*

*A ma chère amie et binôme Ghaniya qui m'a accompagné dans les moments les plus difficiles et les plus heureux, pour sa patience et sa compréhension tout le long de ce travail.*

*A tous ceux qui me sont chères, tous ceux que j'aime ☆*

*Et à tous les malades cœliaques.*



Ghania. .

## Liste des abréviations

% : Pourcentage.

‰ : Pour mille.

AA : Acide aminé.

Ac : Anticorps.

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten.

Ag : Antigène.

AI : Auto immune.

ALAT : Alanine amino transférase.

Anti TG : Anti transglutaminase.

AOECS : Association of European Celiac Societies.

ASAT : Aspartate amino transférase.

CD4+ : Cluster de différenciation 4.

CD8+ : Cluster de différenciation 8.

CE : Cellules épithéliales.

CMH : Complexe majeure d'histocompatibilité.

CPA : Cellules présentatrices d'Ag.

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

EN : Endomysium.

ESPGAN : Société Européenne de Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques.

Glia : Gliadine.

GTP : Guanosine triphosphate.

GWAS : Genome-wide association studies.

HLA : Human leucocyte antigen.

IFN : Interféron.

IgA : Immunoglobulines A.

IgG : Immunoglobulines G.

IL : Interleukine.

JS : Jonctions serrées.

Kg: kilogramme.

LIE : Lymphocytes intra épithéliaux.

LyB : Lymphocyte B.

LyT : Lymphocytes T.

MC : Maladie cœliaque.

Mg: milligrammes.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

NASPGHAN : la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique.

NK : Natural killer.

PNE : Polynucléaires eosinophiles.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

PSG : Produits sans gluten.

RSG : Régime sans gluten.

RSP : Retard staturo-pondéral.

TCA : Temps de Céphaline Activé

TEDDY : The Environmental Determinants of Diabetes in the Young.

TGt ou TG2 : Transglutaminase tissulaire.

Th1 : Lymphocyte de type helper 1.

VGM : Volume globulaire moyen.

Vit D : Vitamine D.

## Liste des figures

**Figure 01:** Photo d'une capsule de Crosby d'après (9).

**Figure 02 :** le model de l'iceberg (38).

**Figure 03 :** Dermatite herpétiforme (41).

**Figure 04 :** Frotti sanguin d'un patient présentant des corps d'Howell-Jolly d'après (42).

**Figure 05 :** les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque (44).

**Figure 06 :** Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ d'après (46).

**Figure 07 :** Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ8 d'après (46).

**Figure 08:** composition du gluten d'après (67).

**Figure 09 :** Composition du gluten de blé d'après (54).

**Figure 10 :** Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) d'après (56).

**Figure 11 :** Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaques (B) d'après (56).

**Figure 12 :** Mécanisme de libération de Zonuline induite par la gliadine (55).

**Figure 13:** Pathogénèse de la maladie cœliaque (65).

**Figure 14:** Algorithme proposé pour l'évaluation de la maladie cœliaque d'après (66).

**Figure 15 :** Détection d'IgA anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence indirecte d'après (72).

**Figure 16 :** A : Muqueuse intestinale normale ; B: Muqueuse intestinale d'un patient atteint de maladie cœliaque d'après (74).

**Figure 17 :** schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale (75).

**Figure 18 :** le spectre des dommages intestinaux dans la maladie cœliaque selon Marsh d'après (73).

**Figure 19 :** Illustrations des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avoine d'après (108).

**Figure 20 :** Logo « épi barré » d'après (118).

**Figure 21 :** Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la maladie cœliaque d'après (120).

**Figure 22 :** L'automate ELITE.

**Figure 23 :** Photos de Kit QUANTA Lite utiliser par l'automate ELITE.

**Figure 24 :** Photos des résultats de la technique ELISA par l'automate ELITE.

**Figure 25 :** L'automate SPAPLUS.

**Figure 26 :** Photos de Kit NOVA Lite œsophage de singe IFA/ Diapositives

**Figure 27:** Le microscope optique.

**Figure 28 :** Résultat de l'IFI sur le microscope optique.

**Figure 29 :** répartition de la population générale.

**Figure 30 :** Répartition de la population générale selon le sexe.

**Figure 31:** Répartition de la population générale selon les tranches d'âge.

**Figure 32 :** Circonstance de recrutement des patients.

**Figure 33 :** Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

**Figure 34 :** Fréquence des signes extra-digestifs dans la population générale.

**Figure 35 :** Répartition des patients en fonction de symptomatologie présentée.

**Figure 36 :** Répartition de la population en fonction du but de la sérologie.

**Figure 37:** Fréquence de MC dans la population générale.

**Figure 38 :** Répartition de la population séropositive selon le sexe.

**Figure 39 :** Répartition de la population séropositive selon l'âge.

**Figure 40 :** Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

**Figure 41 :** Fréquence des signes extra-digestifs dans la population séropositive.

**Figure 42 :** Répartition des pathologies associées à la maladie cœliaque.

**Figure 43 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti TGT/DPG.

**Figure 44 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti TGT.

**Figure 45 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti TGT IgA.

**Figure 46 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti TGT IgG.

**Figure 47 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti Endomysium.

**Figure 48 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti Gliadine IgA.

**Figure 49 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des AC anti Gliadine IgG.

**Figure 50 :** Répartition de la population selon le suivi d'un control pour MC.

**Figure 51 :** Répartition de la population selon le respect de RSG.

## Liste des tableaux

**Tableau 01:** Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est (26).

**Tableau 02:** Manifestations de la MC classés selon leur fréquence (fréquent ou moins fréquent) (54).

**Tableau 03 :** Résumé des manifestations biologiques retrouvées dans la maladie cœliaques.

**Tableau 04 :** Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque d'après (92).

**Tableau 05 :** Classification de Marsh-Oberhuber d'après (91).

**Tableau 06 :** Classification de Corazza et Villanacci d'après (91).

**Tableau 07 :** Comparaison entre les deux classifications permettant la graduation des atteintes histologiques dans la maladie cœliaques d'après (87).

**Tableau 08:** Les symptômes digestifs chez la population étudiée.

**Tableau 09:** Les symptômes extra-digestifs chez la population générale.

**Tableau 10:** Répartition des patients en fonction de symptomatologie présentée.

**Tableau 11:** Répartition de la population générale selon les données immuno clinique.

**Tableau 12:** Les symptômes digestifs chez la population séropositive.

**Tableau 13:** Les symptômes extra-digestifs chez la population séropositif.

**Tableau 14:** La fréquence des auto-anticorps recherchés.

**Tableau 15:** Analyse statistique de premier et le deuxième bilan chez les patients sous RSG.

**Tableau 16 :** Moyenne d'âge dans les séries de la littérature.

**Tableau 17 :** Sex-ratio H/F selon les différentes séries

**Tableau 18 :** Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie.

**Tableau 19 :** Fréquence des manifestations cliniques de la MC selon les séries de la littérature

## **Liste des annexes**

**Annexe 1 :** Quelques médicaments sans gluten disponible en Algérie avec leurs spécialités.

**Annexe A :** Pneumologie.

**Annexe B :** Diabétologie.

**Annexe C :** Dermatologie.

**Annexe D :** Hématologie.

**Annexe E :** Antalgique.

**Annexe F :** Allergologie.

**Annexe G :** Anti inflammatoire.

**Annexe 2:** Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé (gluten)" dans la composition (source : Vidal).

**Annexe 3 :** Produits sans gluten disponible dans le marché algérien.

**Annexe 4:** Produits de la marque CEBON El Mordjane avec le Bulletin d'analyse «sans gluten ».

**Annexe 5 :** Fiche de renseignement de la maladie cœliaque.

# Sommaire

## Abréviations

## Liste des Figures

## Liste des Tableaux

## Liste des Annexes

<b>Chapitre I : Rappel bibliographique</b>	<b>2</b>
<b>I.1 Définition</b>	<b>2</b>
<b>I.2 Historique</b>	<b>2</b>
<b>I.3 Epidémiologie</b>	<b>3</b>
I.3.1 Prévalence de la MC	3
I.3.2 Révélation de la maladie cœliaque	4
<b>I.4 Les formes de la MC</b>	<b>5</b>
I.4.1 Forme symptomatique	5
I.4.2 Forme asymptomatique (silencieuse)	5
I.4.3 Forme latente	5
I.4.4 Forme réfractaire	6
<b>I.5 Symptômes de la maladie cœliaques</b>	<b>6</b>
I.5.1 Signes cliniques	6
I.5.1.1 Chez l'enfant	7
I.5.1.2 Chez l'adulte	7
I.5.2 Signes biologiques	8
I.5.2.1 Anémie	8
I.5.2.2 Hypovitaminose D, Hypocalcémie et hypophosphorémie	8
I.5.2.3 Autres	9
<b>I.6 Physiopathologie</b>	<b>10</b>
I.6.1 Facteur génétique :	11
I.6.1.1 Gènes HLA	11
I.6.1.2 Liaison des molécules HLA au gluten	12
I.6.1.3 Gènes non-HLA	13
I.6.2 Facteurs environnementaux	13
I.6.2.1 Gluten	13
I.6.2.2 Autre facteurs environnementaux	16
I.6.3 Dérégulation immunitaire	17
I.6.3.1 La transglutaminase 2	17
I.6.3.2 Immunité innée	17
I.6.3.3 Immunité adaptative	18
<b>I.7 Diagnostique de la MC</b>	<b>19</b>
I.7.1 Tests sérologiques	21
I.7.2 Tests histologiques (biopsie duodénale)	23
I.7.2.1 Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes	23

I.7.2.2	Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux	24
I.7.2.3	Augmentation de la densité cellulaire du chorion	24
I.7.2.4	Classifications des lésions	25
I.7.3	Typage de HLA	26
<b>I.8</b>	<b>Les maladies associées</b>	<b>27</b>
I.8.1	Maladies auto-inflammatoires :	27
I.8.2	Maladies auto-immunes	27
I.8.2.1	Le diabète insulino-dépendant	27
I.8.2.2	La thyroïdite Hashimoto	27
I.8.2.3	La cirrhose biliaire primitive	27
I.8.2.4	Autres	27
I.8.3	Pathologies génétiques	27
I.8.3.1	Le déficit en immunoglobulines A :	28
<b>I.9</b>	<b>Complications de la MC</b>	<b>28</b>
I.9.1	Lymphomes	28
I.9.2	Hyposplénisme	28
I.9.3	Sprue réfractaire (état prélymphomateux)	28
I.9.4	La jéjunite ulcéreuse :	29
I.9.5	Cancers digestifs	29
I.9.6	Autres complications	29
<b>I.10</b>	<b>Traitement de la MC</b>	<b>30</b>
<b>Chapitre II : Le régime sans gluten RSG</b>		<b>30</b>
<b>II.1</b>	<b>Définition de RSG</b>	<b>30</b>
<b>II.2</b>	<b>Objectif du régime sans gluten</b>	<b>31</b>
<b>II.3</b>	<b>Bénéfices du RSG</b>	<b>31</b>
<b>II.4</b>	<b>Inconvénients et difficultés du RSG</b>	<b>32</b>
II.4.1	Déséquilibre nutritionnel et toxicité potentielle	32
II.4.2	Troubles psychologiques et impacts sociaux	32
II.4.3	Coût et disponibilité des produits sans gluten (PSG)	33
<b>II.5</b>	<b>Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten</b>	<b>33</b>
	Il ne faut donc pas consommer :	33
	Il est important de savoir que le gluten se dissimule très souvent dans :	34
<b>II.6</b>	<b>Etiquetages et logo</b>	<b>34</b>
II.6.1	Les produits sans gluten font l'objet d'une réglementation stricte (117).	34
<b>II.7</b>	<b>Alternatives au régime sans gluten et nouvelles thérapies</b>	<b>35</b>
II.7.1	Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidase	36
II.7.2	Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale	37
II.7.3	Inhibiteurs de la zonuline	37
II.7.4	Inhibiteurs de la transglutaminase 2	38
II.7.5	Bloqueurs DQ2/DQ8	38
II.7.6	Antagoniste de l'interleukine 15	39

II.7.7 La vaccination	39
<b>Chapitre III : Patients et méthodes</b>	<b>41</b>
<b>III.1 Objectifs</b>	<b>41</b>
III.1.1 Objectif principal	41
III.1.2 Objectifs secondaires	41
<b>III.2 Patients</b>	<b>42</b>
<b>III.3 Méthodes</b>	<b>42</b>
III.3.1 Dosage des Acs anti-tran glutaminase (TTG), anti-gliadine	43
III.3.2 Le dosage des anticorps IgA	49
III.3.3 Dosage des anticorps anti endomysium	51
<b>III.4 Etude statistique Analytique</b>	<b>55</b>
<b>III.5 Résultats</b>	<b>56</b>
<b>III.6 Discussion</b>	<b>74</b>
<b>Conclusion</b>	<b>78</b>
<b>Les annexes</b>	<b>79</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>88</b>
<b>Résumé</b>	<b>102</b>

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

La MC est une entéropathie auto-immune, chronique, multifactorielle et inflammatoire de l'intestin grêle de plus en plus fréquente dans le monde. Elle se développe chez des individus génétiquement prédisposés après ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine. Elle se traduit par une atrophie villositaire, régressive après exclusion alimentaire du gluten.

Les signes cliniques peuvent apparaître dans l'enfance ou à l'âge adulte. Il existe des formes symptomatiques faciles à détecter, et des formes plus silencieuses qui peuvent passer inaperçues durant plusieurs années, exposant le malade à des complications carencielles et néoplasiques. La maladie est associée à une malabsorption et des troubles plus ou moins graves comme l'anémie, diarrhée, douleurs abdominales et un retard de la croissance.

Le rôle de la transglutaminase 2 (TG2) ainsi que l'implication de l'immunité innée et adaptative sont les clés de la MC, par l'activation des LyTCD4+, et la sécrétion des cytokines pro- inflammatoires, plus particulièrement l'IL-15 plus des mécanismes secondaires, provoquant la destruction anormale des entérocytes, et une inflammation intestinale chez les patients cœliaques

Le diagnostic de la MC repose sur des critères sérologiques suggérés par la Société Européenne de Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) 2020, dont on cherche des auto-anticorps spécifique, notamment anti-transglutaminase et confirmé par la biopsie duodénale et le typage HLA.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique prouvée pour la MC est le régime sans gluten pendant toute la vie dans le but de prévenir les complications en particulier l'ostéoporose et les affections malignes. Tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés sont éliminés.

L'objectif de ce travail est donc de mieux comprendre la physiopathologie et les aspects cliniques de la maladie cœliaque, afin de mieux prévenir et traiter cette pathologie dans une première partie. Evaluer l'intérêt du dosage des anticorps sériques dans le suivi des patients atteints de la maladie cœliaque sous régime sans gluten dans une seconde partie.

## **Chapitre I Rappel bibliographique**

### **I.1 Définition**

La MC est une entéropathie auto immune (AI) chronique multifactorielle, qui touche des personnes génétiquement prédisposées suite à l'ingestion du gluten de blé et de protéines apparentées de seigle et de l'orge (1 ; 2).

Chez les personnes atteintes, l'ingestion de gluten entraîne une réaction inflammatoire et une atrophie des

villosités intestinales, provoquant une malabsorption alimentaire régressives après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques (3 ; 4).

La MC est relativement fréquente et caractérisée par des symptômes intestinaux et/ou extra-intestinaux, des anticorps sériques spécifiques et des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (5).

### **I.2 Historique**

Le mot Cœliaque, provient du mot grec koiliakos qui signifie l'abdomen cette nomenclature a été décrite pour la première fois par le médecin grec Aretaeus de Cappadocia au 1<sup>ère</sup> siècle après JC (6).

Le médecin Anglais Samuel GEE est le premier qui donne la définition scientifique de la MC en 1887, il est souvent crédité en tant que premier auteur décrivant la maladie cœliaque dans son article célèbre « On the Celiac Affection » publié dans « the St. Bartholomew's Hospital Report » en 1888 (7).

Les propriétés pathologiques du gluten ont été découvertes en 1941 par Willen Karel Dick qui a fait le lien entre la composition du blé et la MC en suggérant un rôle majeur des protéines gliadines (8).

Dans les années cinquante, la capsule de Crosby (appareil permettant la réalisation de biopsie intestinale, (Figure 2) a permis à Margot Shiner (gastroentérologue et pédiatre allemande) d'associer les atteintes intestinales à l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes (8).

La présence d'AC circulants n'a été révélée qu'en 1980. L'association de la maladie avec le phénotype HLA est connue depuis 1989 mais l'identification des premiers tests dosant les anticorps spécifiques de la maladie n'est venue que dix ans plus tard (6).



**Figure 01:** Photo d'une capsule de Crosby d'après (9).

### **I.3 Epidémiologie**

La MC est l'une des maladies AI les plus fréquentes dans la population mondiale (10). En raison des études séro-épidémiologiques ont montré que pour chaque cas de la MC diagnostiqué existe 3 à 7 cas non diagnostiqués (11).

#### **I.3.1 Prévalence de la MC**

La prévalence de la maladie cœliaque varie d'un pays à l'autre à cause des facteurs génétiques et environnementaux (12). Elle a augmenté brusquement ces dernières années en raison de la meilleure identification de cette maladie et de ses désordres associés (13).

Cependant, plusieurs dépistages sérologiques récents de population ont prouvé que la prévalence de la MC en Europe était de 5% ou plus (14-16). De même, aux Etats-Unis (17 ; 18), en Amérique latine (19 ; 20) et en Australie (21 ; 22). Elle est plus commune que précédemment considéré, probablement parce que la majorité des américains, latino-américains et australiens partagent une ascendance européenne commune (23). En revanche, La prévalence de la MC en Afrique du nord est proche de celle observée en Europe (24) tandis qu'elle est fréquente dans les pays occidentaux, et pratiquement inexistante en Asie et en Afrique noire (25).

En Algérie la prévalence reste toujours méconnue, les informations fournies sont celles de Boudraa et al (2008) qui ont parlé de la prévalence dans l'est Algérien(26).

**Tableau 01:** Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est (26).

Wilaya	Prévalence (‰)
Guelma	1.4
Khenchla	0.88
Mila	1.7

En 2003 dans l'Est algérien, la prévalence de MC était de 1,4‰ à Guelma, 1,7‰ à Mila et 0,88‰ à Khenchla. La prévalence moyenne de 03 villes est au moins 1,33‰ (27).

A Oran, la prévalence de la MC symptomatique au 31 décembre 2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09‰ (26).

### **I.3.2 Révélation de la maladie cœliaque**

En fonctionne de :

Age : la MC peut se manifester à tout âge (28). Ce n'est plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée (28). Les 2 pics de manifestation de la maladie sont, chez le nourrisson : entre 6 mois et 2 ans au moment de la diversification alimentaire avec l'introduction de farines et à l'âge adulte : entre 20 et 40ans (29).

Sexe : Chez l'enfant, le sexe ratio est de 1/1 (30). Chez l'adulte, la prévalence est 2 à 3 fois forte chez la femme que chez l'homme (30). Selon une étude fait à Constantine en 2018 montre que la Mc est plus fréquente chez les femmes avec quelques différences de la présentation clinique liées au sexe (31). Les femmes ont plus de manifestations extra-digestives que les hommes (31).

Race : Elle affecte essentiellement les sujets de type caucasien (5) et plus fréquemment la race blanche que la race noire (18).

## **I.4 Les formes de la MC**

Quatre formes de MC ont été identifiées (**Figure 02**)

### **I.4.1 Forme symptomatique**

- Forme typique (classique) : Dans ce cas, les patients présentent un syndrome de malabsorption, de malnutrition avec des signes cliniques classiques (diarrhée, ballonnement abdominale, anorexie retard staturo-pondéral (RSP)... ) (5 ; 32).

Les formes typiques apparaissent de manière précoce; chez un nourrisson de plus de 6 mois, l'intolérance au gluten commence quelques semaines après l'introduction du gluten dans leur alimentation (33).

- Formes pauci-symptomatiques ou atypiques : les formes atypiques se manifestent tardivement, soit plus de 50% des cas, diagnostiqués chez l'adulte. Les sujets présentent des symptômes digestifs mineurs et des symptômes extra-intestinaux (un retard de croissance et/ou pubertaire, anémie ferriprive, et des carences nutritionnelles). (32 ; 34).

### **I.4.2 Forme asymptomatique (silencieuse)**

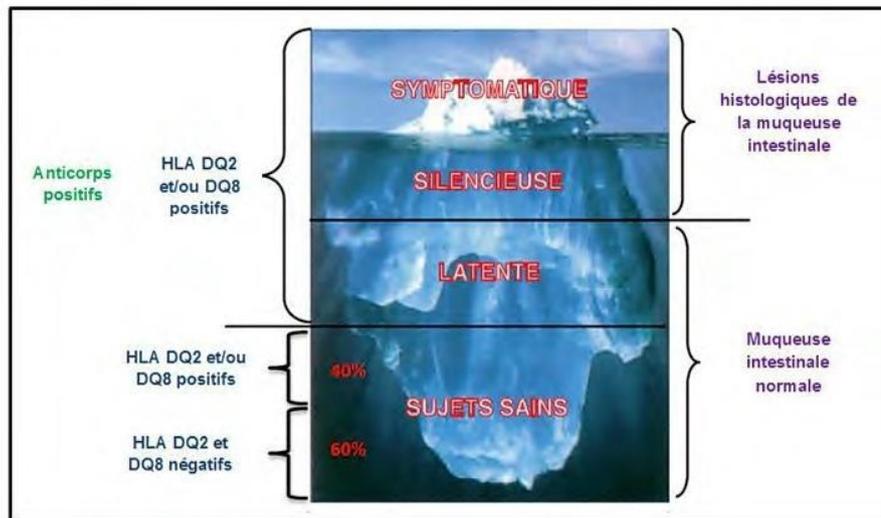
Les formes silencieuses diagnostiquées sur des sujets apparemment sains, suite à un diagnostic occasionnel, dans ce cas les patients ne présentent aucuns symptômes malgré la positivité des anticorps anti transglutaminase (TG) et la présence d'une atrophie duodénale (32 ; 35).

### **I.4.3 Forme latente**

Cette forme est caractérisée par une muqueuse intestinale morphologiquement normale, une sérologie positive et des patients asymptomatiques. Parfois les malades présentent une augmentation des taux de lymphocytes intra épithéliaux (LIE). Ils sont souvent porteurs de gènes HLA-DQ2/DQ8. Ces patients pourraient développer une authentique cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten. Une surveillance clinique et sérologique de la MC (anticorps anti TG) est préconisée 1 fois/an (32 ; 36).

#### I.4.4 Forme réfractaire

Dans cette forme, les malades cœliaques deviennent résistants au régime sans gluten (le suivi strict d'un RSG sur une durée supérieure à un an) (32). Ils présentent des symptômes de malabsorption et une atrophie villositaire avec prolifération monoclonale des lymphocytes intra épithéliaux ; Cette forme constitue une forme de passage entre MC et le duodéno-jéjunolite ulcéreuse ou des lymphomes (4 ; 5 ; 37).



**Figure 02 :** le modèle de l'Iceberg (38).

#### I.5 Symptômes de la maladie cœliaques

Le diagnostic de la MC repose sur une combinaison de critères cliniques, biologique, sérologiques et histologiques (3).

##### I.5.1 Signes cliniques

La maladie peut se manifester à tout âge, avec deux pics d'apparition (39).

- Dans les deux premières années de la vie lors de l'introduction du gluten après le sevrage ;
- A l'âge de 20-30 ans.

C'est pourquoi il existe certaines différences symptomatiques entre les enfants et les adultes atteints de MC.

### I.5.1.1 Chez l'enfant

Les principaux symptômes cliniques sont l'association d'une diarrhée, d'une anorexie, d'un retard staturo-pondéral, d'une tristesse et d'une apathie, un ballonnement abdominal et un pannicule adipeux (couche adipeuse isolante située sous l'épiderme, servant de réserve énergétique très fin (1). certains nourrissons présentent ce qu'on appelle une crise cœliaque (une diarrhée, des vomissements et une déshydratation de manière aiguë) (33). Autres symptômes moins spécifiques peuvent se manifester chez l'enfant plus de 2 ans, due à la malabsorption chronique (douleurs osseuses, retard de puberté ...etc.) (1).

### I.5.1.2 Chez l'adulte

Certain signes cliniques observés chez l'adulte sont similaires à ceux observés chez l'enfant, plus d'autres manifestations (33). La diarrhée est le principal symptôme digestif observé chez l'adulte (39). Une perte de poids est souvent observée malgré la présence d'une hyperphagie. Les autres signes digestifs sont moins fréquents que chez l'enfant (33).

**Tableau 02:** Manifestations de la MC classés selon leur fréquence (fréquent ou moins fréquent) (40).

		Caractéristiques cliniques
<b>Gastro-intestinales</b>		Diarrhée ; Stéatorrhée ; Flatulence ; Distension ; Anorexie ; Douleurs abdominale ; Nausée ; Vomissement ; Constipation ; Stomatite ; Aftose
<b>Extra-intestinales</b>	<b>Résultats de laboratoire</b>	Anémie ; carence en vitamines
	<b>Peau</b>	Dermatite herpétiforme
	<b>Hématologique</b>	Atrophie splénique
	<b>Musculo-squelettique</b>	Ostéopénie /Ostéoporose ; Ostéomalacie ; Arthropathie ; Crampes musculaires/Tétanie



**Figure 03** : Dermatite herpétiforme (41).

## **I.5.2 Signes biologiques**

On observe certain carences en oligo-éléments et/ou en vitamines, provoquant les signes cliniques mentionnés ci-dessous :

### **I.5.2.1 Anémie**

Il est très fréquent chez les patients atteints de MC développent une anémie (10). Il s'agit la plupart du temps d'une anémie ferriprive (anémie microcytaire avec volume globulaire moyen (VGM) réduit) (42)

D'autres anémies peuvent se manifester mais ces dernières sont plus rares (42) :

- L'anémie normocytaire avec VGM normal ;
- L'anémie macrocytaire avec un VGM élevé ;
- L'anémie dimorphe reflète d'un mélange d'hématies microcytaires, normocytaires et parfois macrocytaires.

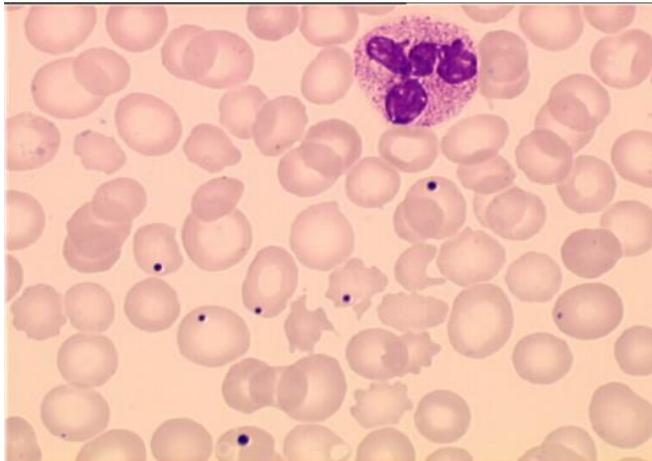
### **I.5.2.2 Hypovitaminose D, Hypocalcémie et hypophosphorémie**

La carence en vitamine D est l'anomalie biologique la plus fréquente chez les patients cœliaques (43). Il est induit par l'atrophie villositaire, ce qui empêche son absorption. Le vit D intervient dans l'absorption et la réabsorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal et rénal. En l'absence de suppléments et un RSG strict, cela va entraîner une hypovitaminose D, une hypocalcémie et une hypophosphorémie créant des atteintes ostéo-articulaires et d'autres maladies AI pour lesquelles la Vit D serait impliquée (43).

### I.5.2.3 Autres

Lors d'une analyse sanguine d'un patient atteint de MC, une augmentation des transaminases (ALAT/ASAT) peut être observée sans savoir l'origine (42).

Lors d'un frottis sanguin on retrouve certaines modifications de la membrane et du cytoplasme des hématies, et la présence de corps de Howell-Jolly (petites boules d'ADN anormalement retrouvées en périphérie des globules rouges), de plus d'une thrombocytose (nombre de plaquettes > 450G/L) dans certains cas (42). Ces deux symptômes sont révélateurs d'un mauvais fonctionnement de la rate connu sous le nom d'hyposplénisme (10).



**Figure 04** : Frotti sanguin d'un patient présentant des corps d'Howell-Jolly d'après (42).

D'autres carences vitaminiques (42) :

- Des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Une hypovitaminose K engendre un déficit en facteurs vitaminiques K dépendants (II, VII, IX et X) responsable d'allongement de temps de Céphaline Activé (TCA).

- Une hypoalbuminémie provoquant notamment des œdèmes ;
- Une hypomagnésémie ;
- Un déficit en zinc.

Le tableau 3 ci-dessous résume l'ensemble des troubles biologiques :

**Tableau 03** : Résumé des manifestations biologiques retrouvées dans la maladie cœliaques.

Troubles biologiques	
Atteintes hématologiques	Carence martiale → Anémie ferriprive Carence en folate → Anémie microcytaire, Carence en vitamine B12 normocytaire, macrocytaire, dimorphe
	Thrombocytose → Hyposplénisme Présence de corps d'Howell-Jolly
Atteintes ostéo-articulaires	Hypovitaminose D Hypocalcémie, hypophosphorémie
Autres	Élévation des transaminases Carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) Déficit en facteur vitamine K dépendant (II, VII, IX et X) Hypoalbuminémie Déficit en zinc, hypomagnésémie

### I.6 Physiopathologie

La MC est une pathologie chronique multifactorielle (Figure 05) impliquant des facteurs environnementaux et génétiques (44).



**Figure 05** : les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque (44).

### I.6.1 Facteur génétique :

La prédisposition génétique est l'une des causes principales de la survenue de la maladie cœliaque et autres pathologies AI (2;10). Les études ont montré que 95% des patients atteints de la MC possédaient un HLA DQ2 et les 5% restants disposaient d'un HLA DQ8. Néanmoins, ces gènes n'expliquent pas totalement cette prédisposition car ils représentent, selon les études, 36 à 53% de la MC. De plus dans la population générale, 30% des individus possèdent le gène DQ2 et seulement 3% d'entre eux sont susceptibles de développer la maladie.

Et comme toutes les maladies auto-immunes, la MC disposent d'une forte composante héréditaire.

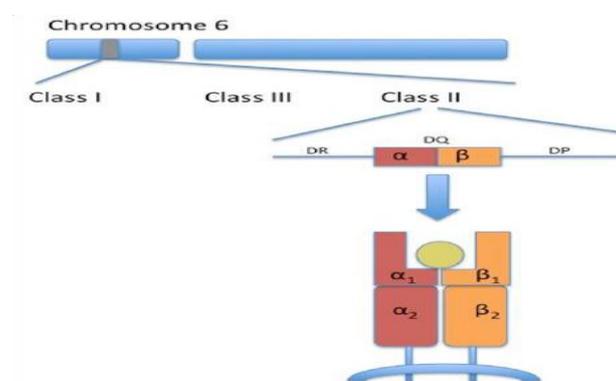
En effet, environ 10 à 15% des patients cœliaques sont susceptibles de transmettre la maladie à leur descendance (2;10).

Récemment les Genome-wide association studies (GWAS) ont identifié plus d'une centaine de gènes non-HLA susceptibles d'être impliqués dans la MC (45). Ils peuvent conduire à la découverte de nouvelles voies impliquées dans la pathogénèse de la maladie, mais ses mécanismes d'action restent encore limités. (45).

#### I.6.1.1 Gènes HLA

Chez les patients atteints de MC, Les molécules HLA-DQ2/DQ8 appartenant au CMH de classe II et encodées sur le chromosome 6p21.3 (46), permettent de présenter les peptides du gluten. Ce sont des récepteurs de surface cellulaire situés au niveau des cellules présentatrices d'Ag (CPA). Selon la figure ci-dessous les molécules HLA-DQ sont des hétéros dimères (46):

- La chaîne  $\alpha$  est divisée en deux ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ) et est codée par le gène HLA-DQA1 :
- La chaîne  $\beta$  est divisée en deux ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) et est codée par le gène HLA-DQB1.



**Figure 06** : Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ d'après (46).

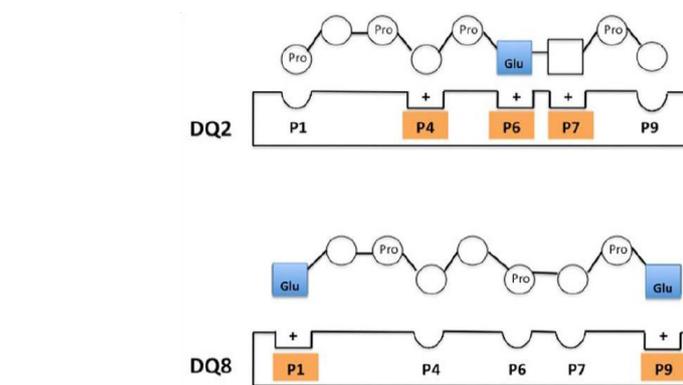
La génétique de la maladie cœliaque est très complexe (46 ; 47). L'allèle DQB1\*02 est considéré comme l'allèle présentant le risque le plus élevé de contracter la MC lorsqu'il se situe sur les deux chromosomes (ou homozygote), avec une réponse immunitaire plus forte. La configuration HLA la plus représentée chez les patients cœliaques est la molécule hétérozygote HLA-DQ2.5 (DQB1\*02/DQA1\*05) codant respectivement pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la molécule HLA-DQ2 (46 ; 47).

### I.6.1.2 Liaison des molécules HLA au gluten

Les molécules HLA-DQ2 et -DQ8, via leurs propriétés physicochimiques et leur spécificité se lier aux peptides désamidés du gluten, ont un rôle clé dans la MC (46).

Au niveau structural, les molécules HLA contiennent des poches chargées positivement avec une préférence pour la liaison avec des particules chargées négativement (46). Concernant HLA-DQ2, comme le montre la figure 5, un résidu lysine (en position  $\beta$ 71) lui confère une préférence pour la liaison de résidus peptidiques chargés négativement aux positions P4, P6 et P7 (46). Pour HLA-DQ8, c'est un peu différent, il s'agit du polymorphisme de la position  $\beta$ 57 qui confère un terrain favorable à la liaison des résidus chargés négativement et plus particulièrement en P1 et P9 (Figure 5) (46).

Cette liaison au niveau des CPA constitue la première étape de la réponse immunitaire. En effet, les peptides liés sont présentés aux LyT CD4+ (62). Plus le peptide est grand, plus la réponse immunitaire sera importante.



**Figure 07** : Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ8 d'après (46).

### I.6.1.3 Gènes non-HLA

Des études ont identifié trois autres régions chromosomiques reconnues comme étant des facteurs de prédisposition génétique non-HLA de la MC (47).

- La CELIAC 2 située au sur le chromosome 5q31-33 contenant des gènes codants pour des cytokines clés des réponses inflammatoires (IL-4 ; IL-5 ; IL-13) qui joue un rôle dans l'asthme et la maladie de Crohn (47).
- La CELIAC 3 localisée sur le chromosome 2q33 contenant des gènes CD28 ; CTLA-4. Ces gènes codent pour des récepteurs régulant l'activation des LT. Récemment, il a été rapporté que cette région du gène était liée à la susceptibilité à de nombreuse maladie AI, y compris le DID (48).
- La CELIAC 4 portée par le chromosome 19p13.1 contenant le gène de la myosine IXB (MYO9B), qui code pour une molécule de myosine non conventionnelle qui joue un rôle dans le remodelage de l'actine des entérocytes épithéliaux et dans la perméabilité intestinale. Ce gène impliqué dans certaines pathologies AI et notamment les maladies inflammatoires intestinales, lupus érythémateux disséminé, et au risque de polyarthrite rhumatoïde (47 ; 49).

La prédisposition génétique pour le système non-HLA représente environ de 40% de l'héritabilité de la MC (45).

## I.6.2 Facteurs environnementaux

### I.6.2.1 Gluten

Le déclencheur environnemental de la MC est le gluten qui est une masse protéique, élastique et visqueuse, restante après extraction de l'amidon par voie humide. Ces propriétés sont utilisées notamment en boulangerie (44 ; 50).

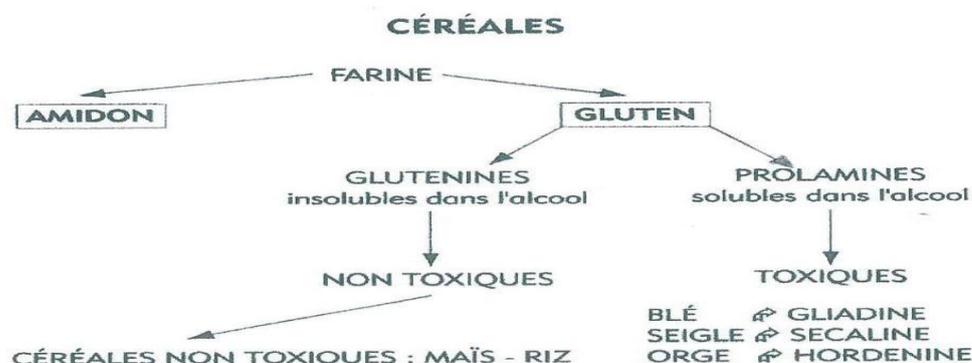


Figure 08: composition du gluten d'après (51).

Le gluten composé d'un mélange de protéines répartissent en deux groupes (51). :

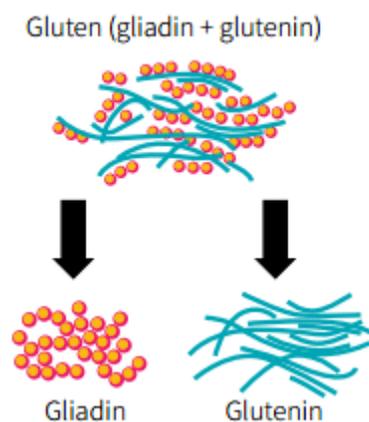
- Les prolamines ;
- Les glutélines.

Seul le groupe des prolamines est responsable des pathologies liées au gluten (50). Le nom prolamine provient de leur forte teneur en résidus proline (30%) et glutamine (15%). Cette haute teneur en ces 2 acides aminés (AA), et plus particulièrement en proline, confère aux prolamines une résistance à la digestion par les enzymes du tube digestif car elles n'ont pas d'activité prolyl-endopeptidase capable de cliver les peptides contenant des résidus prolines (52-53). Les glutélines considérés comme non toxiques (52).

Dans le blé, les prolamines incriminées sont l'alpha gliadine, contenant le peptide immuno-dominant de 33 mers (p57-89) et le peptide non immuno-dominant de 13 mers (p31-43).

Chez un sujet sain, le gluten n'est pas toxique. (52-53).

La figure 6 permet de rappeler la composition du gluten et plus particulièrement celle du blé (54).



**Figure 09** : Composition du gluten de blé d'après (54).

### **Le passage du gluten dans la lumière intestinale**

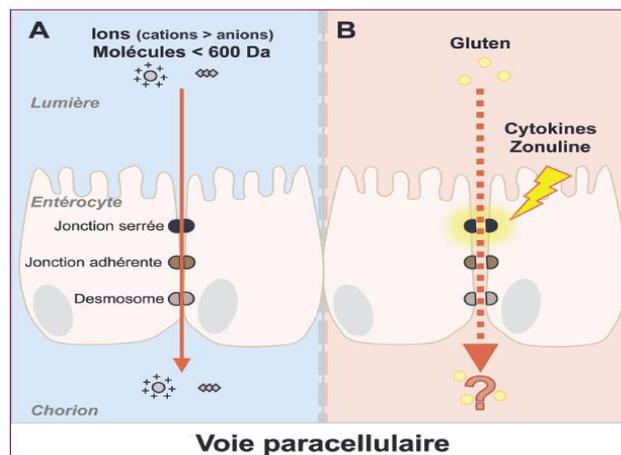
Les patients cœliaques présentent des altérations de la barrière intestinale entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale via ces deux mécanismes d'absorption suivants :

#### ➤ **La voie paracellulaire**

La fixation des peptides de gliadine au niveau de la paroi épithéliale sur un récepteur membranaire, le CXCR3, qui déclenche comme réaction en chaîne la production de Zonuline (préhaptoglobine 2) (55). Après la libération de ce dernier par les entérocytes, il augmente la perméabilité intestinale et le passage para-cellulaire, en ouvrant les jonctions

serrées (JS) permettant le passage de la gliadine dans le compartiment sous épithéliale (55). En effet, les JS sont soumises à diverses agressions et notamment les cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL15, IFN- $\gamma$ , etc.) (56).

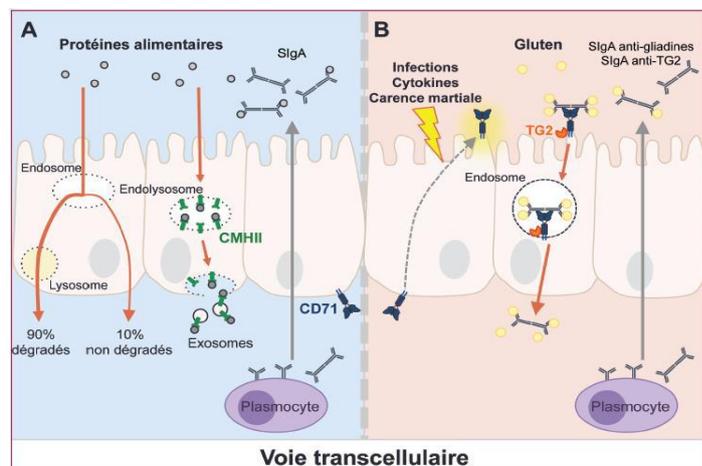
La perméabilité augmentée par la Zonuline, a été suggérée comme cible thérapeutique dans la MC ainsi que dans d'autres maladies AI (55 ; 56).



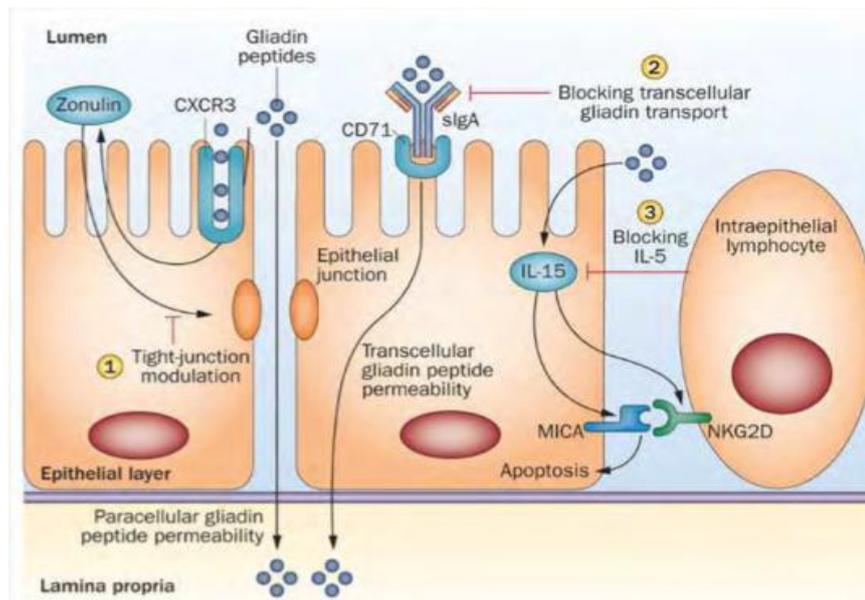
**Figure 10** : Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) d'après (56).

➤ **La voie trans-cellulaire**

Le passage trans-cellulaire effectue spécifiquement par les IgA sécrétoires. La formation de ce complexe IgA-gliadine va se fixer sur les récepteurs de la transferrine (CD71) situé à la surface des cellules épithéliales. Cette fixation va déclencher le passage trans-cellulaire de la gliadine (55 ; 56).



**Figure 11** : Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaques (B) d'après (56).



**Figure 12** : Mécanisme de libération de Zonuline induite par la gliadine (55).

### I.6.2.2 Autre facteurs environnementaux

#### ➤ Les infections intestinales

Certains agents infectieux et plus particulièrement les virus étaient déclencheurs de la MC. Ils induisent la sécrétion de certains médiateurs de l'inflammation comme d'interféron (IFN) de type 1 (IFN- $\alpha$  et IFN- $\beta$ ), altérant la tolérance orale au gluten et donc induirait la MC (57). De plus, une étude épidémiologique suédoise a montré que les nouveau-nés contractant plusieurs infections virales lors des premiers mois de la vie sont susceptibles de développer la MC (57). Les chercheurs ont identifié que les infections à l'adénovirus, l'entérovirus, le virus de l'hépatite C, et plus particulièrement le rotavirus sont associées à une incidence accrue de la MC (57).

#### ➤ L'âge d'introduction du gluten et L'allaitement maternel

Plusieurs études ont été faites pour savoir si l'âge d'introduction du gluten et l'allaitement faisaient partis des facteurs de risque pour développer la MC (57). D'après une étude suédoise nommée TEDDY « The Environmental Determinants of Diabetes in the Young », qui a montré que l'âge d'introduction du gluten varie en fonction des pays (58). L'âge de référence est de 6 mois, Néanmoins, les résultats ont montré qu'inclure le gluten dans l'alimentation avant quatre mois ou après six mois n'était pas un facteur de risque indépendant de développer une MC (58).

L'allaitement maternel joue un rôle protecteur au moment de l'introduction du gluten par la présence des facteurs immuno-modulateurs lié à la présence de faibles quantités de gliadines issues de l'alimentation maternelle. Ainsi il est recommandé lors de l'introduction de gluten de poursuivre par l'allaitement maternel (59 ; 60).

### **I.6.3 Dérégulation immunitaire**

Le rôle de la transglutaminase2 (TG2) ainsi que l'implication de l'immunité innée et adaptative sont les clés de la MC (61).

#### **I.6.3.1 La transglutaminase 2**

La TG tissulaire (TGt) ou TG2 est une enzyme ubiquitaire agit sur tous les types des cellules (61). Elle catalyse la transamidation ou la désamidation des résidus glutamine en présence de calcium (61). Dans une population saine, les transglutaminases sont des enzymes réparatrices qui permettent aussi la résistance des tissus contrairement à la MC où le rôle de TG2 est inversé (62).

La TG2 possède une conformation fermée et autre ouverte, selon sa localisation intracellulaire ou extracellulaire (63).

En présence de calcium et la guanosine triphosphate (GTP) confèrent à la TG2 un état actif et une forme ouverte. Dans un milieu oxydant la TG2 est inactive malgré sa forme ouverte via la formation des ponts disulphides, ce qui conditionne un milieu réducteur pour s'activer comme l'état inflammatoire (46;61).

Les études montrent que la formation des auto-AC dirigés contre la TG2 est liée à la formation du complexe gliadine/TG2 mais aussi à la conformation ouverte et active de cette dernière (46;61).

#### **I.6.3.2 Immunité innée**

Les entérocytes au contact du gluten sécrètent des cytokines pro- inflammatoires, plus particulièrement l'IL-15 ainsi que l'IFN- $\alpha$ . Ces molécules vont induire l'activation des cellules dendritiques et autres CPA ainsi que les différentes fonctions des LIE provoquant la destruction des entérocytes infectés (46 ; 64).

Les entérocytes endommagés par les LIE libèrent une enzyme TG2 qui va modifier le gluten pour capter par les CPA et présenter au système immunitaire adaptatif (46 ; 64).

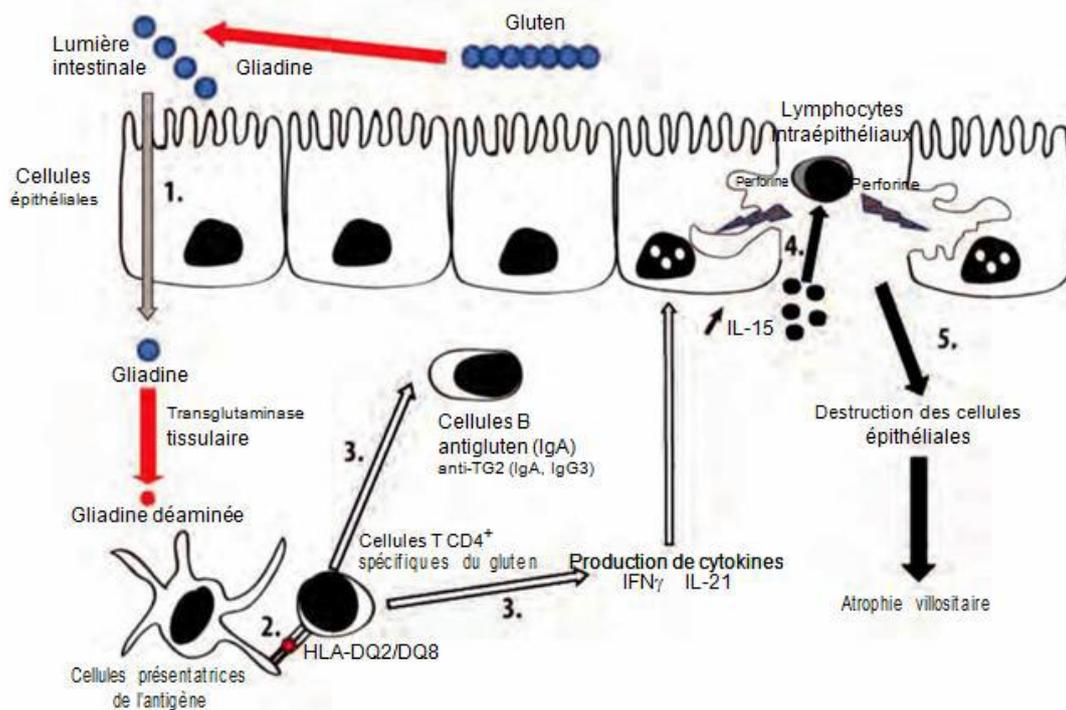
L'IL-15 possède de multiples fonctions, il permet la prolifération et le recrutement des LIE de type LyT CD8<sup>+</sup> au niveau de la muqueuse intestinale, favorisant également leur action

cytotoxique. De plus, l'IL-15 est surexprimée au cours de la MC au niveau des entérocytes et des autres cellules mononuclées du chorion (46 ; 64). Ce phénomène va induire sur les LyT, l'expression des récepteurs aux cellules NK (comme par exemple le récepteur activateur NKG2D), qui vont alors interagir avec les cellules épithéliales (via leur CMH de classe I retrouvé chez toutes les cellules nucléées) et conduire à leur destruction anormales chez les patients cœliaques (46 ; 64). L'IL-15 va également limiter l'apoptose des LIE en leur conférant des signaux anti-apoptotiques puissants, engendrant une accumulation de ces derniers au niveau de la muqueuse (46 ; 64).

### **I.6.3.3 Immunité adaptative**

Chez les patients cœliaques, la dérégulation de l'immunité adaptative est la conséquence de la présentation du complexe HLADQ2/DQ8-gliadine désamidée, via les CPA, aux LyTCD4+ induisant leur prolifération et la production de cytokines pro-inflammatoires (10 ; 46 ; 61). L'une des cytokines clés de la réponse immunitaire est l'IFN- $\gamma$  produit en excès lors de la présentation de la gliadine aux LyT CD4+. Elle va favoriser avec l'IL-21 et l'IL-2 l'action des LyTc sur la muqueuse intestinale. Habituellement, l'IFN- $\gamma$  peut participer à la différenciation des LyT CD4+ et plus particulièrement en LyT de type helper 1 (Th1) qui participent au maintien de la réponse immunitaire en aidant les LyB à produire des AC spécifiques (IgA et IgG) contre la gliadine, et des anticorps contre la TG2 (10 ; 46; 61). Ce sont ces anticorps que l'on recherche lorsqu'on fait des tests sérologiques pour le diagnostic de la MC (61 ; 62; 64).

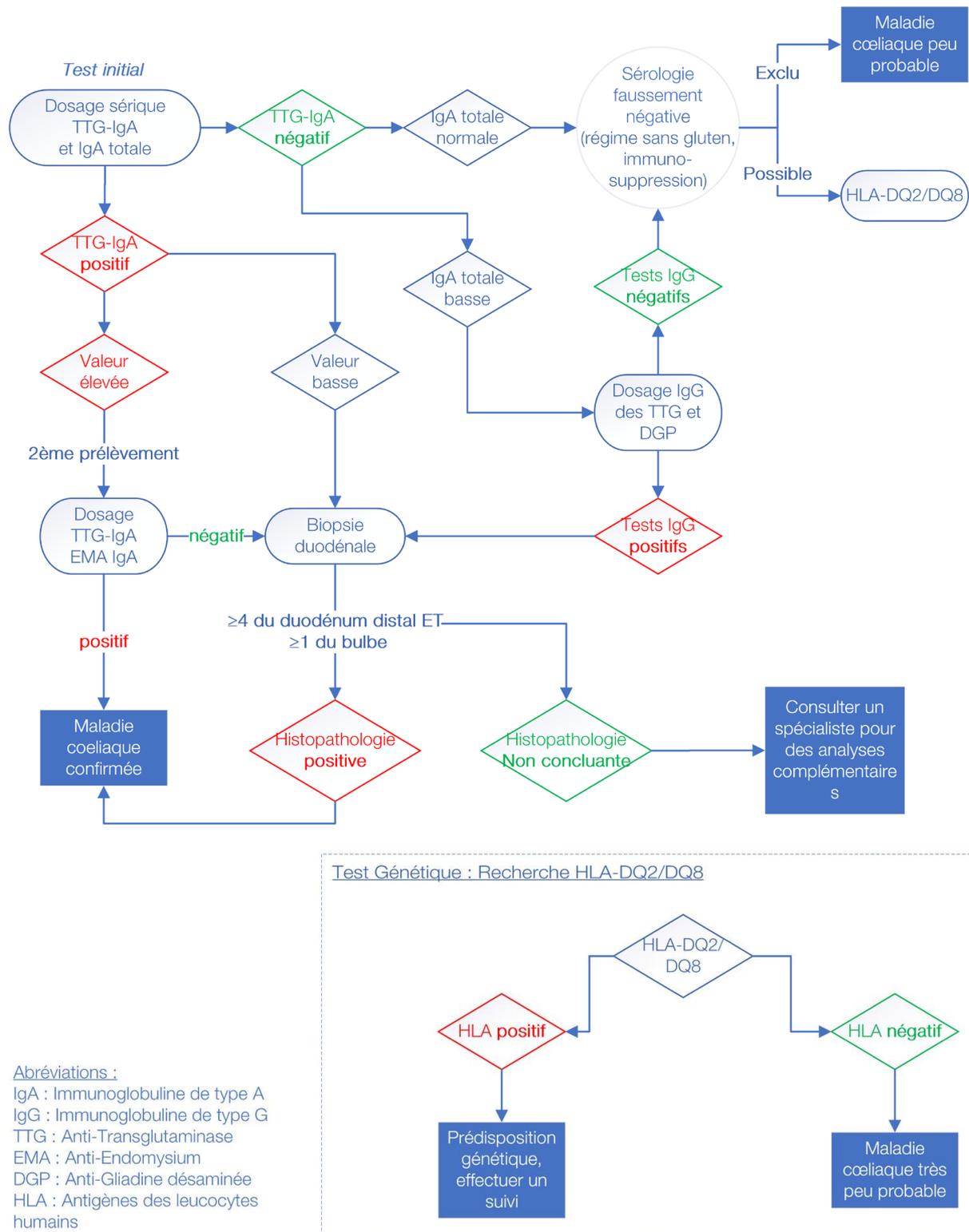
Chez un sujet sain, les lymphocytes T régulateurs sécrètent des cytokines immunosuppressives, l'IL-10 et le TGF- $\beta$ , qui provoquent une absence d'activation des lymphocytes T CD4+ spécifiques au gluten. Cette absence fait suite à une inactivation de la réponse aux antigènes oraux (62).



**Figure 13:** Pathogénèse de la maladie cœliaque (65).

### I.7 Diagnostique de la MC

Pour le diagnostic de la MC, la Société Européenne de Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le diagramme présenté dans la figure (66).



**Figure 14:** Algorithme proposé pour l'évaluation de la maladie cœliaque d'après (66).

- **Acs IgG** : Ce sont des Acs appartiennent au groupe des gammaglobulines présentes non seulement dans le sang mais également dans d'autres liquides de l'organisme (67). Les IgG sont les plus abondantes des Acs circulants (75-80 %) (67). Elles sont fabriquées lors d'un contact avec un antigène (corps étranger pour l'organisme). Elles protègent l'organisme contre les bactéries, les virus et les toxines circulants dans le sang et la lymphe (67).
- **Acs IgA** : Ce sont des Acs appartiennent aussi au groupe des gammaglobulines, se trouvent essentiellement dans les sécrétions comme la salive, le suc intestinal, la sueur et le lait maternel (67). Le Rôle essentiel des IgA est d'empêcher les agents pathogènes de se lier à la cellule et plus spécifiquement aux cellules de recouvrement constituant les muqueuses et l'épiderme (67).

Les Acs IgA et IgG ont été les premiers mis en évidence dans la Mc et largement utilisés pour son diagnostique (68).

### **I.7.1 Tests sérologiques**

Lorsqu'on soupçonne une MC, le premier test à demander est une analyse sérologique (69). Plusieurs marqueurs sérologiques sont utilisés afin de réaliser les dépistages. Ils ont une sensibilité et/ou une spécificité plus ou moins élevée. On les classes en deux groupes (70) :

- Les auto-AC dirigés contre des auto-Ag : AC anti-endomysium et AC anti-TG2 ;
- Les AC dirigés contre l'agent toxique : AC anti-gliadine et AC anti-gliadine désamidée.

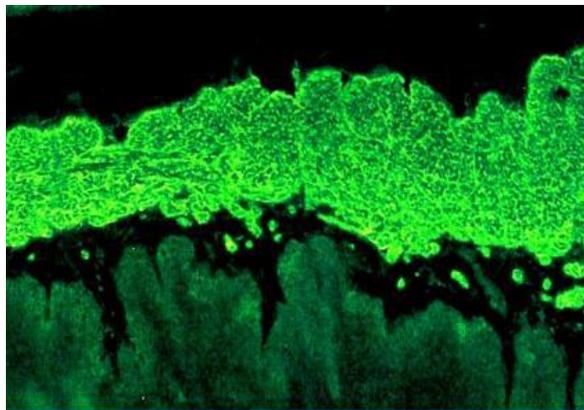
Ces AC sont des IgA ou des IgG. En pratique, les IgG seront essentiellement dosés lors que les patients cœliaques souffrent d'une déficience en IgA.

**Tableau 04** : Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque d'après (71).

Marqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaire
AC anti-TG2	IgA : 98 IgG : 70	IgA : 98 IgG : 95	Test de référence
AC anti-endomysium	IgA : 95 IgG : 80	IgA : 99 IgG : 97	Opérateur dépendant, nécessite l'immunofluorescence
AC anti-gliadine désamidée	IgA : 88 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 98	Comparable à TG2
AC anti-gliadine	IgA : 85 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 80	N'est plus recommandé

➤ IgA anti-endomysium

L'endomysium correspond au tissu conjonctif autour du muscle lisse. Les IgA anti-endomysium se liant à l'endomysium va produire un aspect très typique visible via l'immunofluorescence indirecte (70 ; 72). Un faible titre d'IgA est spécifique de la MC (70 ; 72).



**Figure 15** : Détection d'IgA anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence indirecte d'après (72).

➤ IgA anti-TG2

Les IgA sériques vont cibler à l'intérieur de l'endomysium la TG2. La TG2 humaine a été commercialisée très largement permettant la réalisation de tests immuno-enzymatiques de type ELISA (70-72). Il est plus facile à réaliser et moins onéreux tout en restant hautement sensible et spécifique ; c'est le test de choix pour le diagnostic de la MC (70-72).

➤ IgA et IgG anti-gliadine désamidée

Ce sont les derniers tests sérologiques commercialisés, basés sur la technique ELISA, sont très fiables dans la détection de la MC (71). Il n'y a pas forcément d'avantage par rapport aux AC anti-TG2. Toutefois, les essais des IgG anti-gliadine désamidée sont légèrement plus sensibles que ceux recherchant et quantifiant les IgG anti-TG2. Ainsi, la recherche des IgG anti-gliadine désamidée est le test de choix lorsque les patients présentent un déficit en IgA ou encore pour les enfants de moins de 2 ans ; cela est dû à la faible sensibilité des autres tests avant cet âge (71).

## **I.7.2 Tests histologiques (biopsie duodénale)**

Les premières manifestations décrites sont les atteintes histologiques, en association avec les symptômes cliniques elles permettent le diagnostic de la MC (73 ; 74). L'analyse anatomopathologique des biopsies intestinales est indispensable pour un diagnostic de certitude. De multiples biopsies (au minimum sur quatre sites différents) doivent être réalisées. On distingue quatre types d'anomalies : (73 ; 74).

- Une atrophie villositaire ;
- Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ;
- Une hyperplasie des cryptes ;
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

### **I.7.2.1 Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes**

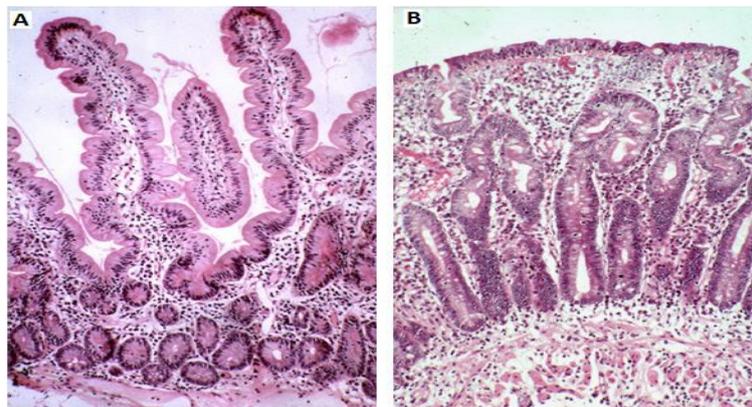
L'épithélium intestinal est un épithélium glandulaire constitué de villosités et de cryptes (ou glandes) de Lieberkühn (73 ; 74). Au niveau épithélial se trouvent principalement les entérocytes et les cellules caliciformes, qui sont impliqués dans l'absorption des nutriments et autres substances. La hauteur physiologique villositaire doit avoir un rapport villosités/cryptes de deux à trois. L'atrophie villositaire est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec une augmentation du nombre de mitoses pour maintenir une certaine épaisseur de l'épithélium (74). Ceci explique les difficultés d'absorption mais il n'y a pas de relation entre la sévérité des symptômes et l'atteinte des villosités (74).

### I.7.2.2 Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux

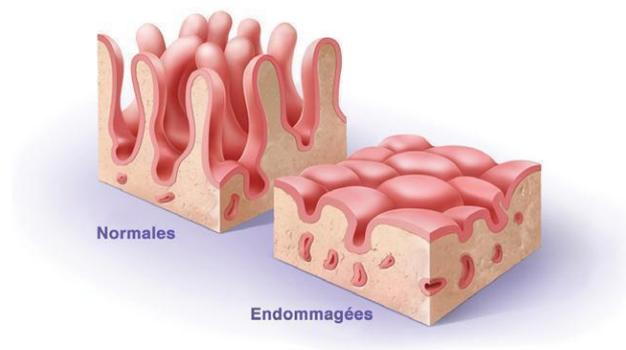
Les LIE sont représentées par des LyT mémoires capables d'agir rapidement en cas d'une atteinte de l'organisme. Ils sont essentiellement composés de LyT CD8+. A l'état physiologique on dénombre un maximum de 30 LIE pour 100 cellules épithéliales (74) qui atteints 40 à 150 LIE pour 100 CE en cas de MC, cette augmentation est l'un des premiers signes histologiques observé dans la MC, avant même la moindre lésion épithéliale (74).

### I.7.2.3 Augmentation de la densité cellulaire du chorion

Le chorion (ou lamina propria) est un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives (74). Lors de la MC, on observe une augmentation de sa densité cellulaire due à l'atteinte de l'épithélium avec des entérocytes cubiques. Différents types cellulaires sont également retrouvés (des LyT, des PNE et des PNN) (74).



**Figure 16 :** A : Muqueuse intestinale normale ; B: Muqueuse intestinale d'un patient atteint de maladie cœliaque d'après (74).



**Figure 17 :** schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale (75).

### I.7.2.4 Classifications des lésions

Deux principales classifications sont utilisées de nos jours, celle de Marsh modifiée par Oberhuber et plus récemment celle de Corazza et Villanacci (70).

➤ La classification de Marsh-Oberhuber

Elle catégorise la MC selon 4 états (du type 0 au type 3) (70).

**Tableau 05** : Classification de Marsh-Oberhuber d'après (70).

Classification de Marsh-Oberhuber	Critères histologiques		
	LIE > 40 pour 100 CE	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Type 0	Non	Non	Non
Type I	Oui	Non	Non
Type II	Oui	Oui	Non
Type IIIA	Oui	Oui	Oui (partielle)
Type IIIB	Oui	Oui	Oui (subtotale)
Type IIIC	Oui	Oui	Oui (totale)

➤ La classification de Corazza et Villanacci

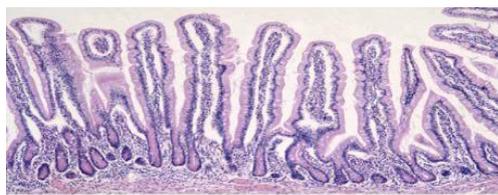
Dans le but de simplifier la graduation de la MC, Corazza et Villanacci ont établi cette classification divisant les lésions en deux catégories, non atrophiques (grade A) et atrophiques (grade B) (70).

**Tableau 06** : Classification de Corazza et Villanacci d'après (70).

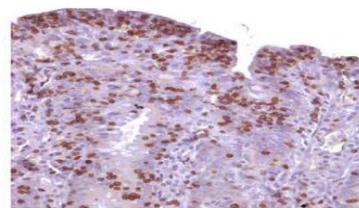
Classification de Corazza et Villanacci	Critères histologiques		
	LIE > 40 pour 100 CE	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Grade A	Oui	Oui ou non	Non
Grade B1	Oui	Oui	Oui (partielle ou subtotale)
Grade B2	Oui	Oui	Oui (totale)

**Tableau 07** : Comparaison entre les deux classifications permettant la graduation des atteintes histologiques dans la maladie cœliaques d’après (10).

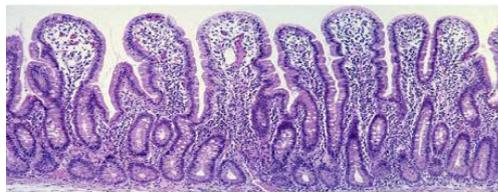
Classification de Marsh-Oberhuber	Classification de Corazza et Villanacci
Type I	Grade A
Type II	
Type IIIA	Grade B1
Type IIIB	
Type IIIC	
	Grade B2



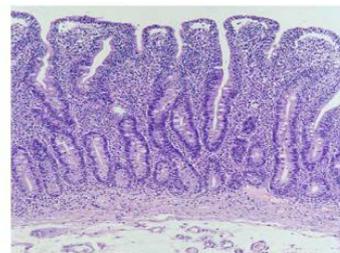
Marsh I: lymphocytic enteritis



Intraepithelial lymphocytosis  
HE CD3 IEL



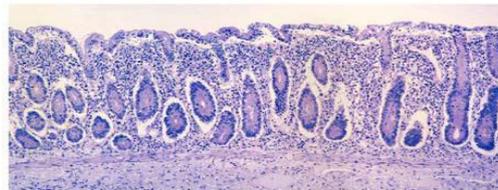
Marsh II: lymphocytic enteritis with crypt hyperplasia



Marsh III A: partial villous atrophy



Marsh III B: subtotal villous atrophy



Marsh III C: total villous atrophy

**Figure 18** : le spectre des dommages intestinaux dans la maladie cœliaque selon Marsh d’après (73).

### I.7.3 Typage de HLA

Lorsqu’il y’a un rapport de biopsie négatif, le recours au typage HLA est nécessaire. (3 ; 76 ; 77).

95% des patients atteints de la maladie cœliaque sont DQ2 et les 5% restants disposaient d’un HLA DQ8, la réalisation du typage HLA de classe II permet de confirmer le diagnostic en cas de positivité des résultats (78).

## **I.8 Les maladies associées**

Le lien de causalité entre la maladie cœliaque et les autres désordres auto-immuns est encore controversé (79). Il existe 02 deux théories :

Théorie 01 : L'association entre la maladie cœliaque et les autres maladies auto-immunes apparentées est secondaire à un fond génétique (79).

Théorie 02 : propose qu'une maladie cœliaque non traitée mène au début d'autres désordres auto-immuns chez les individus génétiquement prédisposés (79).

### **I.8.1 Maladies auto-inflammatoires :**

On cite les maladies suivantes : Psoriasis ; œsophagite à éosinophiles ; les maladies inflammatoires chroniques intestinales ; la colite microscopique et la sarcoïdose (80).

### **I.8.2 Maladies auto-immunes**

#### **I.8.2.1 Le diabète insulino-dépendant**

Le diabète de type 1 est 20 fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que chez la population générale. 3 à 6 % des patients atteints de MC contractent un diabète de type 01 (81).

#### **I.8.2.2 La thyroïdite Hashimoto**

Est une maladie auto-immune responsable d'une destruction du tissu thyroïdien présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de MC (82 ; 83).

#### **I.8.2.3 La cirrhose biliaire primitive**

Est une maladie hépatique auto-immune chronique provoque une choléstase intra-hépatique et une destruction des canaux biliaires qui empêche l'écoulement du liquide biliaire (84). On doit la suspecter chez les patient ayant une MC avec des résultats d'examen hépatiques anormaux (84). Elle est plus fréquente chez les femmes (90%) (84).

#### **I.8.2.4 Autres**

Cholangite sclérosante primaire ; Arthrite rhumatoïde ; Syndrome de Sjögren ; Pancréatite auto-immune.

### **I.8.3 Pathologies génétiques**

### **I.8.3.1 Le déficit en immunoglobulines A :**

C'est une anomalie grave rend les patients plus sensibles aux infections (2 % des individus atteints de MC) (85). Le dépistage systématique de la MC chez les sujets atteints du syndrome de Down (Trisomie 21) a été proposé de part la forte association de ces 2 maladies (85).

## **I.9 Complications de la MC**

La maladie cœliaque a été identifiée comme un désordre multi-systémique, affecte les différents systèmes du corps (86). Plusieurs complications de la MC peuvent se développer quand la maladie n'est pas diagnostiquée et/ou traitée (79).

### **I.9.1 Lymphomes**

La prévalence de lésions malignes dans la MC est de 5 à 15%, sont représentés d'un côté par le lymphome non Hodgkiniens surtout intestinal (87), et, dans l'autre côté par les carcinomes épithéliaux ou les adénocarcinomes (88 ; 89).

- Le lymphome T intestinal : Le lymphome T est la complication finale de la MC provoqué par le mauvais suivi du régime sans gluten (90). Ce lymphome T intestinal associé à une entéropathie est très rare et représente 5% des lymphomes primitifs digestifs. , la découverte de ce lymphome se fait simultanément avec la déclaration de la maladie cœliaque (90). L'âge médian pour déclarer ce lymphome est entre 50 et 70 ans (90).

### **I.9.2 Hyposplénisme**

Cette atteinte est causée par la survenue des complications et autres pathologies AI associées à la MC (10). Cependant, cela peut être également en lien avec une infection bactérienne, c'est pourquoi il est hautement recommandé chez ces patients de se vacciner contre la méningite et le pneumocoque (10).

Elle est observée chez 30% des patients adultes cœliaques, et pouvant atteindre 80% chez ceux présentant des complications (91).

### **I.9.3 Sprue réfractaire (état prélymphomateux)**

La sprue réfractaire est une prolifération monoclonale des lymphocytes intra-épithéliaux, définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance d'une atrophie villositaire

après un an de RSG bien conduit (92). Le risque de développer une sprue réfractaire est évalué entre 1 à 5% des adultes ayant la maladie cœliaque (93).

Elle est causée par une anomalie phénotypique et moléculaire évoluant vers un lymphome invasif dans 30% des cas et vers un décès dans 50% des cas (94). La sprue réfractaire est caractérisée d'une atrophie totale ou subtotale accompagnée d'une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux exprimant des CD3 au lieu des CD8 (94).

#### **I.9.4 La jéjunite ulcéreuse :**

c'est une complication peut observer dans la MC (95). Elle se caractérise par la présence d'ulcérations au niveau de la muqueuse inférieure (95). La jéjunite ulcéreuse est retrouvée dans 67% des sujets atteints et peut se compliquer en un lymphome T associé à une entéropathie (95).

#### **I.9.5 Cancers digestifs**

Globalement, le risque de développer un cancer est multiplié par deux (96). On distingue les cancers de type carcinomes de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et les cancers hépatocellulaire (96). Le risque de développer des adénocarcinomes du grêle, du colon et du pancréas est élevé néanmoins, le risque de développer un cancer du sein est diminué (96).

#### **I.9.6 Autres complications**

- La dénutrition : cette complication est due à un état avancée de malabsorption. Une telle présentation chez l'adulte orienter vers la rechercher d'une complication (affection maligne, sprue réfractaire) (97).
- Le retard de croissance et la petite taille : c'est révélateur de la maladie cœliaque chez l'enfant, la croissance se normalise rapidement après l'instauration d'un régime sans gluten (98).
- Complications osseuses : L'ostéoporose est définie par la diminution de la densité minérale osseuse, elle est plus fréquente chez les patients atteints de MC qui sont exposés à un risque de fractures persiste toute la vie (99).
- Complications neurologiques : La prévalence des désordres neurologiques et psychiatriques est augmentée chez les patients présentant la maladie cœliaque et représentent 5 à 10% des cas (79 ; 100). Elles comprennent l'épilepsie avec calcifications cérébrales (maladie cœliaque dans 50 à 80%), l'ataxie (maladie cœliaque

présente dans 13 à 16%), les myopathies, les myélopathies, les neuropathies périphériques, la démence, des leuco encéphalopathies multifocales progressives (79 ; 100). La dépression affecte environ 10% des patients cœliaque en régime normal (79; 100).

- Les complications indirectes : Les troubles de la fécondité avec infertilité, fausses couches et retard de croissance intra-utérin (97).

### **I.10 Traitement de la MC**

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement diététique, il repose sur le régime sans gluten (RSG) à vie (101). Il ne sera instauré qu'après avoir posé clairement le diagnostic (14).

## **Chapitre II : Le régime sans gluten RSG**

### **II.1 Définition de RSG**

L'exclusion totale et définitive du gluten est à la base de traitement de la MC (102), c'est-à-dire l'éviction du blé, du seigle et de l'orge et l'avoine ainsi que leurs dérivés : farines, pains, brioches, gâteaux, tartes, biscuits sucrés et apéritifs, pizzas, quiches, nouilles et pâtes (103 ; 104).

Le gluten peut se cacher dans des sources moins évocatrices telles que les sauces, soupes, bouillons, dans certains produits cosmétiques (105), dans certains médicaments et autres (106).

Le cas de l'avoine est un peu différent des autres de par sa faible teneur en prolamines, elle peut être tolérée chez certains patients. Néanmoins le risque de contamination croisée (culture, récolte, transport, stockage, conditionnement) avec les autres céréales est élevé, c'est pourquoi la consommation d'avoine est par conséquent interdit de manière générale (50 ; 107).



**Figure 19 :** Illustrations des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avoine d'après (108).

## **II.2 Objectif du régime sans gluten**

Le but du régime est de corriger les anomalies cliniques, biologiques, histologiques, d'améliorer l'état nutritionnel et la qualité de vie, il permet aussi la prévention à long terme de certaines complications comme l'ostéoporose (109) et le lymphome malin de l'intestin grêle (110).

## **II.3 Bénéfices du RSG**

Chez les patients cœliaques le suivi strict d'un RSG permet d'améliorer nettement leur état physiologique et psychologique (8 ; 111). Dans la majorité des cas on observe une guérison rapide des symptômes digestifs (8 ; 111). Les manifestations extra-digestives telles que les atteintes osseuse, hépatique, les anémies, sont également corrigées. Les marqueurs sérologiques deviennent généralement négatifs au bout de 6 mois à 1 an de RSG. Selon plusieurs études, la cicatrisation de la muqueuse est variable en fonction des patients. Après un an de suivi d'un RSG, la muqueuse cicatrise dans 57 à 76% des cas (112), la guérison complète de cette dernière est rarement obtenue (112; 113). Dans certains cas une persistance de l'inflammation de la muqueuse est observée malgré l'adhérence stricte au régime, si cette dernière est totalement atrophiée (résulte de la persistance de l'augmentation des LIE) (112; 113).

## **II.4 Inconvénients et difficultés du RSG**

### **II.4.1 Déséquilibre nutritionnel et toxicité potentielle**

Les études montrent que le RSG est un régime déséquilibré pouvant entraîner des carences nutritionnelles ou maintenir celles déjà présentes, et que les produits sans gluten ont une valeur nutritionnelle plus faible, de qualité inférieure, avec une sensation en bouche pas forcément agréable pour le consommateur (113).

De plus, le RSG est un régime déficient en fibres, protéines, vitamines et oligo-éléments et d'un autre côté un régime riche en matières grasses, glucides, sucres, et sodium, c'est pourquoi les patients prennent du poids, et amener même parfois à l'obésité facteur de risque de développer une maladie cardiovasculaire.

Le danger de contamination croisée est une source de toxicité (113). Des études récentes montraient que les personnes (cœliaques ou non) suivant un RSG présentent un taux plus élevé de métaux lourds (plomb, cadmium, mercure et arsenic) dans le sang et les urines par rapport aux personnes ayant un régime qualifié d'usuel (113). Elles estiment que c'est dû à une consommation plus importante de poissons et de riz. La consommation de certains additifs alimentaires utilisés dans les processus de fabrication des produits sans gluten est une autre source de toxicité potentielle (113).

### **II.4.2 Troubles psychologiques et impacts sociaux**

Toute modification alimentaire est susceptible de provoquer des troubles psychologiques (113;114). L'adhérence au RSG est associée un changement important de la routine quotidienne, des activités pratiquées et des habitudes alimentaires. Pour les enfants et par voie de conséquence les parents manger à la cantine peut s'avérer compliquer (113;114). De manière générale, il est important pour un enfant d'appartenir à un groupe et d'éviter diverses moqueries éventuelles, ce qui peut être le cas pour ces enfants et donc être une source de non-adhérence au régime (113;114). Ainsi le RSG est une source d'isolation sociale potentielle quel que soit l'âge (113;114). Il a été mis en évidence que les patients avaient tendance à moins fréquenter les restaurants, les cafétérias, moins honorer les invitations par peur de consommations accidentelles ou de contaminations croisées. Ces situations pouvant être stressantes et difficiles à accepter peuvent contribuer à l'installation progressive d'une dépression chez certains d'entre eux (113;114).

### **II.4.3 Coût et disponibilité des produits sans gluten (PSG)**

Selon plusieurs études, le prix élevé et le manque de disponibilité des produits sans gluten affectent significativement le manque d'observance du RSG (114;115).

Selon Benatallah (2009), la série de problèmes rencontrés quotidiennement par les malades cœliaques algériens a concerné essentiellement (27) :

- la non disponibilité, non diversité et la cherté des produits sans gluten ;
- la mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché algérien les rendant de faible palatabilité ;
- la fabrication de galette ou de pain sans gluten, tout en substituant la farine de blé par celle de riz ou de maïs, donne des produits moins légers et peu appréciés par les cœliaques ;
- le manque d'organismes spécialisés pour l'information des malades et leurs familles sur les détails de leur maladie et la diététique appropriée ;
- une insuffisance de motivation et de sensibilisation des industriels et investisseurs nationaux pour la fabrication de produits sans gluten.

### **II.5 Aliments autorisés et aliments interdits dans le régime sans gluten**

Les malades cœliaques n'ont pas le choix : Ils doivent éliminer tous les aliments contenant du gluten (116).

- les variétés de blé (blé dur, épeautre, kamut) ;
- l'orge ;
- le seigle ;
- l'avoine ;
- les hybrides de ces céréales (par exemple, le triticales, issu du croisement entre le blé et le seigle).

Il ne faut donc pas consommer :

- du pain, des viennoiseries (brioches, bagels, croissants, etc.) et des pâtisseries (gâteaux, tartes) ;
- des pâtes alimentaires (spaghetti, macaroni, etc.) ;
- des biscuits (salés ou sucrés) ;
- la plupart des céréales pour petit-déjeuner et pour nourrissons ;

- tous les aliments panés, enfarinés ou enrobés de pâte à frire ;
- les pains de viande et de poisson contenant de la farine ou de la chapelure ;
- les soupes en conserve ou en sachet, desserts et sauces liés avec de la farine de blé (béchamel ; "roux" ; crème pâtissière, anglaise ou de champignons ; sauces soja et tamari ; etc.) ;
- toutes les bières ;
- le seitan (aliment végétarien, très riche en gluten).

Il est important de savoir que le gluten se dissimule très souvent dans :

- la charcuterie ;
- le sucre glace ;
- les poivres moulus, mélanges d'épices et assaisonnements (ex. : poudre d'ail) ;
- les médicaments.

Pour éviter le gluten, il faut donc apprendre à décrypter les étiquettes alimentaires indiquant la **présence (certaine ou possible) de gluten**.

## II.6 Etiquetages et logo

II.6.1 Les produits sans gluten font l'objet d'une réglementation stricte (117).

La commission des communautés européennes a mis en place un règlement n° 41/2009 fixe la composition et l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux **intolérants au gluten**, Ainsi :

- la mention "**sans gluten**" correspond à un aliment contenant moins de 20 mg de gluten/kg de produit fini ;
- l'indication "**très faible teneur en gluten**" figure sur des produits fabriqués avec des dérivés de céréales. Leur teneur maximale en gluten se situe entre 21 et 100 mg/kg de produit fini. Néanmoins, leur consommation est déconseillée en cas de maladie cœliaque (117).
- Le logo « **épi barré** » (Figure 20) présent sur certains packagings alimentaires est une garantie pour les cœliaques que le produit est exempt de gluten et assure la sécurité alimentaire des malades (118).

Ce logo a été créé par l'association cœliaque du Royaume-Uni et est maintenant la propriété de l'association européenne des sociétés cœliaques (Association of European Coeliac Societies, AOECS) (118). Cette dernière autorise les associations nationales comme l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG) à l'utiliser. L'AFDIAG a déposé le logo représentant un épi barré à l'institut national de la propriété intellectuelle (118). En France, plus d'une centaine de marques de produits sans gluten bénéficient actuellement de ce label. Pour apposer ce logo, un contrat européen d'utilisation est nécessaire (119). Il faut pour cela contacter L'AFDIAG. Les industriels s'engagent à :

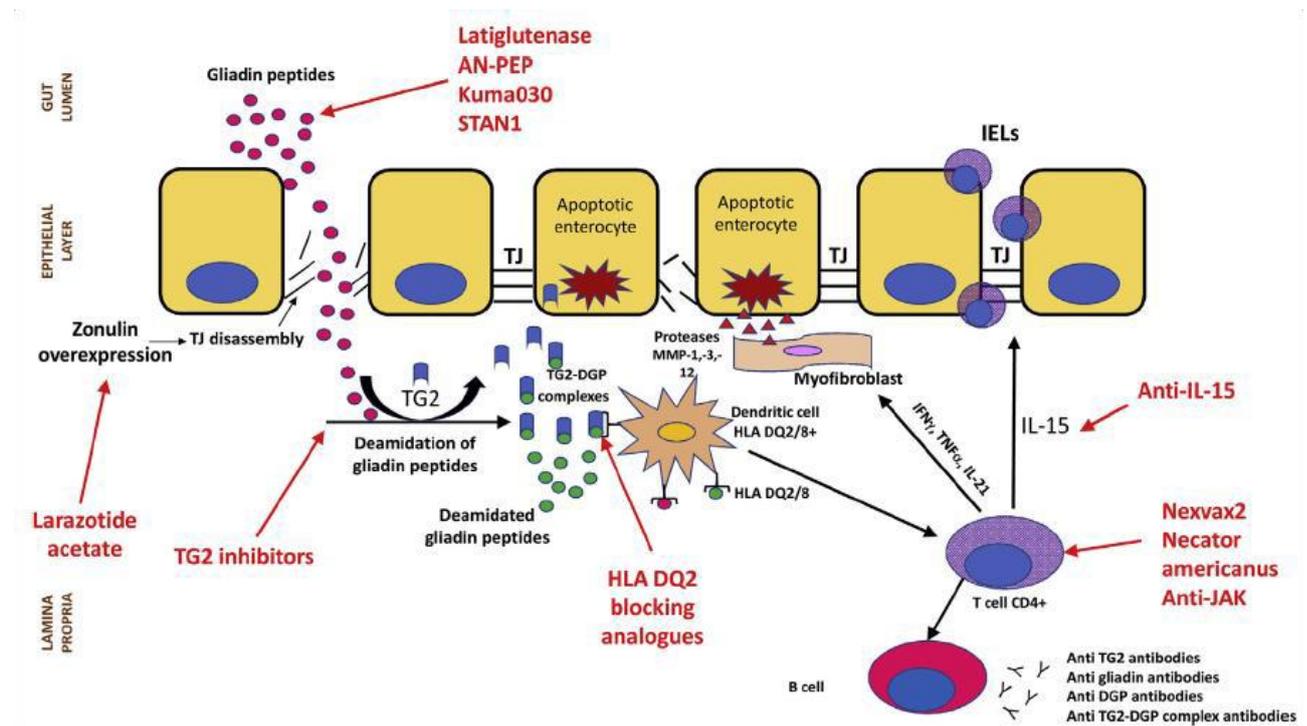
- respecter une teneur maximale fixée à 20 mg/kg de gluten résiduel dans chaque produit ;
- faire réaliser par des laboratoires indépendants l'analyse du gluten résiduel dans le produit fini avec le test référencé de type ELISA R5 Méndez dans le Codex Alimentarius ;
- un audit doit être réalisé à la Norme de l'AOECS sur les lieux de fabrication des produits sans gluten afin de justifier l'absence de contamination ;
- soumettre les résultats des analyses et de l'audit au contrôle de l'AFDIAG au minimum une fois par an.



**Figure 20** : Logo « épi barré » d'après (118).

## **II.7 Alternatives au régime sans gluten et nouvelles thérapies**

Le RSG altère la qualité de vie de la majorité des malades cœliaques, et certains d'entre eux présentent des symptômes persistants malgré un régime strict (120). C'est pourquoi les scientifiques sont actuellement à la recherche d'alternatives ou de traitements complémentaires efficaces au RSG (120). La plupart des thérapies sont en phase préclinique et certaines ont débuté les essais cliniques (120). La figure 21 synthétise les différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la MC.



**Figure 21 :** Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la maladie cœliaque d'après (120).

### II.7.1 Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidase

Une endopeptidase permet l'hydrolyse de la liaison peptidique au sein d'une protéine (120). A partir de ça, les scientifiques ont donc mis en place différentes études cliniques afin d'étudier le profil d'endopeptidases sur la digestion du gluten avant qu'il atteigne le chorion (120). Latiglutenase est l'endopeptidase la plus étudiée. Elle résulte de la combinaison de 2 peptidases qui fonctionnent de manière complémentaire administrées par voie orale pouvant digérer les protéines de gluten en petits fragments dans l'estomac, les rendant inactives et moins susceptible de provoquer des dommages à l'intestin grêle chez les patients cœliaque

(120). Les essais ont montré que latigluténase étant capable de digérer seulement des petites quantités de gluten, est un complément au RSG pour protéger les personnes atteintes de MC contre les dommages causés par une exposition accidentellement au gluten (120).

Une autre endopeptidase est à l'étude à savoir l'Aspergillus Niger-propyl endopeptidase (AN-PEP) provenant du champignon du même nom (120). Elle est capable de digérer des petites quantités de gluten par le clivage spécifique de la liaison C-terminale des résidus proline,

D'autres endopeptidases font l'objet d'études comme Kuma 030, Kumas 062 ou STAN1 (120;121). Les « Kuma » sont des protéases génétiquement modifiées issues de la kumamilisin-As (une collagénase acide) produites par la bactérie Alicyclobacillus sendaiensis (122). Cette protéase reconnaît spécifiquement les séquences tripeptidiques présentes dans les régions immunogènes de la gliadine et autres protéines homologues de l'orge et du seigle au niveau de l'estomac. Elles éliminent la stimulation de la réponse des lymphocytes T (122). Kuma 030 est capable de dégrader plus de 99 % de la fraction immunogène de la gliadine dans des digestions gastriques simulées en laboratoire en quelques minutes, à un niveau inférieur au seuil toxique pour les patients cœliaques ,ce qui suggère un grand potentiel pour cette enzyme en tant que thérapeutique orale de la MC (122).

### **II.7.2 Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale**

Le BL-7010 est un nouveau polymère synthétique non absorbable (association de styrène de sulfate et d'hydrométhyle méthacrylate), disponible par voie orale destiné au traitement de la MC(123). Il présente une forte affinité pour l' $\alpha$ -gliadine (123). Son rôle est de séquestrer la gliadine dans la lumière et d'éviter que ses fragments immunogènes n'atteignent le chorion(123). Après avoir terminé les essais de la phase 1 et 2, les fabricants ont emprunté une voie alternative et ont commencé à promouvoir le BL-7010 en tant que complément alimentaire plutôt qu'en tant que médicament (124).

### **II.7.3 Inhibiteurs de la zonuline**

Acétate de larazotide est un peptide oral dérivé de la toxine (zonula occludens) sécrétée par Vibron cholera en tant que régulateur des JS (120). La molécule à l'essai actuellement il agit comme un antagoniste de la zonuline (120). Il se lie aux récepteurs des cellules intestinales

apicales et empêche l'ouverture des JS induite par des antigènes bactériens, des cytokines pro-inflammatoires, ou des peptides de gliadine (120). Son mécanisme a été étayé par des études in vitro et in vivo, ce qui en fait un candidat approprié pour le traitement de la MC (120). Les données actuelles montrent que le larazotide est bien toléré et semble réduire les symptômes gastro-intestinaux lors d'une ingestion par inadvertance d'une faible quantité de gluten. Par ailleurs, il améliore la qualité de vie des patients non répondants au RSG (120).

#### **II.7.4 Inhibiteurs de la transglutaminase 2**

Les premiers inhibiteurs de la TG2 agissaient en bloquant l'accès au substrat ou permettent de se lier irréversiblement à cette enzyme ce qui la rend totalement inactive (120). Ces inhibiteurs n'étant pas spécifiques de la TG2, ils peuvent se lier à d'autres TG présentes dans d'autres tissus et ainsi engendrer de sévères effets indésirables (125). C'est pourquoi de nouveaux inhibiteurs (ZED1098, ZED1219, ZED1227) beaucoup plus spécifiques de la TG2, environ 70 à 225 fois plus, ont été développés (125). Le ZED1227 a satisfait à toutes les exigences précliniques réglementaires pour participer aux essais sur l'homme (126). L'étude de la phase 1 a impliqué plus de 100 volontaires sains, et les essais cliniques de la phase 2 ont impliqué 123 patients (126).

Les résultats de cette phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance de 3 dosages différents du ZED 1227 sous formes de capsule orale publiée dans The New England Journal of Medicine (127). Les 3 dosages de ZED 1227 (10 mg, 50 mg et 100 mg) atténuent les lésions de la muqueuse duodénale, induites par des doses quotidiennes modérées de gluten (127). Ces résultats préliminaires méritent d'être confirmés maintenant par une étude de phase 3 de bonne facture (127).

#### **II.7.5 Bloqueurs DQ2/DQ8**

Bloquer la voie de présentation de la gliadine, par les molécules HLA DQ2/DQ8 présents sur les CPA, aux LyT est une idée très intéressante (120). Cela permettrait d'inhiber la réponse immunitaire et inflammatoire chez les patients cœliaques (120). Des premières études précliniques sont actuellement en cours (120). Différentes difficultés à prendre en compte par exemple, ces molécules présentent un effet agoniste partiel ne permettant pas un blocage complet de cette voie et pouvant induire également une sévère immunosuppression (120).

### **II.7.6 Antagoniste de l'interleukine 15**

L'IL-15 est une cytokine clé de la réponse immunitaire dans la MC. Bloquer son signal est une possibilité afin de diminuer la prolifération des LIE et de freiner la capacité anti-apoptotique conférée par l'IL-15. Les essais thérapeutiques ont été menés afin de trouver un éventuel traitement pour les patients présentant une sprue réfractaire (120;121). Différentes molécules sont à étudier comme le Hu-Mik- $\beta$ -1. C'est un Ac monoclonal bloquant le récepteur  $\beta$  des IL-2 et IL-15 (120,121). Les résultats montrent une amélioration des symptômes et une diminution du nombre de LIE (120;121). Toutefois, des effets indésirables ont été rapportés comme le syndrome cérébelleux, infection pneumococcique, tuberculose, etc (120 ; 121). Enfin différents mécanismes anti-apoptotiques (Bcl-2, JAK 1, JAK 3 etc.), via l'IL-15, ont été identifiés (120 ; 121). Le Tofacitinib est un inhibiteur pan-JAN bloquant le signal anti-apoptotique. Il est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les essais précliniques sur des modèles de souris cœliaques ont montré des bénéfices sur les manifestations pathologiques (120 ; 121).

### **II.7.7 La vaccination**

Le Nexvax2 est un vaccin en cours de développement pour traiter la MC, a induit une tolérance même à des doses élevées de peptides de gluten chez les patients atteints de MC (128).

Nexvax est conçu pour cibler les cellules qui réagissent au gluten et désactiver la réponse chez 90 % des patients cœliaques porteurs du gène HLA-DQ 2 et 5 (128). Ainsi, le gluten ne provoquerait plus d'inflammation de l'intestin grêle (154). En tant que vaccin thérapeutique, Nexvax traiterait la maladie per opposition aux vaccins comme ceux contre la grippe, la rougeole ou la varicelle, qui sont conçus pour prévenir la maladie (128).

# **Partie pratique**

## **Chapitre III : Patients et méthodes**

### **III.1 Objectifs**

#### **III.1.1 Objectif principal**

- Evaluer l'intérêt du dosage des anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadines et anti-endomysium dans le suivi des patients atteints de la MC sous RSG.

#### **III.1.2 Objectifs secondaires**

- Corréler le taux des anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadines et anti-endomysium avec les signes cliniques de la MC.
- Corréler le taux des anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadines et anti-endomysium avec les phases de poussées et de remissions.

## III.2 Patients

**Type de l'étude :** Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et analytique.

### Population d'étude

L'étude a concerné 3400 patients dont 1741 sont atteints de la maladie cœliaque, recrutés sur une période de 15 ans, allant de décembre 2007 jusqu'à décembre 2021, et explorés sur le plan immunologique au niveau de laboratoire de l'unité HASSIBA BEN-BOUALAI – CHU Blida.

- **Critères d'inclusion :** Nous avons inclus les patients atteints de MC confirmé selon les critères de diagnostics de l'ESPGHAN 2020.
- **Critères d'exclusion :** nous avons exclu les patients dont les données sont insuffisantes et ceux qui ne réponds pas aux critères de l'ESPGHAN 2020.

Pour réaliser notre étude, nous avons analysé les paramètres recueillis à partir des fiches de renseignement, et archivés dans des registres à l'unité d'immunologie- CHU Blida, comprend les informations suivantes :

- Numéro d'ordre.
- Nom et prénom.
- Age ; sexe et service.
- Date de prélèvement.
- Les renseignements cliniques.
- Les antécédents familiaux.
- Les auto-anticorps associés à la Mc.

## III.3 Méthodes

Les échantillons sont prélevés du sang total sur des tubes secs portant le nom de malade et un numéro d'ordre pour l'exploration. Les tubes de prélèvements passent par une centrifugation afin de séparer les substances de différentes densités en fonctionne de taille et de masse pendant 10 minutes à 3600 tours dans la centrifugeuse pour donner le sérum en haut de tube et le caillot en bas. Le sérum est ainsi utilisé pour l'exploration des différentes analyses.

L'exploration immunologique de notre étude nécessite des techniques fiables et validées. Ce sont :

- Le dosage des anticorps anti-transglutaminase (TTG), anti-gliadine et par une technique immuno-enzymatique **ELISA** utilisant l'automate **EILTE**.
- Le dosage des anticorps IgA par l'automate de turbidimétrie laser **SPAPLUS**.
- Le dosage des anticorps anti-endomysium par une technique de l'immunofluorescence indirect (IFI).

### III.3.1 Dosage des Acs anti-transglutaminase (TTG), anti-gliadine

#### La technique ELISA

**ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay est une technique immuno-enzymatique qui permet de visualiser à partir d'un échantillon biologique, les réactions entre antigène considéré comme étranger par l'organisme vivant et un anticorps à l'aide d'une réaction colorée produite par un marqueur enzymatique généralement c'est la phosphatase alcaline et la peroxydase préalablement fixé à l'anticorps.

Cette technique qualitative et semi-quantitative utilisée pour la détection des anticorps anti-transglutaminase de type IgA et IgG, des anti-gliadine.

#### ➤ Principe de la technique ELISA

1. Les micros puits sont enduits par l'antigène humain de recombinaison de tTG, l'antigène a été exprimé dans les cellules baculovirales et la construction d'expression utilisaient un ADNc codant pour l'isoforme épissée longue de tTG humain.
2. Les calibrateurs, les contrôles et les échantillons des patients dilués (sérum) sont ajoutés aux puits et aux auto-anticorps reconnaître la liaison de l'antigène tTG lors de la première incubation.

-Après avoir lavé les puits pour enlever toutes les protéines non liés, un conjugué IgA anti-humain de chèvre marqué à la peroxydase purifiée est ajouté. Le conjugué se lie à l'auto-anticorps humain capturé et l'excès de conjugué non lié est éliminé par une autre étape de lavage.



**Figure 22** : L'automate ELITE.

3. Le conjugué lié est visualisé avec un substrat de tétraméthylbenzidine (TMB) qui donne un produit bleu dont l'intensité est proportionnelle à la concentration d'auto-anticorps dans l'échantillon.
4. A la fin on ajoute l'acide sulfurique à chaque puits pour arrêter la réaction. Cela produit une couleur de point final jaune, qui est lue à 450 nm.

➤ **Le mode opératoire**

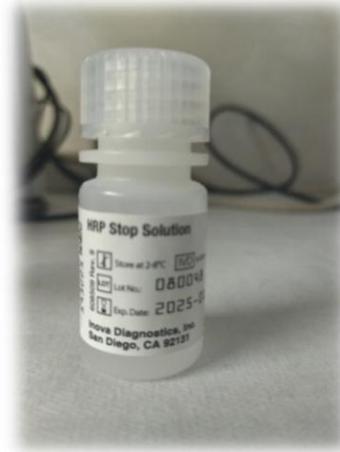
**a. Matériel fourni**

- Plaque micro-titration ELISA h-tTG/DPG de type IgA/IgG avec support.
- 1,2 ml contrôle ELISA faiblement positive de type IgA/IgG pré-dilué.
- 1,2 ml contrôle ELISA négatif pré-dilué.
- 1,2 ml contrôle ELISA fortement positive de type IgA/IgG pré-dilué.
- 50 ml diluant HRP pour échantillon.
- 10 ml conjugué anti- h-TTG/DPG de type IgA/IgG humaines de chèvre.
- 10 ml substrat TMB.
- 10 ml solution d'arrêt HRP (acide sulfurique).

**b. Autre matériel nécessaire non fourni :**

- Pipettes de 5, 100, 200, 300 et 500 µl.
- Cônes jetables.
- Tube de 4 ml pour la dilution de sérum.
- Eau distillée.
- Récipient de 1 l, le tampon de lavage HRP dilué.
- Lecteur ELISA avec filtre de 450 nm.





**Figure 23 :** Photos de Kit QUANTA Lite utiliser par l'automate ELITE.

➤ **Protocole**

1. Amener le kit à température ambiante :

-Le kit est conçu pour un fonctionnement à température ambiante (20-24 °C).

-Retirer le kit du stockage et laisser reposer à température ambiante pendant environ 60 minutes.

-Les puits ne doivent pas être retirés du sac en aluminium tant qu'ils n'ont pas atteint la température.

**Remarque :** Les kits peuvent être conservés à température ambiante jusqu'à 1 semaine.

2. Composants du kit :

- Mélanger délicatement chaque composant du kit avant utilisation.

3. Dilution du tampon de lavage :

- Ajouter 25 ml de concentré de tampon de lavage à 975 ml d'eau distillée (dilution 1/40) dans un récipient propre et mélanger.

**Remarque :** Le tampon de lavage est stable pendant 1 semaine à 2-8 °C, donc diluez uniquement le montant appropriés. Si le tampon montre des signes de contamination microbienne ou devient trouble, jeter et préparer une solution fraîche.

4. Dilution de l'échantillon :

- Diluer 10 UL de chaque échantillon avec 1000 UI de diluant pour échantillon (1 :101) et bien mélanger.

**Remarque :** L'échantillon dilué doit être utilisé dans 8 heures.

➤ **Procédure d'analyse**

1. Ajout d'échantillon : Distribuer 100 UI de chaque étalonneur, contrôler et dilué l'échantillon (1 :101) dans les puits appropriés de la plaque fournie. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes.

Lavage : Après incubation, retirez les puits et lavez 3 fois avec un tampon de lavage de 200 à 300 µl par puits. Lavez la plaque soit par un lave-plaque automatique ou manuellement. Après lavage automatisé final, inversez la plaque et tapotez les puits secs sur du papier absorbant.

2. Addition de conjugué : Distribuez 100 UI de conjugué dans chaque puits, éponger le haut des puits avec un mouchoir en papier pour en éliminer tout éclaboussures. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes.
3. Lavage : Répétez l'étape 2.
4. Ajout de chromogène (TMB) : Distribuer 100 UI de chromogène (TMB) dans chaque puits, éponger le haut des puits avec un mouchoir en papier pour en éliminer tout éclaboussures. Incuber à température ambiante pendant 30 minutes. Incuber dans la chambre température dans l'obscurité pendant 30 minutes.
5. Arrêt : Distribuer 100 UI de la solution d'arrêt dans chaque puits. Cela provoque un changement de couleur du bleu au jaune.

**Remarque :** On peut effectuée la technique ELISA manuellement.

- **Lecture :** Mesure de la densité optique (DO) de chaque puits à 450 nm sur un lecteur de microplaques, dans les 30 minutes suivant l'arrêté de la réaction.

➤ **Les normes**

Anti tTG IgA : 4 UI/ml.

Anti tTG IgG : 6 UI/ml.

Anti Gliadine IgA : 20 UI/ml.



Figure 24 : Photos des résultats de la technique ELISA par l'automate ELITE.

➤ **Avantage**

- C'est une technique très sensible.
- automatisable (économie de temps, meilleure reproductibilité)
- Quantifier les anticorps avec précision.
- Préciser l'appartenance des anticorps aux différentes classes immunologiques, utilisant des conjugués mono spécifiques.

### III.3.2 Le dosage des anticorps IgA

En utilisant le kit de réactif liquide IgA humain à utiliser sur **SPAPLUS**.

Ce kit est destiné à la détermination quantitative in vitro des IgA humaines dans le sérum, à l'aide de l'analyseur turbidimétrique de site de liaisons **SPAPLUS**.

➤ **Principe**

La détermination de la concentration en antigène soluble par des méthodes turbidimétriques implique la réaction avec un antiserum spécifique pour former des complexes insolubles. Quand la lumière est passée à travers la suspension formée d'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 spécificité de la concentration en protéines dans l'échantillon d'essai. Les concentrations sont calculées automatiquement par références à une courbe d'étalonnage stockée dans l'instrument.



**Figure 25** : L'automate SPAPLUS.

### ➤ **Prélèvement des échantillons**

Utiliser du sérum frais ou surgelé, des échantillons de plasma hépariné au lithium ou à l'EDTA. Les échantillons doivent être prélevés par ponction veineuse. Le sang doit pouvoir coaguler et le sérum séparé dès que possible pour prévenir l'hémolyse. Les échantillons peuvent être conservés à 2-8°C jusqu'à 7 jours.

### ➤ **Réactifs**

1. Antisérums IgA humains : contiennent 0,099 % d'azoture de sodium, 0,1 % d'acide E-amino-n-caproïque (EACA), 0,5 % de BSA et 0,01 % de benzamidine comme conservateurs.
2. Calibrateur et contrôle : constitué de sérum humain. Il contient 0,099 % d'azoture de sodium, 0,1 % d'EACA et 0,01 % de benzamidine comme conservateur.
3. Tampon réactionnel : contenant 0,099 % d'azoture de sodium comme conservateur.

➤ **Procédure d'essai :** L'analyseur doit être préparé pour l'utilisation selon les instructions du fabricant et le protocole de dosage.

1. Préparation des échantillons : Collecte un échantillon de sérum du patient frais ou congelé. Les échantillons de sérum contaminés par des microbes, échantillon contenant des particules, les échantillons de matières et de sérum lipémique ou hémolysé ne doivent pas être utilisés
2. Préparation de réactifs : Avant le chargement, mélanger délicatement par inversion en veillant à ce qu'aucune mousse ou bulle ne soit générée ou ne reste sur la surface car ceux-ci peuvent interférer avec l'aspiration du réactif.
3. Calibration : utiliser les calibrateurs fournis pour créer une courbe d'étalonnage de la turbidité mesurée en fonction de la concentration des IgA.
4. Contrôle qualité : Effectuer des tests de contrôles à plusieurs niveaux au moins une fois par jour après l'étalonnage. Les essais de contrôle de la qualité doivent être effectués conformément à la réglementation, exigences et procédure standard de chaque laboratoire.

### **Taux des IgA**

Adulte : 0,84 – 4,9.

Enfant : < 1 ans : 0,00 – 0,83.

- 1 – 3 ans : 0,20 – 1.
- 4 – 6 ans : 0,27 – 1,95.
- 7 – 9 ans : 0,34 – 3,05.
- 10 – 11 ans : 0,53 – 2,02.
- 12 – 13 ans : 0,58 – 3,58.
- 14 – 15 ans : 0,47 – 2,43.
- 16 – 19 ans : 0,6 – 3,48.

### III.3.3 Dosage des anticorps anti endomysium

En utilisent le kit NOVA Lite œsophage de singe IFA/Diapositives pour le dosage des anticorps anti endomysium.

#### ➤ Principe

Le kit utilise une technique d'immunofluorescence indirecte où des échantillons de patients et des contrôles appropriés sont incubés avec les sections. C'est une technique qualitative et semi-quantitative. Les anticorps n'ayant pas réagi sont éliminés par lavage puis des conjugués appropriés marqués à la fluorescence sont appliqués. Le conjugué non lié est lavé comme précédemment. Les diapositives sont vu avec un microscope à fluorescence et des échantillons positifs produisent une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la section où l'auto-anticorps s'est lié.

#### ➤ Procédure d'essai

1. Diluer le concentré de PBS 2 avec l'eau distillée ou désionisée et mélanger.

Diluer Les échantillons des patients au 1/10 en ajoutant 20 µl de sérum à 180 UI de PBS tampon.

2. Lames de substrat : Laissez les lames de substrat atteindre la température ambiante (18-28°C) avant le retrait de poches. Etiquetez les diapositives de manière approprié, placez-les dans la chambre humide et ajouter une goutte de contrôle positif et négatif au puits appropriés. Ajoutez 50 ul d'échantillon patient dilué au puits restants.
3. Incuber les lames pendant 30 minutes dans une chambre humide à température ambiante (18-28°C).
4. Lavage : retirez les lames et rincer brièvement avec le flacon PBS 2 squeeze. Placer les lames dans une grille et immerger dans du PBS 2 et agiter ou remuer pendant 5 à 10 minutes.

5. Ajout de conjugué fluorescéine : remettre les lames dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte du conjugué de fluorescéine.
6. Incuber les lames pendant 30 minutes dans une chambre humide à température ambiante (18-28°C) dans l'obscurité.
7. Lavage : laver à nouveau comme décrit à l'étape 5.
8. Contre-coloration en optique : ajouter 2-3 gouttes de 1% Ellen bleu pour 100 ml de PBS 2 avant la coulée.
10. Retirez une lame à la fois du lavage PBS 2. Sécher rapidement autour du puits et ajouter une goutte de milieu de montage à chaque puits.

➤ **Matériel fourni**

1. Coupes d'œsophage de singe sur des lames à 10 puits.
2. Contrôle positif d'endomysium.
3. Contrôle négatif.
4. Solution saline tamponnée au phosphate (PBS 2) concentré 40 fois.
5. Conjugué IgA anti-humain fluorescéine, contenant 0,09 % d'azoture de sodium pré dilué. Près à l'emploi.
6. Bleu d'Evans à 1% comme contre colorant.
7. Support pour préparation microscopique contenant un agent anti-décolorant.
8. Les lamelles.
9. Eau distillée pour le concentré de PBS2 et un récipient pour tampon PBS2.
10. Micropipettes et embouts jetables.
11. Chambre humide pour les étapes d'incubation.



**Figure 26 :** Photos de Kit NOVA Lite œsophage de singe IFA/ Diapositives.

➤ **Lecture**

Voir les diapositives sous microscope à fluorescence. Les lames peuvent être conservées jusqu'à 3 jours à 2-8°C, dans l'obscurité sans perte significative de fluorescence.

➤ **Titre de l'endomysium : 1/10.**



**Figure 27:** Le microscope fluorescence.

## ➤ Résultats

### • Contrôle de la qualité

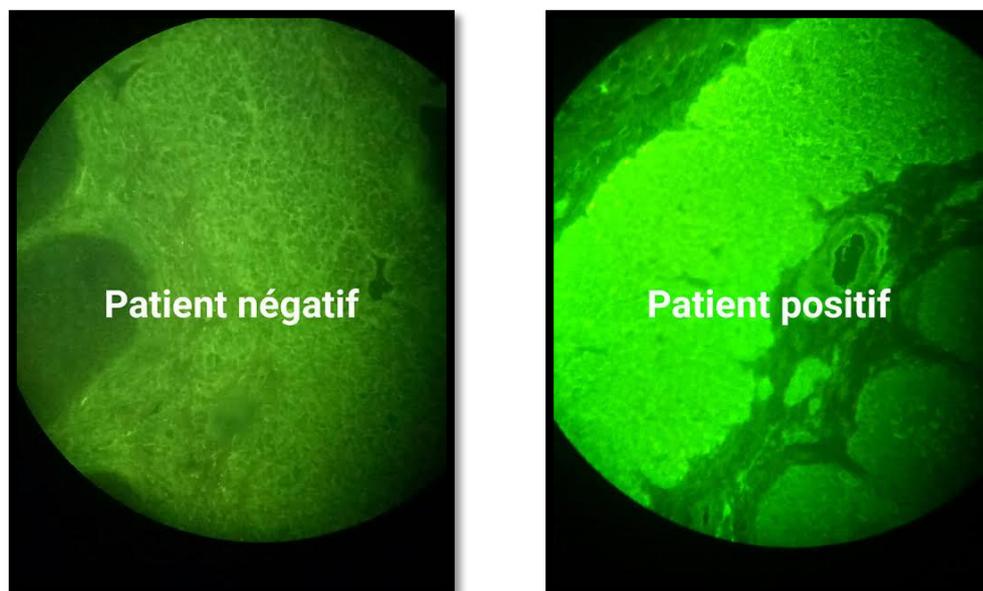
Les contrôles positifs devraient donner un motif de coloration vert pomme brillant dans le ciment intercellulaire de l'épithélium (motif en fil de poulet) pour le pemphigus et les fibres de type réticuline dans le tissu conjonctif autour du muscle lisse pour le contrôle endomysial.

Les contrôles négatifs devraient montrer une coloration verte terne dans tous les tissus, sans fluorescence discernable. Si les contrôles n'apparaissent pas comme décrit, le test n'est pas valide et devrait être répété.

### • Interprétation des résultats

Anticorps endomysiaux positifs :

- Coloration des fibres de type réticuline dans le tissu conjonctif autour des fibres musculaires lisses.



**Figure 28** : Résultat de l'IFI sur le microscope fluorescence.

## ➤ Avantage

- Simplicité et facilité de la réalisation.
- Sensibilité (IFI est 100 fois plus sensible que l'immuno-précipitation).
- Détection de nombreux auto-anticorps au même temps.

- Maintien de l'Ag dans sa conformation passive.

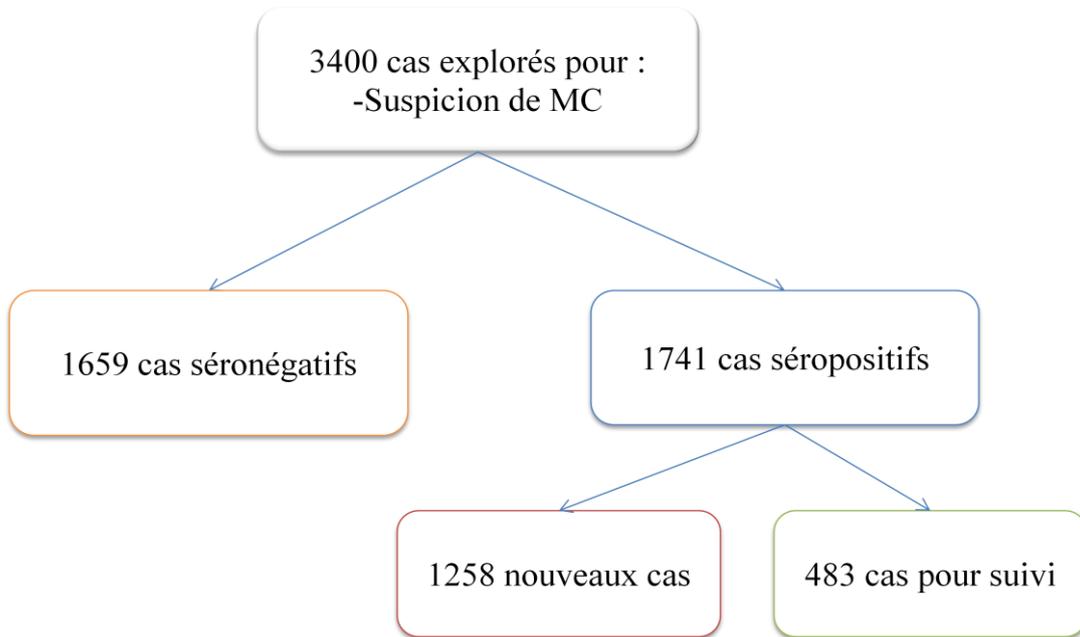
### **III.4 Etude statistique Analytique**

Pour le calcul des fréquences et des moyennes, nous avons utilisés le logiciel Excel 2007.

Pour les comparaisons analytiques, on a effectué une analyse descriptive globale des différentes données de la population étudiée.

- Les variables continues ont été décrits en terme de : Moyenne  $\pm$  écart-type lorsque la distribution suivie une loi normale.
- Les variables qualitatifs décrits sous formes de pourcentages.
- Les fréquences ont été évaluées par le test Khi 2 en utilisant le logiciel GraphPad. Les valeurs de probabilité (p) inférieurs à 0,05 sont considérées comme significatives.

### III.5 Résultats



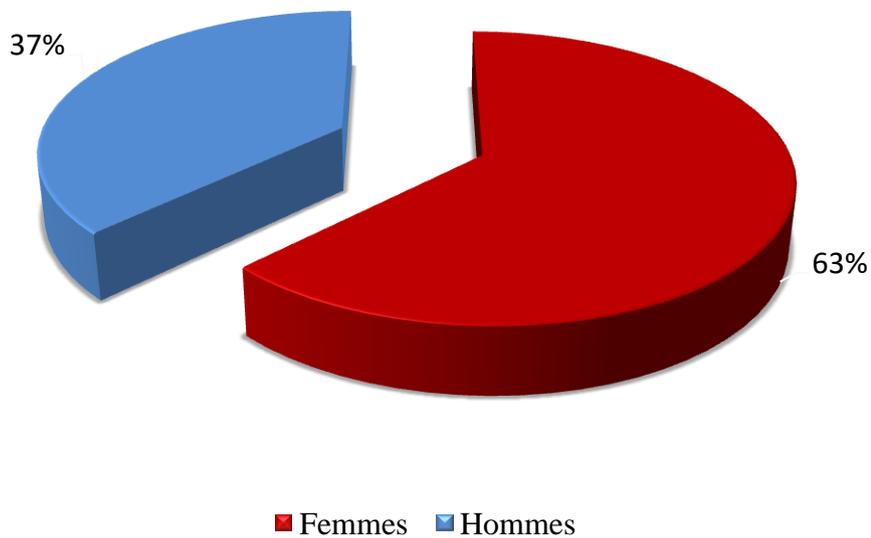
**Figure 29** : répartition de la population générale.

Notre étude a été menée sur une population totale de 3400 patients. La population séronégative est présentée par 1659 cas tandis que, la population séropositive présentée par 1741 cas.

## 1. Population générale étudiée

### 1.1. Données épidémiologique

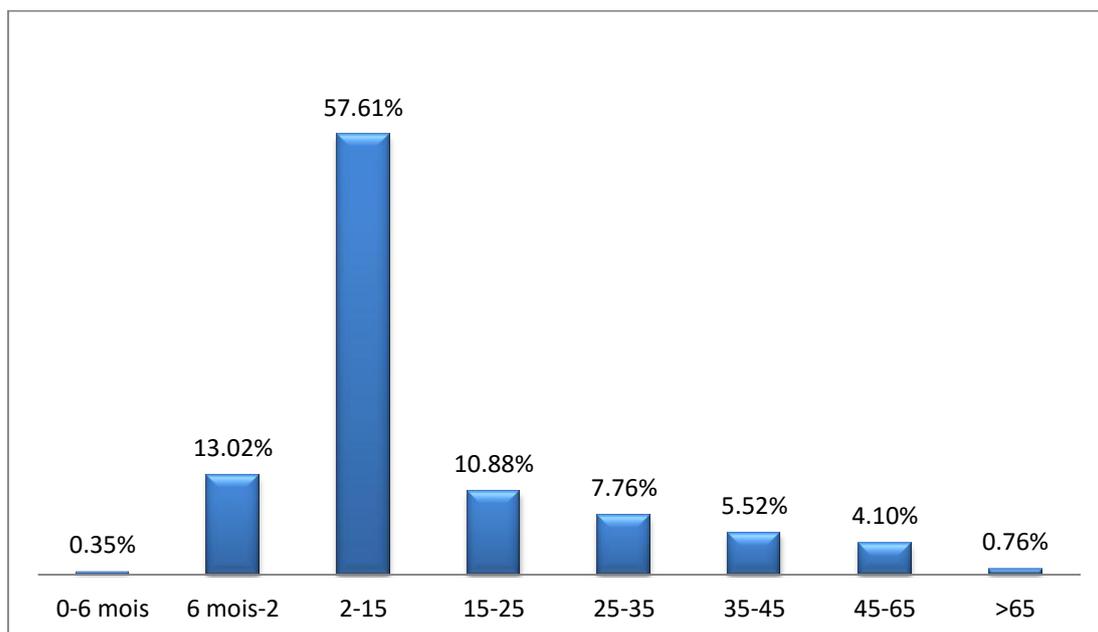
#### 1.1.1. Répartition selon le sexe



**Figure 30 :** Répartition de la population générale selon le sexe.

Parmi les 3400 patients de notre population générale, le sexe féminin représente 63% soit 2133 Femmes et le sexe masculin représente 37% soit 1267 Hommes.

### 1.1.2. Répartition selon l'âge

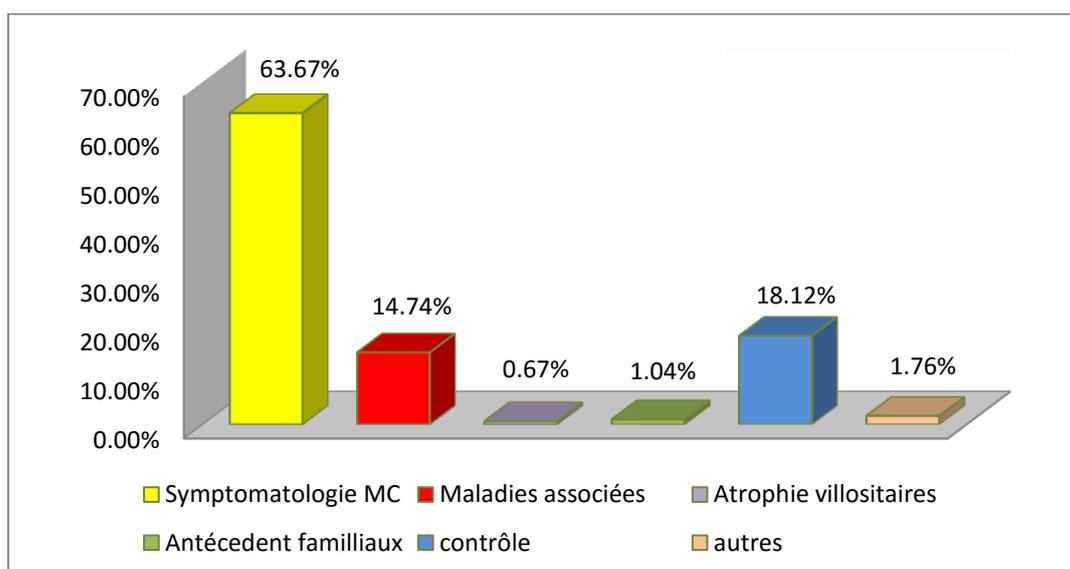


**Figure 31:** Répartition de la population générale selon les tranches d'âge.

L'âge des malades cœliaques de notre population varie de 3 mois à 93 ans avec un âge moyen de 14,35.

Les nourrissons environ de 13%, les enfants 58% de la population étudiée, tandis que les adultes représentent 29%.

### 1.1.3. Les circonstances de recrutements



**Figure 32 :** Circonstance de recrutement des patients

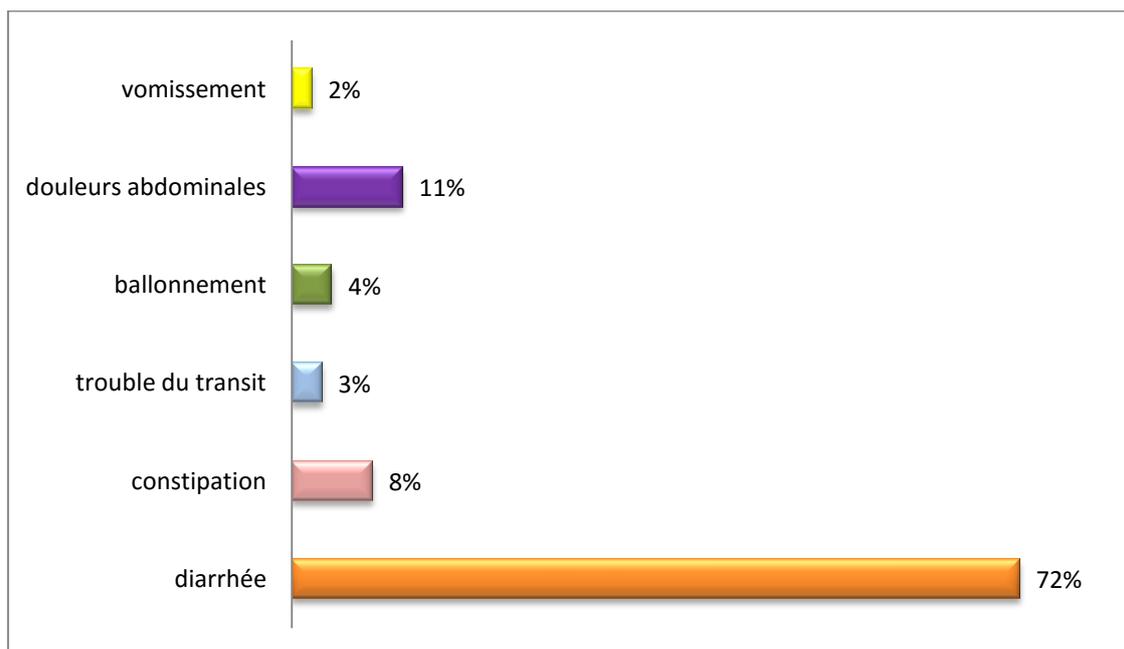
Les symptômes de la MC représentent plus de la moitié (63,67%) des causes qui font appel à la sérologie. Certains patients se sont présentés avec des signes histologiques évocateurs (0,67%) alors que 1,04% des cas possédaient des antécédents de MC dans leur famille, et 18,12% de la population a été admise pour un contrôle de leur maladie.

## 1.2. Manifestation cliniques

### 1.2.1. Symptômes digestifs

**Tableau 08:** Les symptômes digestifs chez la population étudiée.

Signes	Diarrhée	Constipation	Trouble du transit	Ballonnement	Douleurs abdominales	Vomissement
Pourcentage	72%	8%	3%	4%	11%	2%



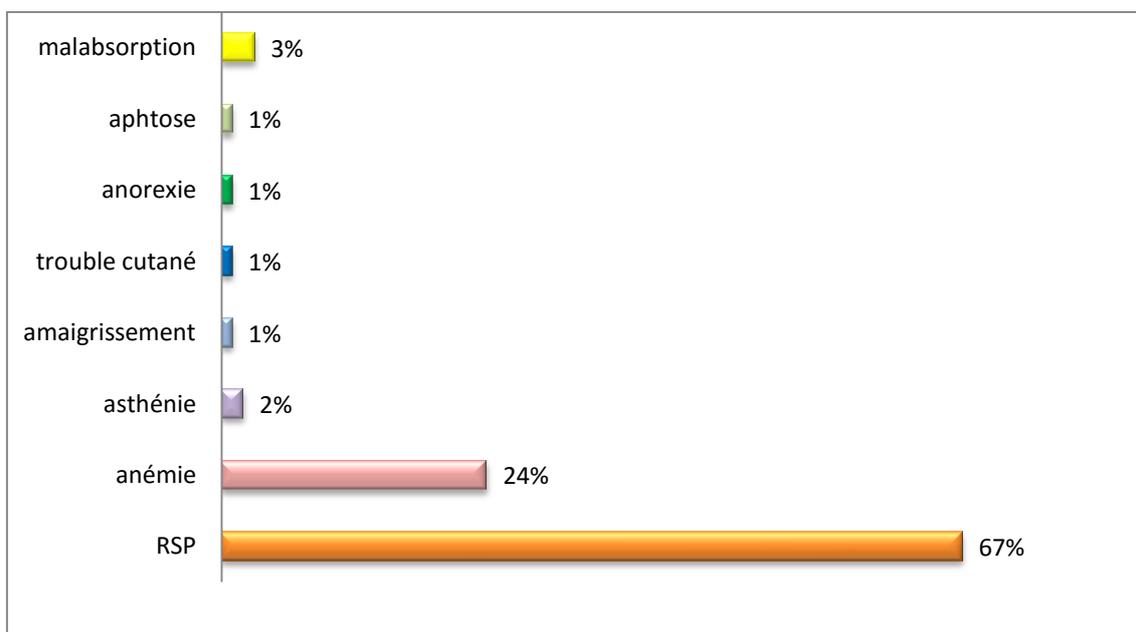
**Figure 33 :** Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

On note que 482 des cas (14.18% de la population générale) présentent des manifestations digestives, parmi eux 72% avec diarrhée, 11% avec des douleurs abdominales, 8% avec constipation, 4% avec ballonnement et 3% avec trouble de transit et 2% avec vomissement.

### 1.2.2 Symptomatologie extra-digestive

**Tableau 09:** Les symptômes extra-digestifs chez la population générale.

Signes	RSP	Anémie	Asthénie	Amaigrissement	Trouble cutané	Anorexie	Aphose	Malabsorption
Pourcentage	67%	24%	2%	1%	1%	1%	1%	3%



**Figure 34 :** Fréquence des signes extra-digestifs dans la population générale.

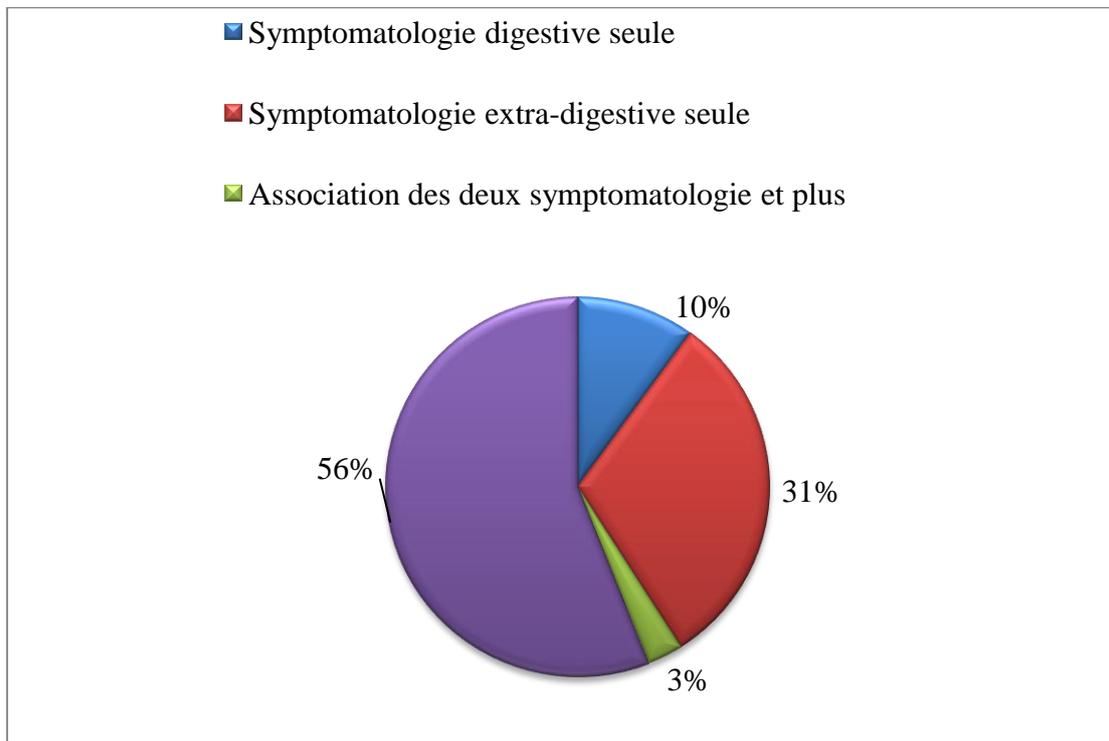
Parmi les 1212 (35,65 % de la population générale) cas qui présentent des signes extra-digestifs, le RSP est le signe le plus fréquent avec un pourcentage de 67%, suivi par l'anémie 24%. Les autres signes donnent des pourcentages plus faibles entre 1% et 3%.

### 1.2.3 Association des symptômes digestifs et extra-digestifs

Environ de 56% des patients ne présentent aucune symptomatologie spécifique à la MC, et environ de 44% de notre population présentent des symptômes digestifs, et extra-digestif ou bien l'association des deux.

**Tableau 10:** Répartition des patients en fonction de symptomatologie présentée.

Symptomatologie présentée	Effectif
Symptomatologie digestive seule	10%
Symptomatologie extra-digestive seule	31%
Association des deux symptomatologies et plus	3%
Ne présente aucune symptomatologie spécifique	56%



**Figure 35 :** Répartition des patients en fonction de symptomatologie présentée.

### 1.3. Donnée immuno-clinique

Parmi les 3400 cas recensé :

29,47% (1002 cas) possède un bilan immunologique positif avec absence des signes clinique.

21,71% (738 cas) présente un examen clinique positif et un bilan immunologique positif.

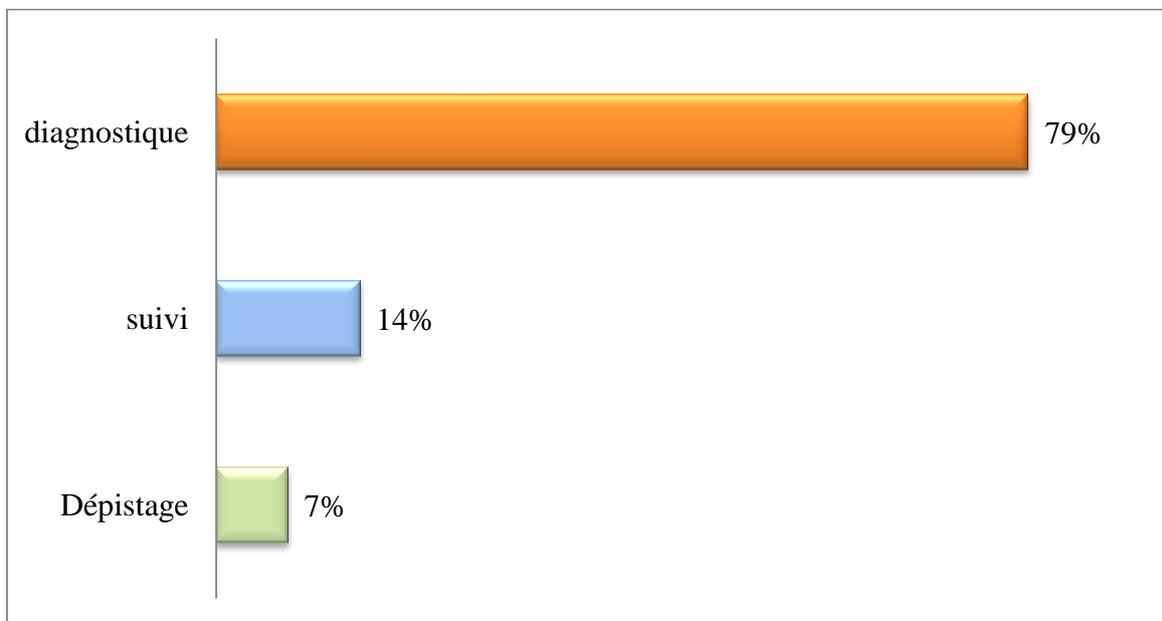
25,94% (882 cas) avait les deux critères négatifs.

22,88 (778 cas) reste présent des signes cliniques positifs avec bilan immunologique négatif.

**Tableau 11:** Répartition de la population générale selon les données immuno-clinique.

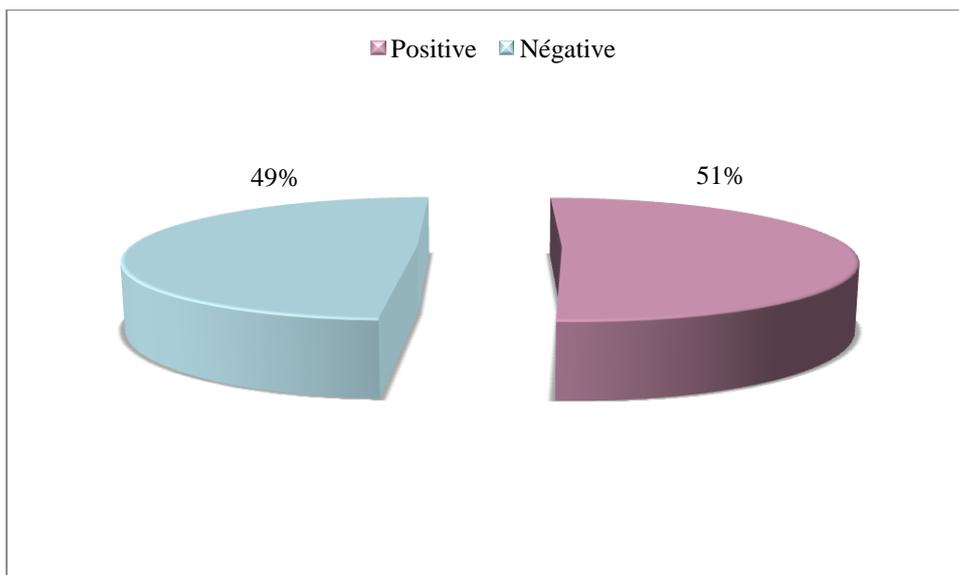
Clinique \ Immuno	Positive	Négative
	Positive	21,71%
Négative	29,47%	25,94%

#### 1.4. Données sérologique



**Figure 36 :** Répartition de la population en fonction du but de la sérologie.

La majorité des patients 79% été admis à des fin de diagnostic, 14% s'est présenté pour un suivi de leur MC, alors que 7% ont été réceptionnés pour dépistage.



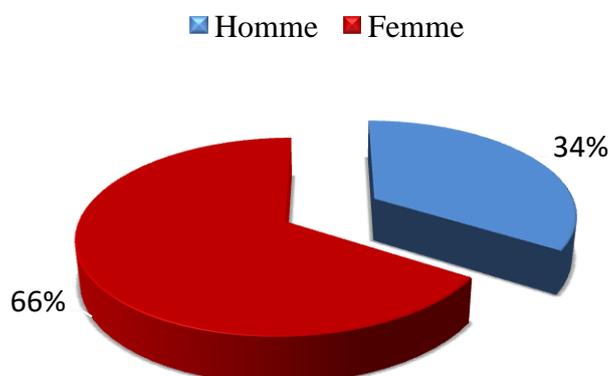
**Figure 37:** Fréquence de MC dans la population générale.

Parmi les 3400 patients, 1741 cas se sont révélés séropositifs soit 51% de la population. Ces fréquences sont obtenues à base des paramètres suivants : TGT/DPG ; TGT IgA/IgG ; Endomysium ; Gliadine IgA/IgG (il a été un paramètre de diagnostique pour la MC, mais il n'est plus utilisé).

## 2. Population séropositive

### 2.1. Données épidémiologiques

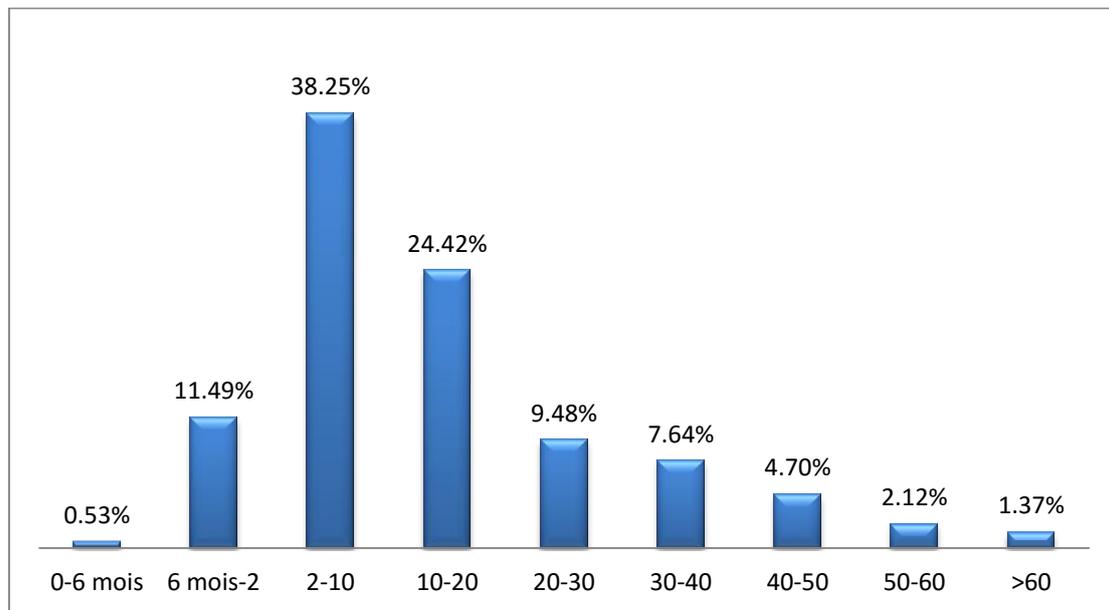
#### 2.1.1 Répartition selon le sexe



**Figure 38 :** Répartition de la population séropositive selon le sexe.

Dans notre échantillon (1741 cas) nous avons noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 66% (1150 cas) alors que le sexe masculin représentait par 34% (591 cas). Le sexe ratio Homme/Femme est de 0.51.

### 2.1.2 Répartition selon l'âge



**Figure 39 :** Répartition de la population séropositive selon l'âge.

L'âge moyen de nos patients est de 15,31 ans, avec des valeurs allant de 3 mois à 93 ans.

L'écart type de l'âge est de 14,65 ans.

Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 2 ans et 10 ans.

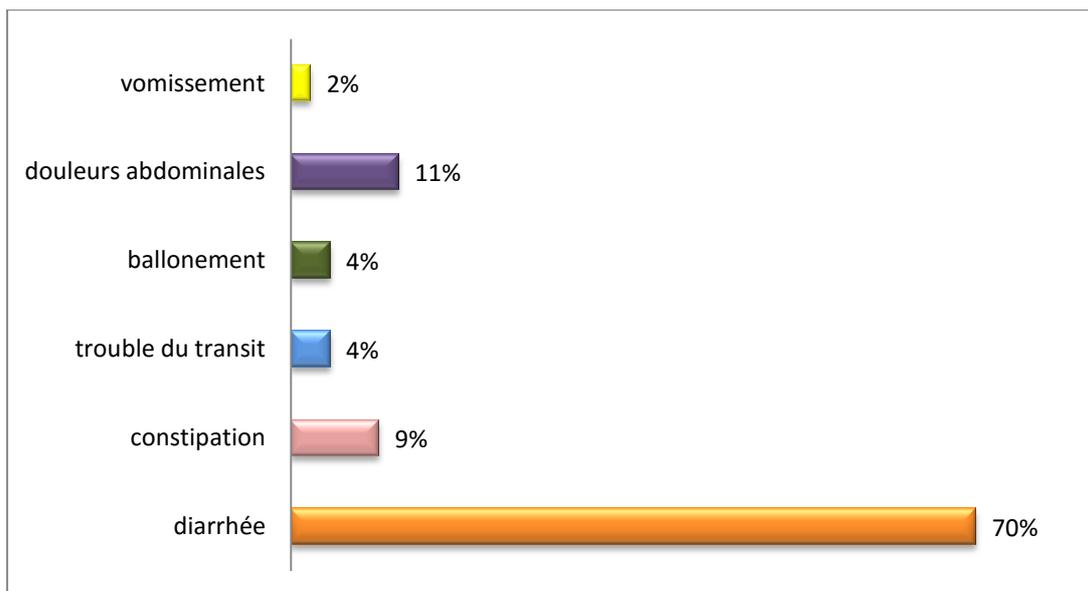
La fréquence la plus basse est constatée dans la tranche d'âge inférieure à 6 mois.

## 2.2. Manifestation clinique

### 2.2.1. Symptômes digestifs

**Tableau 12 :** Les symptômes digestifs chez la population séropositive.

signes	diarrhée	constipation	trouble du transit	ballonnement	douleurs abdominales	vomissement
pourcentage	70%	9%	4%	4%	11%	2%



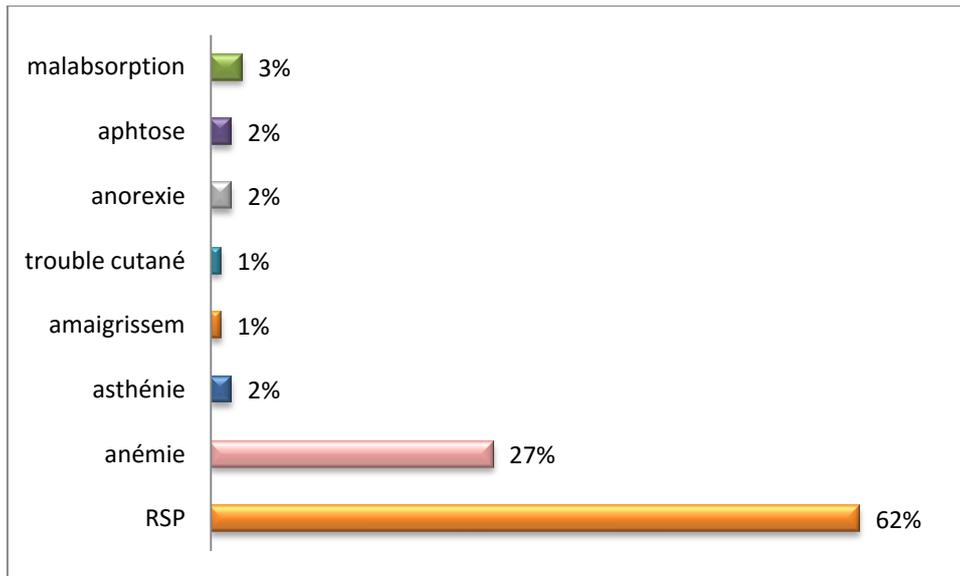
**Figure 40** : Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

On note que 271 des cas (soit 15,56% de la population séropositive) présentent des manifestations digestifs, parmi eux 70% avec diarrhée, 11% avec des douleurs abdominales, 9% avec constipation, 4% avec ballonnement e, 4% avec trouble de transit et 2% vomissement.

### 2.2.2 Symptomatologie extra-digestive

**Tableau 13** : Les symptômes extra-digestifs chez la population séropositif.

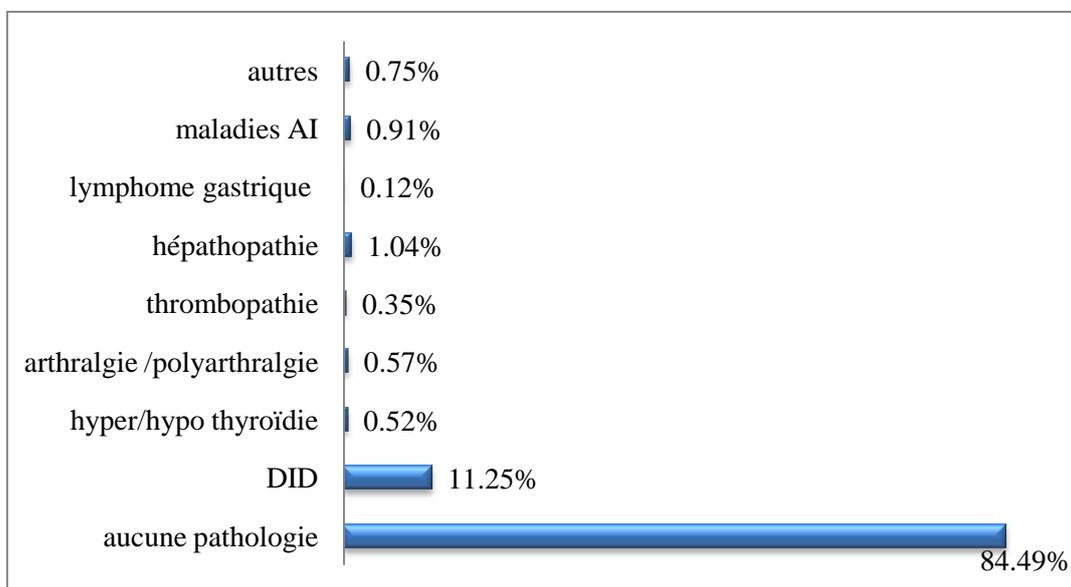
Signes	RSP	anémie	asthénie	Amaigrissement	trouble cutané	anorexie	aphtose	malabsorption
Pourcentage	62%	27%	2%	1%	1%	2%	2%	3%



**Figure 41** : Fréquence des signes extra-digestifs dans la population séropositive.

Parmi les 585 cas (soit 33,60 % de la population séropositive) qui présentent des signes extra-digestifs, le RSP est le signe le plus fréquent avec un pourcentage de 62%, suivi par l'anémie à 27%. Les autres signes ont des pourcentages plus faibles, entre 1%, 2% et 3%.

### 2.2.2 Les maladies associées



**Figure 42** : Répartition des pathologies associées à la maladie cœliaque.

La majorité des patientes ont aucunes pathologies avec pourcentage de 84 ,49%, et 11,25% des malades présentent un diabète type 1, les autres pathologies sont moins fréquentes avec fréquence entre 0 et 1%.

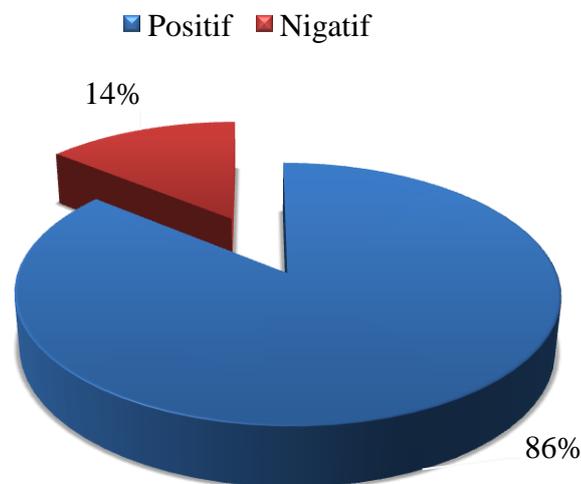
### 2.3 Données immunologique

**Tableau 14 :** La fréquence des auto-anticorps recherchés.

	TGT/DPG	TGT	TGT IgA	TGT IgG	Endo	Glia IgA	Glia IgG
Fréquence	35,20%	10,39%	81,79%	58,47%	34,40%	44,97%	43,07%
Positif	86%	58%	63%	48%	42%	58%	52%
Négatif	14%	42%	37%	52%	58%	42%	48%

L'auto-anticorps le plus recherché est l'anti TGT de type IgA avec une fréquence de 81.79%.

#### 2.3.1 Répartition des patients selon les Acs anti TGT/DPG

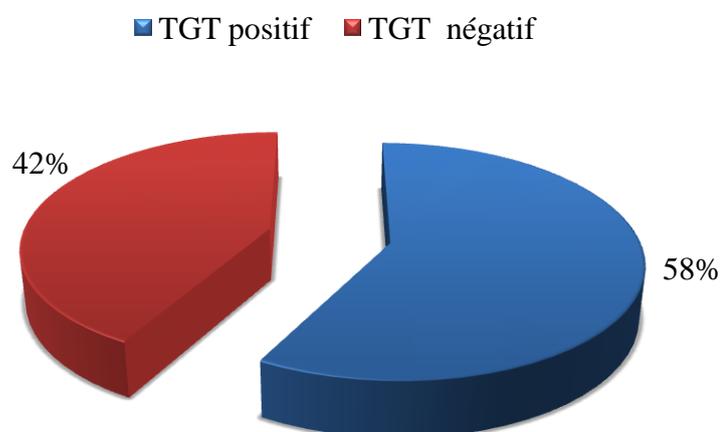


**Figure 43 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti TGT/DPG.

La recherche des Acs anti TGT/DPG est recommandée dans 35,72% des cas.

86% des patients présents une sérologie positive, et 14% de patients présent une sérologie négative.

### 2.3.2 Répartition des patients selon Acs anti-TGT

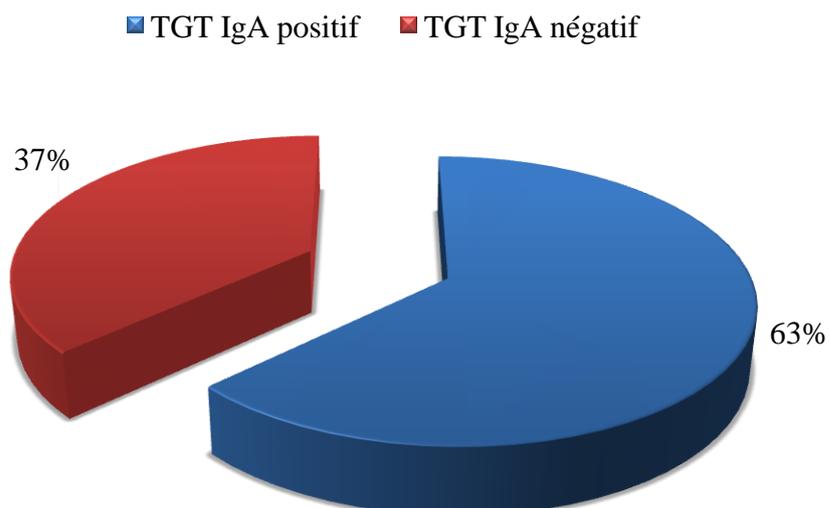


**Figure 44 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti TGT.

La recherche des Acs anti TGT est recommandée dans 10,40% des cas.

58% des patients présentent une sérologie positive, et 42% de patients présentent une sérologie négative.

### 2.3.3 Répartition des patients selon les Acs anti-TGT IgA

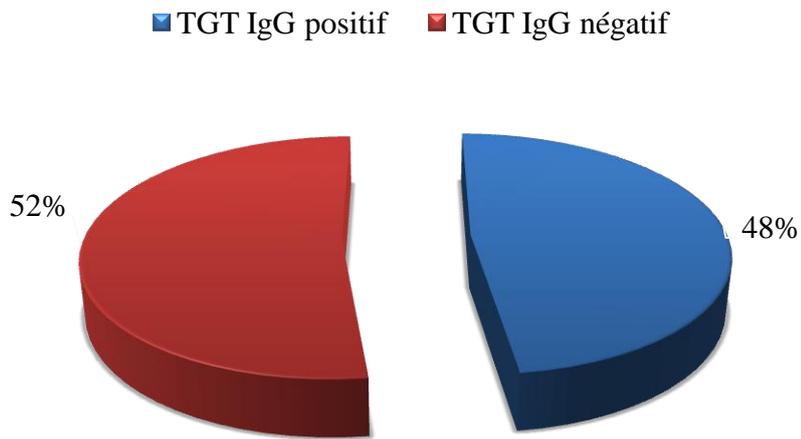


**Figure 45 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti TGT IgA.

La recherche des Acs anti TGT IgA est recommandée dans 82.14% des cas.

63% des patients présents une sérologie positive, et 37% entre eux présentent une sérologie négative.

### 2.3.4 Répartition des patients selon les Acs anti-TGT IgG

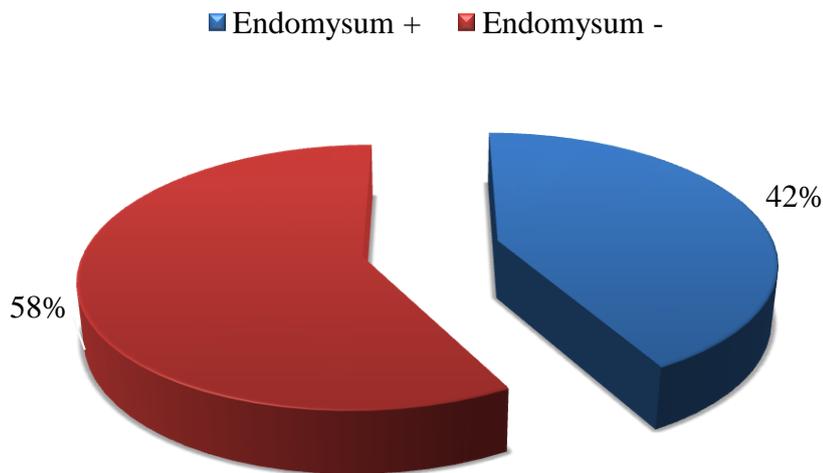


**Figure 46 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti TGT IgG

La recherche des Acs anti TGT IgG est recommandée dans 58.47% des cas.

48% des patients présents une sérologie positive, et 52% entre eux présentent une sérologie négative.

### 2.3.5. Répartition des patients selon les Acs anti-Endomysium (EN)

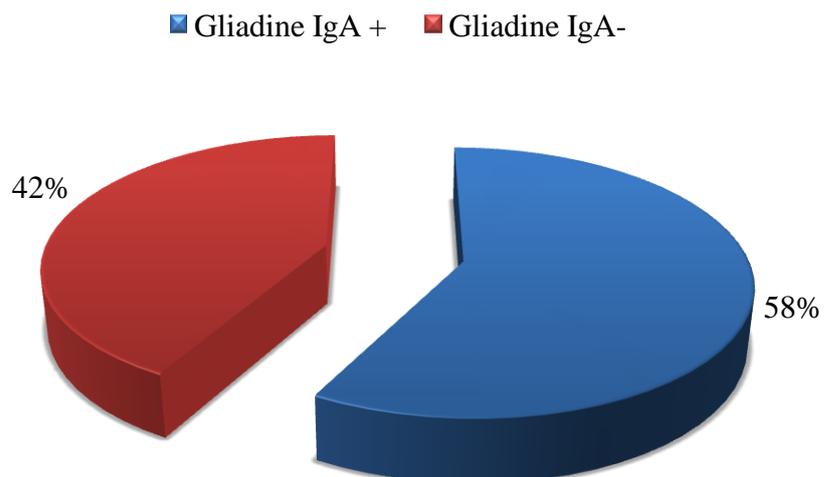


**Figure 47 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti Endomysium.

La recherche des Acs anti Endomysium est recommandée dans 34,40% des cas.

58% des patients présents une sérologie négative, et 42% entre eux présentent une sérologie positive.

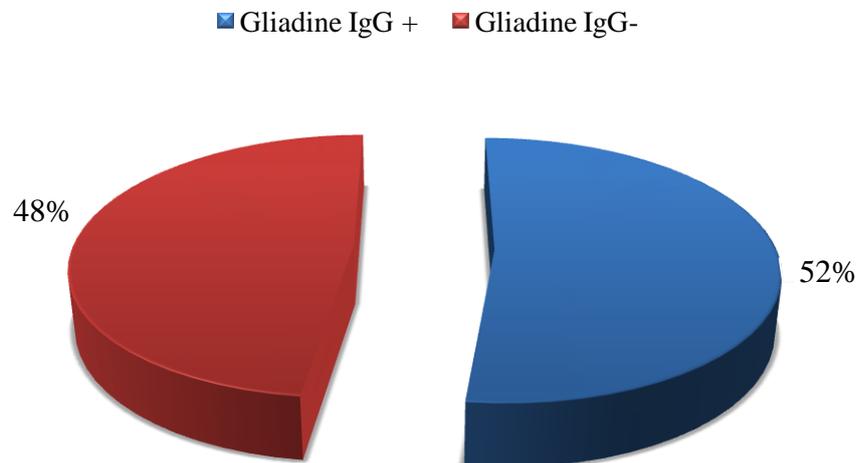
### 2.3.6. Répartition des patients selon les Acs anti-Gliadine IgA



**Figure 48 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti Gliadine IgA.

La recherche des Acs anti Gliadine de type IgA est recommandée dans 44,49% des cas. 58% des patients présents une sérologie positive, et 42% entre eux présentent une sérologie négative.

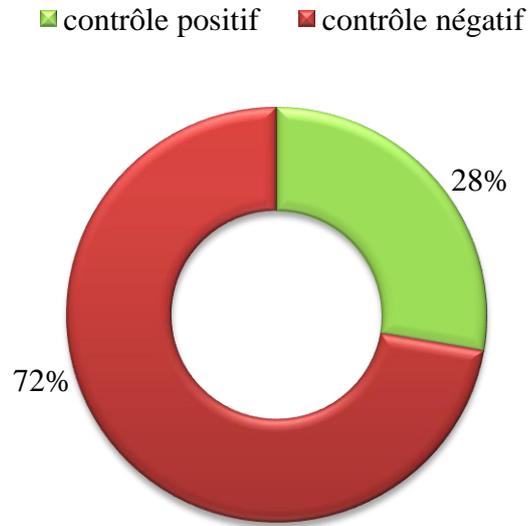
### 2.3.7. Répartition des patients selon la Gliadine IgG



**Figure 49 :** Répartition des patients selon les résultats de la recherche des Acs anti Gliadine IgG.

La recherche des Acs anti Gliadine de type IgG est recommandée dans 43,08% des cas. 52% des patients présents une sérologie positive, et 48% entre eux présentent une sérologie négative.

## 2.4. Répartition de la population selon le suivi d'un contrôle pour MC



**Figure 50 :** Répartition de la population selon le suivi d'un control pour MC.

La majorité des patients ne suivis pas un contrôle pour leurs maladie avec fréquence de 72% (1258 patients), et 28% suivi un contrôle pour la MC (483 patients).

### 3. La population suivie

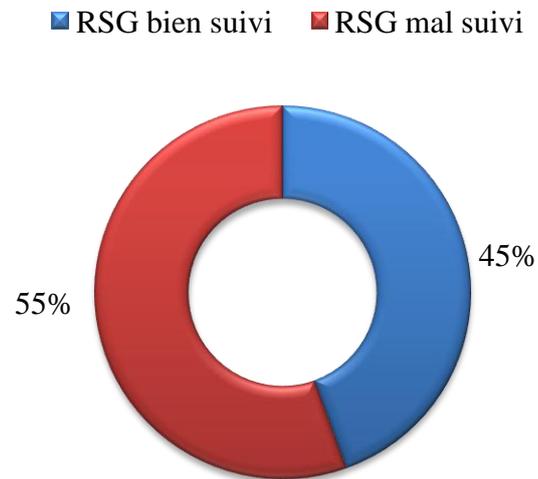
483 patients suivi un régime sans gluten.

**Tableau 15:** Analyse statistique de premier et le deuxième bilan chez les patients sous RSG.

	Le premier bilan	Le deuxième bilan
Positif +	100%	38.5%
Négatif -	0%	61.5%

La sérologie pour 61,5% (297 cas) de nos patients suivis est devenue négative, alors que 38.5% (186 cas) restée positive dans le deuxième bilan après avoir suivi un RSG.

La probabilité  $p < 0.0001$  ( $< 0.05$ ) donc il y'a une différence significative ente les deux bilans. Ces résultats mettre en évidence l'importance de RSG en tant que traitement de la MC.



**Figure 51** : Répartition de la population selon le respect de RSG.

### III.6 Discussion

#### ➤ Données sociodémographiques :

##### 1. L'âge

L'âge moyen de notre population est de  $15,31 \pm 14,65$  ans avec des extrêmes de 3 mois à 93 ans, Il est comparable à la moyenne d'âge dans la série de Sakly et al (13,6ans) (129). Dans d'autres séries la moyenne d'âge est variable (Tableau 16). D'après une étude faite à Marseille, 2 pics de fréquence sont observés : le premier pic à l'enfance entre 2-15 ans et le deuxième à l'âge adulte entre 30-45 (130). Ces données ne sont pas corrélées avec notre étude. Nous avons observé l'existence de 1 seul pic de fréquence à l'enfance varie entre 2-10 ans ce qui peut être expliqué par l'existence d'un service pédiatrique à proximité de notre unité d'immunologie.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle des enfants suivie par celle des adultes, ce qui est en accord avec les résultats de (28 ; 131).

D'après (28), la MC peut se manifester à tous les âges et elle n'est pas plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée.

**Tableau 16 :** Moyenne d'âge dans les séries de la littérature.

	Ankelo (132) 2007	Sakly (133) 2012	Rashid (134) 2005	Notre étude
Moyenne d'âge	51 ans	13,6 ans	9,1 ans	15,31
Extrêmes	6-79 ans	11 mois-54 ans	2-15 ans	3 mois à 93 ans
Enfants	5	67	168	1180
Adultes	82	36		561

##### 2. Le sexe

Dans notre population séropositive, les patients de sexe féminin (66% ;1150) sont dominant que ceux du sexe masculin (34% ;591) avec sex-ratio H/F est de 0,51 ce qui en accord avec les autres séries de la littérature (**Tableau 17**).

**Tableau 17 :** Sex-ratio H/F selon les différentes séries.

Série	Pourcentage de sexe féminin %	Sex-ratio H/F
Gönül (135) 2009	62,1	0,61
Remy (136) 2005	66,5	0,51
Rashtak (129) 2008	70	0,42
Notre série	66	0,51

Le sex-ratio (F/H) est de 1,94 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) (**Tableau 18**).

**Tableau 18 :** Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie.

L'étude	Pourcentage de sexe féminin %	Sex-ratio F/H
Mila 2003	56,39	1,29
Guelma 2003	53,04	1,12
Khenchela 2003	59,52	1,47
Notre série	66	1,94

Les fréquences élevés de sexe féminin par rapport à celui de sexe masculin semble rejoindre les conclusions d'IVARSSON *et al.*, (1999, 2003), ELSURER *et al.*, (2005) et TKOUB (2008). 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.

#### ➤ **Données cliniques**

les formes symptomatiques de la MC sont associées à des signes digestives et/ou extra-digestives . Dans notre série : la diarrhée est présente dans 70% des cas ; le ballonnement est rapporté chez 4 % des cas ; la constipation sont présents dans 9% des cas et les douleurs abdominales sont présentées dans 11 % des cas (**Tableu 19**)

**Tableau 19** : Fréquence des manifestations cliniques de la MC selon les séries de la littérature

	<b>Gönül [(135) 2009</b>	<b>Kallel (137) 2009</b>	<b>Medhat (138) 2011</b>	<b>Notre étude</b>
<b>Diarrhée chronique</b>	61%	87%	100%	70%
<b>Ballonnement</b>	50%	80%	37.5%	4%
<b>Constipation</b>	22	14%	12.5%	9%
<b>Douleur abdominale</b>	32	14%	18.5%	11%

Dans une étude Tunisienne publiée par Kallel. R en 2009, les signes cliniques sont représentés essentiellement par le RSP (50%), la diarrhée chronique (48%), les douleurs abdominales (5%) et vomissement (2,6%) (139). Ces résultats sont similaire à notre étude : la diarrhée est représentée 70% (190 cas), le RSP est rapporté par 62% (363 cas) et 9% (24 cas) de nos patients souffraient de douleurs abdominales.

Des études porté dans la région de Tébessa a démontré que 64% des patients cœliaque sont anémiques (140), tandis que dans notre étude l'anémie est observée chez 27% (158 cas) des cas. Ceci selon des études ont montré que 78% des adultes ont été guéri de l'anémie en étant traités seulement avec un régime sans gluten (141).

➤ **Pathologies associées :**

Dans notre série, la plupart des patients (84.49%) semblent n'avoir aucune maladie associée à la MC. Des nombreuses pathologies peuvent être associés à la MC dont : le DID chez 11,25% (125 cas), ce qui est rapporté par une étude faite au Maroc (142) et à Tunisie (143).

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

La série de Kallel (137): 9 %.

La série de Rémy (136) : 15 %.

La série de Gönül (135) : 17 %.

➤ **Données sérologique :**

Nos résultats ont montré que le taux des anticorps sériques anti-TGT de type IgA ont retrouvé positive chez 63% (1097 cas), les Acs anti-TTG de type IgG ont retrouvé positive chez 48% (836 cas).

La recherche des anticorps anti TGT-DPG dont 86% (1497 cas) s'est révélée positive, le dosage des Acs anti Gliadine de type IgA a été positive pour 58% (1010 cas) et de type IgG est 52% (905 cas). Les Acs anti Endomysium ont retrouvé positifs chez 42% (131 cas).

Les Acs anti Endomysium et anti TGT d'isotype IgA sont plus sensibles et plus spécifique pour le diagnostic de la maladie et le suivi des patients (144 ; 145). Les taux d'AC ATG sériques sont corrélés avec des lésions de la muqueuse intestinale chez les enfants atteintes de la MC (146).

Dans notre étude 28% (483 cas) des patients suivis un contrôle pour leur maladie, tandis que 72 % (1258 cas) ne suivis pas un contrôle pour leur maladie.

Dans une étude menée à Msila chez 100 patients atteints de la MC, 97% des patients suivis un RSG et seulement 3 % ont un régime mal suivie (147). Contrairement à notre étude 45% des malades contrôlés suivent strictement le RSG, cependant 55% des patients sont mal suivi le RSG, Ceci est le résultat selon (148 ; 149).de la non disponibilité, du coût élevé et d'une moindre palatabilité des produits responsables d'une mauvaise assiduité vis-à- aboutissant à de multiples complications, la plus redoutable étant le risque de dégénérescence maligne. Cette assiduité médiocre peut être due aussi à une mauvaise prise en charge par les parents.

## Conclusion

La maladie cœliaque est devenue un problème de santé publique, une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux est impliquée dans le développement de cette maladie. Elle est à l'origine d'une atrophie villositaire, sur le plan clinique est souvent asymptomatique d'où la difficulté de diagnostic. Quand la sérologie suggère une possibilité de la MC le diagnostic est confirmé par la biopsie.

Leurs différentes manifestations sont bien définies, et le seul traitement à l'heure actuelle est de suivre le régime sans gluten pour éviter tout type de complication de la maladie.

L'étude que nous avons réalisée est une étude rétrospective, elle nous a permis de déterminer les principales caractéristiques sérologiques et cliniques des patients atteints de la MC sous le RSG.

Dans notre série d'étude, la sérologie est positive chez 51% des patients avec une prédilection chez les enfants ainsi qu'une prédominance féminine. Les données présentées dans ce travail nous montrent que la MC peut être diagnostiquée à tout âge.

Les symptômes les plus fréquents sont principalement : diarrhée, douleurs abdominales, anémie et RSP. La MC peut être associée à des maladies AI principalement le DID.

Notre étude a néanmoins atteint ses objectifs principaux, à savoir déterminer l'expression sérologique et clinique de la MC.

Pour cela l'éducation et la motivation sont essentielles pour le succès du traitement, nous insistons sur l'importance d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes immunologiques et d'une meilleure information et encouragement des malades et leurs familles sur les régimes adaptés et de faire attention sur les ingrédients des aliments consommés (sans gluten) pour éviter les complications de la maladie.

## Les annexes

**Annexe 1 :** Quelques médicaments sans gluten disponible en Algérie avec leurs spécialités.



**Annexe A :** Pneumologie.



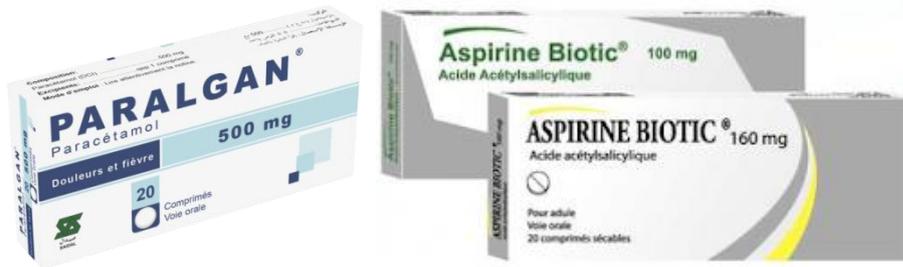
**Annexe B :** Diabétologie.



**Annexe C :** Dermatologie.



Annexe D : Hématologie.



Annexe E : Antalgique.



Annexe F : Allergologie.



Annexe G : Anti inflammatoire.

**Annexe 2 :** Spécialités pharmaceutiques avec la mention "amidon de blé (gluten)" dans la composition (source : Vidal).

**Liste des médicaments contenant la substance : amidon de blé (gluten)**

- ABUFENE 400 mg comprimé
- ACEBUTOLOL ZENTIVA 400 mg comprimé pelliculé
- ADENYL 60 mg comprimé
- ADIAZINE 500 mg comprimé
- ALFATIL 250 mg/5 ml poudre pour suspension buvable
- ALLOPURINOL ARROW 100 mg comprimé
- ALLOPURINOL ARROW 200 mg comprimé
- ALLOPURINOL ARROW 300 mg comprimé
- ALLOPURINOL EG 100 mg comprimé
- ALLOPURINOL EG 200 mg comprimé
- ALLOPURINOL EG 300 mg comprimé
- ALLOPURINOL SANDOZ 100 mg comprimé
- ALLOPURINOL SANDOZ 200 mg comprimé
- ALLOPURINOL SANDOZ 300 mg comprimé
- APAROXAL 100 mg comprimé sécable
- ARTANE 2 mg comprimé
- ARTANE 5 mg comprimé
- ASPIRINE RICHARD 500 mg comprimé
- BECILAN 250 mg comprimé sécable
- BELUSTINE 40 mg gélule
- BENEMIDE 500 mg comprimé sécable
- BEVITINE 250 mg comprimé enrobé
- BI PROFENID LP 100 mg comprimé sécables
- CANTABILINE 400 mg comprimé
- CERIS 20 mg comprimé enrobé
- COLIMYCINE 1,5 M UI comprimé
- CYNOMEL 25 µg comprimé sécable
- DANTRIUM 100 mg gélule
- DANTRIUM 25 mg gélule
- DESINTEX comprimé enrobé
- DEXAMBUTOL 500 mg comprimé pelliculé
- DIAMOX 250 mg comprimé sécable
- DICYNONE 500 mg comprimé

- DI-HYDAN 100 mg comprimé sécable
- DISULONE comprimé sécable
- DOLIPRANE 500 mg comprimé
- DOLIRHUME PARACETAMOL ET PSEUDOEPHEDRINE 500 mg/30 mg comprimé
- DOLIRHUMEPRO PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE ET DOXYLAMINE comprimé
- ENTECET comprimé enrobé
- ENZYMICINE cône pour usage dentaire
- ESIDREX 25 mg comprimé sécable
- EXACYL 500 mg comprimé pelliculé
- FLAGYL 250 mg comprimé pelliculé
- FLAGYL 500 mg comprimé pelliculé
- FURADANTINE 50 mg gélule
- FURADOINE 50 mg comprimé
- GARDENAL 10 mg comprimé
- GARDENAL 100 mg comprimé
- GARDENAL 50 mg comprimé
- HEPT A MYL 187,8 mg comprimé
- HEXASTAT 100 mg gélule
- IMOVANE 3,75 mg comprimé pelliculé
- IMOVANE 7,5 mg comprimé pelliculé sécable
- ISOPRINOSINE 500 mg comprimé sécable
- LARGACTIL 100 mg comprimé pelliculé sécable
- LARGACTIL 25 mg comprimé pelliculé sécable
- LEGALON 70 mg comprimé enrobé
- LIORESAL 10 mg comprimé sécable
- MALOCIDE 50 mg comprimé
- MEGAMAG 45 mg gélule
- MEPROBAMATE RICHARD 400 mg comprimé
- METHOTREXATE BELLON 2,5 mg comprimé
- MODUCREN comprimé
- MUCITUX 50 mg comprimé pelliculé
- NEO-CODION comprimé enrobé
- NEOCONES cône pour usage dentaire
- NEULEPTIL 25mg comprimé pelliculé sécable
- NIVAQUINE 100 mg comprimé sécable
- NORDAZ 15 mg comprimé quadrisécable
- NORDAZ 7,5 mg comprimé sécable

- NOTEZINE 100 mg comprimé sécable
- NOZINAN 100mg comprimé pelliculé sécable
- NOZINAN 25mg comprimé pelliculé sécable
- PARACETAMOL SANDOZ 1g comprimé sécable
- PARACETAMOL SANDOZ 500mg comprimé
- PARACETAMOL ZYDUS 500mg comprimé
- PEFLACINE 400 mg comprimé pelliculé sécable
- PEFLACINE MONODOSE 400 mg comprimé enrobé
- PHENERGAN 25mg comprimé enrobé
- PIPORTIL 10mg comprimé pelliculé sécable
- PIPRAM FORT 400 mg comprimé enrobé
- PRAZINIL 50 mg comprimé pelliculé
- PREVISCAN 20 mg comprimé quadrisécable
- PROFEMIGR 150 mg comprimé sécable
- PYOREX pâte dentifrice/gingivale
- PYOSTACINE 250mg comprimé pelliculé
- PYOSTACINE 500 mg comprimé pelliculé sécable
- QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 224,75mg comprimé
- QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN 449,50mg comprimé
- QUININE SULFATE LAFRAN 217,2 mg comprimé
- QUININE SULFATE LAFRAN 434,4 mg comprimé
- RHUMAGRIP comprimé
- RITALINE 10 mg comprimé sécable
- RUBOZINC 15 mg gélule
- SECTRAL 200 mg comprimé pelliculé
- SECTRAL 400 mg comprimé pelliculé
- SPASFON comprimé enrobé
- SPOTOF 500 mg comprimé pelliculé
- SULFARLEM 12,5 mg comprimé enrobé
- SULFARLEM S 25 mg comprimé enrobé
- SURMONTIL 100 mg comprimé pelliculé sécable
- SURMONTIL 25 mg comprimé
- TANGANIL 500 mg comprimé
- TARDYFERON B9 comprimé pelliculé
- TERALITHE 250 mg comprimé sécable
- TERCIAN 100mg comprimé pelliculé sécable
- TERCIAN 25mg comprimé pelliculé sécable
- TERGYNAN comprimé vaginal (pas de problème pour la maladie coeliaque)

- THERALENE 5mg comprimé pelliculé sécable
- TONILAX comprimé enrobé
- TOPREC 25 mg comprimé
- TRIHEXY RICHARD 2mg comprimé
- TRIHEXY RICHARD 5mg comprimé
- TRIMEBUTINE MYLAN 100 mg comprimé
- TRIMEBUTINE QUALIMED 100 mg comprimé
- TRINITRINE SIMPLE LALEUF 0,15 mg pilule enrobée
- VIBTIL 250 mg comprimé enrobé
- VISCERALGINE 50 mg comprimé pelliculé
- VITAMINE B6 RICHARD 250 mg comprimé quadrisécable
- VOGALENE 15 mg gélule
- ZOPICLONE ZENTIVA 7,5mg comprimé pelliculé sécable

Annexe 3 : quelques produits sans gluten disponible dans le marché algérien.



**Annexe 4 : Des Produits de la marque CEBON El Mordjane avec le Bulletin d'analyse «sans gluten ».**



**LABORATOIRE DE CONTROLE QUALITE**

Laboratoire autorisé par décision du ministre du commerce N° 346 du 12/03/2000 actualisé après changement d'adresse N°164 du 23/06/2010.  
 Cité 160 logts.LSP Benyamina Local N° 13 Kolea W. Tipaza. 42400  
 Tél / Fax: (024)36.02.45      Tél , portable : 0771.16.38.76  
 Email : labolcq@hotmail.fr

RC : 2617422 A99 - M.F : 296542350014826 - A.P.F : 42350094131

LCQ



Laboratoire de Contrôle Qualité

**GLUTEN**

Le **gluten** est un ensemble de **protéines** que l'on retrouve dans les grains de nombreuses **céréales** (blé, seigle, orge, etc.) farines, semoules et pâtes,

De ce fait, les produit de la SARL CEBON ( ASSILA / SUCRE GLACE / AMIDON / GRAISSE VÉGÉTALE / POUDRE CHANTILLY / POUDRE DE CACAO / LEVURE / VANILLE ) sont exempte de gluten, nous nous utilisons aucun produit à base de céréale dans les préparation de nos produits donc les produits CEBON sont sans gluten « gluten free ».



**Annexe 05 : Fiche de renseignement de la maladie cœliaque.**

UNITE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSIBA BENBOUALI  
 (CHU BLIDA) UNITE D'IMMUNOLOGIE  
 025323967/71 POSTE 220  
 immunoblida@gmail.com  
 P<sup>r</sup> MAGHLAOUI  
 P<sup>r</sup>BOUDJELLA

**FICHE DE RENSEIGNEMENT POUR LA  
 MALADIE COELIAQUE**

**Numéro d'identification :**

Nom et prénom :  
 Sexe :  
 Age :  
 N° de téléphone :  
 Service :  
 Date :  
 Nom du médecin traitant :

**ELEMENTS MOTIVANT LA DEMANDE**

**1- Manifestations digestives :**

- Diarrhée chronique  Alternance diarrhée/constipation
- Vomissements
- Douleurs abdominales  Ballonnement
- Anorexie

**2- Manifestations extra-digestives :**

- Anémie  (normocytaire/ macrocytaire/ microcytaire/ normochrome/ hypochrome)
- Retard de croissance  Retard pubertaire
- Douleurs ostéoarticulaires  Crampes musculaires  Asthénie
- Eruption cutanée
- Infertilité : oui  non
- Avortement : oui  non
- Si oui nombre d'avortement : .....

**3- Autres manifestations :** .....

**4- Date de début de la symptomatologie** .....

**5- Maladies associées :**

- Maladies auto-immunes :  
 Thyroïdites  Diabète type 1  Hépatopathies  LES  PR   
 Maladie de Biermer
- Autres.....

• Autre maladies:.....

**6- Biopsie :** oui  non

**7- Typage HLA :** oui  non

.....

8- Cas similaires dans la famille .....

9- Diagnostic suspecté : .....

9- Examens demandés :

Dosage des IgA total

Anti transglutaminase tissulaire

Anti endomysium

Anti DGP

9- Autres examens : .....

10- Régime sans gluten : oui  non

.....

- Poids : .....
- Taille : .....

## Références bibliographiques

1. Pannicule : définition de PANNICULE, subst. masc. | La langue française [Internet]. 2019 [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition-pannicule/>
2. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2016;51(5):248-58.
3. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008 Sep; 7(8):644-50
4. Weber, A. L. (2012). La maladie coeliaque: physiopathologie et traitement." Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
5. Malamut G, Cellier C., (2010). Maladie coeliaque. *La Revue de médecine interne* 2010 ; 31 :428-33.
6. Mouterde.O, Ben Hariz.M & Dumant.C. (2008).Le nouveau visage de la maladie coeliaque .*Archives de Pédiatrie*, 15 : 501-503.
7. THOMPSON T. (2008). *The gluten-free nutrition guide*. McGraw-Hill Edition, USA, 245 p.
8. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009;33(8-9):635-47.
9. e253.jpg (640×480) [Internet]. [Cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.gastrolab.fi/iamp4/196/e253.jpg>.
10. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
11. Rewers, M 2005. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 128: S47-S51.
12. JADOUL G. (2003). La cœliaque de l'adulte: une maladie trop souvent méconnue. *La Revue de la Médecine Générale*, N° 200, février, 60-64.
13. MARY M. et NIEWINSKY M. S. (2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc*, 108 : 661-672

14. FASANO A. et CATASSI C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120 : 636-651.
15. STERN M., CICLITIRA P.J., VAN ECKERT R., FEIFHERY C., JANSSEN W., MENDEZ E. et al. (2001). Analysis and clinical aspects of gluten in coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13 : 741-747.
16. MARTUCCI S., BIAGI P., DI SABATINO A. et CORAZZA G.R. (2002). Coeliac disease. *Dig Liver Dis*, 34 (Suppl 2) : 150-153.
17. HILL I.D., FASANO A., SCHWARTZ R., DE BRA C., GLOCK M. et HOMUATH K. (2000). The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr*, 136 : 86-90.
18. FASANO A., BERTI I., GERARDUZZI T., NOT T., COLLETTI R.B., DRAGOS S., et al. (2003). Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicentre study. *Arch Intern Med*, 163 : 286-292
19. GANDOLFI L., PRATESI R., CORDOBA C.M., TAUIL P.L., GASPARIN M. et CATASSI C. (2000). Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol*, 95 : 689-92
20. DE FREITAS I.N., SIPAHI A.M. et DAMIAO A.O. (2002). Celiac disease in Brazilian adults. *J Clin Gastroenterol*, 34 : 430-434
21. USSHER R., YEONG M.L. et STACE N. (1994). Coeliac disease: incidence and prevalence in Wellington 1985-1992. *N Z Med J*, 107 : 195-197
22. HOVEL C.J., COLLETT J.A., VAUTIER G., CHENG A.J., SUTANO E. et MALLON D.F. (2001). High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Austr*, 175 : 247-250.
23. CATALDO F., PITARRESI N., ACCOMANDO S. et GRECO L. (2004). Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study. *Dig Liver Dis*, 36 : 722-729
24. Gomez, Juan C, Selvaggio G, Viola M, Pizarro B, Motta G, Barrio S, Castelletto R, Echeverria R, Sugai E et Vazquez H 2001. Prevalence of celiac disease in Argentina:

screening of an adult population in the La Plata area. *The American journal of gastroenterology* 96: 2700-2704.

25. Dubé, C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Chantelle Garritty, Sampson M, Zhang L, Yazdi F et Mamaladze V 2005. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 128: S57- S67

26. BOUDRAA G., BESSAHRAOUI M., BOUZIANE NEDJADI K., NIAR S., NACEUR M., BOUCHETARA A., BENMANSOUR A. et TOUHAMI M. (2008). Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975- 2007). *SFP* 013 : 949.

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

28. Freeman, H 2015. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut and liver* 9: 28.

29. Catassi, C, Gatti S et Fasano A 2014. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 59: S7-S9

30. Cilleruelo, María L, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo A et de Larramendi C 2016. Prevalence and natural history of celiac disease in a cohort of at-risk children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 62: 739-745.

31. Impact de sexe sur les aspects cliniques de la maladie coeliaque. [Internet] [cité 26 juin 2023]. Disponible sur: <https://www..snfge.com/content/impact-du-sexe-sur-les-aspects-clinique-la-maladie-coeliaque>

32. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.

33. Mouterde, O., Dumant, C., & Mallet, E. (2013). Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Pathologie Biologie*, 61(3), e53-e55.

34. Cellier C, Grosdidier E., (2001). Maladie coeliaque de l'adulte. *La revue de praticien*. 2001 ; 51(9) : 959-63.

35. Bai, J.C., Fried, M., Ccoraza, R.G., Schuppan, D., Farthing, M., Catassi, C.,...& Gonvers, J.J. (2012). Maladie coeliaque. World Gastroenterology Global Guideline. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UsesFiles/fileguidelines/ceeliac-desease-french-2012pdf>(consulté le 3 janvier 2023)
36. Murch, S., Jenkins, H., Auth, M., Bremner, R., Butt, A., France, S., ... & McLain, B. (2013). Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of disease in childhood*, 98(10), 806-811.
37. Rubio-Tapia, A., Kelly, D. G., Lahr, B. D., Dogan, A., Wu, T. T., & Murray, J. A. (2009). Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*, 136(1), 99-107.
38. Ferguson, A., Arranz, E., & O'mahony, S. (1993). Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut*, 34(2), 150.
39. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les manifestations cliniques de la maladie coeliaque *Le lettre de l'Hépto-gastroentérologue*. 2012;XV(6).
40. OXENTENKO A.S. (2008). Clinical features of malabsorptive disorders, small-bowel diseases, and bacterial overgrowth syndromes. In : *Gastroenterology and hepatology board review*. HAUSER S.C., PARDI D.S., POTERUCHA J.J. Third edition, Mayo Clinic Scientific Press, 117-134, 519 p.
41. Bouhnik Y, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées à la maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:28-33.
42. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/anomalies-morphologiques-des-hematies/20-enseignements/146-morphologie-erythrocytaire-partie-3-anomalies-de-couleur-de-contenu-inclusions>
43. Dos Santos S, Lioté F. Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie coeliaque et aux intolérances au gluten. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2016;83(4):218-21.
44. Meresse, B., Malamut, G., Cellier, C., & Cerf-Bensussan, N. (2006). La maladie coeliaque: un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 13(3), 223-235.

45. Bush WS, Moore JH (2012) Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Comput Biol* 8(12): e1002822. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
46. Kupfer SS, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):639-60. doi: 10.1016/j.giec.2012.07.003.
47. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 9):17-21.
48. CD28/CTIA4 gene region on chromosome 2q33 confers genetic susceptibility to celiac disease .A linkage and family-based association study [Internet]. [Cité le 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10372542>
49. MYO9B myosin IXB [Homo sapiens ( human )] [Internet]. [Cité le 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4650>
50. Fayet L, Guex E, Bouteloup C. Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2011;25(3):196-8.
51. Jolivet, B. (2002). Le gluten, *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 15 (3), 173.
52. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YM, de Haan W, Drijfhout JW, Van Veelen PA, Koning F. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1105-13.
53. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, Paulli M, Cifone MG, Corazza GR. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut*. 2006 Apr; 55(4):469-77.
54. gliadin-and-gluten-leaky-gut.png (330×610) [Internet]. [cité le 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://mk0dietvsdiseascuno2.kinstacdn.com/wp-content/uploads/2016/06/gliadin-and-gluten-leaky-gut.png>
55. Tovoli F. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *WJCC*. 2015;3(3):275.
56. Clément B-J, Lebreton C, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Perméabilité intestinale et maladie coeliaque. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2015;9(1):19-26.

57. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog.* 2018; 14(9):e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181. eCollection 2018 Sep.
58. Aronsson CA, Lee H-S, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease. *Pediatrics.* 2015;135(2):239-45.
59. Farrell, R. J. (2005). Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. *Jama*, 293(19), 2410-2412.
60. Mearin, M. L. (2007). Celiac disease among children and adolescents. Current problems in pediatric and adolescent health care, 37(3), 86-105.
61. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med.* 2017;4:137.
62. Mäki M –The humoral immune system in coeliac disease – *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995 Jun ;9(2) :231-49
63. Bruneau J, Cheminant M, Khater S, Canioni D, Sibon D, Trinquand A, et al. Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie coeliaque et de ses complications. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2018;2018(498):30-8.
64. Mécanismes moléculaires de la maladie coeliaque ) [Internet]. [Cité 18 avr 2023]. Disponible sur : <https://maviedecoeliaque.fr/mecanisme-moleculaire-de-la-maladie-coeliaque/>
65. Meresse, B, Malamut G et Cerf-Bensussan C 2012. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity* 36: 907-919.
66. Mise à jours des directives et des tests recommandés pour la maladie coeliaque. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.synlab.ch/docs/default-source/labolink/maladie-coeliaque-fr.pdf?sfvr>
67. Immunoglobuline: qu'est-ce-que c'est ?. [Internet]. [Cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definition/medecine-immunologie-2431/>
68. Maladie coeliaque: de l'enfance à l'âge adulte. [Internet]. [Cité 26 mars 2023]. Disponible sur:<https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-coeliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/>

69. Rostom, A, Murray J et Kagnoff M 2006. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131: 1981-2002.
70. celiac-disease-french-2016.pdf [Internet]. [Cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2016.pdf>
71. Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie coeliaque. *Can Fam Physician*. janv 2016;62(1):e11-7.
72. Lutteri L, Liège C. Marqueurs sérologiques de la maladie coeliaque. [Cité 20 mars 2023]. Communication orale lors des jeudis de Fleurus, 18-12-2008. Disponible sur: [www.lesjeudidefleuris.org](http://www.lesjeudidefleuris.org).
73. chap-9\_fondamentaux-pathologie-digestive\_octobre-2014.pdf [Internet]. [Cité 20 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
74. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie*.2013;61(2):e13-9.
75. Srivastava, A., Yachha, S. K., Mathias, A., Parveen, F., Poddar, U., & Agrawal, S. (2010). Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(2), 319-324.
76. Kaukinen, K., Partanen, J., Mäki, M., & Collin, P. (2002b). HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 97(3), 695-699.
77. Hill, I. D., Dirks, M. H., Liptak, G. S., Colletti, R. B., Fasano, A., Guandalini, S., ... & Seidman, E. G. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 1-19.
78. Sollid, L. M., Qiao, S. W., Anderson, R. P., Gianfrani, C., & Koning, F. (2012). Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*, 64(6), 455-460.

79. CATASSI C. et FASANO A. (2008). Coeliac disease, pp 1-27, In : gluten free cereals – products and beverages. ARENDT E. et DAL BELLO F., Food Science and Technology. International Series, Academic Press-Elsevier Edition, USA, 454 p.
80. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2012;54(1):136-60.
81. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes.* juill 2016;17 Suppl 22:65-72.
82. Tuhan H, Işık S, Abacı A, Şimşek E, Anık A, Anal Ö, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatri Arsivi.* juin 2016;51(2):100-5
83. Hadithi M, de Boer H, Meijer JWR, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 21 mars 2007;13(11):1715-22
84. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol Off Publ PanArab Assoc Gastroenterol.* sept 2013;14(3):113-5
85. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 8 sept 2016
86. BOWER S.L., SHARRETT M.K et PLOGSTED S. (2007). Celiac disease : a guide to living with gluten intolerance. Edition Demos Medical Publishing, USA, 160 p.
87. EGAN L.J., STEVENS F.M. et Mc CARTHY C.F. (1996). Celiac disease and T-cell lymphoma. *N Engl J Med,* 335 : 1611-1612.
88. PENNAZIO M. (2005). L'adénocarcinome de l'intestin grêle. *Acta Endoscopica,* Vol. 35, N° 2 : 179-185.
89. JADOUL G. (2006). La maladie coeliaque, à la frontière entre diagnostic et dépistage. *La Revue de la Médecine Générale* N°235, septembre : 232-239.

90. 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.
91. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - intolérance alimentaire [Internet]. [Cité 26 Avril 2023]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/intolerance\\_alimentaire/13947](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/intolerance_alimentaire/13947)
92. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. sept 2015;94(38):e1612.
93. Howdle P.D., Jalal P.K., Holmes G.K., and al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease *QJM* 2003 ; 96 : 345-353
94. Cellier C., Cerf-Bensussan N., Hermine O., Brousse N. Maladie coelique, sprue réfractaire et lymphome. *Hépatogastro-entérologie* 2002. 9. 175-181
95. Malamut G, Verkarre V, Callens C et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* April 2012 Volume 142, Issue 4, Pages 726-729.e3
96. Lounes Fadila, Ali Arous Nassima, Chikhi Yazid, Ouldgougam Rachid, Cheraitia Salima, Berkane Saadi, Ayoub Soraya, Amir Cz, Sufan F, Asselah Fatima, Asselah Hocine – Maladie cœliaque et cancer : à propos de 9 cas – consulté le 19 novembre 2019
97. Cosnes J, Nion-Larmurier I. [Complications of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013 Apr;61(2):e21–6
98. Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, Pascucci MG, Tacconi M, Cicognani A, et al. What will be the adult height of coeliac patients? *Eur J Pediatr*. 1991 Apr;150(6):407–9.
99. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Feb 1;25(3):273–85
100. CICARELLI G., DELLA ROCCA G., AMBONI M., CIACCI C., MAZZACCA G. FILLA A. et BARONE P. (2003). Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci*, 24 : 311-317.

101. Gasbarrini, G et Mangiola F 2014. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal* 2: 254-262.
102. MÄKI, M. and COLLIN, P. (1997). Celiac Disease. *The Lancet*, 349 : 1755-1759.
103. Downey, L, Houten R, Murch S et Longson D 2015. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj* 351: h4513.
104. Green, P, Lebowl B et Greywoode R 2015. Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135: 1099-1106.
105. Baker, E 2013. L 47320 *Federal Register*/Vol. 78, No. 150/Monday, August 5, 2013/Notices.
106. Cruz, Joseph E, Cocchio C, Lai P et Hermes-DeSantis E 2015. Gluten content of medications. *American Journal of Health-System Pharmacy* 72: 54-60.
107. Cegarra M. Le régime sans gluten : difficultés du suivi. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13(6):576-8.
108. Blé ? Orge ? Avoine ?... - B.NW \*\* Bourgogne Marche nordique \*\* Burgundy Nordic Walking \*\* B.NW [Internet]. 2015 [cité 2 avril 2023]. Disponible sur: <http://homonordicus.canalblog.com/archives/2015/06/20/32246636.html>
109. Stazi, Velia A, Trecca A et Trinti B 2008. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 14: 498.
110. Holmes, G, Prior P, Lane M, Pope M et Allan R 1989. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 30: 333-338.
111. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(12):2556-71.
112. Tagzout D, Tebaibia A, Oumnia N, Benfenatki N. Facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse sous régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque. *Rev Med Int* 2019;40,suppl 2 :A137-A138.
113. Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Front Pediatr*. 2019 15;7:414. doi: 10.3389/fped.2019.00414. eCollection 2019

114. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):146-59.
115. Lee AR, Wolf RL, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PHR. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Nutrients*. 2019;11(2):399. doi: 10.3390/nu11020399.
116. Régime alimentaire sans gluten \_ ameli.fr \_ Assuré [Internet]. [Cité 28 mai 2023]. Disponible sur: [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
117. Règlement (CE) N°41/2009 DE LA COMMISSION du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0041&from=FR>
118. Le logo « épi barré » [Internet]. [Cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/au-quotidien/le-logo-epi-de-ble-barre/>
119. Sans gluten : labels et normes pour les industriels [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://www-agaro--media-fr.cdn.ampproject.org>
120. Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G, De Giorgio R, Volta U. Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet? *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(2):130-7.
121. Maladie cœliaque : enfin un traitement? *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(506):10.
122. Engineering of Kuma 030 :AGliadin peptidase that rapidly degrades immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: [https://researchgate.net/publication/282042189\\_Engineering\\_of\\_Kuma030\\_a\\_Gliadin\\_Peptidase\\_That\\_Rapidly\\_Degrades\\_Immunogenic\\_Gliadin\\_Peptides\\_in\\_Gastric\\_Conditions](https://researchgate.net/publication/282042189_Engineering_of_Kuma030_a_Gliadin_Peptidase_That_Rapidly_Degrades_Immunogenic_Gliadin_Peptides_in_Gastric_Conditions).
123. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45.
124. Promising Celiac Disease Drugs in the Pipeline [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/ceeliac-disease-drugs-in-devlopement-562289>

125. Niland B, Cash BD. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(2):82-91.
126. Features of ZED1227 [Internet] [cité 5 Juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139979/>
127. De l'espoir pour les patients atteints de maladie cœliaque ? [Internet] [Cité 5 Juin 2023]. Disponible sur: <https://www.uinvadis.fr/viewarticle/de-l-espoir-pour-les-patients-atteints-de-maladie-coeliaque>
128. Vaccine protects against high doses of gluten, research shows [Internet] [Cité 22 Juin 2023]. Disponible sur: <https://www.beyondceliac.org/research-news/vaccine-protects-against-high-doses-of-gluten/?fclid=IwAR218Eom1y0rFND84-W2vA2ux5PqqICI5y5o9Mg40hfgZtfZdqGHVDmxxF8>
129. 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.
130. S. Plantier, J.-R. Harlé, M. Gautier, D. Bertin, B. Granel, J. Sarl et al (2013). Dépistage et suivi immunologique de la maladie cœliaque : expérience du CHU de Marseille. *La revue de médecine interne* 34 : 735-740.
131. Catassi, C, Gatti S et Fasano A 2014. The new epidemiology of celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 59: S7-S9.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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

136. 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.
137. Kallel R, Krichen-Makni S, Ellouze S, Châari C, Charfi S, Sellami A, et al. Aspects histologiques de la maladie coéliquaue dans le sud tunisien .*La Tunisie Médicale* 2009;87(04) : 262 – 266
138. 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.
139. Kallel, R ; Krichen-Makni, S., Ellouze, S., Châari, Ch., Charfi, S., Sellami, A, « Aspects histologique de la maladie coéliquaue dans le sud tunisien : étude de 114 cas pédiatrique. *La Tunisie Médicale* » ;, 2009.
140. F. Boukezoula M-N-EZ., « Gluten free diet adherence and its consequences on the nutritional and health status of 100 celiac patient in Tebessa, Algeria. *Médecine des maladies Métabolique* », sept. 2014.
141. ANNIBALE B., SEVERI C., CHRISTOLINI A., ANTONELLI G., LAHNER E., MARCHEGGIANO A., IANNONI C., MONARCA B. et DELLE FAVE G. (2001). Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*, 96: 132-137.
142. Derrou S, El Guendouz F, Ouleghzal H, Safi S., « association du diabète de type 1 à la thyroïdite auto-immune et à la maladie coéliquaue. *Annales d'Endocrinologie*. », 2018.
143. Mrabet S, Akkari I, Hmidi Y, Ben Jazia E., « Maladie auto-immunes associés à la maladie coéliquaue chez les adultes. *Annales d'Encrinologie* », 2018.
144. Roujon. P, Sarrat. A, Contin-Bordes. C, Pellegin. I, Guidecelli. G, Taupin. J-L, Moreau. J-F & Blanco. P. (2013). Diagnostic Sérologique de la Maladie Coéliquaue. *Pathologie Biologie*, 61(3) : 39-46.
145. Missoum. H, Arji. N, Mouan. N & Aouad. R-E. (2008). Anti corps Anti Gliadin et Anti Endomysium : Détection et Valeur Diagnostique dans la Maladie Coéliquaue. *Immuno-Analyse et Biologie*, 23(1) : 45-48.
146. Loberman-Nachum. N, Schvimen. M, Aviv. C, Braschack. I, Lahad. A, Fradkin. A, Bujanover. Y & Weiss. B. (2018). Relationships between clinical presentation, serological,

Histological and Duodenal deposits of Tissue Transglutaminase Antibodies in Pediatric Celiac Disease. *Digestive Disease*, 36(5): 369-376.

147. Etude Sur La Maladie Cœliaque Et Le Régime Sans Gluten Dans La Wilaya De M'sila. [Internet] [Cité 11 Juillet 2023]. Disponible sur: <https://theses-algeria.com/2539481978406680/mémoire-de-master/universite-mohamed-boudiaf-msila/etude-sur-la-maladie-coeliaque-et-le-regime-sans-gluten-enquete-menee-dans-la-wilaya-de-msila>.

148. HADJI M.A. (2000). Diarrhées chroniques de l'enfant. La maladie cœliaque. *La revue médico- pharmaceutique*, 13, Mars-Avril : 23-30.

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

## Résumé

La MC est une entéropathie auto immune inflammatoire provoquée par le gluten de blé et ses dérivés chez des individus génétiquement prédisposés, entraîne une malabsorption intestinale due à une atrophie villositaire.

L'objectif de nos travail est d'effectuer une analyse rétrospective sur des patients répertoriées dans les registres du laboratoire de l'unité d'immunologie Hasiba BEN BOUALI CHU Blida entre 2008-2021, dans le but de déterminer le profile épidémiologique, clinique, et évaluer l'intérêt de dosage des anticorps spécifiques à la MC dans le suivi des patients sous régime sans gluten « RSG ».

Les résultats montrent une prédominance féminine avec un sexe ratio (homme/ femme) de 1/2, un âge varie de 3 mois à 93 ans dont la tranche d'âge la plus touchée est de]2-10ans] et un âge moyen au diagnostic de 15,31 ans.

La MC se caractérise par différentes manifestations digestive : Diarrhée, constipation, trouble de transit, ballonnement, douleurs abdominales, vomissement et des manifestations extra-digestive : les plus fréquents RSP et anémie, elle peut être associée au DID et autres maladies AI. Seulement 28% des patients suivis un contrôle pour leur maladie,

Le diagnostic de la MC, repose sur la présence d'anticorps sériques, (en premier plan les AC ATG IgA (81,79% des cas à cause de leur bonne spécificité et sensibilité à la MC).

Le seul traitement à nos jour est de suivi un RSG, basé sur l'élimination total de gluten de l'alimentation (la sérologie de 61,5% des patients est devenue négative dans le deuxième bilan après avoir suivi un RSG).

## **Summary :**

Celiac disease is an inflammatory autoimmune enteropathy caused by wheat gluten and its derivatives in genetically predisposed individuals, causes intestinal malabsorption due to villous atrophy.

The objective of our work is to perform a retrospective analysis on patients listed in the registers of the laboratory of the immunology unit Hasiba BEN BOUALI CHU Blida between 2008-2021, in order to determine the epidemiological, clinical profile, and evaluate the interest of dosing specific antibodies to CD in the follow-up of patients on a gluten-free diet "

The results show a female predominance with a sex ratio (male/ female) of 1/2, an age ranging from 3 months to 93 years whose most affected age range is [2-10 years] and an average age at diagnosis of 15.31 years.

CD is characterized by different digestive manifestations: Diarrhea, constipation, transit disorder, bloating, abdominal pain, vomiting and extra-digestive manifestations: the most frequent RSP and anemia, it can be associated with DID and other AI diseases. Only 28% of patients followed a check-up for their disease,

The diagnosis of CD, is based on the presence of serum antibodies, (in the foreground the antibody ATG IgA (81.79% of cases because of their good specificity and sensitivity to CD).

The only treatment to date is to follow a gluten free diet , based on the total elimination of gluten from the diet (the serology of 61.5% of patients became negative in the second assessment after following a gluten free diet).