

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA 1-



*FACULTE DE MEDECINE*

*DÉPARTEMENT DE PHARMACIE*

## **Diagnostic immuno-clinique des patients atteints de la maladie cœliaque**

Mémoire de Fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

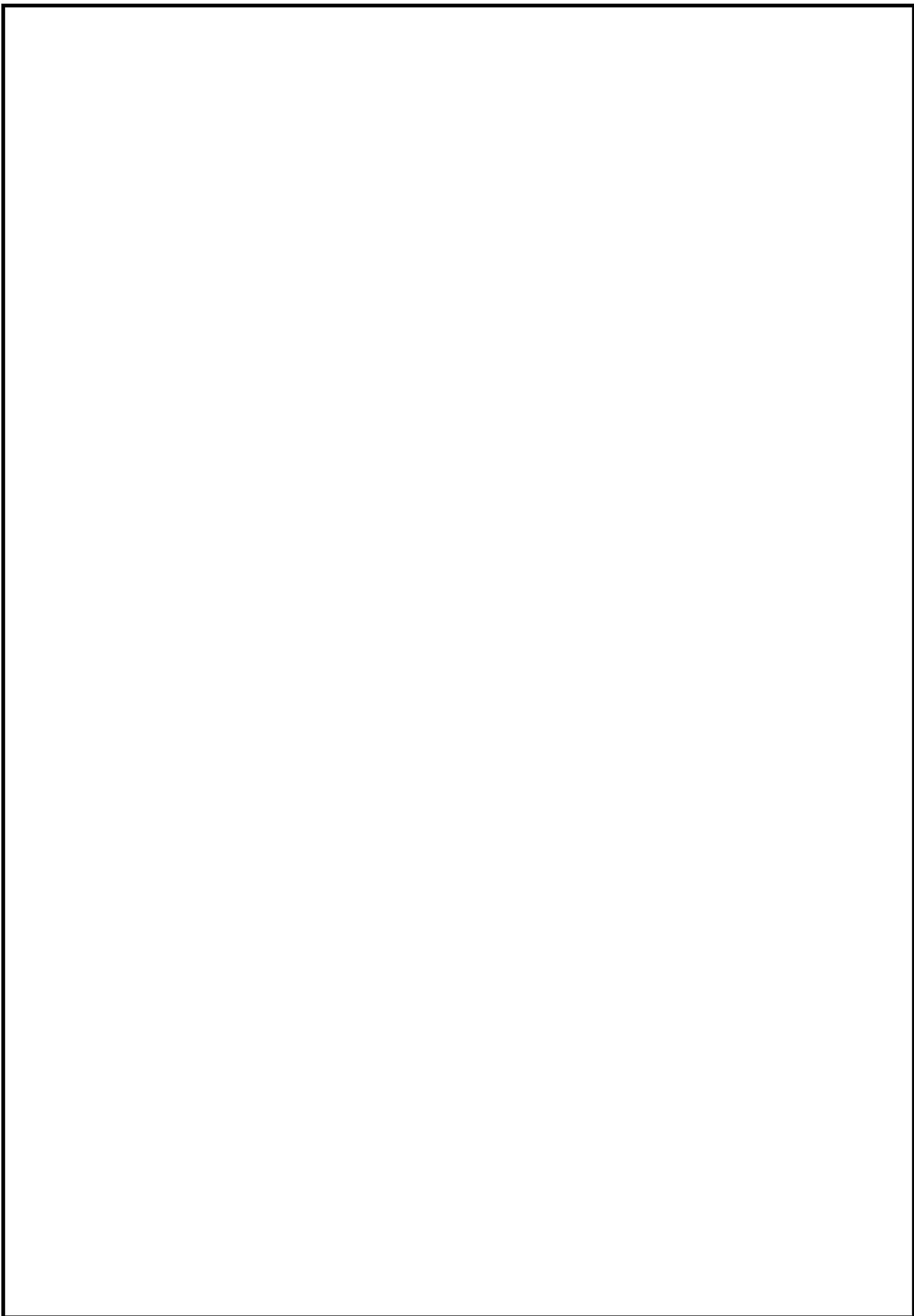
Session : Juillet 2022

### **Présenté par :**

- SALEM BOKHTACHE Khiera
- MAHI Maha Feriel

### **Devant le jury :**

- **Président : Dr. CHERGUELAINÉ Khaled** : Maître-assistant en Immunologie.
- **Promoteur : Pr. BOUDJELLA M. Lotfi** : Professeur en Immunologie.
- **Co\_Promotrice : Pr. BENAZIZ Ouarda** : Professeur en Pharmacie galénique.
- **Examinatrice : Dr. SALAH.K** : Maître-assistante en Immunologie.
- **Examinatrice : Dr. DERMOCHE .I** : Maître-assistante en Immunologie.



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB-BLIDA 1-



*FACULTE DE MEDECINE*

*DÉPARTEMENT DE PHARMACIE*

## **Diagnostic immuno-clinique des patients atteints de la maladie cœliaque**

Mémoire de Fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2022

### **Présenté par :**

- SALEM BOKHTACHE Khiera
- MAHI Maha Feriel

### **Devant le jury :**

- **Président : Dr. CHERGUELAINÉ Khaled** : Maître-assistant en Immunologie.
- **Promoteur : Pr. BOUDJELLA M. Lotfi** : Professeur en Immunologie.
- **Co\_Promotrice : Pr. BENAIZIZ Ouarda** : Professeur en Pharmacie galénique.
- **Examinatrice : Dr .SALAH.K** : Maître-assistante en Immunologie.
- **Examinatrice : Dr .DERMOUCHE .I** : Maître-assistante en Immunologie.

## ***Remerciements***

Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, le tout puissant et le miséricordieux, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre travail.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont encouragé et soutenu tout au long de la réalisation de ce travail, en particulier :

Notre promoteur **Pr BOUDJELLA .M.L** de nous avoir accueillies au sein du laboratoire d'Immunologie, proposé ce thème et accepté de nous encadrer durant notre stage de fin d'étude ; pour ses explications, ses conseils et son aide.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre Co-promotrice **Pr BENAZIZ .W**

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury :

Professeur **CHERGUELAINÉ .K**, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.

**Dr SALAH.K** et **Dr DERMOUCHE.I** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail que nous vous soumettons avec plaisir et d'avoir l'honneur d'apporter leurs jugements Scientifiques.

Nous remercions toute l'équipe du laboratoire d'immunologie de l'unité HASSIBA BEN BOUALI, pour leur aide durant toute la période du stage.

Également, un remerciement à tous nos collègues de la promotion 2016-2022.

Nous tenons enfin à remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail. Qu'ils acceptent nos humbles remerciements.

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à mes très chers parents qui ont toujours dévoué et sacrifier pour moi, ils m'ont aidé du mieux qu'ils pouvaient pour réussir, et m'ont accompagné tout au long de ce parcours, qu'Allah le tout puissant me les garde.*

*A mes deux frères*

*A ma belle-sœur*

*A mon neveu*

*A mon binôme et collègue KHIERA,*

*A mes amies les plus fidèles ZINEB ET RANIA,*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Je suis très reconnaissante .MERCI*

*MAHI Maha Ferial.*

## *Dédicaces*

*Louange à DIEU, seigneur de l'univers, le tout puissant et miséricordieux, qui ma inspirer et comblé de bienfaits, je lui rends grâce.*

*A ceux qui ont toujours dévoué et sacrifier pour moi, ceux qui m'ont aidé du mieux qu'ils pouvaient pour réussir , ceux qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours, ceux qui ont toujours été là dans mon moment de détresse*

*Mes très chers parents,*

*A mes sœurs,*

*A mes neveux et nièces,*

*A toute ma famille,*

*A tous mes amis,*

*A mon binôme et collègue Ferial,*

*A mes amies les plus fidèles ZINEB ET RANIA,*

*A toute la promotion pharmacie 2016/2022,*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

*SALEM BOKHTACHE Khiera.*

## SOMMAIRE

Liste des tableaux.

Liste des figures.

Liste des annexes.

Liste des abréviations.

Introduction.....	1
<b>CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>2</b>
1. Définition de la MC.....	3
2. Historique.....	3
3. Epidémiologie .....	4
• L'incidence de la MC .....	4
• La Prévalence de la MC.....	4
4. Physiopathologie .....	5
4.1 Facteurs de risque de la MC .....	5
4.1.1 Facteurs génétique.....	6
• Gènes HLA .....	6
• La contribution des gènes de la région HLA dans la MC .....	7
• Autres gènes HLA.....	8
• Gènes non HLA .....	8
4.1.2 Facteurs environnementaux .....	9
4.1.2.1. Le gluten.....	9
• Les peptides immunogènes.....	10
4.1.2.2. Autres facteurs de risques environnementaux .....	10
4.2 Mécanisme physiopathologique.....	11
4.2.1. Fragmentation du gluten.....	11
4.2.2. Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion .....	12
4.2.3. Désamination de la gliadine et sa fixation sur les CPA .....	12
4.2.4. Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine .....	13
5. Manifestations clinique de la MC .....	15
5.1 Forme typique (classique) .....	15
5.2 Forme atypique (pauci-symptomatique).....	16
5.3 Forme asymptomatique (silencieuses) .....	16

5.4	Forme latente (potentielle).....	16
5.5	Forme réfractaire .....	16
6.	Diagnostic de la Maladie Cœliaque.....	18
6.1	Diagnostic clinique.....	19
•	Des signes digestifs.....	19
•	Des signes extra digestifs .....	19
6.2	Diagnostic immunologique de MC .....	19
6.2.1	Les anticorps anti gliadine d'isotype IgG et IgA (AGA).....	19
6.2.2	Les anticorps anti-endomysium (EMA) .....	20
6.2.3	Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (IgA anti-TtG) .....	21
6.2.4	Anticorps IgA et IgG anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG antiDPGs).....	22
6.2.5	Les anticorps anti réticuline (ARA).....	22
6.3	Diagnostic histologique .....	23
6.4	Stratégie de diagnostic de la MC.....	25
6.5	Autres méthodes de diagnostic.....	28
6.6	Diagnostic différentiel .....	28
6.7	Diagnostic positif .....	30
7.	Les complications de la MC.....	31
8.	Maladies auto-immunes associées.....	34
9.	Traitement de la MC.....	35
9.1	Régime alimentaire.....	35
9.2	Autres approches thérapeutiques.....	36
10.	Evolution et surveillance .....	37
10.1	Le suivi régulier des patients.....	37
10.2	Pronostic de la MC .....	37
10.3	Le dépistage de la MC .....	38
	PROBLEMATIQUE.....	39
	OBJECTIF.....	41
•	Les objectifs de l'étude.....	42
	<b>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>43</b>
1.	Description de l'étude.....	44
2.	La population étudiée .....	44
3.	Matériel.....	44
•	Techniques d'exploitation des résultats .....	44

• Le recueil des informations .....	44
• Tube de Prélèvement.....	44
• Fiche de renseignement .....	44
4. Méthodes.....	45
4.1 Technique ELISA.....	45
4.2 L'immunofluorescence indirect (IFI).....	52
5. <i>L'analyse statistique</i> .....	54
6. Conduite à tenir .....	54
<b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>55</b>
Résultats.....	56
1. Population générale étudiée .....	56
1.1. Données épidémiologiques.....	56
1.2. Manifestations cliniques.....	58
1.3. Données Immuno clinique.....	60
1.4. Données sérologiques .....	61
2. Population positive .....	62
2.1. Données épidémiologiques.....	62
2.2. Données Immunologiques .....	63
2.3. Données clinique.....	64
2.4. Maladies associées.....	65
3. La population sous contrôle pour MC .....	66
Discussions .....	67
CONCLUSION.....	72
RESUME .....	74
ANNEXES.....	85

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les formes clinique de la MC.

Tableau 2 : Les signes cliniques de la MC.

Tableau 3 : La sensibilité et la spécificité des divers tests sérologiques.

Tableau 4 : Classification de MARSCH.

Tableau 5 : les principales autres maladies.

Tableau 6 : Le matériel nécessaire pour la technique ELISA.

Tableau 7 : Mode opératoire de l'ELISA.

Tableau 8 : Les avantages et inconvénients des techniques ELISA et IFI.

Tableau 9 : Les symptômes digestifs chez la population étudiée.

Tableau 10 : Les symptômes extra-digestifs chez la population générale.

Tableau 11 : Répartition des patients en fonction de la symptomatologie présentée.

Tableau 12 : Répartition de la population générale selon les données immuno\_clinique.

Tableau 13 : Le pourcentage des femmes et sex-ratio (F/H) dans différentes séries

Tableau 14 : La fréquence des signes digestifs dans différentes séries.

## Liste des figures

Figure 1 : Répartition géographique de la MC dans le monde

Figure 2 : Les différents facteurs de risque de la MC

Figure 3 : HLA-DQ de la classe II

Figure 4 : Structure générale de gluten

Figure 5 : Désamination de résidus glutamine en acide glutamique

Figure 6 : Sites de liaison des molécules HLA aux épitopes des peptides de gliadine

Figure 7 : Représentation des mécanismes physiopathologiques de la MC

Figure 8 : le modèle iceberg de la MC

Figures 9 : Aspect en IFI des EMA sur œsophage de singe

Figure 10 : Stratégie de diagnostic de la MC selon EPSGHAN

Figure 11 : Principe de l'ELISA

Figure 12 : Le principe de l'IFI

Figure 13 : la conduite à tenir lors de la MC

Figure 14 : répartition de la population

Figure 15 : Répartition de la population générale selon le sexe

Figure 16 : Répartition de la population générale selon les tranches d'âge

Figure 17 : Circonstances de recrutement des patients

Figure 18 : Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

Figure 19 : Fréquence des signes extra-digestifs dans la population générale

Figure 20 : Répartition de la population en fonction du but de la sérologie

Figure 21 : Fréquence Mc dans la population générale

Figure 22 : Répartition de la population séropositive selon le sexe

Figure 23 : Répartition de la population séropositive selon l'âge

Figure 24 : Distribution des pourcentages des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque.

Figure 25 : Les signes cliniques prédominant.

Figure 26 : Fréquence des différentes pathologies associées

Figure 27 : Répartition des patients sous contrôle selon la positivité des marqueurs sérologiques

## **Listes des annexes**

Annexe 1 : Aliments contenant du Gluten.

Annexe 2 : Médicaments Contenant le Gluten.

Annexe 3 : Fiche de renseignement.

## Liste des abréviations

Ac : Anticorps

AGA : Ac antigliadine

ARA : Ac Anti réticuline

AtTG : Ac Anti-transglutaminase

DGPs : AC anti-peptides désaminés de la gliadine

EMA : AC anti-endomysium

ACG : American college of gastroenterology

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AI : Auto immune

ATCDs : Antécédents

AV : Atrophie villositaire

AVC : Accident Cardio Vasculaire

BA : Ballonnements abdominales

BDJ : Biopsie duodéno\_jéjunale.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène.

DA : Douleurs abdominales

DH : Dermatite herpétiforme

DID : Diabète insulino dépendant

.DMO : Densitométrie osseuse.

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

ESPGHAN : European Society of Pediatrics Gastroenterology ,Hepatology and Nutrition

.GWAS : GENOME WIDE association .

Hep 2 : Human Epithelial Cell .

HLA : Human Leucocyte Antigen

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

INF : Interféron

LB : Lymphocyte B

LIE : Lymphocyte Intraépithélial

LT : lymphocyte T

MAI : Maladie auto immune

MC : Maladie cœliaque

MEC : Matrice Extracellulaire

MICA : Major histo \_compatibility complex class I chain \_related gene A

NFS : Numération formule sanguine

NICE : National institute for Health and care excellence

Nk : Natural Killer

OR : Odds Ratio

RI : Réponse immunitaire

RSG : Régime sans gluten

RSP : Retard staturo pondéral

SGNC : Sensibilité au Gluten non Cœliaque

SR : Sprue réfractaire

TCR : Cell Receptor des lymphocytes T

Th : Lymphocyte T helper

TNF : Tumor Necrosis Factor

Treg : LT régulatrice

---

# **INTRODUCTION**

---



La maladie cœliaque (MC) est définie comme une entéropathie chronique, déclenchée par l'ingestion du gluten chez des individus génétiquement prédisposés, et liée à une rupture de tolérance immunitaire contre les constitutions du soi. [1]

Cette maladie représente un problème de santé publique majeur dans beaucoup de pays. Sa prévalence est estimée à environ 1 /100 en Europe et aux USA [2]. Dans les populations d'Afrique du Nord y compris l'Algérie, des prévalences plus élevées ont récemment été signalées [3]. Les patients peuvent être diagnostiqués à différent âge émergeant deux pics de fréquence, soit dans l'enfance (entre 06 mois et 02 ans) ou à l'âge adulte (entre 20 et 40 ans).[4]

La MC est une pathologie multifactorielle qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire du fait de ses manifestations multiples et variées, elle s'intègre dans un cadre de diagnostic plus large d'entéropathie avec syndrome de malabsorption.

La présentation clinique de la maladie est hétérogène avec des formes atypique, latente, asymptomatiques ou avec des formes symptomatiques mais moins fréquentes [5]. Son diagnostic est généralement initié par des tests sérologiques avec des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTGA), des Ac antigliadine (AGA) et des anti-endomysium (EMA). [6], ces Anticorps constituent des outils de dépistage et diagnostic de grande valeur, ils ont également un intérêt important dans le suivi des patients mis sous régime sans gluten (RSG). L'observation des lésions histologiques induites par l'exposition au gluten constitue le critère diagnostique majeur de la maladie, elles sont recherchées principalement au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle.[7]

Une fois la maladie diagnostiquée, une diète sans gluten strict à vie est actuellement la seule prise en charge thérapeutique possible. Ce régime repose sur l'éviction totale de tous les aliments contenant le gluten (blé, de seigle et d'orge) ainsi que leurs dérivés. Un RSG bien suivi permet une disparition des symptômes, et prévient l'apparition de complications tels que : l'ostéoporose, RSP ou certains cancers (lymphome).[8]

Cependant, la frontière entre complications proprement dite et maladies associées n'est pas clairement définie, il est souvent difficile de les différencier.

L'objectif général de notre travail est d'établir le profil épidémiologique ; immuno-clinique des patients atteints de la MC, colligés au laboratoire d'immunologie du CHU de BLIDA.

Afin de mieux appréhender la MC, la première partie de la thèse se focalise sur un rappel bibliographique de la maladie. Ensuite, la deuxième partie présente la problématique du sujet, les buts, la méthodologie et les résultats. Enfin la troisième partie expose la conclusion de notre travail.

---

**CHAPITRE I :RAPPELS  
BIBLIOGRAPHIQUES**

---

## **1. Définition de la MC :**

La maladie cœliaque (MC) (en anglais : celiac disease), également connue sous le nom d'intolérance au gluten, est une entéropathie, auto-immune chronique,[9]et multifactorielle[10], induite par la digestion et l'absorption des Gliadines dans les céréales chez des individus génétiquement prédisposés . [1]

L'intégration de la gliadine chez ces personnes endommage la muqueuse de leurs intestins suite à une réponse inflammatoire, entraînant une mauvaise digestion et une malabsorption. [1]

Les patients atteints de MC peuvent présenter un retard de croissance et une diarrhée (la forme classique). Cependant, certains patients ne présentent que des symptômes subtils (maladie cœliaque atypique) ou sont asymptomatiques (maladie cœliaque silencieuse). [1]

## **2. Historique :**

La MC existe depuis la naissance de l'agriculture au Moyen-Orient il y a dix mille ans.

En 1<sup>er</sup> siècle de notre ère : elle est nommée koeliakos par un médecin grec en raison de son lien avec l'abdomen. [11]

En 1888 : la pathologie est enfin étudiée de façon détaillée par Samuel Gee, pédiatre londonien. Il l'a décrit comme l'apparition, chez l'enfant, de signes digestifs majeurs avec diarrhée chronique, fatigue extrême et troubles de la croissance. La cause alimentaire est recherchée dans les graisses, les aliments sources de glucides mais sans succès. [11]

En 1950, Willem Karrel Dicke, un pédiatre hollandais, décrit dans sa thèse de doctorat, le rôle déclenchant des céréales et propose comme traitement le RSG. [12]

En 1954 et grâce aux progrès de la médecine et notamment de la technique de la biopsie, MC est caractérisée par des lésions de la muqueuse intestinale appelée atrophie villositaire. Cette particularité deviendra par la suite la base du diagnostic. [11]

Dans les années 1980, apparaissent les premiers tests dosant les anticorps anti-transglutaminase dont la présence révèle une réaction immunitaire anormale. [11]

En 1990, Ludvig Sollid découvre la prédisposition génétique HLA-DQ2 .[13]

Quelques années plus tard, l'intolérance au gluten est classée parmi les maladies auto-immunes, c'est-à-dire les pathologies induites par un dysfonctionnement du système immunitaire qui au lieu de défendre l'organisme, s'attaque à certains constituants (intestins, pancréas, peau ...). [11]

### **3. Epidémiologie :**

La fréquence de la MC a longtemps été sous-estimée, mais grâce au développement des protocoles de dépistage et l'augmentation de l'utilisation de nouveaux marqueurs il s'est avéré que la MC est bien plus répandue qu'on ne le pensait. [14]

- L'incidence de la MC

Le nombre de nouveaux cas par an rapportés a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2 à 9, voire 13, nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an [15], l'amélioration des procédés de diagnostic, et notamment la sérologie spécifique de la pathologie, a permis d'observer ces évolutions d'incidence. [16]

- La Prévalence de la MC

La prévalence est estimée à 1 pour 100 à 300 personnes en Europe [17] et elle prédomine dans les pays du bassin méditerranéen et les pays scandinaves. [2]

Elle semble identique dans le continent nord-américain ; mais on observe une forte prévalence de la maladie en Argentine (1,67%) corrélant avec une fréquence élevée du HLA-DQ8 (>20%) . [18]

Concernant l'Australie et la Nouvelle Zélande elle serait similaire à celle observée à l'échelle mondiale [19] alors qu'elle reste exceptionnelle chez les Noirs africains, les Chinois et les Japonais. [20]

Elle est aussi rare en Indonésie, en Corée du Sud et aux Philippines en raison de la faible consommation des céréales et de la faible fréquence du HLA-DQ2 (<5%). [21]

Dans les populations d'Afrique du Nord (y compris le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Libye et l'Égypte), des prévalences plus élevées de 0,28 % à 5,6 % de MC ont récemment été signalées dans la population générale. [22]

En Algérie, une étude rétrospective menée au CHU Oran sur une période de 32 ans allant de 1975 à 2007 chez une population infantile a retrouvé que la prévalence des cas symptomatique était de 109 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. [23]

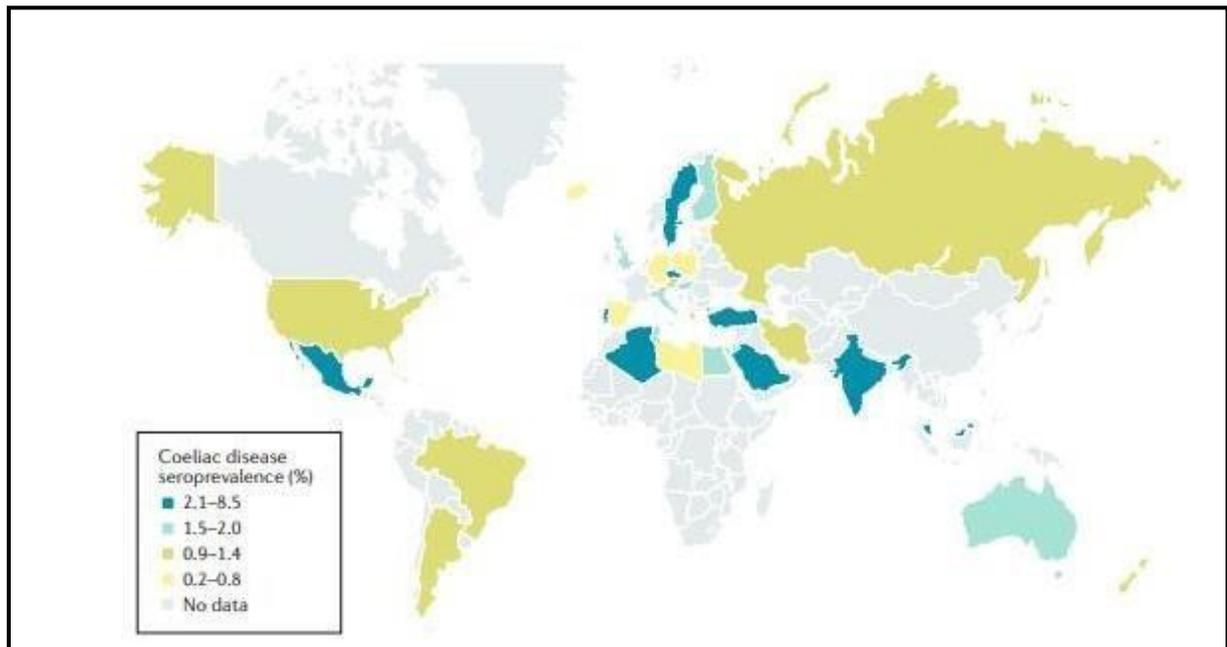
En outre ; La population sahraouie du Sahara d'Afrique, a la plus haute prévalence (5,6 %) connue dans le monde. [22]

Aujourd'hui ; seulement 10 à 20% des cas seraient diagnostiqués, la plupart donc ignorent qu'ils sont malades. [10]

La MC peut être diagnostiquée à tous les âges de la vie mais connaît deux pics de fréquence, soit entre six mois et deux ans après l'introduction du gluten alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. [4]

Le sexe ratio chez l'enfant est de 1H/1F ; alors que chez l'adulte égale 1H/2-3F. On note une prédominance féminine qui s'explique par plusieurs facteurs dont la fréquence élevée des maladies auto-immunes chez la femme, le terrain hormonal et la probable protection du chromosome Y. [24]

Il est estimé que 42000 enfants décèdent par an suite aux complications de la MC et environ 4 % des décès par diarrhées sont secondaires à une MC non diagnostiquée. [25]



**Figure 1 : Répartition géographique de la MC dans le monde [3]**

#### **4. Physiopathologie**

##### **4.1 Facteurs de risque de la MC :**

La MC est une maladie chronique multifactorielle, la physiopathologie de la maladie comporte une combinaison complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux, et immunologiques.

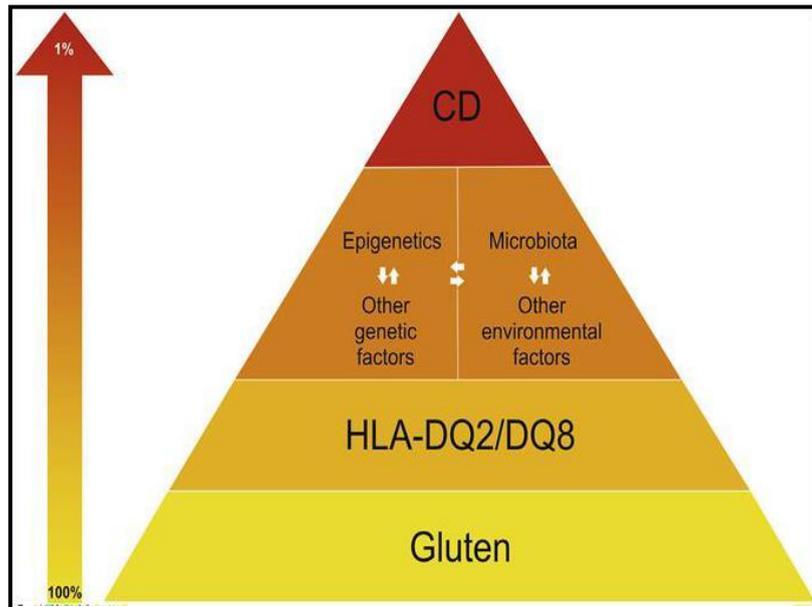


Figure 2 : Les différents facteurs de risque de la MC [26]

#### 4.1.1 Facteurs génétique :

Comme beaucoup de pathologies Auto immune (AI), la prédisposition génétique est l'une des causes principales de la survenue de la maladie. [27]

Le facteur de risque génétique le mieux caractérisé de la MC est la présence de gènes codant pour des protéines du CMH de classe II. [28]

- Gènes HLA

La maladie est étroitement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui est un ensemble de gènes multi allélique d'expression codominante qui permet la reconnaissance du « soi » chez la plupart des vertébrés. Chez l'être humain il est nommé Human Leucocyte Antigen (HLA). [29]

Ce complexe occupe une région de quatre millions de nucléotides sur le bras court du chromosome 6 (région 6p21.31) et forme un ensemble de plus de 200 loci de gènes. [29]

Le CMH est subdivisé en 3 classes dont les gènes codant pour les molécules qui diffèrent par leur localisation, leur structure et leur fonction :

### **CMH de classe I :**

Les molécules de cette classe sont représentées par les gènes HLA A, B, C (classique) ainsi que des gènes HLA (HLA-E et G, MICA et MICB et HFE) (non classiques) .Ces gènes codent pour des molécules et des glycoprotéines de membrane qui vont s'exprimer à la surface sous forme d'antigènes définissant le polymorphisme du système. [30]

### **CMH de classe II :**

Les antigènes de la classe II sont codés par des gènes d'une région appelée HLA-D, qui comporte trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR, ainsi qu'une série de gènes codant pour des produits intervenant dans les voies de présentation antigénique (gènes LMP, TAP, DM, DO).

Ces antigènes sont des hétéro dimères composées de deux chaînes polymorphes A et B, codé respectivement par des gènes HLADQA1 et HLA-DQB1.Cet hétéro dimère sera un récepteur de surface de cellules présentatrices d'antigène (CPA) (cellules dendritique, monocytes macrophages, LB). [31]

Les molécules de classe II sont fonctionnelles, et interviennent dans l'induction de la réponse immunitaire. [32]

### **CMH de classe III**

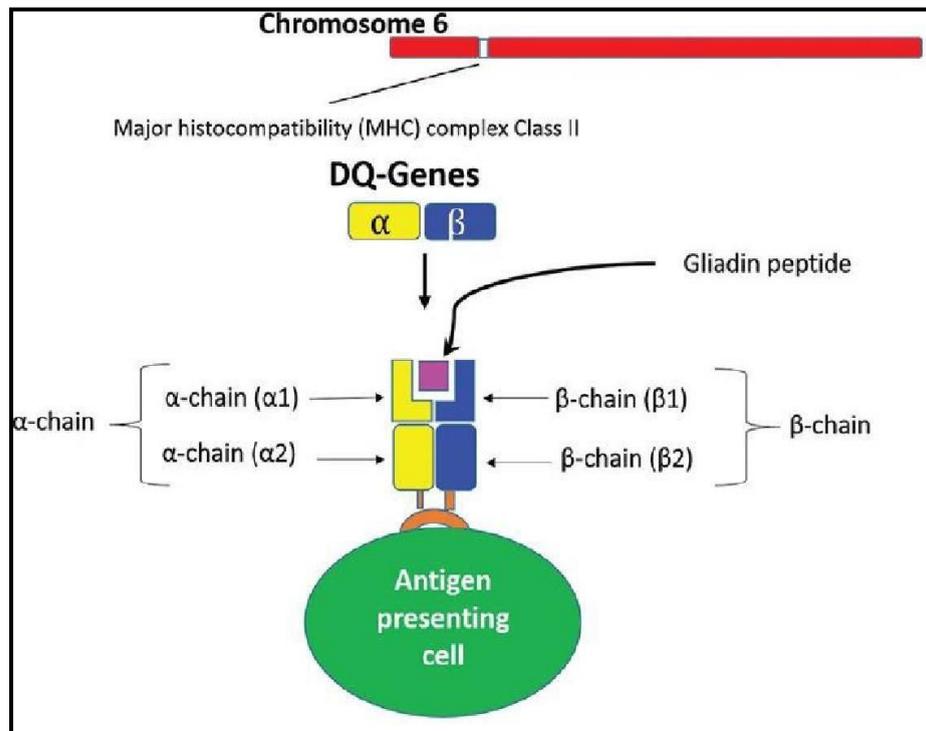
Cette classe ne contient pas de gènes d'histocompatibilité mais des gènes codant pour des particules intervenant dans la réponse immunitaire, comme certains facteurs du complément (C2, C4A,C4B et Bf), facteurs nécrosant des tumeurs (TNFalpha et beta), protéines de choc thermique (HSP 70.2, 70.1 et AOM) ainsi que des gènes qui n'ont a priori rien à voir avec la réponse immune tel que le gène CYP21-B codant pour la 21 hydroxylase (14) Forbes SA .[32]

- La contribution des gènes de la région HLA dans la MC :

Il y a une trentaine d'années, on pensait que la MC était liée aux gènes de classe I du CMH ;mais Les connaissances actuelles plaident en faveur des gènes de la classe II qui sont responsables en grande partie de la susceptibilité génétique de cette affection. [33]

La molécule DQ2 est présente chez 90% à 95% de la population atteinte de MC. Elle est codée par les gènes DQA 1 \*05 et DQB 1\*02, ces derniers codent respectivement pour les chaînes A et B de la HLA-DQ2. Cette dernière peut être produite soit en forme cis dans le cas d'haplotypes HLA-DR3-DQ2, soit en forme trans dans le cas d'haplotypes DR5-DQ7 codant pour la chaîne DQA1\*05Et DR7-DQ2 pour DQB1\*02.[34]

Les 5 à 10% des patients qui ne sont pas DQ2 présentent les gènes DQB1\*0302 et DQAI\*03 codant pour la molécule DQ8 dont les propriétés structurales sont proches de DQ2. Le risque de développer cette maladie est plus élevé chez les individus homozygotes (HLADR3-DQ2/DR3-DQ2 ou HLA-DR3-DQ2/DR7-DQ2)[34].



**Figure 3** : HLA-DQ de la classe II. [35]

- Autres gènes HLA :

Certaines études suggèrent que des allèles de la région HLA autres que DQ2 et DQ8 participent au risque de la MC, parmi eux existe le HLA -G. Des chercheurs ont observé une augmentation de l'expression de cette molécule dans la biopsie et le sérum des patients atteints de la maladie, et étant donné ses propriétés immuno modulatrices, cette molécule interviendrait dans les mécanismes de restauration de la tolérance envers le gluten. [36][37]

- Gènes non HLA :

Des études ont montré que les gènes du CMH responsables de la MC se retrouvent uniquement chez 30 à 35% de la population, cela suggère que le risque héréditaire serait lié à d'autres gènes situés en dehors des gènes HLA. [2]

Les Genome-wide association studies (GWAS) ont identifié pas moins d'une centaine de gènes non-HLA susceptibles d'être impliqués dans la MC. [31]

Parmi eux, 28 sont impliqués dans l'immunité innée et adaptative tels que les gènes codant pour l'interleukine (IL)-2, IL-21 et l'IL-12A.

Une autre étude a identifié trois autres régions chromosomiques majeures reconnues comme étant des facteurs de prédisposition génétique de la maladie [32] :

- Le CELIAC 2 situé sur le chromosome 5q31-33 contenant des gènes codants pour des cytokines. [32]
- Le CELIAC 3 localisé sur le chromosome 2q33 contenant des gènes impliqués dans le contrôle de l'activation du lymphocyte T : CD28, CTLA-4 et ICOS . [31]
- Le CELIAC 4 porté par le chromosome 19p13.1 impliqué dans certaines pathologies AI et notamment dans les maladies inflammatoires intestinales. [32]

#### **4.1.2 Facteurs environnementaux :**

Selon plusieurs études ; la concordance Chez les jumeaux monozygotes, n'est que d'environ 85%. Cela suggère que les facteurs génétiques ne sont pas les seuls responsables du développement de la MC.

Le facteur environnemental le plus caractérisé de la MC est l'exposition au gluten. [38]

##### **4.1.2.1. Le gluten**

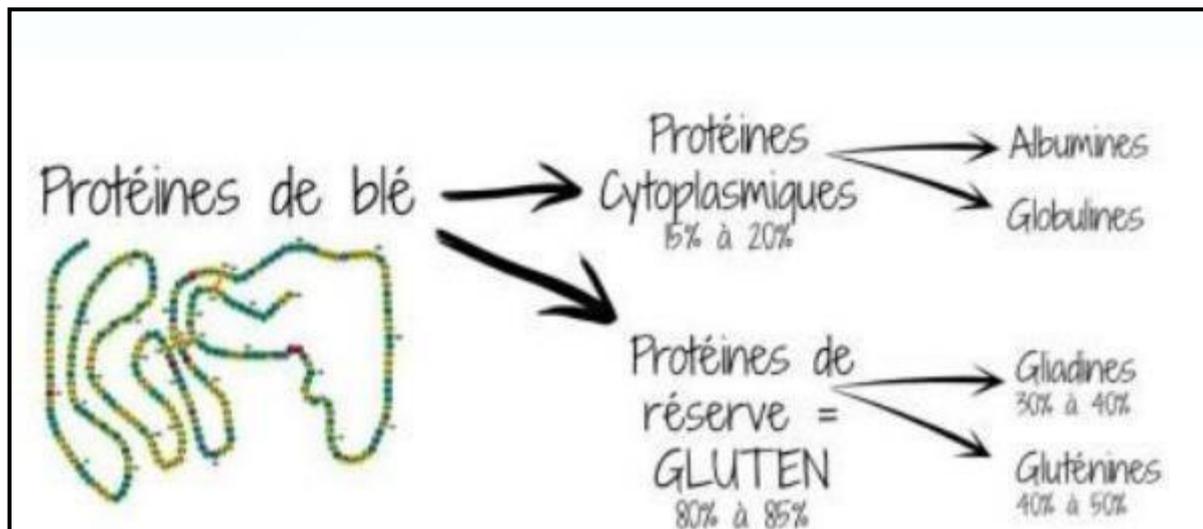
Le grain des céréales est principalement constitué d'un polysaccharide (sucre complexe), d'amidon, et d'un mélange complexe de protéines.

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon, ces protéines se répartissent en deux groupes : Les glutélines (insoluble dans l'alcool) ; et les prolamines (solubles dans l'alcool) qui sont riches en proline et glutamine. [38]

Seul le groupe des prolamines est responsable des maladies liées au gluten, les glutélines sont quant à elles non toxiques. [39]

Selon la céréale, les prolamines ont de différentes appellations : il y a du gliadine dans le blé ; de la sécaline dans le seigle ; l'orge contient de l'hordéine et en tant que protéine mineure il y a l'avénine dans l'avoine. [39]

En physiologie, après ingestion et hydrolyse du gluten, les gliadines et leurs peptides dérivés restent dans la lumière intestinale et ne sont pas assimilés. Cependant, dans certaines situations et avec augmentation de la perméabilité intestinale, ces molécules peuvent pénétrer à travers la barrière intestinale. [40]



**Figure 4** : Structure générale de gluten. [41]

- Les peptides immunogènes :

Les peptides dérivés du gluten appartiennent à un large répertoire. On distingue ceux qui sont impliqués dans le développement d'une RI adaptative, dont le plus immunogène, est le peptide de 33 acides aminés (33-mer) et ceux qui stimulent la RI innée, les plus étudiés, étant les peptides 31-43 et 31-49 communs à la région N-terminale des  $\alpha$  gliadines. [42]

#### 4.1.2.2. Autres facteurs de risques environnementaux :

D'autres facteurs environnementaux peuvent intervenir aussi dans l'évolution de la MC, en particulier chez le jeune enfant. [43]

- Âge d'introduction du gluten :

De nombreuses études ont été faites pour savoir si l'âge d'introduction du gluten faisait partie des facteurs de risque pour développer la MC, mais elles montrent le plus souvent des résultats contradictoires.

En 2005. Une étude observationnelle américaine a mis en évidence une relation inattendue entre l'âge d'introduction du gluten et la présence d'Ac anti transglutaminase chez des sujets à risque de la MC. [43]

L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois ou après l'âge de 7 mois était associée à une augmentation du risque de développer des marqueurs sériques de la maladie pendant les 10 premières années de la vie par rapport à une introduction entre 3 et 7 mois. [44]

D'autres études prospectives montrent qu'il n'y a aucune relation entre la MC et le temps d'introduction du gluten parmi les populations à haut risque.

A cause des résultats encore contradictoires à cet égard ; des recherches supplémentaires sont nécessaires. [45]

Toutefois, les recommandations actuelles sont de ne pas introduire le gluten avant 4 mois et de débiter par de faibles quantités.

➤ Allaitement

Une méta-analyse de six études observationnelles a conclu à une réduction de moitié du risque d'apparition d'une MC chez les enfants allaités au moment de l'introduction du gluten par rapport aux enfants non allaités. [46]

Plusieurs hypothèses ont été émises : moindre quantité de gluten consommée en raison de la poursuite de l'allaitement, prévention des infections gastro-intestinales et effet immunomodulateur du lait maternel interférant entre les peptides toxiques du gluten et le système muqueux intestinal.

Malgré ces résultats, les chercheurs n'ont pas pu confirmer cet effet préventif de l'allaitement. [44][45]

➤ Infections :

Un risque accru de la MC a été associé à une infection répétée à rotavirus dans une précédente étude prospective. Ainsi, une étude récente rapporte que la vaccination contre le rotavirus pourrait avoir un effet protecteur sur le développement de la MC.

En outre, les infections de la petite enfance par les entérovirus A et B, en particulier celles avec un titre élevé et de longue durée, peuvent aussi être liées à la MC. La prévalence des infections respiratoires aiguës semble également jouer un rôle. [47]

## **4.2 Mécanisme physiopathologique :**

Le gluten et les prolamines de céréales apparentées sont les principaux facteurs déclenchant de la MC, ils ne sont cependant toxiques que chez des sujets génétiquement prédisposés. Ils induisent une cascade d'événements conduisant à une atrophie villositaire et à un dérèglement immunitaire avec production d'auto-anticorps : [48]

### **4.2.1. Fragmentation du gluten**

Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine, riches en proline, sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives [49] et peuvent rester incomplètement digérées, laissant de gros peptides de jusqu'à 33 acides aminés de long. [50]

#### 4.2.2. Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion :

Différents mécanismes ont été découverts au niveau de la paroi épithéliale de l'intestin, parmi eux :

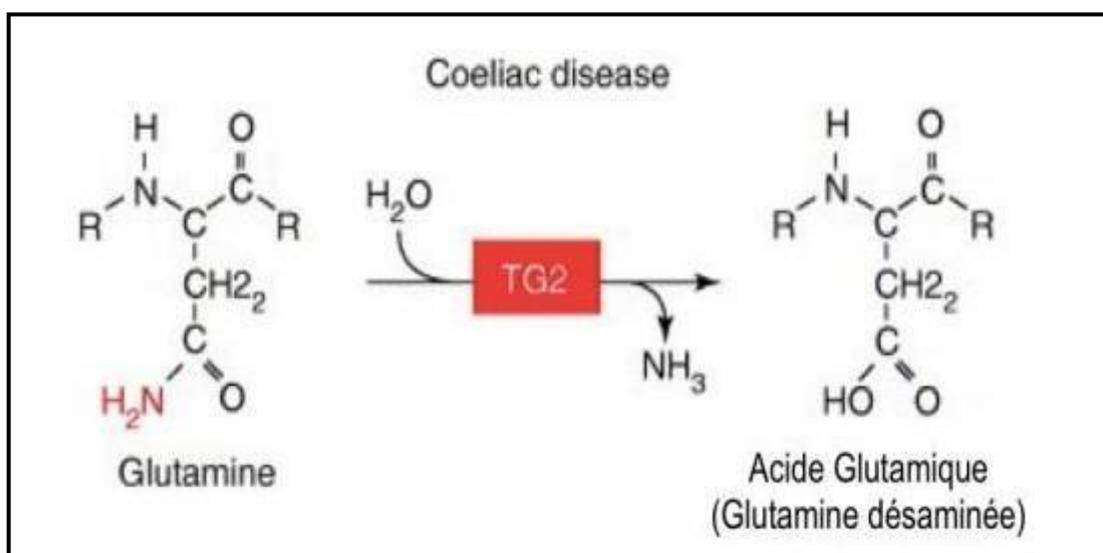
Le passage des 33 mers par voie para cellulaire en se fixant sur le récepteur CXCR3 membranaire présent à la surface des cellules épithéliales, déclenchant la production de zonuline. [51]

La zonuline est une protéine impliquée dans la régulation de la perméabilité épithéliale, sa production excessive conduit au désassemblage des jonctions serrées, ce qui augmente la perméabilité intestinale et permet le passage para cellulaire de la gliadine. [51]

D'autres recherches ont découverts le passage trans cellulaire en utilisant les canaux IgA/CD71 [51], l'activation de la réaction immunitaire positionne ce récepteur de transferrine CD71 au mauvais endroit (coté apical des cellules épithéliales) causant l'hyperperméabilité et le passage de la gliadine par endocytose. [52]

#### 4.2.3. Désamination de la gliadine et sa fixation sur les CPA

Après avoir traversé l'épithélium digestif, la gliadine arrive alors dans une couche de tissu conjonctif et forme un complexe avec la transglutaminase tissulaire 2 (tTG) qui déamide certains résidus glutamine en acide glutamique, La gliadine ainsi désaminée devient chargée négativement.[53]

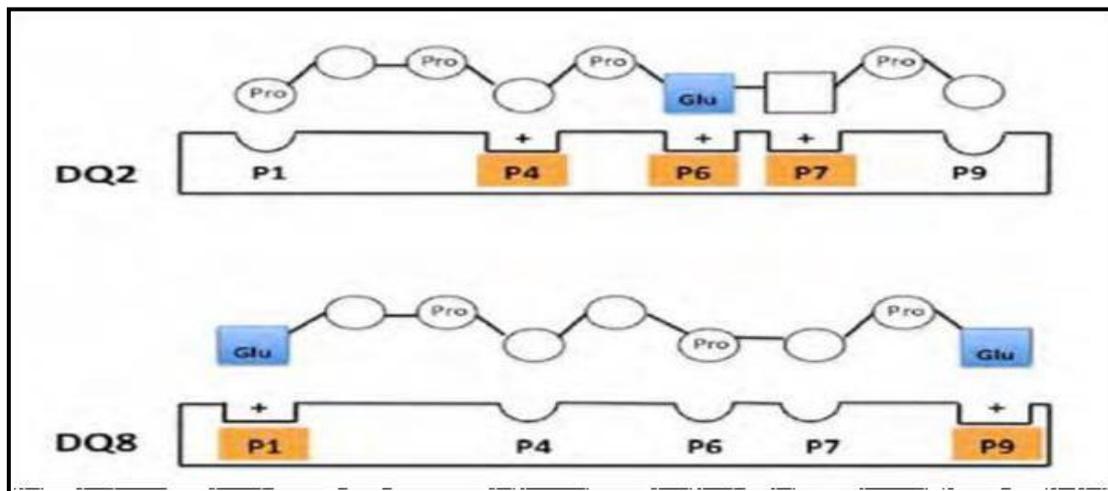


**Figure 5:** Désamination de résidus glutamine en acide glutamique [54]

Cette transformation augmente l'immunogénicité de cette dernière,[50] ce qui facilite leur liaison aux poches à peptides chargées positivement des molécules HLA-DQ2 ou DQ8 situées

à la surface des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes CPA (macrophages et cellules dendritiques). [55]

Cette captation se fait en position P4, P6 et P9 pour le HLA-DQ2 et P1, P4 et P9 pour le HLA-DQ8. [55]



**Figure 6 : Sites de liaison des molécules HLA aux épitopes des peptides de gliadine [54]**

#### **4.2.4. Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine**

Le complexe CPA-transglutaminase-gliadine déamidée est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4 + Helper spécifiques du chorion, qui vont être activés ; conduisant à une cascade de réactions immunitaires :

##### **▪ Réponse humorale :**

Les lymphocytes T CD4 + spécifique du gluten de type th2 vont reconnaître les peptides de gliadine présentés par le HLA avec les récepteurs de surface (TCR). [56]

Une fois activées, les LT CD4+ sécrètent divers cytokines dont IL21, cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti endomysium par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes. [56]

##### **▪ Réponse cellulaire :**

La migration des cellules dendritiques dans les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques pour présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T spécifiques du gluten de type Th1, ces derniers migrent après leurs activations dans la lamina propria et qui vont en réponse sécréter des médiateurs pro-inflammatoires : l'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), l'IL-21 et le TNF $\alpha$ . [57]

Les IL-15 sont également produites par les macrophages de la lamina propria après qu'ils aient été stimulés par des cytokines comme l'IFN $\gamma$  et l'IL-21.

L'augmentation de la concentration en IL-15 active la multiplication des lymphocytes intra-épithéliaux, notamment les Natural Killer T (NKT) .[57] [58]

Le taux élevée de L'IL-21 régule à la fois les réponses adaptatives et innées, entraînant la production d'IFN- $\gamma$ , stimule les réponses des lymphocytes B, augmente l'activité cytotoxique des LIEs et rend les cellules T effectrices résistantes à la suppression des LT régulatrices (Treg). [56]

- **Réponse inflammatoire**

Bien que les lymphocytes T CD4+ spécifiques du gluten jouent un rôle effecteur central dans MC, ils ne sont cependant pas suffisants pour produire des lésions épithéliales caractéristiques et une atrophie villositaire .[59]

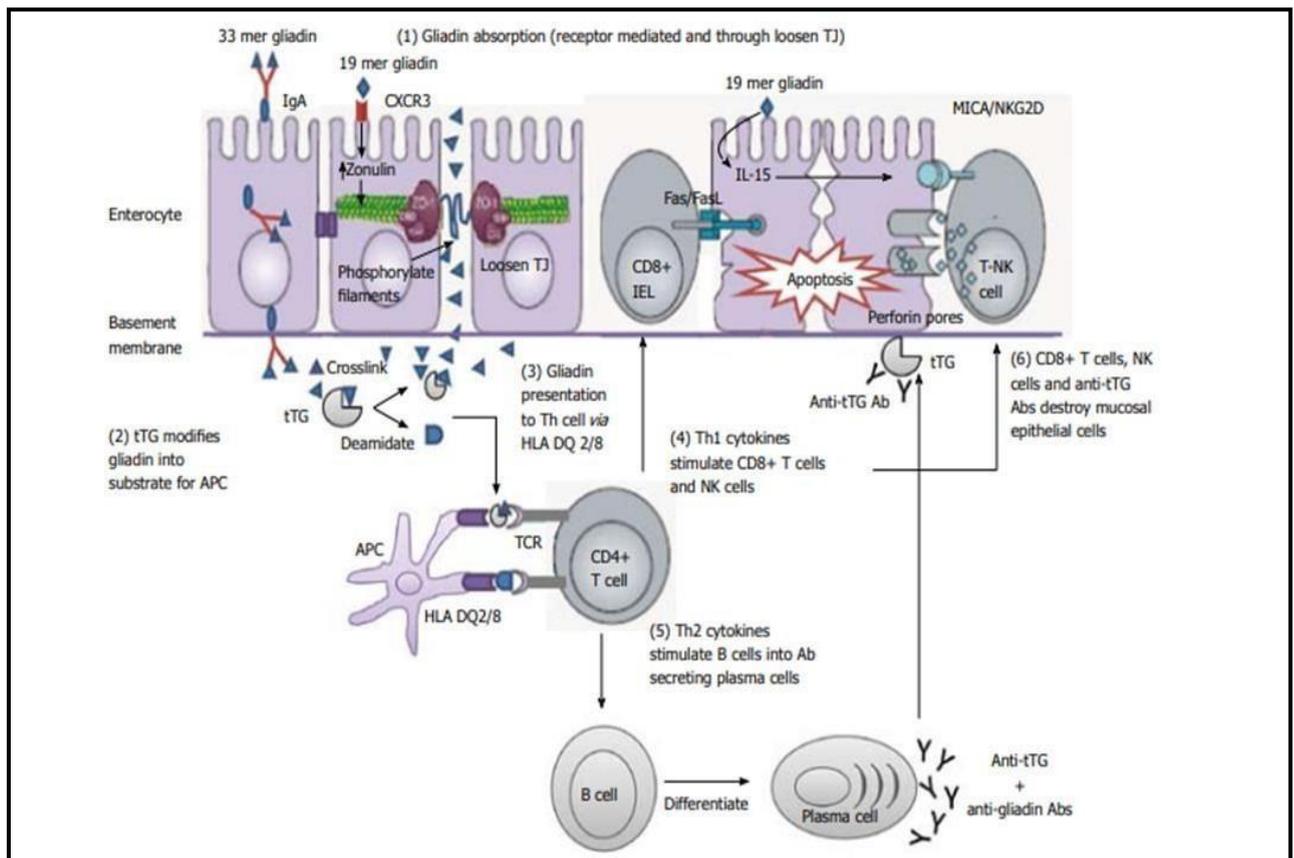
les recherches montre que le taux élevée de l'IL-15 peut également conduire à l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux(LIE) indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten ;Les LIE intestinaux sont une population hétérogène composée principalement de lymphocytes TCR $\alpha\beta$ + CD8+ , des TCR $\gamma\delta$  et des NK (Natural killer) .[59]

Les LIE intestinaux cytotoxiques interagissent directement avec les entérocytes causant leurs apoptose et leur destruction.

Le taux élevé de L'IL-21 favorise également le développement des cellules Th17, qui sont impliquées dans la pathogenèse d'un certain nombre de MAI, mais leur pertinence dans la MC n'est pas encore claire. [56]

Le stress épithélial quant à lui, a également un rôle dans la destruction villositaire : en état normal les LIE expriment uniquement les inhibiteurs des récepteurs CD94/NKG2A. Cependant, en cas de maladie cœliaque, les LIE expriment les récepteurs CD94/NKG2D et CD94/NKG2C qui reconnaissent les molécules de stress MICA/MICB du HLA-I et HLA-E sur les cellules épithéliales, ce qui conduit probablement à la destruction épithéliale. [56]

Ces mécanismes contribuent au développement de l'atrophie villositaire de l'intestin grêle ; mais les contributions relatives de chaque voie dans l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales ne sont toujours pas claires et nécessités d'autres études. [56]



**Figure 7 :** Représentation des mécanismes physiopathologiques de la MC. [18]

## 5. Manifestations cliniques de la MC :

L'expression clinique de la MC est très polymorphe allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère, elle varié et différent selon l'âge.

En fonction des variations de ces manifestations, la MC peut être classée en différentes formes :

### 5.1 Forme typique (classique) :

❖ **Chez l'enfant :** Les formes classiques sont les mieux connues chez l'enfant ,et les plus rapidement diagnostiquées [60] ,ils apparaissent de manière précoce dès l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson, soit généralement entre 6 et 24 mois .

L'enfant en général présente des diarrhées chroniques avec stéatorrhée, vomissements et douleurs abdominales.[60]

Ces signes digestifs pourraient être associés à une anémie ferriprive, une dénutrition, un retard de puberté chez l'adolescent, des anomalies de l'émail dentaire et des désordres neurologiques. [60]

❖ **Chez l'adulte** : La forme symptomatique concerne seulement 20% des adultes atteints de la MC. Les manifestations les plus fréquentes sont la diarrhée avec stéatorrhée, l'amaigrissement, la dénutrition, l'asthénie et les douleurs abdominales. Les patients présentent parfois une constipation, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des œdèmes et de l'ostéopénie voir de l'ostéoporose.[60]

### **5.2 Forme atypique (pauci-symptomatique) :**

Elle représente la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 50% des cas. [61]

Le diagnostic de la MC peut être évoqué devant des symptômes digestifs mineurs (une constipation isolée, un syndrome du côlon irritable ...) ou des symptômes extra-digestifs, tel que l'anémie ferriprive qui est considérée comme la présentation la plus fréquente. [62]

Des manifestations dermatologiques et neurologiques sont également retrouvée chez 10 à 30% des cœliaques .[63]

### **5.3 Forme asymptomatique (silencieuses) :**

Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de Sévérité variable.

Les signes cliniques sont très discrets ou absents et le diagnostic de la MC est souvent fait fortuitement grâce au dépistage sérologique dans la population à risque. Un interrogatoire minutieux peut révéler des signes tels qu'une baisse du bien-être psychophysique, une fatigue chronique ou une dépression (en rapport avec une hypoferritinémie) qui régressent après institution du RSG. [64]

### **5.4 Forme latente (potentielle) :**

Ce sont des sujets asymptomatiques avec une sérologie positive et possédant une muqueuse intestinale morphologiquement normale avec parfois une augmentation de la proportion des lymphocytes intra-épithéliaux. [61]

Ces sujets pourraient développer une authentique MC lors de l'exposition prolongée au gluten ;ils sont à surveiller puisque ils sont porteur des gènes HLA DQ2/DQ8 [61]

### **5.5 Forme réfractaire :**

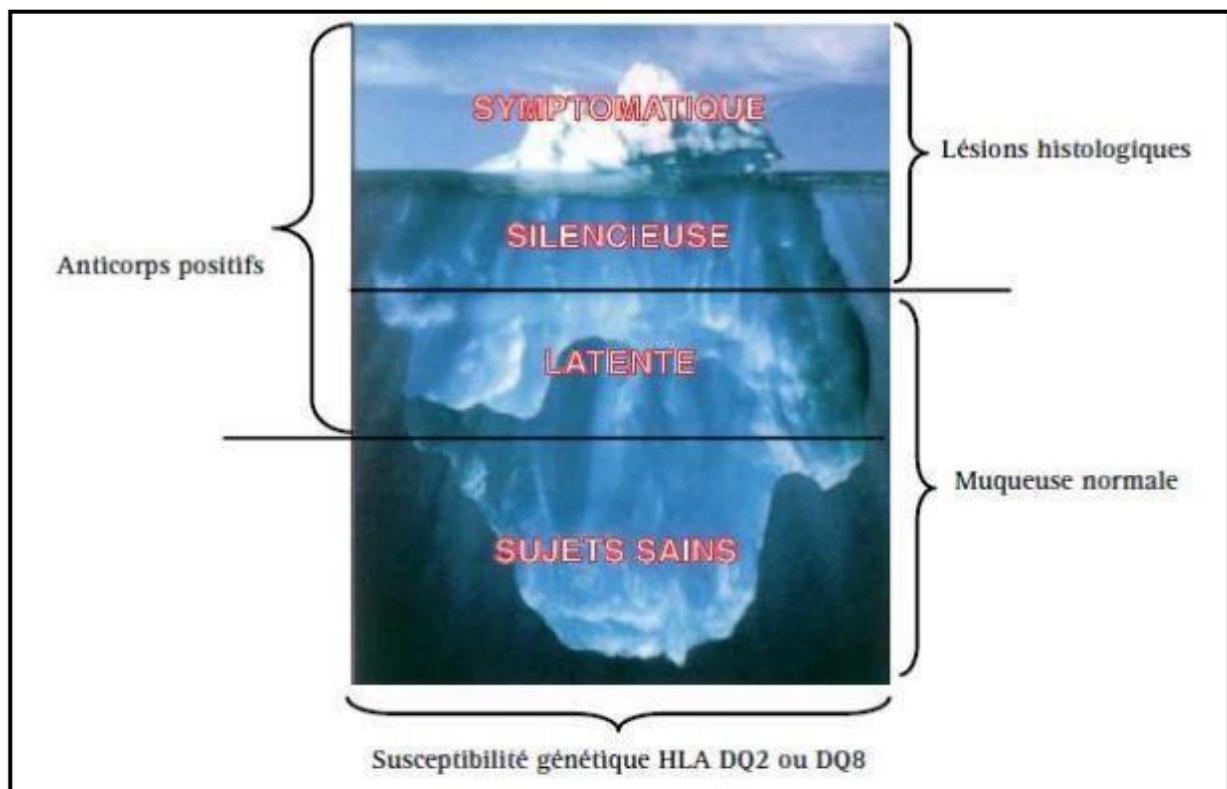
Malades cœliaques ne répondent pas à un RSG et sont sujets pour développer une duodéno jéjuno-iléite ulcéralive ou des lymphomes. [ 6]

**Tableau 1** : Les formes clinique de la MC [6]

Formes cliniques	Signes cliniques	Auto-anticorps	Atrophie villositaire	Marqueurs génétiques
symptomatiques	+	+	+	+
pauci symptomatiques	+	+	+	+
asymptomatiques	-	+	+	+
Latentes	-	+	-	+

La représentation des différents cas de MC rencontrés se fait sous forme d'un iceberg ; dont la partie visible correspond aux formes symptomatiques. Tandis que la partie immergée représente le nombre total de cas non diagnostiqués ou qui souffre de formes à manifestations atypiques ou silencieuses à un temps donné pour une population donnée. [5] [65]

Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 par Richard Logan.[5][65]



**Figure 8** : Le modèle iceberg de la MC [66]

## 6. Diagnostic de la Maladie Cœliaque :

### 6.1 Diagnostic clinique :

Suspecter une MC doit conduire en premier lieu à rechercher des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs. En effet, cette maladie se manifeste de façon très variable, définissant plusieurs tableaux cliniques. [67]

Ces manifestations peuvent être classiques (malabsorption, y compris diarrhée, stéatorrhée, perte de poids ou défaillance de croissance) ou non classiques. [67]

Ces différents signes cliniques sont de deux types :

- Des signes digestifs : Ils sont le plus souvent banals sous la forme d'une diarrhée, qui peut alterner avec des épisodes de Constipation, un amaigrissement, des douleurs abdominales ou encore une dyspepsie. [62]

- Des signes extra digestifs : Ils peuvent être secondaires à la malabsorption ou indépendants de celle-ci, avec de nombreuses Perturbations métaboliques comme un retard de croissance chez l'enfant, une Ostéoporose, une asthénie, des crises de tétanie, une anémie ferriprive, des troubles de la coagulation. [62]

Ces signes cliniques sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 2** : Les signes cliniques de la MC

Manifestations	Caractéristiques
Digestives	-Entéropathie avec syndrome de malabsorption [68] -Diarrhée chronique [69] -Constipation, ballonnement [69] - Douleurs abdominales [69] -Reflux gastro-oesophagien[69]. - Anorexie. [69] -Aptose buccale récidivante, glossite [70] - Hypoplasie de l'émail dentaire [71].

Extra-digestives	<ul style="list-style-type: none"><li>-Retard staturo-pondérale [68]</li><li>- Amaigrissement [69].</li><li>-Un nourrisson qui apparaît triste, grognon avec un gros ventre et des membres grêles du fait de la fonte des masses musculaires [71]</li><li>-Une peau sèche et des cheveux cassants. [68]</li><li>- Syndrome œdémateux par hypo protidémie [68]</li><li>-Dermatite herpétiforme [69].</li><li>-Anémie par carence martiale et/ou déficit en folates et vitamine B12 [68]</li><li>- Syndrome hémorragique par déficit en vitamine K [69].</li><li>- Asthénie [72].</li><li>- Fractures, ostéoporose, ostéomalacie [71].</li><li>-Arthralgies, arthropathies [69].</li><li>-Retard pubertaire, ménopause précoce, aménorrhée, infertilité, fausses couches [73].</li><li>-Anxiété, dépression, troubles du comportement [74].</li><li>-Migraine, épilepsie [75].</li><li>-manifestations pulmonaire [73]</li></ul>
------------------	--

## **6.2 Diagnostic immunologique de MC :**

Au cours de ces dernières années, les tests sérologiques ont pris une place importante, non seulement dans le diagnostic et dépistage de la MC, mais également dans le suivi de l'efficacité du RSG. Plusieurs marqueurs sérologiques sont utilisés : R

### **6.2.1 Les anticorps anti gliadine d'isotype IgG et IgA (AGA) :**

Les AGA sont des anticorps dirigés contre la gliadine [76] ; on distingue 2 types :

- Les AGA IgA : détectables sur le sang des malades non traités. Ils disparaissent après quelques mois du RSG et ré-augmentent dès l'introduction du Gluten. [77]

Ils restent un bon marqueur chez les nourrissons, ce qui n'est pas le cas chez les adultes, leur identification est utile pour le diagnostic de la maladie en phase active et la surveillance du comportement alimentaire après prescription du RSG. [78]

Ces derniers présentent une sensibilité de 66 à 90% et une spécificité de 80 à 100[76]

- Les AGA IgG : sont décelés chez les patients cœliaques traités ou non, ils disparaissent plus lentement que les AGA IgA [77]

Leur recherche était largement utilisée dans l'exploration de la MC depuis environ 20 ans et étaient également utile dans le diagnostic des cas souffrant de déficit en IgA.[79]

Les AGA IgG présentent une sensibilité de 86-94% et une spécificité de 70-87 % [76]

Les anticorps anti gliadine sont en général détectés par méthode Elisa (enzyme linked immunosorbent assay), qui présentent différents avantages : tels la facilité de mise en œuvre, l'automatisation et la quantification (en unités arbitraires du fait de l'absence d'étalon international [80] , mais en raison de sa sensibilité et sa spécificité relativement faibles, ce test n'est plus utiliser de routine dans le diagnostic et le dépistage de la MC . [81]

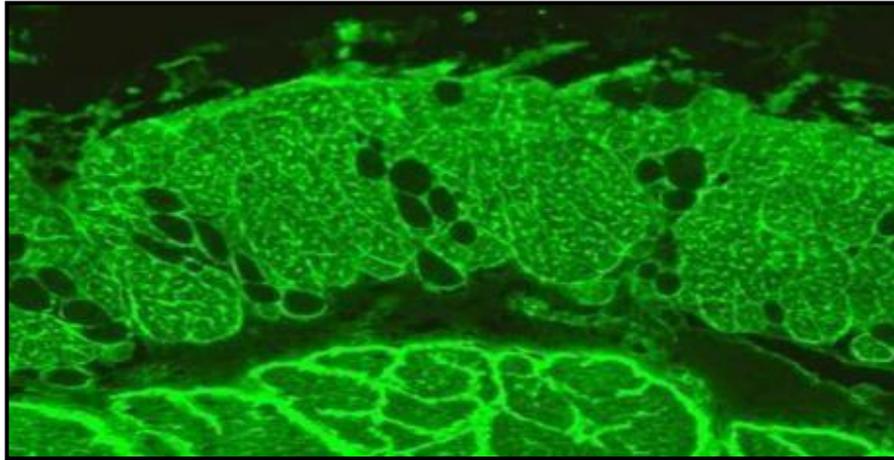
### **6.2.2 Les anticorps anti-endomysium (EMA) :**

Les EMA ont été décrits pour la première fois en 1983 par l'équipe de Chorzelski [23]. Ces auto-Ac reconnaissent le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires lisses (endomysium). [82]

Initialement, Ils étaient détectés par immunofluorescence indirecte IFI sur coupe d'œsophage de singe, donnant une fluorescence typique en nid d'abeille de la muscularis mucosae, mais actuellement du cordon ombilical humain est principalement utilisé comme substrat. [81]

La recherche des anticorps anti-endomysium d'isotype IgA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de MC. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité, même s'il semble moins performant chez les enfants de moins de deux ans. [81]

Les EMA sont des examinateurs-dépendants, La lecture est délicate, subjective, semi-quantitative, et requiert un personnel expérimenté afin d'obtenir des résultats bien précis ; sachant qu'un titre faible suffit pour la positivité. [77]



**Figure 9** : Aspect en IFI des EMA sur œsophage de singe [83]

### **6.2.3 Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (IgA anti-tTG) :**

En 1997, Dieterich a découvert que l'antigène induisant la formation d'anticorps anti-endomysium était l'enzyme anti-transglutaminase tissulaire (tTG). [81]

La tTG est une enzyme ubiquitaire intracellulaire, calcium-dépendante possédant plusieurs fonctions, y compris la déamidation des peptides de gliadine au sein de la lamina Propria. [1]

Plusieurs iso formes de la tTG ont été décrites, dont la TtG-2 qui est localisée au niveau de la muqueuse intestinale. [1]

Les anticorps anti-tTG sont hautement sensibles et hautement spécifiques pour le diagnostic de la MC. Les dosages immuno\_ enzymatiques (ELISA) pour les anticorps IgA anti-tTG sont maintenant largement disponibles et moins coûteux que les autres tests sérologique .[84]

Les premiers tests ELISA utilisaient comme antigène la t-TG isolée à partir du foie de cobaye. Mais actuellement, elle a été remplacée par la t-TG humaine recombinante car la spécificité tend à être plus élevée. [85]

Aujourd'hui et selon de nombreuses études, les IgA anti-tTG ont une spécificité oscillant entre 90 et 100%, ils sont également largement disponibles et moins coûteux que les autres tests sérologique. [86][84]

La détection des anticorps anti-transglutaminase des tissus IgA reste le test sérologique de choix pour le diagnostic de MC. [85]

Très peu d'études rapportent les performances des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgG. [87]

#### **6.2.4 Anticorps IgA et IgG anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG antiDPGs) :**

Un test ELISA basé sur la détection d'une combinaison de peptides déaminés de la gliadine développés par synthèse (DGP) a été introduit il y a quelques années, la recherche clinique a montré que ce test a un très haut niveau de fiabilité diagnostique. [88]

Des études ont démontré qu'en général la détection de la classe IgG est hautement sensible et hautement spécifique pour une suspicion de MC ainsi que pour la détection de la maladie dans les cas anti-tTG séronégatifs et chez les patients avec une déficience sélective en IgA , ou encore pour les enfants de moins de 2 ans car la sensibilité des autres tests est plus faible avant cet âge. [111][88]

Plus récemment, les deux tests anti-DGP ont été associés dans un seul test pour IgA et IgG anti-tTG. [88]

Ils figurent comme les derniers tests sérologiques commercialisés. et se montrent d'une très grande fiabilité pour le dépistage de la MC. [81]

#### **6.2.5 Les anticorps anti réticuline (ARA) :**

Les anticorps anti réticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans MC, au début des années 1970 [113] Le principe général du test consiste en la détection des auto-anticorps anti-tissu utilisant comme support des coupes de foie-rein-estomac de rat. . Les ARA sont principalement de classe IgA et sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI). [89]

La spécificité des ARA est excellente, mais leur sensibilité est médiocre puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60 % seulement des cas de MC non traitée [36] Les performances de ce marqueur ne répondent donc pas aux exigences d'un test de dépistage et est donc abandonnée. [86]

La sensibilité et la spécificité des divers tests sérologiques figurent au Tableau 3 En général, les tests de type IgA sont plus sensibles et sont préférables aux fins de dépistage

**Tableau 3 :** La sensibilité et la spécificité des divers tests sérologiques [90]

Anticorps	Technique de détection	Isotype	sensibilité	Spécificité	Remarques
Anti-gliadine	ELISA	IgA IgG	53-100 57-100	65-100 42-98	Peu spécifique : pas recommandé
Anti endomysium	IFI	IgA	>90%	>95%	Onéreux lecture subjective au microscope
Anti transglutaminase	ELISA	IgA (ou IgG si déficit en IgA)	> 90%	>99%	Simple et automatisable
Anti Peptide déamidé de la gliadine	ELISA	IgA IgG	80 (70–95)	98 (95–100)	

### **6.3 Diagnostic histologique :**

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse anatomopathologique des biopsies intestinales. [84]

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de la MC sur une biopsie intestinale sont associés au niveau de la muqueuse.

Une AV de degré variable et une augmentation du nombre des LIE ces deux signes majeurs, bien que non spécifiques, sont fortement évocateurs d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion. [7]

Les LIE sont augmentées dès les premiers stades histologiques de la MC, avant l'apparition Des lésions épithéliales. [7]

Il est recommandé de prélever au cours d'une endoscopie 4 prélèvements au niveau de la partie proximal de l'intestin, celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou subtotale associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux>40%. [91]

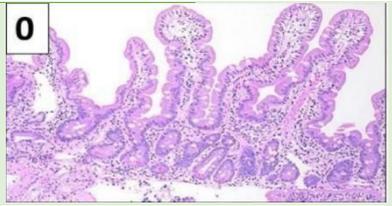
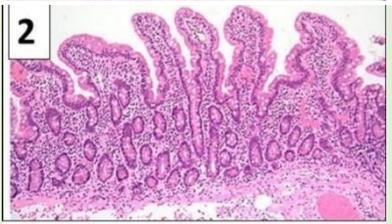
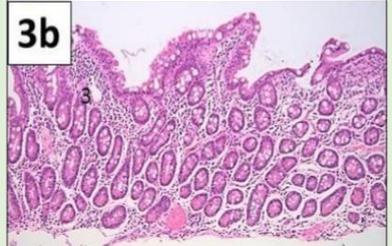
Le nombre, le site (duodénum, bulbe) et l'orientation des biopsies doivent être mentionnés ,mais aussi, l'architecture villositaire (normale, atrophie et son degré), l'aspect de la lamina propria (présence de lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et parfois neutrophiles), la présence ou pas des glandes de Brunner, l'analyse des cryptes avec le calcul du rapport crypte/villosité et enfin le comptage des lymphocytes intra épithéliaux (LIE).[91][92][93]

Les lésions intestinales peuvent être de gravité variable d'où la classification originale de Marsh publiée en 1992 [94] qui a classé les atteintes histologiques selon leur sévérité en 3 stades. La classification originale de MARSCH a été modifiée par Oberhuber en 1999 et c'est celle qui est la plus largement utilisée actuellement. [95]

Plus récemment une nouvelle classification histologique est apparue, ayant pour but de simplifier et de standardiser la classification histologique de MC ; Il s'agit de la classification de Corazza. [96] Dans cette dernière classification, il n'existe que 2 stades : le stade A pré atrophique qui correspond aux types 1 et 2 de Marsh modifié, et le stade B atrophique qui correspond au type 3 de Marsh modifié La classification de CORAZZA et VILLANACCI ne fait pas encore l'unanimité mais semble plus pratique et offre une bonne reproductibilité inter observationnelle. [97]

Pendant plusieurs années, les biopsies duodénales ont constitué le « gold standard » du diagnostic de MC. Cependant elles ont leurs inconvénients et nécessitent une procédure invasive. Selon les recommandations diagnostiques de l'ESPGHAN 2012 les biopsies d'intestin grêle ne sont plus obligatoires pour le diagnostic de la MC chez les patients présentant certains critères spécifiques (par exemple des taux élevés d'anticorps anti-tTG). [98]

**Tableau 4 : Classification de MARSCH [99]**

	LIE	Cryptes	villosité	
<b>Stade 0 : muqueuse normale</b>	<30	normale		
<b>Stade I : entérite lymphocytaire isolée</b>	≥30	normale		
<b>Stade II : entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes sans atrophie villositaire</b>	≥30	hypertrophique		
<b>Stade III A : atrophie villositaire partielle</b>	≥30	hypertrophique		
<b>Stade III B : atrophie villositaire sub-totale</b>	≥30	hypertrophique		
<b>Stade III C : atrophie villositaire totale</b>	≥30	hypertrophique		

#### 6.4 Stratégie de diagnostic de la MC

La MC est diagnostiquée à l'aide d'une combinaison de tests sérologiques et biopsie endoscopique de l'intestin grêle. Par contre les tests ne sont fiables que lorsque le patient suit un régime alimentaire contenant du gluten.

Les directives du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommandaient d'effectuer le dosage des d'immunoglobuline A totale (IgA) et l'anti transglutaminase IgA (tTG) comme premier choix chez les adultes et les enfants. [100]

En cas de déficit en IgA, les tests tTG IgG, anticorps endomysial IgG (EMA) ou le dosage de la gliadine désamidée IgG (DGP) sont recommandés.

Chez les adultes séropositifs le résultat de la sérologie doit être confirmé par une biopsie intestinale. Tandis que les enfants séropositifs doivent être référés pour un examen plus approfondi, qui peut inclure le dosage des EMA IgA, une biopsie intestinale, ou bien le typage de l' HLA ou même une combinaison de ceux-ci. [100].

La dernière mise à jour des directives de la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique Hépatologie et Nutrition EPSGHAN en 2019 avait suggérer d'annuler l'obligation de faire les biopsies chez les enfants considérées positif avec un taux de tTG IgA > 10 fois la limite supérieure de la normale LSN ; à condition que les anticorps anti-endomysium (EMA-IgA) seront testé positif dans un deuxième échantillon de sang. Le typage du HLA DQ2-/DG8 et la présence de symptômes ne sont plus des critères obligatoires.

Tandis que chez les enfants avec un taux de tTG IgA <10 LSN la biopsie reste obligatoire pour confirmer le diagnostic.

Des résultats discordants entre les tTG IgA et l'histopathologie peuvent nécessiter une réévaluation des biopsies.[101]

Pour les adultes, cette stratégie n'est actuellement pas recommandée ; Cependant, une étude récente suggère que le diagnostic de la MC peut être fiable sans effectuer la biopsie chez les patients avec un taux de tTG IgA > 10 × la limite supérieure de la normale et résultats HLA-DQ2/8 et EMA positifs sans l'exigence de symptômes. [102]

- schéma récapitulatif : Selon les recommandations EPSGHAN 2019

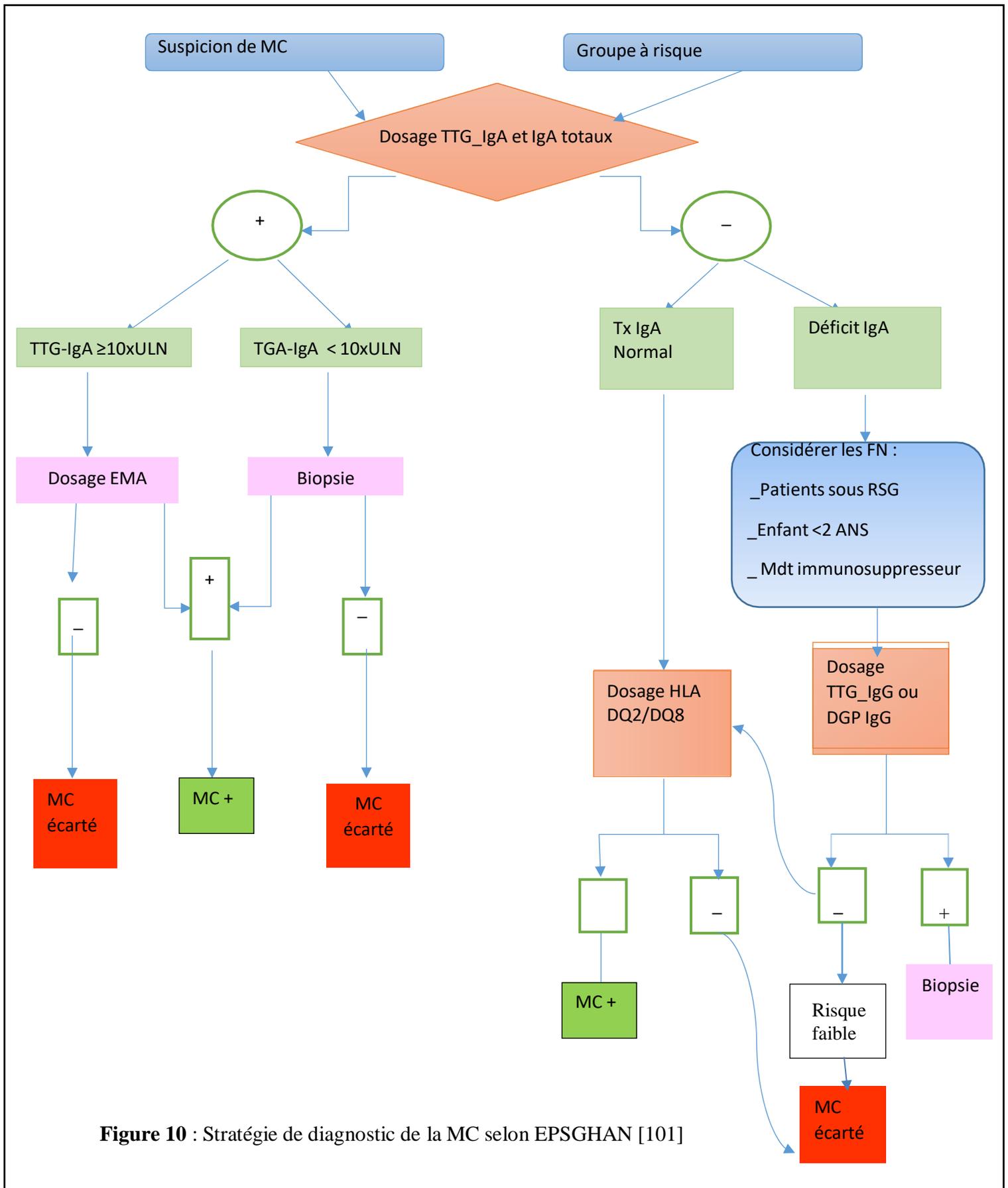


Figure 10 : Stratégie de diagnostic de la MC selon EPSGHAN [101]

### **6.5 Autres méthodes de diagnostic :**

Dans les cas difficiles sur le plan diagnostique, tels que les patients séronégatifs ou les patients présentant des lésions villositaires limites, des outils non conventionnels supplémentaires sont nécessaires pour identifier de manière fiable les patients atteints de la MC.

Le typage HLA est utile pour exclure la MC, car il est très peu probable que le trouble survienne chez les personnes qui ne sont porteuses ni de HLA-DQ2 ni de HLA-DQ8. [103]

Un défi gluten de 3 jours induit la mobilisation de la mémoire Cellules T réactives contre la gliadine, qui peuvent être détectées par immuno spot lié à une enzyme IFN $\gamma$  (ELISPOT)[104]

Le test rapide BIOCARD Celiac Test est un test immuno chromatographique sur bandelette pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la MC.

Le test rapide au doigt est également intéressant car il donne un résultat en 10 minutes. Toutefois, il n'a pas la performance des tests sériques en termes de sensibilité et de spécificité.

Le test salivaire a été proposé pour la recherche des auto-Ac anti-tTG dans la salive dont la sensibilité et la spécificité sont de 90% et 96,7% respectivement. Étant non invasif, il pourrait être utilisé à grande échelle pour le dépistage de la MC dans les populations pauci symptomatiques. [105]

### **6.6 Diagnostic différentiel :**

La MC partage ses caractéristiques histopathologiques duodénales avec une grande variété de troubles intestinaux :

- La sensibilité au gluten non cœliaque :

La SGNC est un syndrome d'intolérance au gluten plus fréquent que la MC dont les mécanismes immuno pathologiques sont nettement différents. Les patients se plaignent de troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, constipation) et extra-intestinaux (maux de tête, fatigue, eczéma, rash cutanés, douleurs musculaires et articulaires, anémie et troubles neurologiques). Survenant après l'ingestion d'aliments contenant le gluten [106]

Les critères diagnostiques de la SGNC sont :

- Apparition rapide des symptômes après ingestion du gluten et amélioration rapide après son éviction
- Pas d'allergie au gluten (IgE sériques anti gluten et tests cutanés négatifs)
- Ac anti tTG et EMA (IgA et IgG) négatifs, IgG anti-gliadine positifs dans 50% des cas.
- biopsie duodénale normale ou augmentation modérée des LIEs.

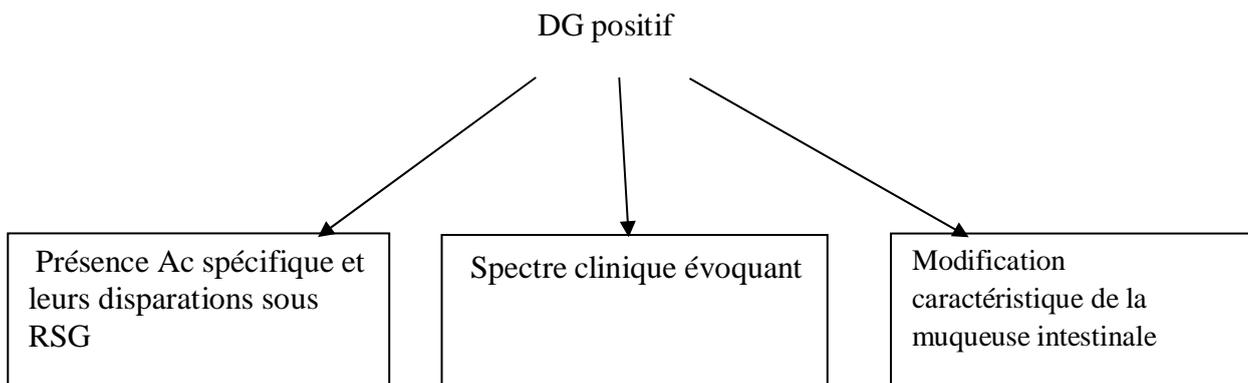
Les principales autres maladies sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : principaux autres maladies [106] [107]

maladie	Augmentation des IEL	Atrophie villositaire	Conseils histopathologies pour le diagnostic différentiel
affections immuno -inflammatoires			
Maladie de Crohn +++	Rare	Rare, inégal (si présent)	Érosions/ulcérations, inflammation neutrophilique ; distorsion de la crypte ; atteinte iléale et colique
Allergie alimentaire (dont l'allergie au gluten) +	Possible	Possible, généralement pas grave	Augmentation des éosinophiles dans la lamina propria ; atteinte d'autres voies gastro-intestinales (entérite et colite)
Entéropathie auto-immune	Possible (modèle cœliaque)	Oui, variable	Infiltration de neutrophiles dans la lamina propria ; l'apoptose des cryptes ; atteinte diffuse d'autres voies gastro-intestinales (gastrite, entérite, colite)
Maladies infectieuses			
Infestation parasitaire	Rare (chez les enfants)	Rare (chez les enfants)	Identification des parasites (ex. Giardia) ; augmentation des éosinophiles dans la lamina propria
gastro-entérite bactérienne (ex. HP)	Oui	Possible	Lésions bénignes Identification microbiologique
Sprue tropicale	Oui	Oui, généralement légère	Atteinte iléale étendue
Maladie de Whipple	Rare	Oui	Macrophages PAS-positifs dans la lamina propria
infection virale ou changements post-infectieux	Oui	Possible en différents grade	Récupération muqueuse après la résolution de l'infection

### **6.7 Diagnostic positif :**

En 2013, l'ACG (American college of gastroenterology ) a publié de nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de MC [108] ,ces recommandations indiquent que le diagnostic de la MC doit reposer sur un ensemble d'éléments :Anamnèse, examen clinique, sérologie et endoscopie digestive haute avec plusieurs biopsies du duodénum. [108]



En tout premier lieu, une anamnèse bien conduite s'intéressant aux éléments suivants doit être effectué :

- Les antécédents familiaux.
- Les signes cliniques : diarrhée, ballonnements, douleurs abdominales...
- Les habitudes et le mode d'alimentation : étiquetage des aliments contenant du gluten.

Pour compléter le diagnostic, un bilan biologique est nécessaire pour identifier d'éventuelle carence, et doit comprendre :

- Une numération Formule Sanguine (NFS), à la recherche d'une anémie carencielle.
- Un ionogramme sanguin avec natrémie, kaliémie, phosphorémie et magnésémie.
- Un bilan phosphocalcique, sanguin et urinaire.
- Un dosage de la ferritinémie et des vitamines B9 et B12.
- L'évaluation du temps de Quick, à la recherche d'une éventuelle carence en facteurs de coagulation vitamino-K-dépendants (II, VII, IX et X) par malabsorption de la vitamine K.
- \_ Un dosage des autres vitamines liposolubles : A, D et E.

\_ Une mesure de l'albuminémie. [109]

Ce bilan de la malabsorption peut-être accompagné par d'autres explorations, en fonction du contexte, notamment :

\_ Une exploration de la fonction rénale, en cas de diarrhée sévère, comprenant les dosages de l'urée et de la créatinine.

\_ Une électrophorèse des protéines et un dosage pondéral des immunoglobulines, à la recherche d'une exsudation protéique digestive associée.

\_ Une recherche d'associations à la MC, notamment un bilan thyroïdien et un bilan hépatique. [109]

Le plus souvent, à la suite d'une symptomatologie clinique évocatrice, le diagnostic commence par des tests sérologiques recherchant les anticorps suivants : les ARA, les AGA, les EMA et les t-TGA.

Un résultat positif nécessite une confirmation par une BDJ qui doit révéler une atrophie villositaire. En cas de négativité des tests sérologiques et de la BDJ, un phénotypage HLA doit être effectué chez l'adulte.

Dans certaines formes atypiques, la BDJ peut être réalisée en première intention. Les tests sérologiques viennent dans un deuxième temps pour étayer le diagnostic.[78]

## **7. Les complications de la MC :**

La présence de patients avec complications pourrait être due à un diagnostic tardif de la MC ou à une mauvaise observance du RSG, ces complications sont nombreuses et diverses : [110]

### **7.1 Complications nutritionnelles :**

Ils peuvent être au premier plan et précéder le diagnostic de l'intolérance au gluten.

- **Le retard de croissance** : le retard staturo-pondéral (RSP) est une manifestation fréquente, parfois révélatrice de la maladie surtout chez l'enfant. La croissance du patient et les carences ferriprives et vitaminiques (vit B, D et E..) sont généralement normalisées après la restauration d'un RSG .[110]

- **La dénutrition** : Rarement observée aujourd'hui, cette complication est liée à un état de malabsorption avancée. [110]

### **7.2 Complications hématologiques :**

- **Anémie** : La moitié des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et les trois-quarts, ont des carences en folates qui retentissent sur l'hématopoïèse, si la carence n'est pas corrigée, elle évolue en anémie macrocytaire, trouble de l'humeur et manifestations neurologiques. [111]

- **Hyposplénisme** : c'est l'une des premières manifestations de la MC, bien que le mécanisme exact de son développement ne soit pas connu. Il a été démontré qu'il existe une sensibilité accrue à l'infection due en particulier aux bactéries encapsulées. [111]

### **7.3 Complications neuropsychiatrique :**

Il existe une association établie entre la MC et différents symptômes neuropsychiatriques, notamment les maux de tête, la neuropathie périphérique, l'ataxie, la dépression, la dysthymie, l'anxiété et l'épilepsie. [112], la MC peut aussi causer une démence imitant la maladie d'Alzheimer. [113]

### **7.4 Complications osseuses :**

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui est actuellement la complication la plus fréquente de la MC et est définie par diminution de la densité minérale osseuse, due à la carence en vitamine D et calcium.

Le RSG peut corriger partiellement l'ostéopénie mais une normalisation est rarement observée. [114][115]

### **7.5 Complications reproductives dans la MC :**

L'infertilité est l'un des problèmes gynécologiques les plus fréquents, il a été démontré que les femmes infertiles ont un risque de 3,5 fois plus élevé d'avoir MC par rapport à la population générale. [116]

Les chercheurs ont également observé un risque plus élevé de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traitées, risque qui disparaît après un an de RSG. [117]

### **7.6 Complications cardio-vasculaire :**

Les patients atteints de MC présente un risque d'accident cardiovasculaire (AVC) double de celui de la population générale. [110]

### **7.7 Complications hépatiques :**

La présence d'une élévation inexplicquée des transaminases, s'expliquerait d'une part par une augmentation de la perméabilité intestinale, qui pourrait favoriser le passage d'antigènes

et de toxines dans la circulation portale, d'autre part par la présence d'un processus inflammatoire chronique de la muqueuse intestinale.

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC, on a l'hypertransaminasémie d'origine cryptogénétique et les hépatopathies d'origine auto-immune.

Des études démontrent que 10 % des élévations chroniques inexplicables des transaminases seraient dues à une MC. [118]

### **7.8 Complications malignes :**

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphatique, Ils sont responsables du développement de tumeurs au niveau des organes lymphatiques (ganglions, rate, thymus, amygdales...), ainsi qu'au niveau du territoire non lymphoïdes (tube digestif, os, testicule, sein, œil, thyroïde...).

Les patients atteints de la MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux).[110] Le risque relatif de lymphome dans la population cœliaque est augmenté de trois à 80 selon les études, [110] Ceci peut être expliqué par le processus inflammatoire locale secondaire à l'ingestion de gluten et par la stimulation antigénique des LB et LT de façon persistante qui promeuvent le développement d'un lymphome à cet endroit .

On distingue trois types de lymphome : [119]

- **Le lymphome B non hodgkinien :**

Il peut se localiser au niveau intestinal et une forte participation génétique a été suggérée pour expliquer son développement [110] .Chez les patients atteints de MC, le risque relatif a été ramené à 6 d'après les dernières études. [120]

- **La sprue réfractaire :**

Il s'agit d'une prolifération monoclonale de LIE qui pourrait constituer une forme de passage entre MC et lymphome invasif. Elle est caractérisée par la persistance de l'atrophie villositaire et l'absence d'amélioration clinique, et correspond à une MC primitivement ou secondairement résistante au RSG.

La SR est observé dans 1 à 5% des MC de l'adulte, elle présente deux type distincts : le type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des LIE ou le type II qui est caractérisée par une prolifération clonale de petits LIE anormaux. [121]

- **Le lymphome T intestinal associé à une entéropathie (EATL) :**

C'est une complication rare mais redoutable de la MC. Le RR de sa survenue pour les patients non adhérents au RSG est multiplié par 28, son diagnostic est souvent difficile et peut

précéder ou succéder celui de la MC. Le pronostic est sombre avec une survie ne dépassant pas 20 % à 5 ans.[122]

## **8. Maladies auto-immunes associées :**

Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète insulino-dépendant et la maladie d'Addison, ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développeront une autre maladie auto-immune avec le temps. [141]

Les auto-anticorps les plus importants ciblent les membres de la famille TG, notamment les anticorps de classe IgA dirigés contre le TG2 dans la MC, le TG2 et le TG3 dans la dermatite herpétiforme et le TG6 dans l'ataxie du gluten. [123] [124]

Les niveaux de ces anticorps sont influencés par la consommation de gluten des patients atteints de la MC. [125]

Il est intéressant de noter que les auto-anticorps généralement observés dans les maladies auto-immunes générales telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique sont rarement observés dans la MC. [126]

- **Diabète insulino-dépendant (DID) :**

Le DID est probablement la forme la plus grave et la plus fréquente d'auto-immunité associée à la MC, ceci s'explique par des facteurs génétiques plus fréquemment associés (HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8) chez les patients touchés par ces 2 maladies. [127]

Les personnes qui sont hétérozygotes pour la DQ2 et DQ8 ont un risque cinq fois plus élevé que les personnes homozygotes d'avoir un DID

La prévalence de la MC chez les patients diabétiques insulino-dépendants varie de 3 à 6%. [127]

- **Troubles thyroïdiens auto-immuns :**

Les troubles thyroïdiens auto-immuns, y compris la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow, sont les maladies auto-immunes les plus fréquentes [128] responsables d'une destruction du tissu thyroïdien et présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de la MC. [129]

Plusieurs autres atteintes endocriniennes et troubles spécifiques d'organes sont associées avec la MC, y compris les troubles parathyroïdiens, maladie d'Addison et Le syndrome de Sjogren. [129]

- **La dermatite herpétiforme**

La MC est présente chez 70 à 100 % des malades suivis pour une dermatite herpétiforme, elle est associée à 90% au HLA DQ2, ce qui évoque l'importance génétique. [130]

Elle est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses distribués symétriquement qui affectent généralement les côtés stretch des extrémités et des fesses, ces lésions répondent favorablement au RSG et au traitement par Dapsone [131]

D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la MC dont les aphtes buccaux, l'alopecie hippocratisme digital et pyoderma gangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG. [131]

## **9. Traitement de la MC**

### **9.1 Régime alimentaire :**

Le RSG demeure le seul traitement de la MC à nos jours, il nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments contenant des produits dérivés de blé, seigle et orge (c'est-à-dire le pain, les pâtisseries, les viennoiseries, les pizzas, etc...), mais aussi beaucoup de préparations alimentaires industrielles. [8]

Les indications à ce régime sont principalement la MC, l'allergie au blé et la SGNC, donc il ne doit pas être instauré avant que le diagnostic de certitude ait été posé. [132]

L'objectif du RSG est de corriger les anomalies cliniques (résolution de diarrhée ou réduction des douleurs abdominales), biologique (négativation des anticorps, qui peut prendre des mois à plus d'un an) et histologique (régression de l'hyper LIE a un an), il prévient également les risques de complications. [133]

Malgré son efficacité dans la normalisation des marqueurs sérologiques et de l'atrophie villositaire duodénale chez la plupart des patients, le RSG a de nombreuses difficultés.[134]

Le RSG strict est contraignant, difficile à respecter, ayant de possibles conséquences sociales, psychologique et potentiellement nutritionnelles et médicales. [135]

les céréales, sources de gluten, sont aussi des sources de protéines, de vitamines B , fibres, de minéraux(magnésium, phosphore, potassium) et de micronutriments(zinc, fer),leur suppression peut être responsable d'un déséquilibre alimentaire et des conséquences en termes de couverture des besoins nutritionnels et donc de santé .[136]

Les aliments de substitution sont nettement plus chers que leurs homologues contenant du gluten. [137]

Sur les étiquettes alimentaires, il est souvent indiqué dans la liste des ingrédients des produits industriels, comme il peut être présent en tant que composant alimentaire caché : comme arôme exhausteur, épaississant, émulsifiant ect.... [134]

Le patient doit donc apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter ou suspecter des traces de gluten, tout comme le médecin et le pharmacien doivent les reconnaître dans les excipients des médicaments qu'ils prescrivent. [134]

La liste non exhaustive des aliments autorisés et interdits, et la liste de quelques médicaments contenant le gluten se trouvent consécutivement en annexe N° 1 et N° 2 .

## **9.2 Autres approches thérapeutiques :**

Le RSG strict limite inévitablement les activités sociales et professionnelles du patient, induisant des effets significatifs sur la qualité de vie des patients. De ce fait, les scientifiques font un grand effort pour trouver des solutions thérapeutiques non diététiques afin de contrôler la maladie. L'effort s'est concentré sur les éléments clé du processus pathogénique :[51]

- Un certain nombre d'études suggèrent l'utilisation de gluténases PEP ; STAN 1 (enzymes protéolytiques) comme thérapie enzymatique orale qui pourrait éliminer la capacité immunogène du gluten.
- D'autres chercheurs ont suggéré d'utiliser des anticorps spécifiques (IgY généré à partir d'œufs de poulet) pour séquestrer le gluten dans l'intestin afin qu'il ne soit pas dégradé. La prise de capsules AGY s'est avérée capable de réduire l'absorption de la gliadine de 42,8 % à 0,7 % dans une étude animale.
- L'inhibition du passage para cellulaire et l'expression de la zonuline par L'acétate de larazotide pourrait également être une nouvelle approche.
- l'inhibition de l'activité de tTG-2 réduirait la quantité de production d'immunogène. des résultats encourageants en utilisant cette stratégie dans le traitement de MC ont été observés.
- La dernière approche cible la réaction immunitaire ;Cela comprend l'utilisation de bloqueurs chimiques pour masquer les sites actifs de DQ2, l'utilisation peptides de gluten immuno dominants pour vacciner les porteurs de DQ2/DQ8, le blocage des IL15 et transplantation des bactéries spéciales capables de produire du gluten non toxique dans l'intestin humain. [47]

A nos jours le traitement des patients atteints de MC fait encore l'objet de recherches in vitro et in vivo, soit en tant que thérapie complémentaire au RSG, comme thérapie de secours après une exposition accidentelle au gluten, ou comme un substitut au RSG. [47]

## **10. Evolution et surveillance :**

### **10.1 Le suivi régulier des patients :**

Le suivi de la MC est considéré comme important pour confirmer la réponse et le respect d'un RSG, et afin de détecter d'éventuelles complications [54]

Après l'instauration d'un RSG, les symptômes du patient devraient disparaître et les titres sériques des anticorps devraient retourner à la normale.

La vitesse à laquelle les titres sériques des anticorps retournent à la normale dépend de la sévérité de la maladie et des titres initiaux. Dans la plupart des cas, les résultats sont négatifs après 6 à 12 mois sous un RSG adéquat. [81]

Un test toujours positif pour les Ac sériques lors du suivi annuel indique souvent une mauvaise observance alimentaire.

Un test négatif pour les Ac pendant un RSG chez l'adulte n'est pas toujours significatif d'une récupération histologique adéquate. En effet, le délai de la réparation villositaire chez l'adulte est très variable et la cicatrisation est d'ailleurs souvent incomplète (l'atrophie villositaire persiste chez 62 à 79% des cœliaques), de ce fait une nouvelle biopsie intestinale est recommandée afin de confirmer la bonne cicatrisation de la muqueuse. [138]

Chez l'enfant, l'évaluation de la réponse clinique et sérologique est souvent suffisante, elle est suivie d'une observation continue de la croissance et du développement du patient [139]

Chez les patients ayant une réponse inadéquate à un RSG une consultation chez un diététicien est fortement recommandée [140]

Chez les malades asymptomatiques, l'évaluation annuelle a lieu pendant cinq ans, puis sa fréquence diminue à une fois tous les cinq ans. Si des symptômes apparaissent, un bilan complet s'impose. [140]

### **10.2 Pronostic de la MC**

La MC est une pathologie bénigne dont le pronostic est excellent. Cependant, un sous-groupe de patients peut développer des complications malignes rares (moins de 1%) mais de pronostic catastrophique.

Il est tout de même nécessaire de noter qu'une récente étude basée sur une population dans le Royaume-Uni estimait que le taux de mortalité du cœliaque était identique à celui de la population générale.

Dans l'ensemble, les complications de la MC sont imprévisibles. Les cliniciens ne disposent d'aucun outil pour prédire quels patients atteints de MC développeront des complications. [141]

### **10.3 Le dépistage de la MC**

A l'heure actuelle, le dosage des anticorps IgA anti transglutaminase est considéré comme l'outil idéal pour dépister les patients, avec une sensibilité qui peut atteindre 98 % et une spécificité comprise entre 94 et 98 %. [142]

Le dépistage ciblé doit se baser principalement sur les groupes à risque, tels les patients souffrant de symptômes digestifs minimes ou ayant des manifestations extra-intestinales. Il semble également licite de le proposer aux sujets asymptomatiques à haut risque (enfants des sujets atteints de MC, maladies auto-immunes, ostéoporose inexplicé). [142]

Le dépistage systématique au sein de la population générale quant à lui n'est pas recommandable à ce jour, De nombreuses données scientifiques manquent et des études épidémiologiques prospectives sont nécessaires. [142]

Le but du dépistage est l'amélioration des manifestations cliniques, même mineures, et l'introduction d'un RSG d'une façon précoce afin de prévenir ou corriger les complications dues à la maladie. [118]

---

# *PROBLEMATIQUE*

---

La MC est une pathologie auto-immune inflammatoire de l'intestin grêle [1], les manifestations digestives et extra-digestives rendent le diagnostic difficile. Cependant, les formes atypiques et les formes asymptomatiques sont associées à un diagnostic tardif ce qui expose les patients à des complications plus importantes.[5]

La réalisation d'une anamnèse accompagnée à une biopsie intestinale est insuffisante pour confirmer le diagnostic de la MC, d'autant plus qu'il existe des rares cas de faux positives résultant d'une interférence avec d'autres pathologies, tels que l'insuffisance cardiaque congestive, les hépatopathies auto-immunes, les pathologies pancréatiques chroniques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les infections entériques. Dans ces situations, la réalisation d'une sérologie complétée par un typage HLA II permet de confirmer le diagnostic. [143]

La MC séronégative (MCSN) se définit par la négativité des paramètres sérologiques disponibles dans un contexte d'une histologie positive. D'abord, la première cause de ces faux-négatifs est le déficit en IgA qui est 5 à 10 fois plus fréquent chez les malades cœliaques. Il convient alors de doser les IgG-tTG, ou idéalement les IgG-DGP. [144]

En deuxième lieu, ces résultats faussement négatifs sont dus à la réalisation d'une sérologie sur des patients déjà mis sous RSG .De ce fait, une réincorporation du gluten alimentaire est obligatoire avant toute élaboration d'un test sérologique de confirmation. [63]

En Algérie, le RSG est difficile à suivre par les patients, due à la cherté des aliments sans gluten et par manque d'une culture diététique.[8]

Le RSG doit être prescrit à bon escient et mis en place avec l'aide d'un diététicien. Cette consultation médicale est essentielle pour apprendre au patient non seulement les bases du régime sans gluten mais également à rééquilibrer son alimentation.[8]

---

*OBJECTIF*

---

## **1. Les objectifs de l'étude :**

Les objectifs de notre travail sont :

- **Objectif principal :**

- Déterminer les principales caractéristiques cliniques.

- **Objectifs secondaires :**

- Actualiser les données scientifiques qui concernent la MC.
- Rechercher les complications et recenser les pathologies associées à la MC en particulier auto immunes.
- Améliorer le diagnostic et contribuer à une prise en charge précoce de cette affection

---

*CHAPITRE II : MATERIEL  
ET METHODES*

---

---

## **1. Description de l'étude :**

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les données de **2248** patients allant de Mars **2018** à Avril **2022** ; au niveau du Laboratoire d'Immunologie, de l'Unité HASSIBA BEN BOUALI, CHU de Blida.

Certains patients proviennent des services de pédiatrie, HDJ ; du service de neurologie, ou bien orienter par des médecins externes.

Pour chaque patient, une fiche de renseignement a été établie afin de répertorier les paramètres épidémiologiques, cliniques, Para cliniques, ainsi que évolutifs. Ces données ont été recueillies à partir du registre.

## **2. La population étudiée :**

- Critères d'inclusion :
- Tout patient, sexes et âges confondus, chez qui le diagnostic de MC a été évoqué.
- Tout patient ayant suivie un RSG et se présente au laboratoire pour un contrôle.
  - Critères d'exclusion :
- Tout patient avec un dossier médical incomplet (manque âge, sexe, clinique ...).
- Tout patient qui n'a pas effectué de sérologie MC.

## **3. Matériel :**

- Techniques d'exploitation des résultats :
- ❖ Le recueil des informations :  
L'interrogatoire commence par le recueil des informations personnelles : nom et prénom, âge, sexe, signes cliniques...
- ❖ Tube de Prélèvement :  
Les échantillons sont prélevés dans des tubes secs, portant l'identification du malade et son numéro d'ordre. Après centrifugation, les sérums seront répartis en petits tubes.
- ❖ Fiche de renseignement :  
Les données initiales au moment du diagnostic de la MC sont collectées sur une fiche de renseignement

La fiche de renseignement de la MC se base principalement sur :

- des données anamnestiques qui porte sur :

\_ L'identité, l'âge et le sexe du patient.

\_ Type de recrutement : à titre externe ou interne (pédiatrie, médecine interne...).

\_ Les antécédents (ATCD) personnels, médicaux et chirurgicaux, gynéco-obstétricaux, toxiques, médicamenteux et allergiques ; familiaux, de maladie chronique (diabète, dermatite herpétiforme, épilepsie, arthrite ou autre devrait être mentionnée.)

\_ L'Histoire de la Maladie (HDM) : en précisant la date de début des symptômes digestifs et/ou extra-digestif avec l'existence ou non d'une : Diarrhée, un RSP, ostéoporose, ballonnement abdominal, la présence éventuelle d'autres signes.

La fiche de renseignements est détaillée sur l'annexe N° 3

#### **4. Méthodes :**

L'exploration Immunologique dans notre étude nécessite un ensemble de techniques fiables et validées qui sont :

- ❖ Technique ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) pour l'étude sérologique des anticorps anti transglutaminase (TtG) et de l'anti gliadine diamidé (DGP).
- ❖ Technique IFI (indirect immunofluorescence) pour le dosage de l'anti endomysium.
- ❖ Technique de turbidimétrie pour le dosage du taux d'IgA sécrétoire.

##### **4.1 Technique ELISA :**

Le test ELISA ou Enzyme Linked Immunosorbent Assay, également appelée EIA (enzyme immunoassay) développée depuis 1971, est une technique immuno-enzymatique qui permet la détection qualitative et semi-quantitative des Ac anti-transglutaminase tissulaire (TtG) de type IgA et IgG, et les Ac anti-gliadine. [145]

- Principe :

\_ Le test est réalisé comme un test immunologique en phase solide.

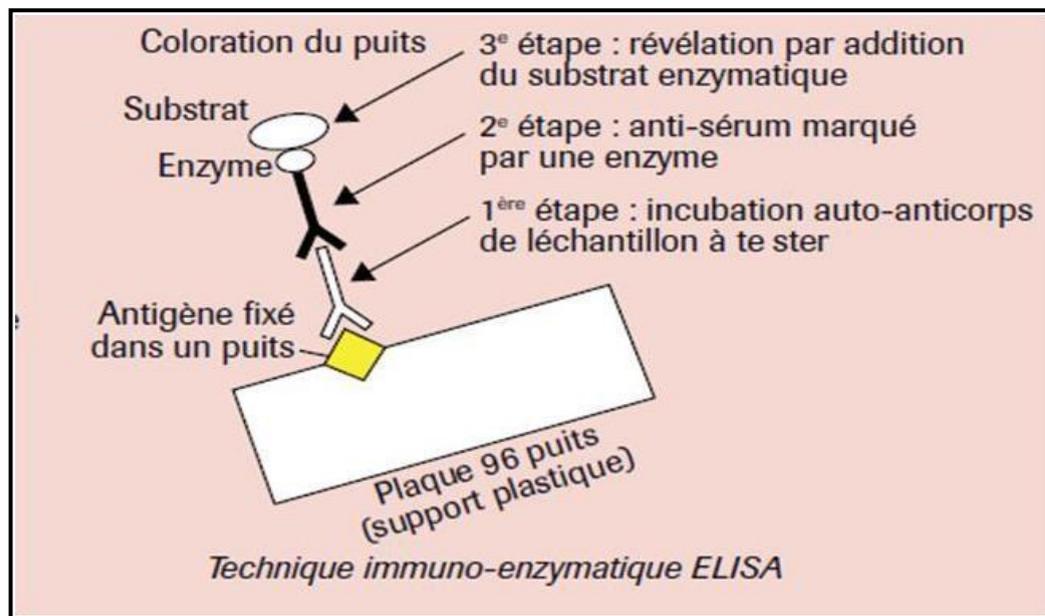
\_ Les micro-puits sont recouverts d'antigène recombinant tTG suivi par une procédure de blocage pour réduire les liaisons non spécifiques durant le déroulement du test.

\_ Les contrôles, les étalons et les sérums des patients dilués sont ajoutés dans différents puits, autorisant chaque anticorps tTG présent à se lier à l'antigène en place.

\_ Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage des micro-puits.

\_ Un conjugué enzymatique anti- IgG ou IgA humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les anticorps du patient.

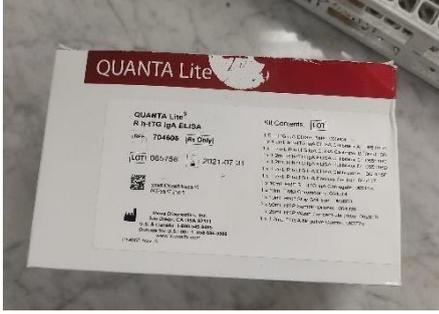
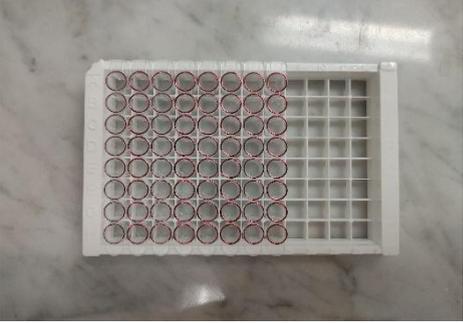
- \_ Le conjugué non fixé est éliminé par lavage.
- \_ L'enzyme spécifique au substrat (TMB) est ensuite ajoutée aux puits et la présence d'anticorps est détectée par un changement de couleur lors de la conversion du substrat TMB en un produit de réaction coloré.
- \_ La réaction est arrêtée et l'intensité du changement de couleur, qui est proportionnel à la concentration de l'anticorps, sera déterminée par lecture au spectrophotomètre à 405 nm. Les résultats sont exprimés en unités ELISA par millilitres (EU/ml) et reportés comme positifs ou négatifs. [146]

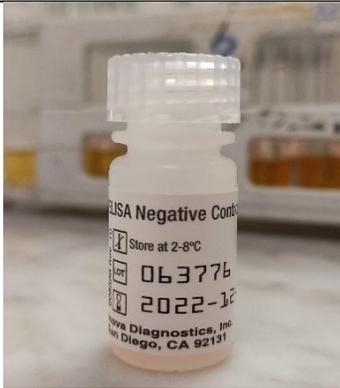
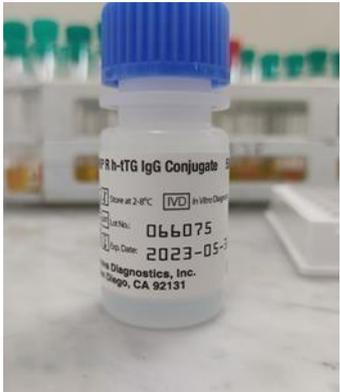


**Figure 11** : Principe de l'ELISA [146]

Le matériel nécessaire :

**Tableau 6** : Le matériel nécessaire pour la technique ELISA

<p>Coffret de TtG IgA ELISA</p>	
<p><b><u>Puits de microplaque :</u></b></p> <p>Coatés avec les antigènes : 12 barrettes de Microplaque contenant 8 puits sécables donnant en tout 96 micro puits.</p>	
<p><b><u>Calibrateurs :</u></b></p> <p>5 calibrateurs anticorps anti tTG(IgA) à des concentrations de 1.23-3.7-11.1-33.3-100 U/ml dans PBS contenant de la BSA, de l'azide de sodium 0,095% (p/v) du détergent et du sérum humain 1,2 ml chacun, prêts à l'emploi</p>	
<p><b><u>Contrôle positif :</u></b></p> <p>Tampon contenant de la BSA de l'azide de sodium 0,095% (p/v), du détergent et du sérum humain 1,2 ml, prêt à l'emploi.</p>	

<p><b><u>Contrôle négatif :</u></b></p> <p>Tampon contenant de la BSA de l'azide de sodium 0,095% (p/v), du détergent et du sérum humain, 1,2 ml, prêt à l'emploi.</p>	
<p><b><u>Conjugué enzymatique :</u></b></p> <p>Flacon de conjugué anticorps anti-IgG humains contenant 10 ml ; prêts à l'emploi.</p>	
<p><b><u>Tampon de lavage (HRP) concentré :</u></b></p> <p>Tampon concentré 40X contenant de l'azide de sodium 0,095% (p/v) et du détergent 75 ml</p>	

<p><b><u>Solution de substrat :</u></b></p> <p>Substrat TMB contient (3, 3', 5,5' tétraméthylbenzidine) ,10 ml, prêts à l'emploi</p>	
<p><b><u>Solution Stop :</u></b></p> <p>Solution contenant H2SO4, 0,5 M, 10 ml prêt à l'emploi</p>	
<p><b><u>Le lecteur de DO</u></b></p> <p>:Logiciel DYNEX</p>	

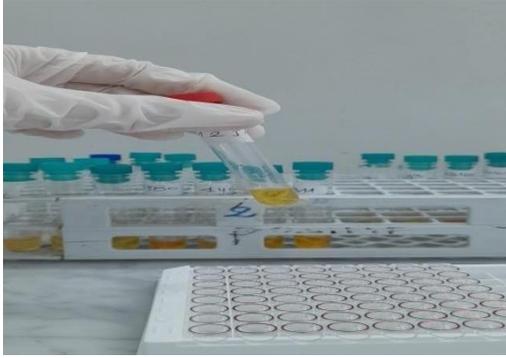
- Autres matériels :

- \_ Pipettes.
- \_ Lambeaux jetables.
- \_ Eau distillée.
- \_ Récipient de 1L pour le tampon de lavage dilué.

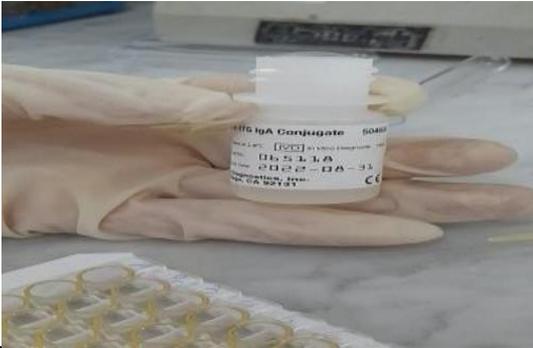
- Le mode opératoire :

Afin d'assurer une meilleure qualité et une traçabilité des résultats obtenus, une démarche précise en cascade est suivie au niveau du Laboratoire d'Immunologie unité HASSIBA BEN BOUALI :

**Tableau 7** : Mode opératoire de l'ELISA.

<p>1-diluer les sérums au 1/100 avec du PBS</p> 	<p>2-enlever les barrettes du sachet et les insérer fermement à l'intérieur du cadre porteur et distribuer 100µl de Calibrateurs de contrôle et d'échantillons dans les puits</p> 
<p>3- incuber pendant 30 min à températureAmbiante</p> 	<p>4- laver les puits 3 fois avec du tampon de lavage</p> 

5- distribuer 100µl de solution de conjugué dans les puits correspondants et incuber pendant 30 min à l'abri de la lumière



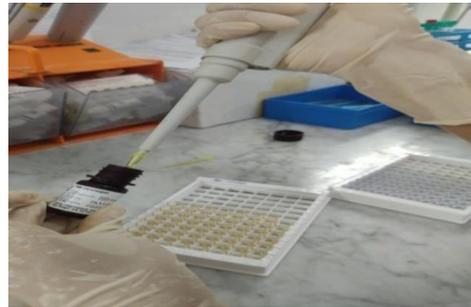
6-laver les puits 3 fois avec du tampon de lavage



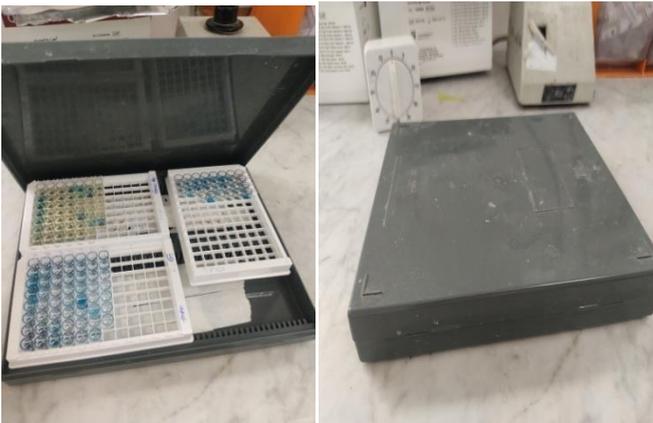
7-distribuer 100µl de solution de substrat par puits et incuber 10min à l'abri de la lumière



8. Le dépôt de 100 microlitre de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque



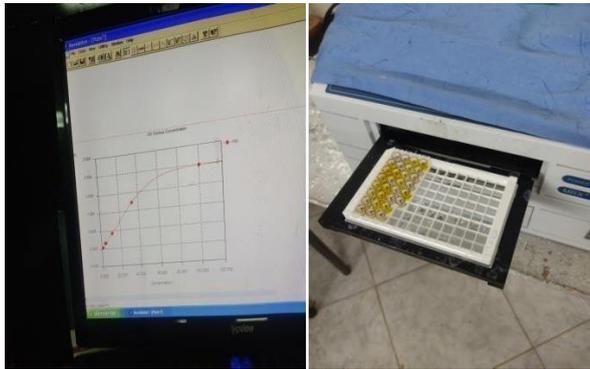
9. Incubation 15 minutes à température ambiante (protéger la microplaque de la lumière directe). du soleil



10- Distribuer 50µl de solution d'arrêt par puits



11- lire l'absorbance (DO) à 450nm dans 30min après addition de la solution d'arrêt avant la mesure on a agité la microplaque



#### **4.2 L'immunofluorescence indirect (IFI):**

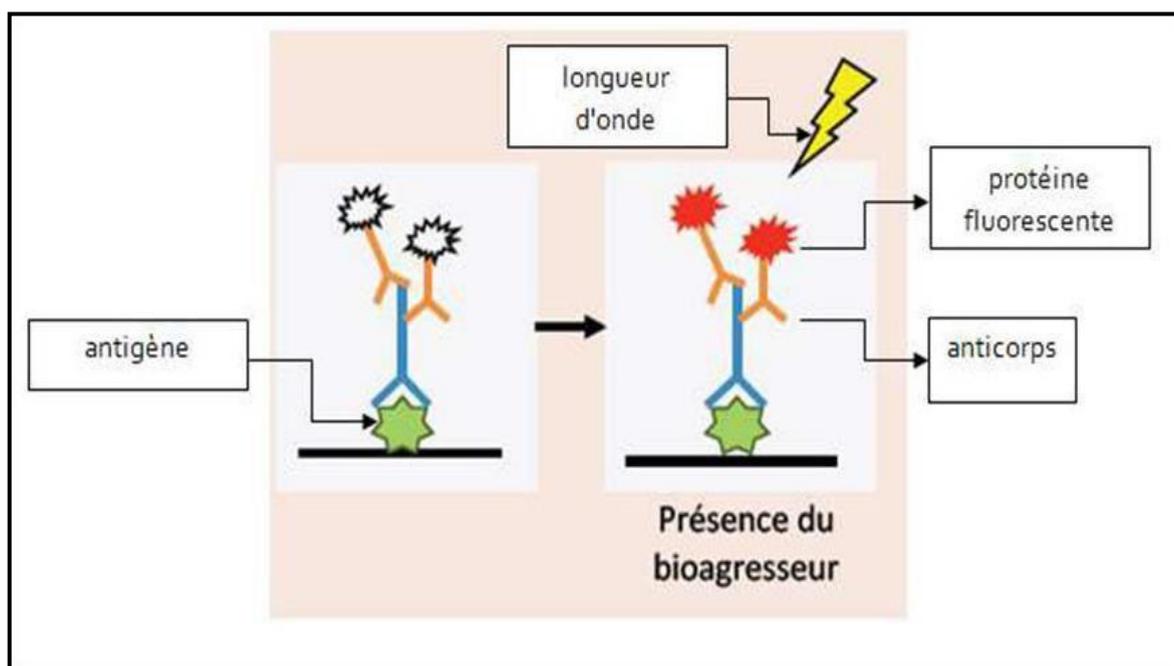
L'IFI se fait sur des cultures cellulaires notamment des cellules HEp2 (Human Epithelial cell line type 2), dérivées d'une lignée tumorale (carcinome laryngé). Ces cellules offrent l'avantage de présenter de multiples mitoses, de gros noyaux et de gros nucléoles permettant une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient et donc une amélioration de ses performances au cours de ses dernières années. [147]

- **Principe**

L'IFI est une technique d'immunofluorescence, elle s'effectue en deux temps : incubation des dilutions croissantes du sérum des patients dans des lames sur lesquelles ont été fixées les cellules HEp-2

Les auto-anticorps fixés sur ces cellules sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-Ig humaine couplé à un fluorochrome (souvent l'isothiocyanate de fluorescéine ou FITC)

La lecture des lames et leur interprétation se font à l'aide d'un microscope à fluorescence [148].



**Figure 12** : Le principe de l'IFI. [148]

- Avantages et inconvénients des techniques ELISA et IFI :

**Tableau 8** : Les avantages et inconvénients des techniques ELISA et IFI.

Technique	Avantage	inconvénient
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Une technique simple et très sensible avec une spécificité élevée.</li> <li>_ Technique automatisée permet la réalisation rapide de grandes séries d'analyses.[149]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Possibilité d'avoir des résultats faussement positifs.</li> <li>_ Influencée par la nature et la qualité de l'antigène.[149]</li> </ul>
IFI	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Facilité d'exécution : deux incubations de 30 min entrecoupées de lavage, ne nécessitant que des dilutions de sérum à tester.</li> <li>_ Possibilité de détecter plusieurs anticorps au même temps.[150]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Le caractère non automatisable pour la totalité de la méthode avec le nécessaire contrôle de qualité de chaque étape.</li> <li>_ La subjectivité dans l'interprétation des résultats, hautement Dépendante d'expérience de l'opérateur. [150]</li> </ul>

### 5. L'analyse statistique :

Après sélection des dossiers à partir des registres de la MC, et en prenant en compte nos critères d'inclusion et de non inclusion, 2248 cas ont été retenus pour notre étude.

Tous ces renseignements consignés sur la fiche de renseignement, ont été transposés sur un tableau. l'analyse statistique et descriptive a été obtenue à l'aide du logiciel informatique «Microsoft office Excel 2013».

### 6. Conduite à tenir :

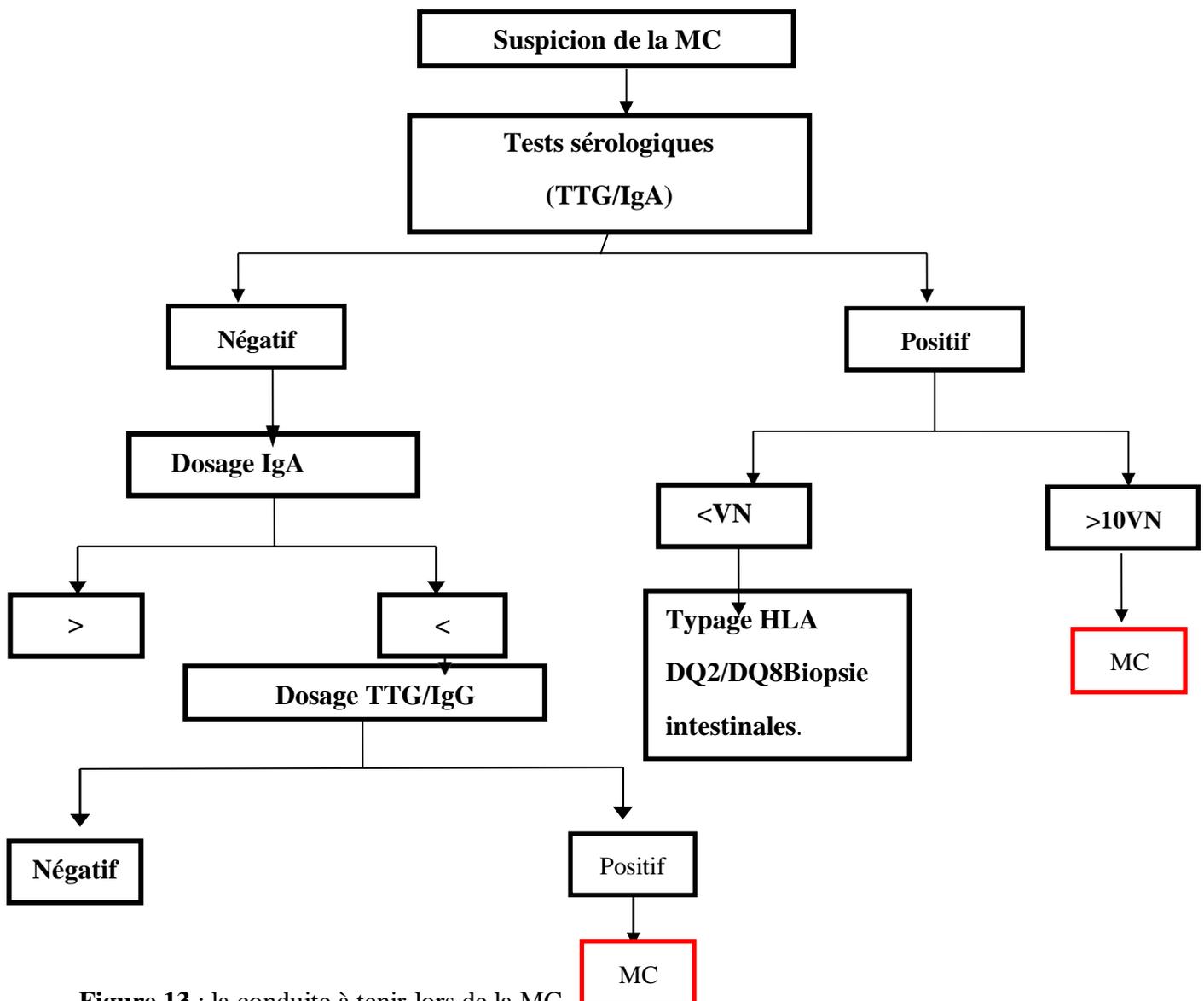


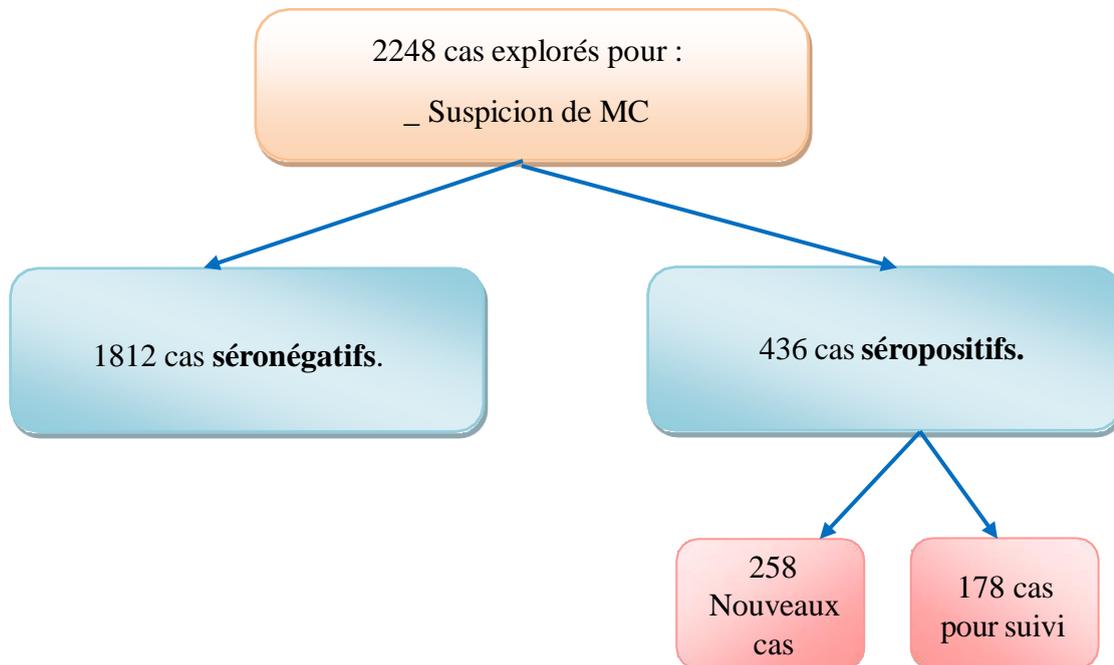
Figure 13 : la conduite à tenir lors de la MC

---

*CHAPITRE III : RESULTATS  
ET DISCUSSIONS*

---

**RESULTATS :**



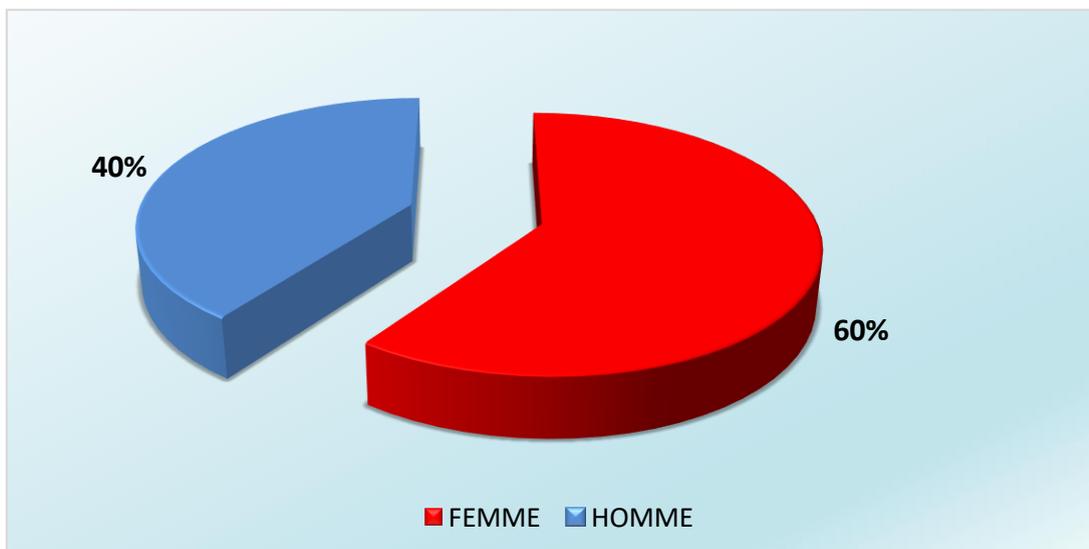
**Figure 14 :** répartition de la population

Notre étude a été menée sur une population totale de 2248 patients. La population séronégative est présentée par 1812 cas tandis que, les patients séropositifs égalent à 436 cas.

**1. Population générale étudiée :**

**1.1. Données épidémiologiques :**

**1.1.1. Répartition selon le sexe :**

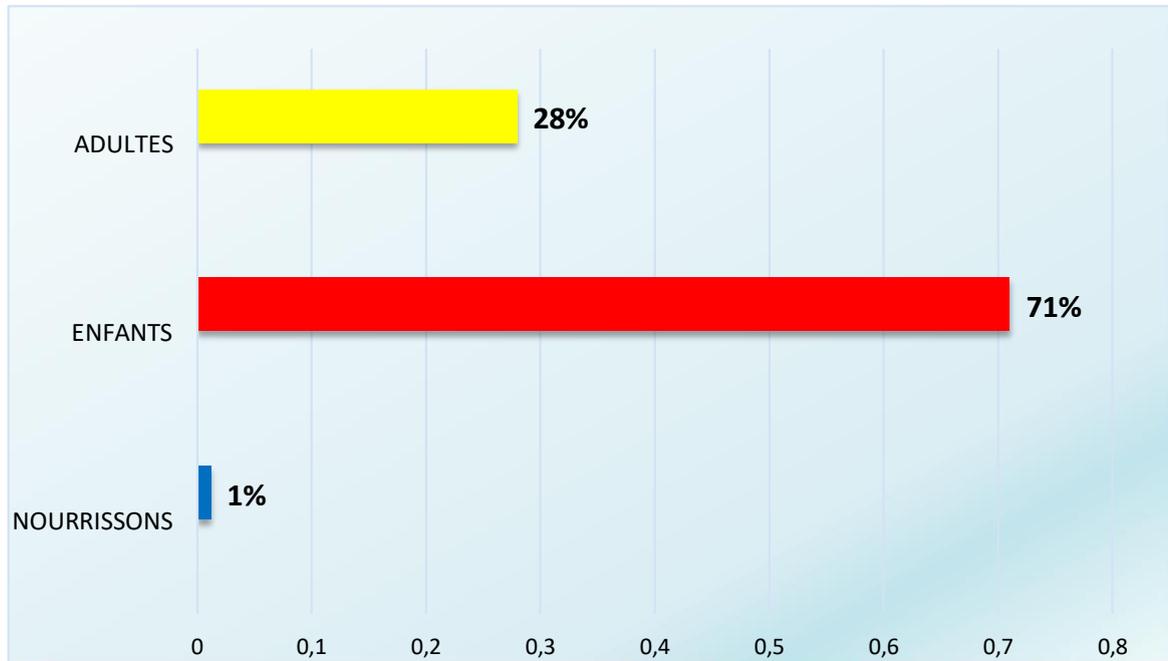


**Figure 15 :** Répartition de la population générale selon le sexe.

Parmi les 2248 patients de notre population générale, le sexe féminin représente 60% soit 1353 Femmes alors que le sexe masculin représente 40% soit 895 Hommes.

Le Sex-ratio H/F est donc égal à 0,66

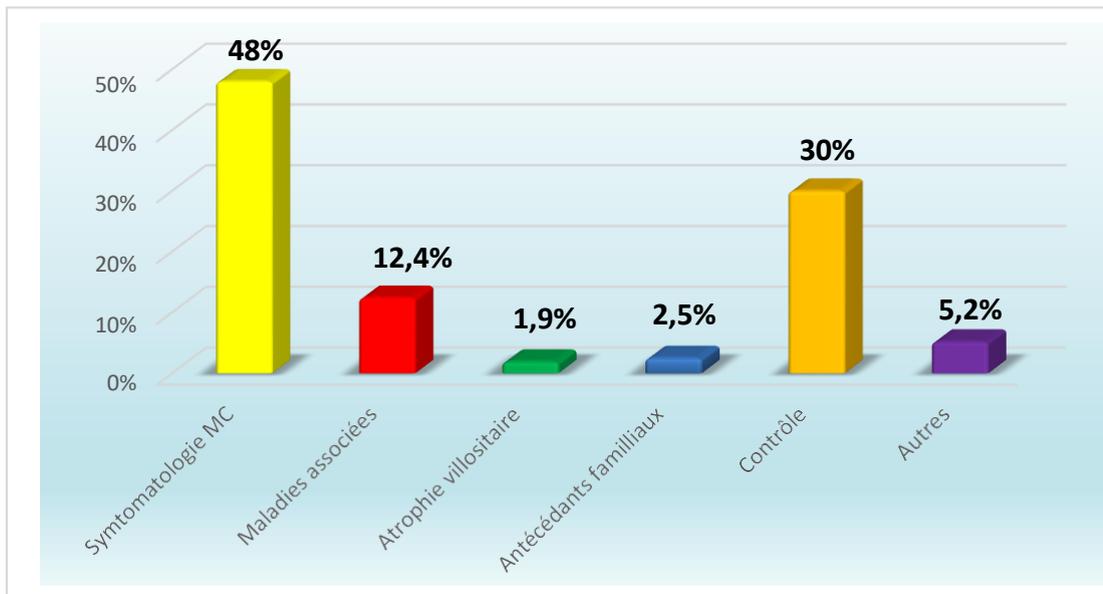
**1.1.2. Répartition selon l'âge :**



**Figure 16 :** Répartition de la population générale selon les tranches d'âge.

Les nourrissons représentent 1% et les enfants 71% de la population étudiée, tandis que les adultes représentent 28%.

**1.1.3. Les circonstances de recrutements :**



**Figure 17 :** Circonstances de recrutement des patients.

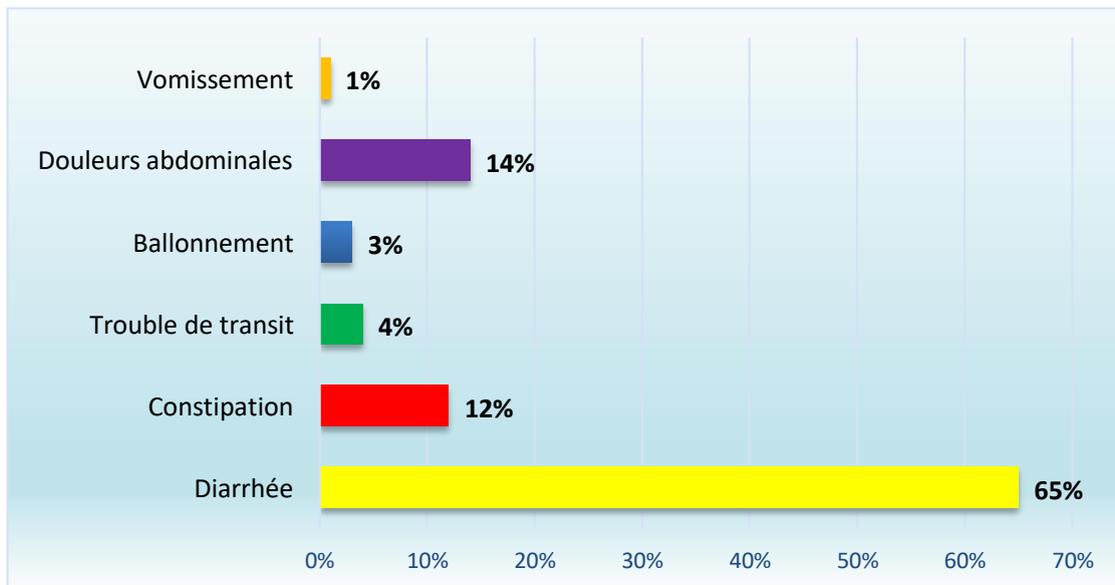
Les symptômes en faveur de la MC représentent presque la moitié (48%) des causes qui font appel à la sérologie. Certains patients se sont présentés avec des signes histologiques évocateurs (1,9%) alors que 2,5% des cas possédaient des antécédents de MC dans leurs familles, les chiffres ont aussi révélé que 30 % de la population a été admise pour un contrôle de leur maladie.

**1.2. Manifestations cliniques :**

**1.2.1. Symptômes digestifs :**

Signe clinique	Diarrhée	Constipation	Trouble de transit	Ballonnement	Douleurs abdominales	Vomissement
Pourcentage	65%	12%	4%	3%	14%	1%

**Tableau 9 :** Les symptômes digestifs chez la population étudiée



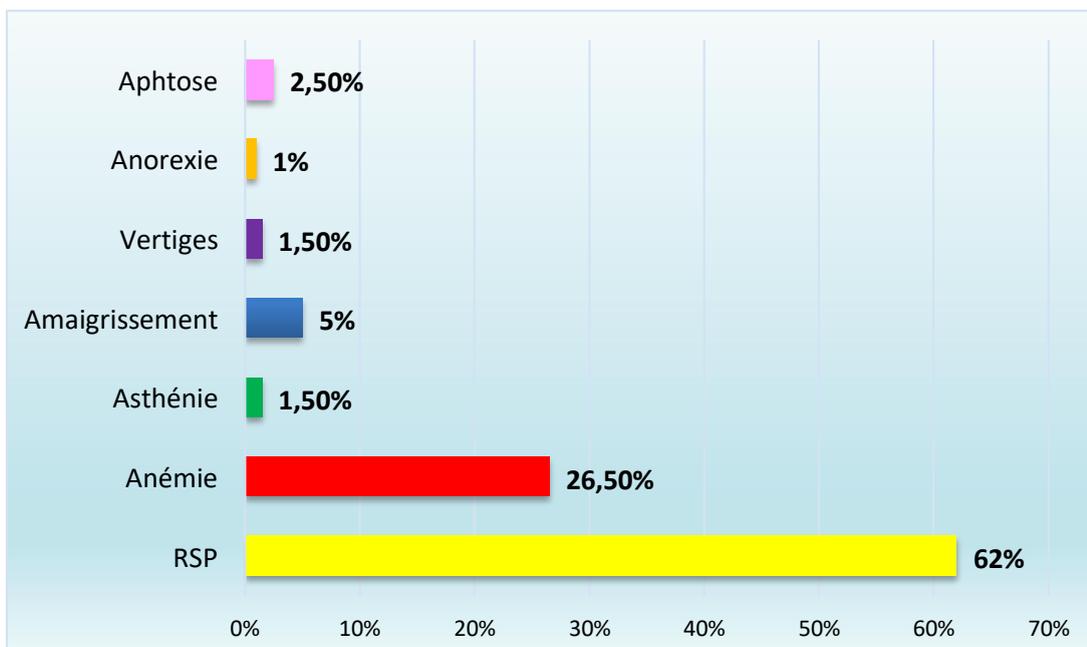
**Figure 18 :** Fréquence des signes digestifs dans la population générale.

On note que 688 des cas présentent des manifestations digestives, parmi eux 65% avec des diarrhées. La fréquence des autres signes fluctue entre 1% à 14%.

**1.2.2. Symptomatologie extra-digestive :**

Signe clinique	RSP	Anémie	Asthénie	Amaigrissement	Vertiges	Anorexie	Aphose
Pourcentage	62%	26.5%	1.5%	5%	1.5%	1%	2.5%

**Tableau 10 :** Les symptômes extra-digestifs chez la population générale



**Figure 19 :** Fréquence des signes extra-digestifs dans la population générale

Parmi les 954 cas qui présentent des signes extra digestifs, on rapporte que le retard staturo-pondéral est le signe extra digestif le plus fréquent, suivi de l'anémie. Les autres signes donnent des pourcentages plus faibles (entre 1% et 5%).

### **1.2.3. Association des symptômes digestifs et extra-digestifs :**

Plus de 51% des patients présentent une symptomatologie évoquant la MC, qu'ils soient digestifs, extra-digestifs ou bien par associations des deux.

**Tableau 11** : Répartition des patients en fonction de la symptomatologie présentée.

<b>Symptomatologie présentée</b>	<b>Effectif</b>
<b>Symptomatologie digestive seule</b>	9%
<b>Symptomatologie extra-digestive seule</b>	25%
<b>Association des deux symptomatologies et plus</b>	17%
<b>Ne présentant aucune symptomatologie</b>	49%

### **1.3. Données Immuno clinique :**

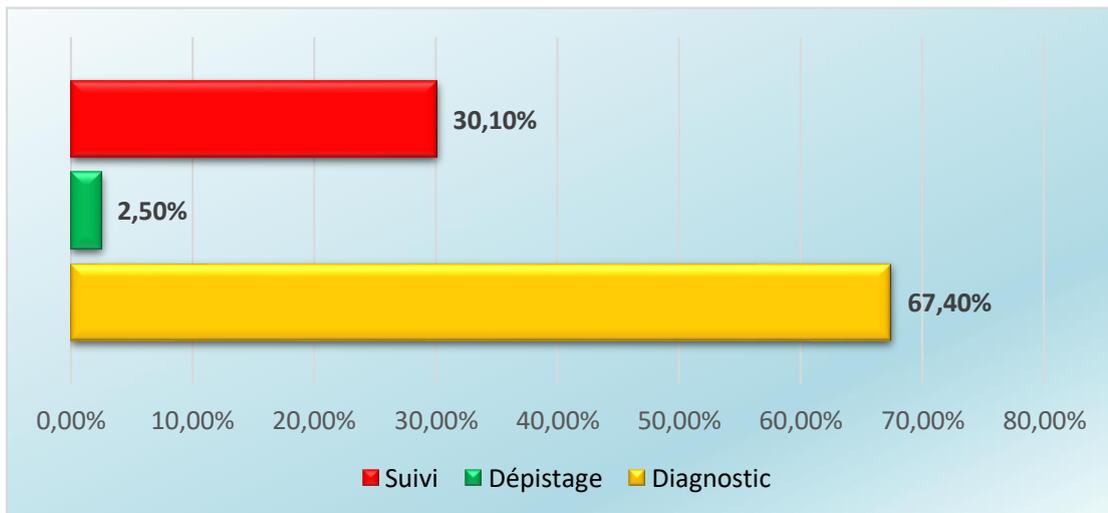
Parmi les 2248 cas recensé :

- 85 des cas possèdent un bilan immunologique positif avec absence de signes cliniques.
- 1413 Cas présentent un examen clinique positif avec un bilan immunologique négatif.
- 351 cas avaient les deux critères positifs.
- 339 des cas restants ne présentaient pas de signes cliniques et n'avaient pas de bilan immunologique positif.

**Tableau 12** : Répartition de la population générale selon les données immuno clinique

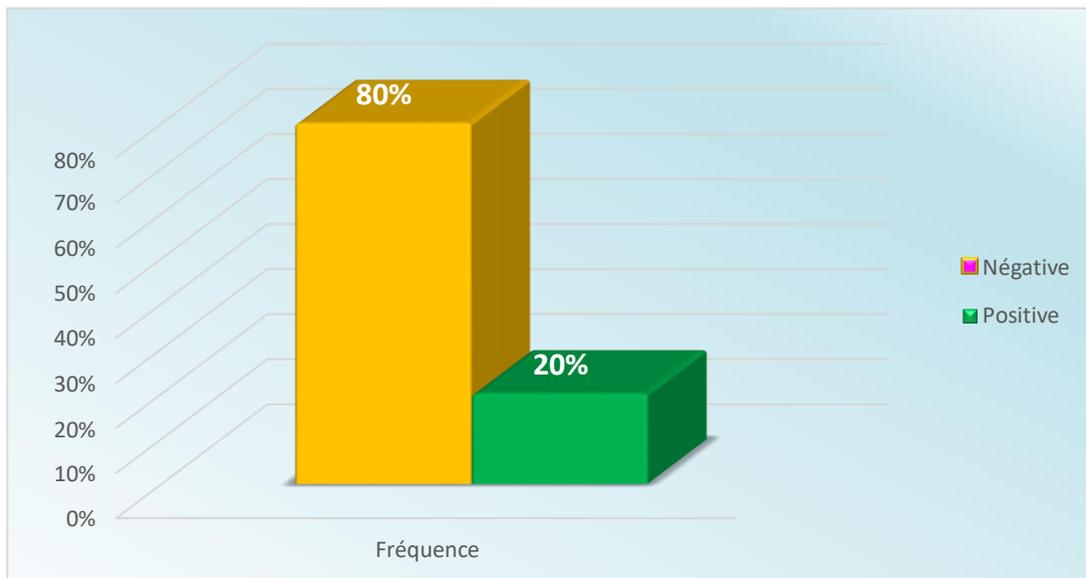
Clinique	Immuno	Positif	Négatif
	Positif	351	1413
	Négatif	85	399

1.4. Données sérologiques :



**Figure 20** : Répartition de la population en fonction du but de la sérologie

La majorité des patients été admis à des fins de diagnostic, 30% s'est présenté pour un suivi de leur MC, alors que 2,5% ont été réceptionnés pour dépistage.



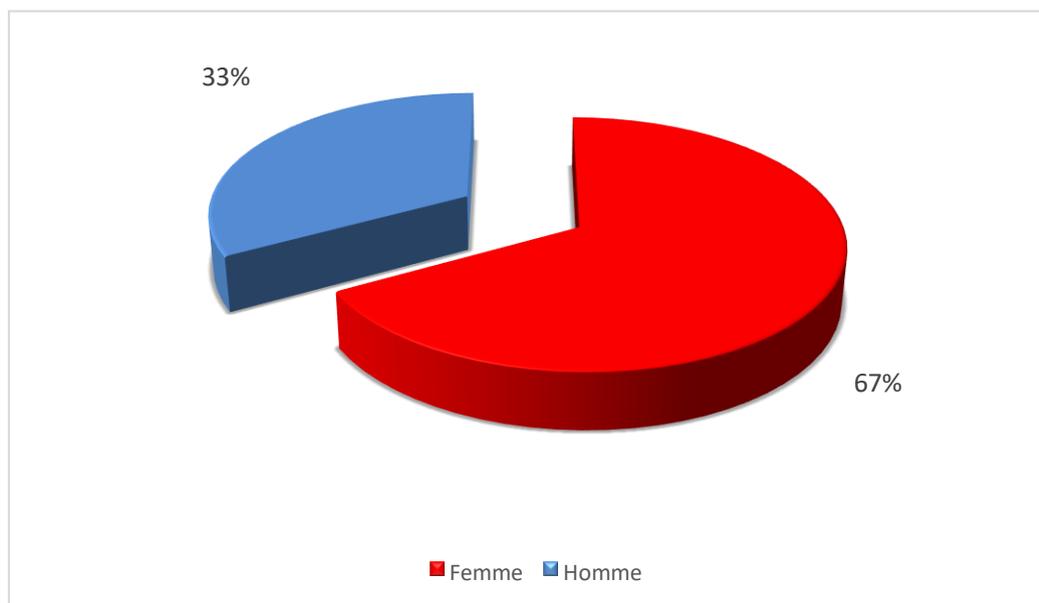
**Figure 21** : Fréquence Mc dans la population générale.

Parmi les 2248 patients, 436 se sont révélés séropositifs soit 20% de la population

## **2. Population positive :**

### **2.1. Données épidémiologiques :**

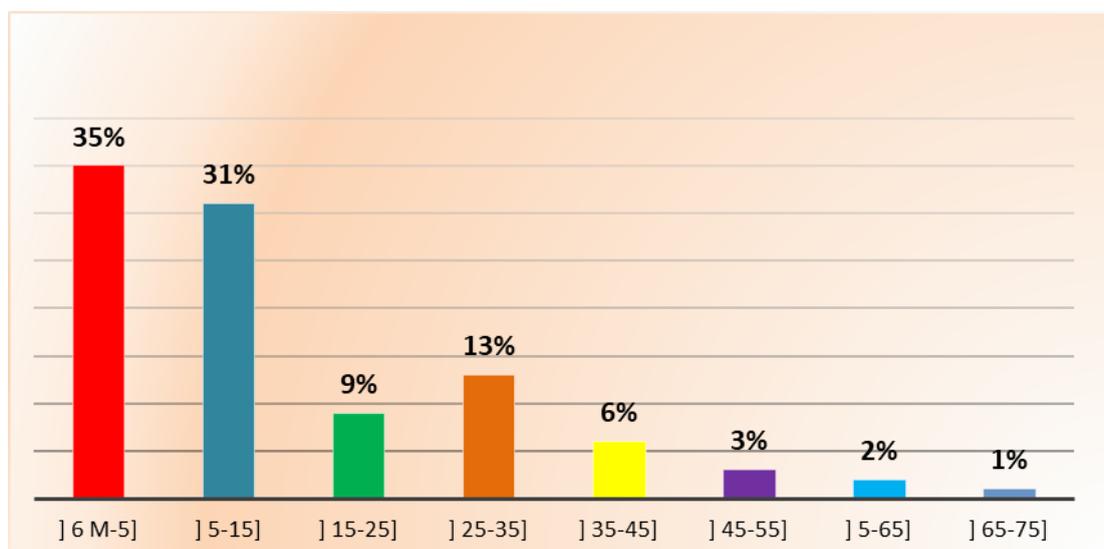
#### **2.2.1. Répartition selon le sexe :**



**Figure 22** : Répartition de la population séropositive selon le sexe.

Dans notre échantillon, 67% étaient de sexe féminin (294 cas) alors que le sexe masculin représentait 33%. Le sexe ratio Homme / Femme est ainsi égal à 0.5

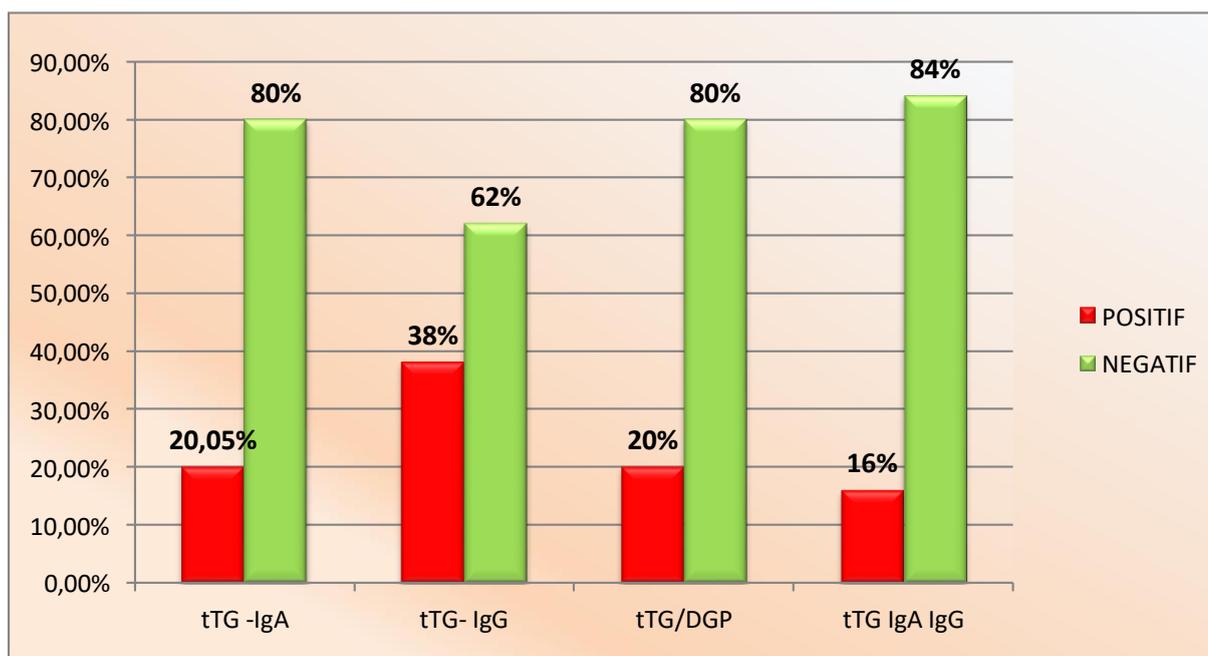
### 2.2.2. Répartition selon l'âge :



**Figure 23 :** Répartition de la population séropositive selon l'âge

L'âge moyen de nos malades est de 16 ans, avec des extrêmes allant de 1 à 72 ans. On note deux pics de fréquence, le 1<sup>er</sup> entre six mois et cinq ans avec 35 % de la population, et un pic à l'âge adulte.

### 2.2. Données immunologique :



**Figure 24 :** Distribution des pourcentages des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (Résultats en anticorps dosés)

Parmi les 2248 cas de malades recensés :

- Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgA ont été demandés 379 fois et retrouvés positifs chez 20.05%
- Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgG ont été demandés 396 fois et retrouvés positifs chez 38%
- La recherche des anticorps TTG-DGP a été demandée chez 868 sujets dont 20% s'est révélée positive.
- Le dosage des anticorps TTG/IGA/IGG a été demandé chez 400 patients, il a été positif chez 16%

### **2.3. Données cliniques :**

Parmi les 436 patients séropositifs recensés, 197 cas ont rapportés des symptômes évocateurs de la MC

**1/ Trouble du transit :** les troubles retrouvés chez nos patients sont :

La diarrhée a été énoncée chez 62 cas soit 32% de l'ensemble des malades.

La constipation a été notée chez 21 cas, soit 10% de l'échantillon

#### **Autres signes digestifs**

Le ballonnement : rapporté chez deux cas, l'un âgé de 3 ans, l'autre de 5 ans.

Les douleurs abdominales : retrouvées dans 12 cas soit 6%.

**2/trouble de croissance :** Concerne 81 cas voire 41% de l'ensemble des malades séropositifs.

**3/ Signes biologiques :** L'anémie est rapportée chez 47 cas soit 25% des patients.

#### **4 / Signes généraux :**

L'amaigrissement est présent dans 6 cas.

L'asthénie est énoncée chez 5 patients.

L'anorexie est retrouvée dans 3 cas.

Les aphtes buccaux ont été remarqués chez 5 cas

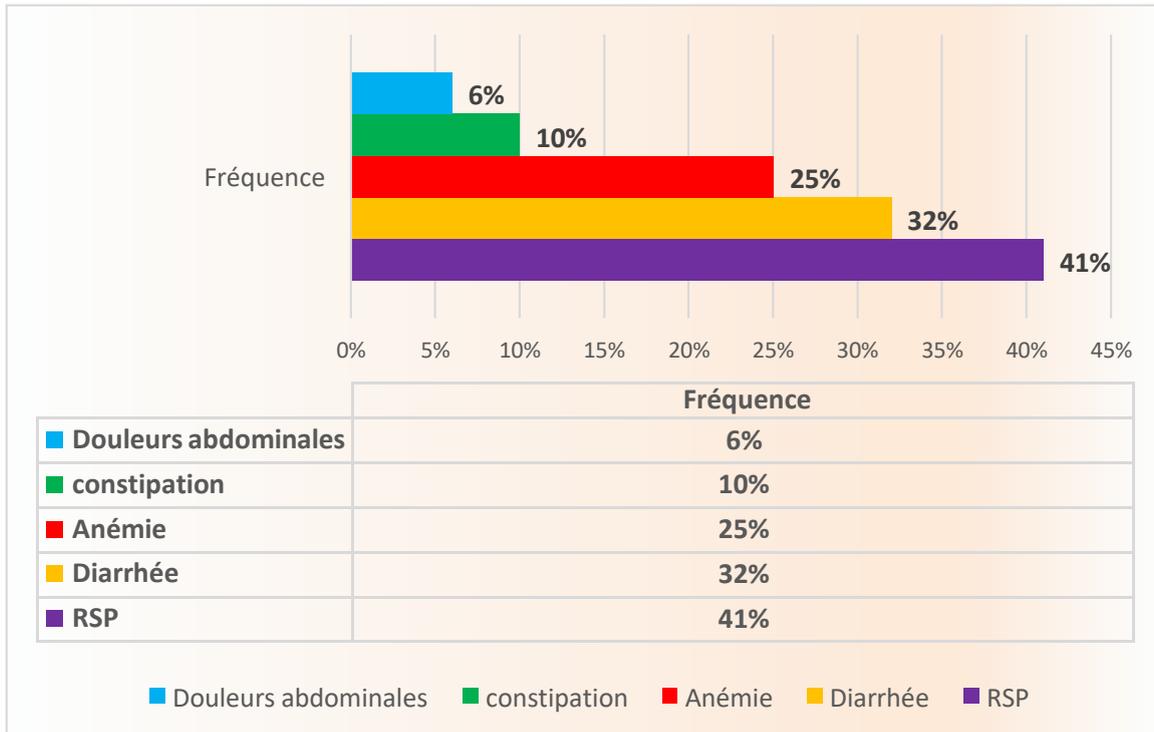


Figure 25 : Les signes cliniques prédominant.

2.4. Maladies associées

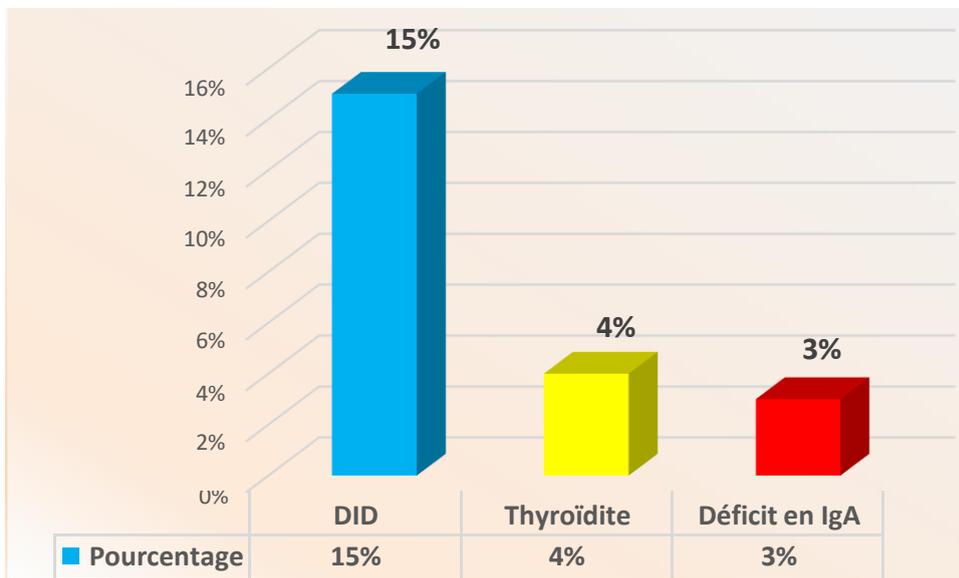
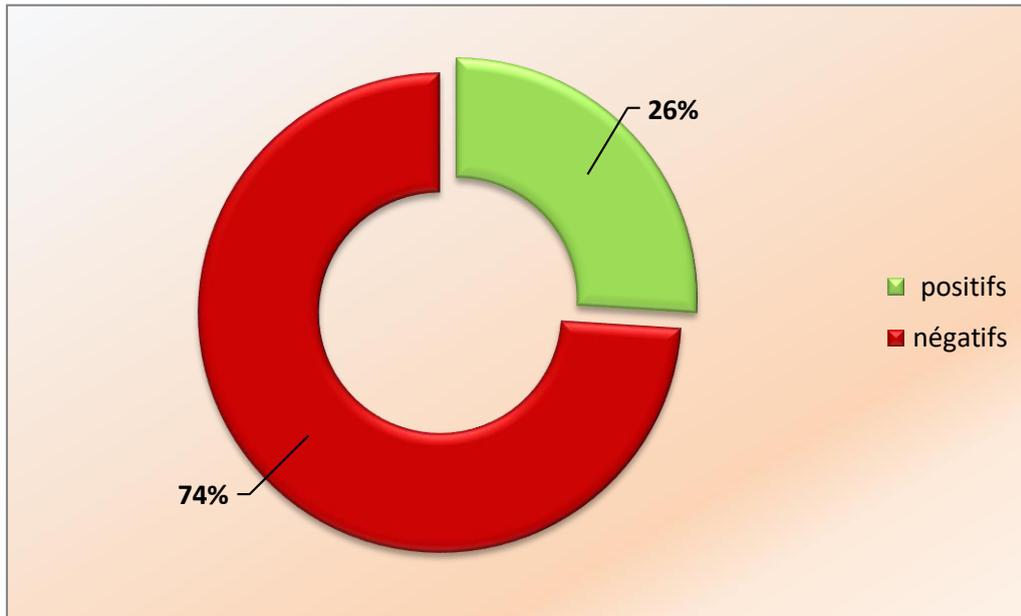


Figure 26 : Fréquence des différentes pathologies associées

Chez 18% (82 cas) de notre population, nous avons noté une association entre la MC et d'autres pathologies ; le diabète insulino-dépendant et la thyroïdite représentent les pathologies associées les plus fréquentes avec un pourcentage de 15% pour le DID et 4% pour la thyroïdite.

On note également un déficit en IgA sécrétoires totaux chez 3% (13 cas) de la population séropositive.

### 3. La population sous contrôle pour MC :



**Figure 27** : Répartition des patients sous contrôle selon la positivité des marqueurs sérologiques

Nous avons reporté que 677 cas de notre population général sont venus pour suivre leurs MC, 74% entre eux présentent une sérologie négatif tandis que 26% des cas avaient une sérologie positive.

**Discussion :**

La MC a été le sujet de plusieurs travaux depuis sa description pour la première fois par Samuel Gee en 1888. Son diagnostic et son traitement sont bien codifiés, sa pathogénie reste encore mal définie malgré les différentes découvertes sur le plan immunologique et génétique. [151]

Le diagnostic de la maladie est basé sur des arguments cliniques, sérologiques et Histologiques. Sur le plan clinique, le tableau est très variable. [152]

Devant les données contradictoires disponibles au sujet de la maladie cœliaque, et devant l'augmentation du nombre de cas ces dernières années, nous avons jugé utile de faire une actualisation des données épidémiologiques de cette affection dans la population de la willaya de Blida.

Notre étude est rétrospective portant sur 2248 patients suspects d'avoir la MC colligés au sein du laboratoire d'immunologie du CHU Blida.

Dans ce chapitre nous proposons d'analyser les résultats de notre étude et les comparer à ceux d'autres séries à la lumière des données de la littérature internationale.

Pour cela nous avons basé sur plusieurs paramètres tels que : le motif de consultation, le sexe, l'âge, les manifestations Immuno-cliniques et les pathologies associées.

L'exploration des fiches de renseignements de nos patients a permis d'obtenir des informations concernant les circonstances de recrutements :

La symptomatologie de la MC (Trouble de transit, RSP, Anémie... ) occupe un pourcentage de 48 % comme un motif de consultation, les maladies associées avec 12,4%, Certains patients se sont présentés avec des signes histologiques évocateurs (1,9%) alors que 2,5% des cas possédaient des antécédents de MC dans leurs familles, les chiffres ont aussi révélé que 30 % de la population a été admise pour un contrôle de leur maladie.

D'après les statistiques descriptives de notre échantillon nous avons observé l'existence deux pics de fréquence, le premier entre 06 Mois à 05 Ans et à un deuxième à l'Age adultes Ces données sont corrélées avec l'étude malamut faite en 2010. [153]

L'âge moyen de notre population est de  $\pm 16$  Ans avec des extrêmes allant de 1 à 72 Ans.

L'âge moyen était de 34,9+/-14 chez 39 cas dans d'autre étude menée à Ankara (Turquie) [154] avec des extrêmes allant de 17 à 66 ans, une autre étude faite en Turquie aussi sur 28 patients coéliquas a trouvé un âge moyen de 34,4 ± 11,3 ans (22 à 55 ans) [155] ,Ce qui suggère que notre population étudiée est dispersé en raison de son hétérogénéité.

Dans notre série, Les patients du sexe féminin (67%) sont plus nombreux que ceux du sexe masculin (33%). Le sexe ratio définit par le rapport entre le nombre des sujets de sexe féminin sur ceux du sexe masculin est de 2 au niveau de notre population étudiés, ce qui est en accord avec le sexe ratio objectivé dans les autres séries de la littérature (tableau 11), qui révèlent que la MC est deux à trois fois plus fréquente chez les sujets de sexe féminin. Ceci suggère l'implication d'un terrain hormonal dans la MC.

Série	% des femmes	Sex -ratio
Arabie Saoudite [156]	67,4%	1,9
France [157]	61,3%	1.58
Notre série	67%	2

**Tableau 13** : Le pourcentage des femmes et sex-ratio (F/H) dans différentes séries.

Après l'analyse des antécédents familiaux chez les membres de la famille de nos patients et particulièrement les apparentés de premier degré ; nous avons noté un pourcentage de 2,1% (9 cas) des patients ayant la MC.

La MC est clairement liée à une prédisposition familiale, cela est cohérents avec la théorie, selon laquelle l'intolérance au gluten se manifeste sur un terrain génétique spécifique. Dans la théorie le risque de la MC chez les apparentés du premier degré sera en fait d'environ 10%. (913 cas, Allemagne) [158], cependant Gautam et al Gautam [159](80 cas, Pendjab), ont noté que les apparentés du second degré sont également à risque augmenté avec une fréquence de l'affection de 2 à 3 % à comparer aux 1 % dans la population générale.

L'analyse des manifestations digestives et extra-digestives de la MC chez la population étudiée à permet d'obtenir les résultats suivantes ;  
La diarrhée est présente dans 32% (56 cas) des cas, le retard staturo-pondéral(RSP) est rapporté par 41% (81 cas) et 6% de nos patients séropositifs souffraient de douleurs abdominales.

Dans une étude Tunisienne publiée par Kallel . R en 2009, les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance (50%), la diarrhée chronique (48%), la douleur abdominale (5%) et vomissements (2.6%) . [160]

Dans un autre échantillon de Fès portant sur 266 patients atteints de la MC, la diarrhée chronique était prédominante (68.07%) suivie de RSP (60.9%) puis un ballonnement abdominal 27,8%. [151]

	Etude en Tunisie	Etude en Fès	Notre étude
Diarrhée	48%	68.07%	41%
RSP	50%	60.9%	53%
Douleurs abdominales	5%	-	6%

Tableau 14 : La Fréquence des signes digestifs dans différentes séries.

La constipation est noté chez 10 % (21 cas) des patients de notre population, ce qui est en accord avec une étude menée en Iran, en Roumanie et en Italie avec une collecte de données de 450 patients durant 3 ans a motionnée que 4% (18 cas) des cœliaques ont présenté une constipation [197].

L'anémie est observée dans 25 % (47 cas) des cas de notre population, tandis que d'autre étude porté dans la région de Tébessa a démontré qu'un pourcentage de 64% des cœliaques sont anémiques [161], qui peut être causé par la malabsorption des éléments suivantes ; fer, B9, B12...

#### **Autres expressions de la maladie :**

D'après Sylvie Brock-Junk, 2003 les lésions de la cavité buccale ont été rapportées dans 1,2% des cas dans une série de cœliaques. Dans notre étude, l'aphtose buccale représente 1,14%.

Des états d'anorexie ont également étaient remarqués dans 3 cas.

Nos résultats ont montré que les taux des anticorps sériques anti-transglutaminase IgA ont retrouvé positive chez 20.05%, Les anticorps sériques anti-transglutaminase IgG ont retrouvé positive chez 38%, également on note que la recherche des anticorps TTG-DGP dont 20% s'est révélée positive et le dosage des anticorps TTG/IGA/IGG il a été positif chez 16%

Nombreuses pathologies peuvent être associées à la MC dont ; la thyroïdite chez 4% (5 cas) et le DID chez 15% (66 cas), ce qui est rapporté par l'étude faite au Maroc [162] et Tunisie [163] ou les auteurs ont trouvé que la MC peut être associée à d'autres MAI .

Durant notre enquête nous avons reporté que 677 cas de notre population général sont venus pour suivre leurs MC, 74% entre eux présentent une sérologie négatif tandis que 26% des cas avaient une sérologie positive.

Dans une autre étude, 96% cas parmi 100 enfants ont une correction de transit. [164] ,et cela est dû à l'intervention de régime dans la correction des différentes déficiences liée à la malabsorption. Tandis que, chez d'autres sujets qui n'ont pas senti une amélioration de leur état générale malgré le suivi de RSG ; la prise des médicaments ou des aliments contenant des fractions des gluten, un manque d'informations sur les aliments contenant le gluten (Annexe 2, 3 ) la non surveillance des enfants et même le refus de patient de suivre son RSG vu le manque d'éducation sur les complications de la maladie peut être en cause .



---

## *CONCLUSION*

---

La MC est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten elle peut se déclencher à n'importe quel moment de la vie, sa physiopathologie est complexe et ses manifestations cliniques sont variées. La maladie implique une interaction entre des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.

L'expression clinique est très polymorphe reflétant sa nature systémique, il est clairement apparu que les formes avec symptomatologie extra-digestive, atypiques ou frustes représentent plus de 80% des cas diagnostiqués à l'âge adulte, d'où l'intérêt d'un bon diagnostic reposant sur une confirmation sérologique et histologique.

L'étude que nous avons réalisée est une étude rétrospective, elle nous a permis de déterminer des principales caractéristiques cliniques et d'actualiser les données scientifiques de la MC.

Dans notre série d'étude, la sérologie est positive chez 19% des patients avec une prédilection chez les enfants ainsi qu'une prédominance féminine. Les données présentées dans ce travail nous montrent que la maladie peut se diagnostiquer à tout âge avec présence de deux pics de fréquence un premier entre six mois et cinq ans et l'autre à l'âge adulte.

Les symptômes les plus fréquents sont principalement le RSP, diarrhées, anémie, constipation et douleurs abdominales. L'association de la MC aux maladies auto-immunes a également été reportée. Il s'agit principalement de DID.

Le RSG strict et à vie reste le seul traitement efficace pour une bonne amélioration clinique, immunologique et surtout histologique afin d'éviter toute complication maligne associée.

De nombreuses thérapies sont aujourd'hui à l'étude telle que le gluténases PEP, les anticorps spécifiques, L'inhibition du passage para cellulaire, ect

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

Nous insistons, enfin, sur l'intérêt d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes Immunologiques, et d'une meilleure information des malades et de leurs familles afin d'éviter les complications et de permettre une croissance normale

---

*RESUME*

---

**Résumé :**

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune inflammatoire, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, elle est déclenchée par la consommation de gluten qui induit à une inflammation intestinale chronique à l'origine de la malabsorption.

L'objectif de notre travail est d'établir le profil épidémiologique ; immuno-clinique des patients atteints de la MC, colligés au laboratoire d'Immunologie, CHU de BLIDA.

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective étalée sur une période allant de janvier 2018 à avril 2022, elle a porté sur 436 patients séropositifs parmi les 2248 cas qui se sont présentés pour effectuer une sérologie MC. Après avoir exploités les données personnelles, cliniques et para-cliniques, un prélèvement sanguin sur 2 tubes sec a été effectué pour la réalisation des tests sérologiques, représentés principalement par les anticorps anti transglutaminase tTG(IgA) et tTG (IgG) par technique ELISA. et la technique IFI pour les EMA

Le taux de positivité des tests sérologiques est de 19%, avec un sexe ratio F/H égal à 2. L'âge moyen est de  $\pm 16$  ans. La symptomatologie digestive est représentée essentiellement par la diarrhée tandis que l'extradigestive était dominée principalement par un RSP et une anémie. Les pathologie associées ont été notées et représentées majoritairement par le DID.

L'étude que nous avons menée est une étude préliminaire qui nous a permis de réaliser une actualisation des données immuno clinique de la MC.

**Mots clés :** maladie cœliaque, clinique, sérologie, Régime sans gluten,

**Abstract :**

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

The objective of our work is to establish the Immuno-clinical and epidemiological profile of patients with CD, collected at the Immunology laboratory, BLIDA University Hospital.

The study we conducted is a retrospective study spread over a period from January 2018 to April 2022, it involved 436 seropositive patients among the 2248 cases suspected presenting the disease. After collecting and exploiting the personal, clinical and paraclinical data, a blood sample on 2 dry tubes was taken for the realization of the serological tests, represented mainly by the anti-transglutaminase antibodies tTG (IgA) and tTG (IgG) dosed by ELISA technique. and the IFI technique for EMAs .

The positivity rate of serological tests is 19%, with a sex ratio W/M equal to 2. The average age is  $\pm 16$  years. digestive symptoms are mainly represented by diarrhea, while extra digestive was dominated mainly by an RSP and anemia. Associated pathologies were noted and mainly represented by DID.

The study we conducted is a preliminary study that allowed us to update the immunoclinical data of CD .

**key words :** celiac disease ,autoimmune, serology ,symtoms

---

*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

---

- [1] Chyderiotis G., Claudel E., Fabien N., Lucas C., Musset L., Olsson N-O., Pham B-N., « Maladie coeliaque : La place des auto-anticorps dans le diagnostic et le suivi ; EASI(Europeen Autoimmunity Standardisation Initiative), . », p. 1-8, nov. 2008.
- [2] « QUELQUES CHIFFRES DE L'INTOLÉRANCE AU GLUTEN (MALADIE COELIAQUE) EN France », [En ligne]. Disponible sur: <https://www.agir-crt.com/>
- [3] Singh, P. et al, « Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. », p. 823-836, 2018.
- [4] « maladie-coeliaque », [En ligne]. Disponiblrefee sur: <https://www.digestscience.com/fr/pathologies/ maladie-coeliaque>
- [5] Carlsson A, « Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. », avr. 2016, doi: 105(4):346 8.
- [6] Rostom ,A. Murray ,J,A,& Kagnoff ,M, F, « American gastroenterological association (AGA) institut technical review on the diagnosis and management of celiac disease castroenterology », 2006.
- [7] Patey-Mariaud De Serre N, et al, « Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. Gastro enterol Clin Biol », 2000.
- [8] Fayet L.guex E,bouteloup C, « le RSG :les points pratiques. », 2011.
- [9] Quantin F., Pagès F., Croslebailey E., Jolibois E., Despeyroux S., et Mpkhbi J, « Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : Diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten; . Service évaluation des actes professionnels, Haute autorité de Santé (HAS), » p. 1-99, France 2007.
- [10] Pinier M, « Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie coeliaque basée sur les polymères séquestrants; Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Canada », p. 1-14, 2010.
- [11] « HISTOIRE MÉDICALE DE LA MALADIE CÆLIAQUE », [En ligne]. Disponible sur: [WWW.maviesansgluten.bio](http://WWW.maviesansgluten.bio)
- [12] Dicke, W.K., H.A. Weijers, and J.H. Van De Kamer, « Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paediatr. », p. 34-42, 1953.
- [13] Sollid, L.M., et al., « Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. », p. 345-350, 1989.
- [14] « Épidémiologie - Prévalence de la maladie cœliaque », [En ligne]. Disponible sur: [www.drschaer.com](http://www.drschaer.com)
- [15] Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al, « Increasing prevalence of celiac disease over time. Aliment Pharmacol Ther. », 2007, doi: 26:1217-25.
- [16] Oxentenko AS, Rubio-Tapia A, « Celiac Disease. Mayo Clinic Proceedings. », 2019, doi: 94(12):2556 71.
- [17] « La maladie coeliaque », [En ligne]. Disponible sur: [https://lamaladiecoeliaque.wordpress.Com /](https://lamaladiecoeliaque.wordpress.Com/)
- [18] Gujral, N., H.J. Freeman, and A.B. Thomson, « Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol », 2012.
- [19] G. K. Makharia et al, « Issues associated with the emergence of coeliacdisease in the Asia – Pacific region: A working party report of the World Gastroenterology Organization and the Asian Pacific Association of Gastroenterology . », p. 666-677, 2014.

- [20] G Malamut, & Cellier, C, « Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathologie Biologie.* », p. e47-e51, 2013, doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.012.
- [21] Cummins, A.G. and I.C. Roberts-Thomson, « Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* », 2009.
- [22] Catassi C, Abu-Zakey M, Kriszad D, Fasano A., « Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. *Belfast: 11th International Symposium on Celiac Disease.* », 2004.
- [23] El Yahouti S, « La maladie coeliaque chez l'enfant (A propos de 266 cas) », *Faculté de médecine et de pharmacie, Université de Fès, Maroc*, 2010.
- [24] O. L. Quintero, M. J. Amador-Patarroyo, G. Montoya-Ortiz, A. Rojas Villarraga, and J. M. Anaya, « Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity . », vol. Chapter 11, 2012, doi: 38(2-3):J109-J11.
- [25] J. Durham and H. S. Temples, « Celiac Disease in the Pediatric Population, *J. Pediatr. Heal. Care.* », p. 627-631, 2019.
- [26] Kupfer, S. S., & Jabri, B., « Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* », 2012, doi: doi:10.1016/j.giec.2012.07.003.
- [27] Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al., « Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* », n° 17(1):142., 2019.
- [28] Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C, « The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun* », p. 26-41, 2015, doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.003.
- [29] Louka AS, Sollid LM, « HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* », p. 105-175, févr. 2003.
- [30] Narinder K. Mehra and Gurvinder Kaur, « MHC-based vaccination approaches: progress and perspectives. *Expert Reviews in Molecular Medicine* », p. 1-17, 2003.
- [31] J. A. Tye-Din et al, « Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective ».
- [32] Forbes SA, Trowsdale J., « The MHC quarterly report. *Immunogenetics.* », nov. 1999.
- [33] Berrah M., Benhassine F. et Chaoui N, « Actualités sur la maladie coeliaque de l'enfant; société algérienne de pédiatrie. », nov. 2000.
- [34] Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, McNeil J, Moher D, Mack D, Patel D, « Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* », n° 104, p. 1-6, juin 2004.
- [35] Hugh James Freeman, Angeli Chopra, Michæl Tom Clandinin, and Alan BR Thomson-, « Recent advances in celiac disease. », mai 2011.
- [36] Torres, M., et al, « New avances in coeliac disease: serum and intestinal expression of HLA-G. *International immunology.* », p. 713-718, 2006.
- [37] Fabris, A., et al., « HLA-G 14 bp deletion/insertion polymorphism in celiac disease. *The American journal of gastroenterology.* », p. 139-144, 1011.
- [38] Benjamin Lebwohl, Jonas F Ludvigsson, professor, Peter H R Green, « Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity », 2015.
- [39] Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf KA, « Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. *Sestak K, éditeur. PLoS ONE.* », 2017.
- [40] Chyderiotis, G, Emmanuel, C, Fabien, N, Capucine, L et al, « European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI) groupe France Maladie coeliaque : la place des autoanticorps dans le diagnostic et le suivi., (2008) », 2008.
- [41] Overview. In D., Schuppan & K. Gisbert-Schuppan, Overview. In D., et Overview. In D., « Wheat, Gluten and ATI: An (Eds.), *Wheat Syndromes: How Wheat, Gluten and ATI Cause Inflammation, IBS and Autoimmune Diseases.* », p. 5\_10, 2019.

- [42] Jabri, B. and L.M., « Sollid, Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol* », 2009.
- [43] Dube C. Rostom A. Sy R et al., « The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* », 2005.
- [44] Vriezinga SL. Auncchio R. Bravi E et al., « Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. », 2014.
- [45] Lionetti E. Castellaneta S. Francavilla R et al, « Introduction of gluten. HLA status, and the risk of celiac disease in children. », 2014.
- [46] Akobeng AK. Ramanan AV. Buchan I et al., « Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. », 2006.
- [47] Nour Amin Elshoryi, « Department of Nutrition, Faculty of Pharmacy and Medical Sciences, The University of Petra, Amman, Jordan », 2021, doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97834>.
- [48] Green PH, Cellier C, « Celiac Disease. *N Engl J Med* », 2007.
- [49] di sabatino a. vanoli a. giuffrida p et al., « the function of tissue transglutaminase in celiac disease. », 2012.
- [50] Lebowitz, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R., « Coeliac disease. *The Lancet* », n° 391(10115), p. 70-81, 2018, doi: 10.1016/s0140-6736(17)31796-8.
- [51] Jianyuan Chai, « Introductory Chapter: Celiac Disease - Now and Then », 2021, doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97238>.
- [52] Bao F, Green PHR, Bhagat G., « An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med.* », n° 136(7):735-45., juill. 2012.
- [53] Schuppan D, « Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology.* », n° 119 : 234-42., 2000.
- [54] Ludvig M. Sollid and Bana Jabri, « Celiac disease and transglutaminase 2 : Model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders – *Curr Opin Immunology* . », déc. 2011.
- [55] Abadi V, Sollid LM, Barreiro LB et al., « Integration of genetic and immunological insights into a model of coeliac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* », 2011.
- [56] Katri Lindfors, Carolina Ciacci, Kalle Kurppa et al, « Coeliac disease . », 2019, doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
- [57] Mesin et al, « The intestinal B-cell response in celiac disease », oct. 2012.
- [58] Malamut, G., & Cellier, C, « Maladie coéliquae. *La Revue de Médecine Interne* », n° 31(6), p. 428-433, 2010, doi: doi:10.1016/j.revmed.2009.04.009.
- [59] Cerf-Bensussan, Nadine; Jabri, Bana, « La maladie coéliquae : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. », 2001, doi: 10.1051/medsci/200117111129.
- [60] Mouterder, O, Dumant, C, & Malle, « Les manifestations de la maladie Coéliquae chez l'enfant . *pathologie* », 2013.
- [61] Lepers, S, Couignoux, S, Solodulte, J.F. & Dubucquoi, S, « La maladie coéliquae de l'adulte : aspects nouredux la *Revue . de médecine interne* », 2003.
- [62] Richhaid .I., « la Maladie coéliquae :du Diagnostic à la prise en charge . thèse de Doctorat d'état universite de Nantes faculte de pharmacie », 2007.
- [63] Briani, C., et al, « Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. », 2008.
- [64] WEBER, A, L, « La maladie coéliquae :physio\_pathologie et Traitemen , Gide de conseils pour le pharmacien D'officine », these d'Etat de Doctorat eu pharmacie, université de Lorraine pp, 2012.

- [65] Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al, « The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients.* », oct. 2015.
- [66] Olives.JP, « La Maladie coeliaque », 2013.
- [67] Kelly,C,P,B,A,J,C,LIU, E,&,leffler .D.A, « Advances in diagnosis and management of celiac disease cast coenerology », 2015.
- [68] Lad R, Jacobson K., « The changing face of celiac disease. *Paediatrics & child health.* », 2001.
- [69] Pascual V, Dieli-Crimi R, et al, « Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps and differences. *World journal of gastroenterology.* . », 2014.
- [70] Nion-Larmurier I, Cosnes J, « La maladie coeliaque. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* », 2009.
- [71] Lamireau T, « Celiac disease. », vol. XII, n° 5 163,4,5, oct. 2009.
- [72] Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F, « Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition* », 2004.
- [73] Bruneau J, Cheminant M, Khater S, Canioni D, Sibon D, Trinquand A, et al., « Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la MCet de ses complications. *Revue Francophone des Laboratoires* », 2018.
- [74] Booth C, « History of coeliac disease. *BMJ : British Medical Journal* », 1989.
- [75] Emile C, « La maladie coeliaque: le point de vue du clinicien. *Option/Bio* », 2015.
- [76] Ben Mekhbi H, « Evaluation de l'intérêt du régime sans gluten dans la maladie coeliaque de l'enfant, 14<sup>ème</sup> rencontres franco-africaines de pédiatrie », 2000.
- [77] Boudjerda E., Boukhebbouz A.N, « Maladie coelaique : étude du comportement alimentaire chez 200 sujets: comparaison ente les wilayas de Bouira et Constantine », Université Mentouri, Constantine.
- [78] Boudraa G, « Maladie coeliaque et diabète de l'enfant et l'adolescent, 2eme entretien euromaghrébin de pédiatrie, Annaba, Algérie. », 2011.
- [79] Quantin F., Pagès F., Croslebailey E., Jolibois E., et al ., « Recherche d'anticorps dans la MC: Diagnostic et suivi de l'observance du RSG; Service évaluation des actes professionnels, Haute autorité de Santé (HAS), France », 2007.
- [80] Farrell RJ, Kelly CP, « Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* », 2001.
- [81] Mohsin Rashid, « Tests sérologiques dans la Maladie coeliaque ; Guide pratique à l'usage des cliniciens », janv. 2016.
- [82] Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, et al, « IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. », 1983.
- [83] Chrétien, P, « Autoanticorps dans la maladie coeliaque. *Biologie médicale* », 2011.
- [84] P. Chrétien, « Autoanticorps dans la Maladie coeliaque , *Biologie médicale EMC* », 2011.
- [85] Lebwohl,B, Rubio-Tapia,A, , Guandalini,S,Catherine Newland, Asaad Assiri, « Diagnosis of Celiac Disease, *Gastrointest Endosc Clin N Am* », n° 22(4), p. 661-677, oct. 2012, doi: doi:10.1016/j.giec.2012.07.004.
- [86] Ciccocioppo R., Di Sabatino A. et Corazza G.R, « The immune recognition of gluten in celiac disease; *British Society for Immunology; Clinical and Experimental Immunology* », 2005.
- [87] Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R,et al., « Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* », 2000.
- [88] Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al., « Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* », 2010.

- [89] Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ., « Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. », 1971.
- [90] Leffler DA, Schuppan D., « Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol. », 2010.
- [91] Arguelle-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al, « Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice setting: impact on the diagnosis of celiac disease. », 2012.
- [92] Villanacci V., « The histological classification of biopsy in celiac disease : Time for a change ? », 2015.
- [93] Villanacci V, Ceppa P, Tavari F, et al., « Celiac disease the histology report. Dig Liver Dis. », 2011.
- [94] Marsh MN, « Gluten-Major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity « celiac sprue » Gastroenterology. ».
- [95] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H., « The histopathology of celiac disease, time for a standardized report scheme for pathologist. Eur J Gastroenterol Hepatol. », 1999.
- [96] Corazza GR, Villanacci V., « Celiac disease. J Clin Pathol. », 2005.
- [97] Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al., « Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. », 2007.
- [98] Xavier Bossuyt A, « Le diagnostic de la maladie coeliaque au laboratoire : recommandations actuelles\* a Laboratory medicine, immunology Universitaire Ziekenhuizen LeuvenHerestraat 49B-3000 Leuven Belgique », juill. 2014.
- [99] Brown I, Smith J, Rosty C., « Gastrointestinal Pathology in Celiac Disease: A Case Series of 150 Consecutive Newly Diagnosed Patients. », 2012.
- [100] Downey L, Houten R, Murch S, et al., « Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. », 2015.
- [101] Steffen Husby, y Sibylle Koletzko, z Ilma Korponay-Szabo´, Kalle Kurppa, and al, « European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease », 2020.
- [102] Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, et al., « Serology-Based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. », 2019.
- [103] Kaukinen, K., Partanen, J., Mäki, M. & Collin, P., « HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. Am. J. Gastroenterol. », 2002.
- [104] Anderson, R. P., Degano, P., Godkin, A. J., Jewell, D. P. & Hill, A. V., « In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T cell epitope. Nat. », 2000.
- [105] Ocmant, A. and F. Mascart, « Effective detection of celiac disease using salivary antitransglutaminase. Am J Med »,.
- [106] Ewa B. Posner et Muhammad Haseeb, « StatPearls, StatPearls Publishing », mai 2020.
- [107] Vincenzo Villanacci,1 Alessandro Vanoli,2,3 Giuseppe Leoncini, et al Pathologica., « Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach », oct. 2020, doi: 10.32074/1591-951X-157.
- [108] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al, « ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol », 2013.
- [109] Françoise Melançon, MD, « La maladie coeliaque : un diagnostic difficile à avaler, Le Clinicien », p. 1\_3, 2008.
- [110] Cosnes J ;Nion-larmurier I., « Les complications de la maladie coeliaque .Pathol Boil », 2013.
- [111] « la maladie coeliaque et risque de septicémie. », 2008.

- [112] « Neuropathie coeliaque. Neurologie. », Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al.
- [113] Collin P, Pirttila T, Nurmikko T, et al., « Celiac disease, brain atrophy, and dementia », 2008.
- [114] G. Malamut, C. Cellier, « Best Practice & Research Clinical Gastroenterology », 2015.
- [115] Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK, « Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. », 2003.
- [116] Singh P, Arora S, Lal S, et al., « Celiac disease in women with infertility: a meta-analysis. J Clin Gastroenterol. », 2016.
- [117] S. Lepers et al. /, « La revue de médecine interne », 2004.
- [118] J. Cosnes, I. Nion-Larmurier, « Pathologie Biologie », 2011.
- [119] biagi F, Marchese A, Ferretti F, et al, « A multicenter case control study on complicated coeliac disease different prognosis. BMC gastroenterology. », 2014.
- [120] Cosnes J, Nion-Larmurier I, « Les manifestations cliniques de la MC. La Lettre de l'hépatogastroentérologue. », 2012.
- [121] G. Malamut, C. Cellier, « Revue française d'allergologie », 2010.
- [122] « 70e Congrès de la Société nationale française de médecine interne, Paris (La Villette) », déc. 2014.
- [123] Dieterich, W. et al, « Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat. », 1997.
- [124] Hadjivassiliou, M. et al., « Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. Neurology 80 », 2013.
- [125] Lundin, K. E. A. & Wijmenga, C. Nat. Rev, « Gastroenterol. Hepatol. », août 2015.
- [126] Alaedini, A. & Green, P. H., « Autoantibodies in celiac disease. Autoimmunity », 2008.
- [127] Lernmark Å., « Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and nar colepsy. Pediatr Diabetes. », juill. 2016.
- [128] Kahaly, G. J. & Schuppan, D., « Celiac disease and endocrine autoimmunity », 2015.
- [129] 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.
- [130] Reunala T, Salmi TT, Hervonen K., « Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. Acta Derm Venereol. », nov. 2015.
- [131] Bolotin D, Petronic-Rosic V, « Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. Journal of the American Academy of Dermatology. », juin 2011.
- [132] « Laboratory medicine, immunology Universitaire Ziekenhuizen Leuven Herestraat 49 B-3000 Leuven Belgique. », juill. 2014.
- [133] Lebowitz B, Ludvigsson JF, Grenn Ph, « celiac disease and non celiac gluten sensitivity », 2015.
- [134] Mahmud FH, De Melo EN, Noordin K, et al., « The Celiac Disease and Diabetes-Dietary Intervention and Evaluation Trial (CD-DIET) protocol: a randomised controlled study to evaluate treatment of asymptomatic coeliac disease in type 1 diabetes. BMJ Open 2015; 5: e008097 ».
- [135] « La lettre de l'hépatogastroentérologue. Vol. XXI », mai-juin 2018.
- [136] Rostami k, Bold J, Parr A, Johnson MW, « Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. Nutrients », 2017.
- [137] Panagiotou, S.; Kontogianni, M.D, « The economic burden of gluten-free products and gluten-free diet: A cost estimation analysis in Greece. J. Hum. Nutr. », 2017.
- [138] Pekki, H. et al., « Performing routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease. Aliment. Pharmacol. », p. 1459-1468, 2017.

- [139] Wessels, M. M. et al., « Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. », p. 55-60, 2016.
- [140] See, J. A., Kaukinen, K., Makharia, G. K., Gibson, P. R. & Murray, J. A., « Practical insights into gluten-free diets. *Nat. Rev. Gastroenterol.* », p. 580-591, 2015.
- [141] Lohi S, Maki M, Rissanen H et al., « Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. », 2009.
- [142] Olives, J.-P, « Faut-il faire un dépistage systématique de laMCdans la population générale ? *Pathologie Biologie* », 2013, doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.009.
- [143] Leffler DA, et Schuppan D, « Update on serological testing in celiac disease. », 2010.
- [144] Hopper, A. D., Hadjivassiliou, M., Hurlstone, D. P., Lobo, A. J et al, « What is the role of serologic testing in celiac disease . A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* », 2008.
- [145] B. Terrier, L. Mouthon, « les auto-anticorps en pratique clinique- revue des maladies respiratoires . organe officiel de la société de pneumologie de langue Française. », déc. 2006.
- [146] Catherine JOHANET, Eric BALLOT., « Techniques ELISA en auto-immunité- », p. 10\_11, mai 2005.
- [147] Juliette Lasoudris Laloux, « Nouvelle recommandation pour le dépistage des anticorps antinucléaire Meroni. », déc. 2010.
- [148] M. Koumouvie, C. Paulin., « les auto-anticorps . », 2014.
- [149] M. KHELLAF, « Auto-anticorps dans les maladies systémiques : quand les demander, comment les interpréter ? -Revue générale Médecine interne ».
- [150] Joëlle GOETZ, « Immunofluorescence indirect », p. page 2, 5,4, mai 2005.
- [151] EL Yaouti, S, « La Maladie coeliaque chez l'enfant (à propos de 266 cas). », 2010.
- [152] Tkoub, E. M, « Maladie coeliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* », 2008.
- [153] Malamut G, Cellier C, « Maladie coeliaque *La Revue de médecine interne.* », 2010.
- [154] Gulseren YD, Adiloglu AK, Yucel M, Dag Z, Eyerci N, Berkem R, et al, « Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease. *Journal of clinical laboratory analysis.*. PubMed PMID: 30461063. Epub 2018/11/22. », mars 2019.
- [155] Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P., « Local ocular surface parameters in patients with systemic celiac disease. *Eye (London, England).* ;31(7):1093-8. PubMed PMID: 28304385. Pubmed Central PMCID: PMC5519273. Epub 2017/03/18. eng. », juill. 2017.
- [156] Safi MA., « Celiac disease among at-risk individuals in Saudi Arabia. *Saudi medical journal.* . PubMed PMID: 30617375. Pubmed Central PMCID: PMC6452613. Epub 2019/01/09. », janv. 2019.
- [157] Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, Digeon B, Ginies JL, Larchet M, et al., « Incidence of symptomatic celiac disease in French children. *Presse medicale (Paris, France : 1983).* . PubMed PMID: 11225478. Epub 2001/02/28. », janv. 2001.
- [158] Hummel et al, « Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. », 2000.
- [159] Gautan et al Gautam, A., Jain, B. K., Midha, V., Sood, A., & Sood, N., « Prevalence of celiac disease among siblings of celiac disease patients. *Indian Journal of Gastroenterology* », 2006.
- [160] Kallel, R., Krichen-Makni, S., Ellouze, S., Châari, Ch., Charfi, S., Sellami, A, « Aspects histologiques de la maladie coeliaque dans le sud tunisien : étude de 114 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale* »;, 2009.

- [161] F. Boukezoula M-N-EZ., « Gluten-free diet adherence and its consequences on the nutritional and health status of 100 celiac patients in Tébessa, Algeria. Médecine des maladies Métaboliques. », sept. 2014.
- [162] Derrou S, El Guendouz F, Ouleghzal H, Safi S., « Association du diabète de type 1 à la thyroïdite auto-immune et à la maladie coeliaque. Annales d'Endocrinologie. », 2018.
- [163] Mrabet S, Akkari I, Hmidi Y, Ben Jazia E., « Maladies auto-immunes associées à la maladie coeliaque chez les adultes. Annales d'Endocrinologie. », 2018.
- [164] Hanane Cnehm., « Profil clinique de la maladie coeliaque de l'enfant dans la population de l'Est algérien. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. », juin 2016.

---

# *ANNEXES*

---

**ANNEXE 1 : Les aliments contenant du gluten.**

<b>Aliments</b>	<b>Autorisé</b>	<b>Interdits</b>
<b>Laits</b>	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis.	Laits parfumés.
<b>Viandes</b>	Fraîche Surgelée au naturel Conserve au naturel.	Cuisinée (du traiteur, surgelé, en conserve) Viande panée.
<b>Produits de la mer</b>	Poissons frais, salés, fumés Poissons surgelés au naturel Poissons en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques.	Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés).
<b>Œufs</b>	Tous autorisés.	
<b>Matières grasses</b>	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie.	Matières grasses allégées.
<b>Féculents, Farineux et Céréales</b>	Pommes de terre : fraîches, précuites, Fécule de pomme de terre Riz et ses dérivés Légumes secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs Soja et farine de soja Châtaignes et leurs farines (pures) Maïs et dérivés : fécule de maïs,.	Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelées Autres préparations à base de pommes de terre chips, purée en flocons Blé et ses dérivés : tous les produits de boulangerie, pain de mie, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés

		Seigle et dérivés Amidon issu de céréales interdites (blé).
<b>Fruits frais, fruits oléagineux</b>	Tous autorisés frais, en conserve Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature +sel.	Figues sèches en vrac.
<b>Produits sucrés</b>	Sucre de betterave, de cannes blanches, caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit.	Sucre glace Nougats chewing-gum Autres chocolats et friandises.
<b>Boissons</b>	Eau du robinet Eaux minérales et de source Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, soda au cola.	Poudre pour boissons.
<b>Desserts</b>	Sorbets de fruits	Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte Dessert glacé Préparations industrielle en poudre pour dessert lacté (crème, flan)

**ANNEXE II** : Quelques médicaments contenant le gluten.

ABUFENE 400MG CPR

- ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR
- ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR
- ADIAZINE 500MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 100MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 200MG CPR
- ALLOPURINOL ARW 300MG CPR
- ALLOPURINOL EG 100MG CPR
- ALLOPURINOL EG 200MG CPR
- ALLOPURINOL EG 300MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR
- ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR
- ARTANE 2MG CPR
- ARTANE 5MG CPR
- BECILAN 250MG CPR
- BELUSTINE 40MG GELULE
- BEVITINE 250MG CPR
- BIPROFENID LP 100MG CPR
- CANTABILINE 400MG CPR
- CERIS 20MG CPR
- CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BU 100ML
- CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML
- CYNOMEL 0,025MG CPR
- DANTRIUM 100MG GELULE
- DANTRIUM 25MG GELULE
- DESINTEX 250MG/50MG CPR A
- DEXAMBUTOL 500MG CPR
- DI HYDAN 100MG CPR

- DIAMOX 250MG CPR
- DICYNONE 500MG CPR
- DIPHANTOINE 100MG CPR
- DISULONE 100MG/200MG CPR
- DOLIRHUME 500MG/30MG CPR
- DOLIRHUMEPRO CPR
- ENTECET CPR
- ESIDREX 25MG CPR
- EXACYL 500MG CPR
- FLAGYL 250MG CPR
- FLAGYL 500MG CPR
- FURADANTINE 50MG GELULE
- GARDENAL 100MG CPR
- GARDENAL 10MG CPR
- GARDENAL 50MG CPR
- HEPTAMINOL RCA 187,8MG CPR
- HEXASTAT 100MG GELULE
- IMOVANE 3,75MG CPR
- IMOVANE 7,5MG CPR
- KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR
- LARGACTIL 100MG CPR
- LARGACTIL 25MG CPR
- LEGALON 70MG CPR
- LIORESAL 10MG CPR
- MALOCIDE 50MG CPR
- MEGAMAG 45MG GELULE
- METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
- NEO CODION CPR
- NEULEPTIL 25MG CPR
- NIVAQUINE 100MG CPR

- NORDAZ 15MG CPR
- NORDAZ 7,5MG CPR
- NOTEZINE 100MG CPR
- NOZINAN 100MG CPR
- NOZINAN 25MG CPR
- PARACETAMOL SDZ 1G CPR
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
- PHENERGAN 25MG CPR
- PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR
- PIPORTIL 10MG CPR
- PREVISCAN 20MG CPR
- PRISTAM 500MG CPR
- PROFEMIGR 150MG CPR
- PYOSTACINE 250MG CPR
- PYOSTACINE 500MG CPR
- QUININE CHL LFR 224,75MG CPR
- QUININE CHL LFR 449,5MG CPR
- RHUMAGRIP 500MG/30MG CPR
- RITALINE 10MG CPR
- RUBOZINC 15MG GELULE
- SECTRAL 200MG CPR
- SECTRAL 400MG CPR
- SPASFON CPR
- SPOTOF 500MG CPR Gé
- SULFARLEM 12,5MG CPR
- SULFARLEM S 25MG CPR
- TANGANIL 500MG CPR
- TANGANILPRO 500MG CPR
- TERALITHE 250MG CPR

### ANNEXE 3 : Fiche de renseignement

Nom & Prénom : .....

Age : .....

Sexe : .....

Adresse : .....

Numéro de téléphone : .....

Numéro du dossier : .....

#### ATCD

\_ Personnels : oui non lesquelles....

\_ Familiaux :

\_ Cas similaire dans la famille :

\_ MAI dans la famille :

\_ Notion d'atopie :

\_ Poids : -Taille :

#### EXAMEN CLINIQUE

- Symptômes : .....

.....

- Poids : .....

- Taille : .....

#### EXAMENS COMPLIMANTAIRES

- Examens biologiques réalisés : .....

Anomalies : .....

.....

- Sérologie réalisée : .....

Résultats : .....

.....

- Biopsie réalisée : .....

Résultats : .....

.....

#### INSTAURATION ET EXPLICATION DU RSG :

- Fiche des aliments autorisés/interdits remise/expliquée ? .....

- Contact avec le diététicien ? .....

- Contact avec l'association des intolérants au gluten ? .....

2.4. Traitements supplémentaires ? .....

3. Evolution à 3 mois :

3.1. Evolution clinique :

- Des symptômes : .....

- Du poids : .....

- De la taille : .....

3.2. Evolution paraclinique :

- Examens réalisés : .....

- Résultats : .....

3.3. Evolution de la qualité de vie :

- Difficultés rapportées par les enfants : .....

.....

- Difficultés rapportées par les parents : .....

.....

- Contact avec le diététicien/l'association des intolérants au gluten ? .....

Bénéfices : .....

4. Evolution à long terme (évaluation tous les 6 mois)

4.1. Evolution clinique :