

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de : Biochimie biologie cellulaire moléculaire

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

## Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie.

**Filière :** Science biologique.

**Spécialité :** Biochimie.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémioclinique de la maladie cœliaque au CHU Benbadis Constantine.

---

**Présenté par :**

Le 20/06/2023

AYAD Roufeida.

BENLETRACHE Marwa.

**Jury d'évaluation :**

**Président :** Dr. Bennamoun Leila. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** Dr. Zeghdar Moufida. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadrant :** Dr. Tebbani Fethi. (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire : 2022-2023**



# Remerciements :

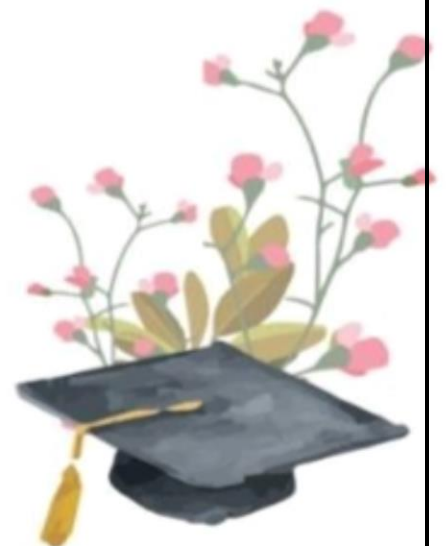
Nous remercions également le Bon Dieu pour nous avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous voudrions dans premier temps remercier, Dr Fermess, médecin spécialiste au service gastroentérologie au niveau de CHU Constantine.

Nous tient à exprimer toute notre reconnaissance à notre directeur de mémoire Dr Tebbani Fethi, nous le remercions de nous avoir encadré, orienté, aidé, et conseillé.

Nous remercions ensuite l'ensemble des membres du jury, Mme Bennamoun Leila et Mme Zeghdar Moufida, qui nous ont fait l'honneur de bien vouloir juger notre travail.

Enfin, la réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à que nous voudrions témoigner toute notre gratitude.



# Dédicace :

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

A mes chères sœurs : Imane, sa fille Sadjia et Rima, sa fille Sidra

Et mes chers frères Ahmed et sa femme Hadil et Mohammad Al-Eid, je suis très reconnaissant pour leur amour, leur aide et leurs encouragements.

A mes très chers amis : Habiba Rayane, Hanine, Nada, et Hadil

A mon collègue Marwa

A mon professeur, Dr Tebbani Fathi, qui m'a beaucoup aidé, et grâce à lui j'ai terminé la dernière étape de mes études.

A tous les malades cœliaques.

*Roufeida*



# *Dédicace :*



Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents à leurs sacrifices, à leurs affections et à leur soutien  
au cours de mes études en leur souhaitant une longue vie plain de joie et de santé,  
Dieu vous protège.

A mes frères et ma sœur et ma grande famille.

*Marwa*



**Résumé :**

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune inflammatoire, elle déclenchée par la consommation de gluten, un mélange de protéines contenues dans certaines céréales (blé, orge, seigle ...), qui entraîne des altérations caractéristique de la muqueuse de l'intestin grêle, provoquant une malabsorption .

L'objectif de notre travail porte sur l'étude de la maladie cœliaque sur des patients dans la wilaya de Constantine et notamment de décrire les manifestations cliniques de la maladie, les circonstances de découverte, le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie. Les résultats montrent que la maladie cœliaque est plus fréquente chez la femme et que l'âge des patients atteints de maladie cœliaque varie de 11 mois et 63 ans et un age moyen au diagnostic de 37 ans. Et se caractérise par ses différentes manifestations principalement : Les diarrhées, l'anorexie et les ballonnements.

Enfin le régime sans gluten reste le seul thérapeutique aussi un outil de diagnostic de fait de la rémission des symptômes chez les patients mis sous régime sans gluten et non encore diagnostiqués cœliaques par une biopsie ou une sérologie ; exigeant une bonne observance aussi à long terme .

**Mots clés :** Maladie cœliaque, gluten, régime sans gluten.

**Abstract :**

Celiac disease is an autoimmune inflammatory enteropathy, triggered by the consumption of gluten, a mixture of proteins contained in certain cereals (wheat, barley, rye, etc.), which causes alterations characteristic of the mucosa of the intestine through, causing malabsorption .

The objective of our work is to study celiac disease in patients in the wilaya of constantine and in particular to describe the clinical manifestations of the disease, the circumstances of discovery, diagnosis and management of this pathology. The results show that celiac disease is more common in women and that the age of patients with celiac disease varies from 11 months and 63 years and an average age at diagnosis of 37 years. And is characterized by its various manifestations mainly : Diarrhea, anorexia and bloating.

Finally the gluten-free diet remains the only therapeutic also a diagnostic tool de facto of the remission of symptoms in patients put on a gluten-free diet and not yet diagnosed celiac by a biopsy or serology; demanding good compliance also in the long term.

**Key words :** Celiac disease, gluten, gluten-free diet.

## ملخص:

مرض الاضطرابات الهضمية هو اعتلال معوي إتهابي للمناعة الذاتية، ناتج عن استهلاك الغلوتين، وهو مزيج من البروتينات الموجودة في بعض الحبوب (القمح والشعير والذرة وما إلى ذلك)، مما يسبب تغييرات مميزة للغشاء المخاطي للأمعاء، المؤذي إلى سوء الامتصاص.

الهدف من عملنا هذا هو دراسة مرض الاضطرابات الهضمية لدى المرضى في ولاية قسنطينة وعلى وجه الخصوص وصف المظاهر السريرية للمرض وظروف اكتشاف وتشخيص وإدارة هذا المرض.

تظهر النتائج أن مرض الاضطرابات الهضمية أكثر شيوعًا لدى النساء وأن عمر المرضى المصابين بمرض الاضطرابات الهضمية يتراوح بين 11 شهرًا و63 عامًا ومتوسط العمر عند التشخيص 37 عامًا، وتتميز بمظاهرها المختلفة بشكل أساسي: الإسهال وفقدان الشهية والانتفاخ.

وأخيرًا يظل النظام الغذائي الخالي من الغلوتين هو العلاج الوحيد أيضًا كأداة تشخيصية بحكم الواقع لتهدئة الأعراض لدى المرضى الذين يتبعون نظامًا غذائيًا خاليًا من الغلوتين ولم يتم تشخيص الاضطرابات الهضمية بعد عن طريق الخزعة أو علم الأمصال؛ المطالبة بالامتثال الجيد أيضا على المدى الطويل.

**كلمات مفتاحية:** مرض الاضطرابات الهضمية، الغلوتين، النظام الغذائي الخالي من الغلوتين.

## Liste des figures:

<b>Figure 01</b> : le model de l'iceberg (Ferguson et al., 1993).....	12
<b>Figure 02</b> : histologie de l'intestin grêle (Weber, 2012).....	14
<b>Figure 03</b> : les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque (Meresse, 2006).....	15
<b>Figure 04</b> : composition du gluten (Jolivet, 2002).....	16
<b>Figure 05</b> : plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (Briani et al., 2008).....	19
<b>Figure 06</b> : atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (Bousquet, 2015).....	21
<b>Figure 07</b> : schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale (Srivastava et al., 2010).....	22
<b>Figure 08</b> : algorithmme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques (Matuchansky et al., 1999).....	24
<b>Figure 09</b> : répartition des patients par le sexe.....	33
<b>Figure 10</b> : répartition des patients par tranche d'âge.....	34
<b>Figure 11</b> : répartition des patients selon l'antécédent familiale.....	35
<b>Figure 12</b> : répartition des signes gastro-intestinaux.....	36
<b>Figure 13</b> : répartition des signes extra-intestinaux.....	37
<b>Figure 14</b> : les tests sérologiques recommandés par les médecins pour le dépistage de la MC.....	38
<b>Figure 15</b> : répartition des patients selon l'amélioration en suivant le RSG.....	39



## **Lise des tableaux :**

<b>Tableau 01</b> : prévalence de la maladie cœliaque.....	8
<b>Tableau 02</b> : manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte (Malamut et al., 2009).....	10
<b>Tableau 03</b> : les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten (Fasano, 2005).....	13
<b>Tableau 04</b> : appellations du gluten en fonction des céréales (Saulnier, 2012).....	17
<b>Tableau 05</b> : spécificité et sensibilité des tests sérologiques chez l'enfant (IgA) en pourcentage (Schimtz et Garnier-Lengline, 2008).....	20
<b>Tableau 06</b> : liste des aliments autorisés et interdits dans le RSG (Matuchansky et al., 2004).....	26
<b>Tableau 07</b> : taille des échantillons.....	31
<b>Tableau 08</b> : répartition des patients par le sexe.....	33
<b>Tableau 09</b> : répartition des patients par tranche d'âge.....	34
<b>Tableau 10</b> : les signes gastro-intestinaux.....	36
<b>Tableau 11</b> : les signes extra intestinaux.....	37
<b>Tableau 12</b> : bilan immunologique dans notre étude.....	39
<b>Tableau 13</b> : La répartition de difficultés rencontrées par les patients lors de l'application de RSG.....	40
<b>Tableau 14</b> : Fréquence (%) des principales manifestations digestives de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature.....	46
<b>Tableau 15</b> : Fréquence (%) des principales manifestations extradigestives de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature.....	47
<b>Tableau 16</b> : bilan immunologique dans notre étude et dans l'étude de Riesta.....	50

**Liste des abréviations :**

**AAG** : Anticorps Anti-Gliadine.

**ACP** : Cellule Présentatrice de l'Antigène.

**AFDIAG** : Association Française Des Intolérants Au Gluten.

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.

**ATtG** : Anticorps anti-transglutaminases tissulaire.

**AV** : Atrophie Villositaire.

**DH** : Dermate Herpétiforme.

**DSG** : Diète Sans Gluten.

**ESPGAN** : Société Européenne de Gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques.

**HLA** : Antigènes des Leucocytes Humains.

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**IgE** : Immunoglobulines E.

**IgG** : Immunoglobulines G.

**IgA** : Immunoglobulines A.

**IL** : Interleukine.

**INCG** : Intolérance Non-Cœliaque au Gluten.

**LT** : Lymphocyte T.

**LT CD4+** : Lymphocytes portant le Cluster de Différenciation 4 (antigène de surface).

**MAI** : Maladies Auto-Immunes.

**MC** : Maladie Cœliaque.

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

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**RSG** : Régime Sans Gluten.

**TH 1** : Cellule T Helper de type 1.

**TH2** : Cellule T Helper de type 2.

**TNF** : Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor).

**TtG** : Transglutaminase Tissulair.

## **Sommaire :**

Lise des tableaux :

Liste des figures :

Liste des abréviations :

## **Introduction :**

### **Chapitre I :**

I.	Synthèse bibliographique : .....	5
1.	Les maladies auto immunes : .....	5
2.	Les troubles liées au gluten : .....	5
3.	La maladie cœliaque : .....	6
3.1	Définition de la maladie cœliaque : .....	6
3.2	Épidémiologie de la maladie cœliaque : .....	7
3.3	Manifestations de la maladie cœliaque : .....	8
A.	Manifestations cliniques : .....	8
4.	Complications de la maladie cœliaque : .....	10
5.	Formes de la maladie cœliaque : .....	11
6.	Mécanisme d'action de la maladie cœliaque : .....	13
7.	Facteurs d'apparition de la maladie cœliaque : .....	15
A.	Facteurs environnementaux : .....	15
B.	Facteur génétique : .....	17
C.	Autre facteurs environnementaux : .....	17
8.	Diagnostic de la maladie cœliaque : .....	18
8-1.	La sérologie : .....	18
8-2.	Diagnostic histologique : .....	20
8-3.	Typage de HLA : .....	22
9.	La prise en charge de la maladie cœliaque : .....	22
10.	Le traitement : .....	25
A.	Bénéfices du régime sans gluten : .....	27
B.	Problèmes du régime : .....	27
C.	Nouvelles avenues : .....	28

## **CHAPITRE II :**

II.	Matériel et méthodes : .....	30
1.	Description de l'enquête : .....	30
2.	La méthodologie : .....	30
3.	Déroulement de l'enquête : .....	32
4.	Nombre et type des questions : .....	30
5.	Taille de l'échantillon : .....	31
6.	Objectif de travail : .....	31

## **CHAPITRE III :**

III.	Résultats : .....	33
1.	Traitement de donnés : .....	33
2.	Identification de la malade : .....	33
3.	Manifestations cliniques : .....	36
4.	Manifestations para cliniques : .....	38
5.	Prise en charge : .....	39
5-1.	Régime sans gluten : .....	39
5-2.	Difficultés rencontrées pour le suivi du RSG : .....	40

## **CHAPITRE IV :**

IV.	Discussion : .....	42
1.	Epidémiologie : .....	42
2.	Etude clinique : .....	43
3.	Etude paraclinique : .....	47
4.	Formes cliniques : .....	51
5.	Pathologies associées : .....	52
6.	Diagnostic positif : .....	55
7.	Diagnostics différentiels : .....	56
8.	Complications : .....	56

## **CONCLUSION :**

# **INTRODUCTION**



L'alimentation est une question d'équilibre entre la raison et la passion d'un être humain, et la nourriture fait partie intégrante de notre vie et notre survie, c'est un pilier essentiel de notre santé, et notre économie. **(Barrau ; 1983)**.

La nourriture devenue un plaisir que l'homme essaie de perpétuer et de diversifier. L'homme mange et boit en réponse à ses besoins, mais, qu'est-ce qu'il peut se produire lorsque cette dernière devienne un facteur de risque de la survenue d'une maladie ?

L'intolérance alimentaire est une réaction tardive à un aliment, une boisson, un additif alimentaire ou à un composé présent dans un aliment qui produit des symptômes dans un ou plusieurs systèmes du corps, mais il indique généralement une réaction autre que des allergies alimentaires **(Montalo et al ; 2006)**. Les intolérances alimentaires les plus couramment répandues sont les intolérances au gluten et au lactose.

Parmi les maladies qui sont en relation avec l'alimentation et perturbent la stabilité de la santé humaine : la maladie cœliaque qui est considéré parmi l'un des facteurs les plus importants du malabsorption intestinale chez l'homme **(Melini et al ; 2017 ; Naik et al ; 2018 ; Malamut et Cellier ; 2010)**.

La maladie cœliaque est l'une des maladies auto immunes les plus répandues depuis des siècles, dont on connaît de mieux en mieux les multiples visages cliniques de cette entéropathie chronique **(Malamut et Cellier ; 2010)**.

Selon **Talal et al ; (1997) ; Clot et al ; (2001) et Denery-Papini et al ; (2001)**, la maladie cœliaque est très fréquente dans les pays européens avec une propagation qui serait située entre 0,1 et 3,3 % et semble aussi élevée en Afrique du nord avec 1,4. %

En Algérie on n'a pas vraiment un grand nombre d'études mettant l'accent sur la prévalence de l'intolérance au gluten. **Boudraa et al ; (2008)**, ont estimé une prévalence de 1,09 % chez des enfants de moins de 15 ans dans la ville d'Oran. Tandis que **Benatallah ; (2009)**, a estimé une prévalence d'au moins de 0,9 % au niveau des villes de Jijel, Batna, Khenchla, Guelma et Mila.

La maladie cœliaque (MC) se présente sous plusieurs formes, dont les formes pauci symptomatiques ou même silencieuses sont les plus répandues **(Hogg-Kollars et al ; 2014)**.

Ceci explique l'importance du dépistage systématique et surtout avec les bienfaits du régime sans gluten (RSG) pour éviter les complications et la correction de certains désordres liés à la MC **(Iafusco et al ; 1998 ; Leeds et al ; 2011 et Simmons et al ; 2011)**.

Une fois la maladie diagnostiquée, une diète sans gluten strict à vie est à ce jour la seule prise en charge thérapeutique possible. Ce régime repose sur l'éviction totale de tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés (**Niewinski ; 2008**). Les signes cliniques et histologiques sont régressifs sous un régime sans gluten lorsqu'elle est observée de façon stricte et sans retard.

Cette diète permettait de diminuer l'incidence des complications carencielles et malignes (lymphomes digestifs) (**Espino et al ; 2011 ; Fasano et Catassi ; 2012**). Cependant, les céréales occupent une position importante dans l'alimentation mondiale et dans celle des pays situés au sud du bassin méditerranéen. L'Algérie fait partie de ceux qualifiés du type céréalier à blé (**FAO ; 2009**).

Les aliments contenant du gluten apportent donc une contribution substantielle à la prise quotidienne d'énergie et sont agréables à manger (**Catassi et Fasano ; 2008**).

En raison de la présence de gluten dans plusieurs préparations alimentaires algériennes, cela va engendrer des problèmes dans l'adhérence au régime sans gluten et peut favoriser la marginalisation de ces malades dans la société. Cette difficulté tient à un recours à des produits sans gluten coûteux et assez peu disponibles, peu diversifiés en égard au mode alimentaire traditionnel (**Benatallah ; 2009**).

Mais à nos jours, cette pathologie prend un autre cours, en effet de nombreuses études voire des alternatives et des traitements sont en cours d'étude et qui donnent de l'espoir à l'intolérant au gluten.

# **CHAPITRE I**

## **I. Synthèse bibliographique :**

### **1. Les maladies auto immunes :**

Les maladies auto immunes (MAI) représentent à nos jours la troisième raison de pathogénicité, dans les pays occidentaux, les MAI ayant une prévalence de 5 à 10%.

L'action pathogénique du système immunitaire envers le soi résulte d'une rupture au niveau des mécanismes de tolérance. Ceci est connu comme l'auto immunité et qui conduit également à l'apparition d'une MAI avec une production d'auto-anticorps et/ou lymphocyte T (LT) dirigés contre l'organisme auquel il appartient (**Davidson et Diamond ; 2001**).

Il existe 2 genres principaux de MAI : celles qui sont limitées à un organe (MAI « spécifiques d'organe ») et celles au cours desquelles plusieurs organes sont touchés successivement ou simultanément (MAI « systémiques ») (**Delves et Roitt ; 2000**).

Il existe de nombreuses recherches approfondies visant à identifier les causes des MAI, qui restent peu claires. Ces pathologies sont multifactorielles, impliquant la prédisposition génétique ainsi que les facteurs environnementaux.

Les facteurs génétiques sont complexes, certains gènes jouent un rôle majeur dans l'augmentation du risque de maladies auto-immunes, tandis que d'autres sont impliqués dans le développement de certaines maladies. Il est très courant de remarquer dans la famille d'une personne atteinte d'une MAI, des parents ou même des proches souffrant des mêmes maladies auto-immunes ou autres. De plus, des facteurs environnementaux sont impliqués dans le développement d'une réponse auto-immune, mais dans la plupart des MAI, ce facteur est inconnu (**Nepom et Erlich ; 1991**).

### **2. Les troubles liés au gluten :**

En 2012, un consensus sur la classification et la nomenclature des troubles liés au gluten est adopté (**Sapone et al ; 2012**), répertoriant 5 troubles :

- L'allergie au gluten.
- La maladie cœliaque.
- L'ataxie au gluten.

- La dermatite herpétiforme (DH).
- L'intolérance non cœliaque liée au gluten.

La consommation des produits contenant du gluten peut provoquer des états pathologiques d'intensités différentes, et qui peuvent être des allergies ou des intolérances.

Les allergies incluent une réponse immunologique médiée communément par des immunoglobulines E (IgE), par contre l'intolérance peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques (**Kearney ; 2010**).

Il est nécessaire de faire la différence entre l'allergie et l'intolérance de la toxicité alimentaire, celle-ci étant liée à un agent pathogène, caractérisée par un tableau clinique typique et n'étant pas récidivant (**Kearney ; 2010**). Différents mécanismes physiopathologiques ont un rôle très important dans les troubles liés au gluten : la MC, la DH et l'ataxie au gluten font appel des mécanismes auto-immuns.

L'allergie alimentaire, l'asthme du boulanger, l'urticaire de contact et l'anaphylaxie au blé font appel des mécanismes allergiques.

Mécanisme physiopathologique inconnu en ce qui concerne l'INCG (Intolérance Non-Cœliaque au Gluten) (on parle de mécanisme idiosyncratique).

### **3. La maladie cœliaque :**

#### **3.1 Définition de la maladie cœliaque :**

La maladie cœliaque est une maladie auto immune de l'intestin grêle, cette entéropathie chronique touche le plus souvent des personnes génétiquement prédisposées suite à l'ingestion du gluten alimentaire.

Elle se caractérise par une infiltration inflammatoire du duodénum et jéjunum et une atrophie villositaire (AV) intestinale, provoquant une malabsorption alimentaire et autres manifestations cliniques, régressives après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques (**Clot et al ; 2001 ; Mouterde et al ; 2008 ; Armstrong et al ; 2009 ; Weber ; 2012 ; Roujon et al ; 2013**).



Selon **Malamut et Cellier ; (2010)**, cette maladie est déterminée par certains signes cliniques gluten-dépendants, des anticorps spécifiques, des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

**Malamut et al ; (2009)**, ont mentionné que la définition de la maladie cœliaque est un peu difficile, en effet elle se caractérise à la fois par des événements liés à l'intolérance et aux allergies alimentaires. Il s'agit d'une part d'une forme d'intolérance alimentaire, puisque le schéma pathogénique fait intervenir les propriétés toxiques directes du gluten et d'autre part d'une forme d'allergie au sens large puisqu'il implique les réponses immunitaires innées et adaptatives.

### **3.2 Épidémiologie de la maladie cœliaque :**

La prévalence de la maladie cœliaque a augmenté subitement ces dernières années à cause d'une bonne identification de la maladie, elle est variée d'un pays à l'autre suite à des facteurs génétiques et environnementaux (**Jadoul ; 2003**).

La maladie cœliaque est non seulement limitée aux pays développés, mais elle est de plus en plus assez fréquente dans les régions du monde en voie de développement, telle que l'Afrique du nord (**Boudraa et al ; 1996 ; Catassi et al ; 1999 ; Bdioui et al ; 2006**), le Moyen- Orient (**Shahbazkhani et al ; 2003 ; Barton et Murray ; 2008**) et l'Inde (**Yachha et al ; 2000 ; Sood et al ; 2006**).

D'après **Mouterde et al ; (2013)** et **Ben Hariz et al ; (2007)**, la prévalence totale de la maladie cœliaque dans la population générale est estimée de 0.5 à 1%. En effet celle des formes symptomatiques classiques est de 1/2500, mais la plupart des formes silencieuses, ont une symptomatologie atypique, sont inconnues (**Ludvigsson et al ; 2014**). Les études considèrent que pour chaque cas de MC diagnostiqué, il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués (**Ben Hariz et al ; 2007**).

Selon **Ben Hariz et al ; (2007)**, durant les 30 dernières années on a noté une augmentation significative passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an (tableau 01). La meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques, explique cette augmentation de l'incidence avec le temps (**Mantegazza et al ; 2015**).

**Tableau 01** : prévalence de la maladie cœliaque.

<b>Etats-Unis</b>	1-2/100	<b>(Olives et Ghisolfi ; 1996).</b>
<b>Turquie</b>	1,3/100	<b>(Mearin ; 2007).</b>
<b>Algérie</b>	3,4/100	<b>(Farrell ; 2005).</b>
<b>Espagne</b>	0,26/100	<b>(Green et Cellier ; 2007).</b>
<b>France</b>	0,25/100	<b>(Green et Cellier ; 2007).</b>
<b>Italie</b>	1/100	<b>(Green et Cellier ; 2007).</b>

### **3.3 Manifestations de la maladie cœliaque :**

#### **A. Manifestations cliniques :**

##### **a. Symptômes classiques :**

Les manifestations de cette maladie diffèrent en fonction des personnes touchées, elles correspondent à une atteinte chronique de l'intestin grêle. Selon **Gelu et Colombel ; (2000)**, les signes les plus fréquents sont des signes digestifs avec diarrhée et perte de poids.

D'ailleurs, l'appétit est entretenu, voire augmenté. Il est noté que les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont plus rares. Une diarrhée, des vomissements et une distension abdominale sont observés chez le nourrisson, ces troubles débutants le plus souvent entre 6 et 9 mois.

Des crises de diarrhée aiguë peuvent survenir avec une déshydratation très importante (syndrome cholériforme). Le retard de croissance est modéré mais la fonte musculaire et la dénutrition sont marquées aussi. Après cela, les signes digestifs disparaissent et un syndrome carenciel est installé ; le retard de croissance devient alors important, tandis que la perte de poids se modère (**Conte et Bonfils ; 1973**).

Les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent aussi être associés à cette maladie (hypocalcémie, ostéomalacie). Des carences en vitamine K sont également possibles, entraînant

des troubles de la coagulation. Enfin, une hypoalbuminémie est possible et peut causer une entéropathie exsudative ainsi que des œdèmes des membres inférieurs (**Modigliani et al ; 1995**).

Les signes de l'intolérance au gluten peuvent être cachés (manque d'appétit, anémie ferriprive), irrégulières (manifestations extradigestives), voire carrément absentes.

De plus, les formes silencieuses peuvent devenir symptomatiques suite à un événement particulier : grossesse, chirurgie abdominale, intoxication alimentaire (**Guzylack ; 2003**).

Certains patients présentent une dermatite herpétiforme. Cette atteinte cutanée provoque de violentes démangeaisons, en particulier au niveau des coudes, des genoux et du cuir chevelu, un débat est toujours présent sur cette atteinte si elle s'agit d'une manifestation extradigestive de la maladie (**Gelu et Colombel ; 2000**) ou d'une maladie associée (**Conte et Bonfils ; 1973**).

La cœliaque peut se lier à plusieurs maladies auto-immunes, comme une thyroïdite auto-immune, une dermatite herpétiforme, une néphropathie à IgA, l'association la plus notable étant avec le diabète insulino-dépendant (**De Vitis et al ; 1996**). Il existe des groupes à risque, bien défini : les enfants présentant un déficit isolé en IgA, les apparentés au premier degré des patients intolérant au gluten. En fait, les formes sévères avec signe de malabsorption sont rares, les signes biologiques les plus notables sont : une anémie ferriprive ou une carence en folates ; la présence d'une stéatorrhée est rare. L'altération de la croissance staturale ne s'explique pas, le plus souvent, par le mauvais état nutritionnel (**Schmitz ; 2000**) (Tableau 02).

**Tableau 02 : manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte (Malamut et al ; 2009).**

<b>Manifestation</b>	<b>Signes cliniques</b>
<b>Digestives</b>	Diarrhées, douleurs abdominales, météorisme, ballonnement syndrome dyspeptique, constipation, vomissements, stéatorrhée
<b>Cutanéo-muqueuse</b>	Aptose buccale récidivante, glossite, kératose folliculaire alopecie, hippocratisme digital, hypoplasie de l'émail dentaire, œdèmes des membres inférieurs.
<b>Générales</b>	Amaigrissement malgré hyperphagie, asthénie.
<b>Génitales</b>	Aménorrhée, infertilité, fausses couches, ménopause précoce.
<b>Neuro-musculaires</b>	Neuropathie périphérique, ataxie, crampes, tétanies, migraines, anxiété, dépression, troubles du comportement, démence.
<b>Ostéo-articulaires</b>	Fractures spontanées, ostéoporose, ostéomalacie, arthralgies, arthropathies, douleurs osseuses.

#### **4. Complications de la maladie cœliaque :**

Si la maladie cœliaque n'est pas traitée, cela va conduire à des complications qui peuvent être graves.

Le défaut d'absorption intestinale est à l'origine de ces complications qui sont des carences vitaminiques ou minérales. Une carence en vitamine B12 conduit à des anémies macrocytaires, par contre la carence martiale entraine des anémies microcytaires, une carence en vitamine K se traduit par des accidents hémorragiques et l'ostéoporose. Un diagnostic est très important voire nécessaire en cas de survenue de l'une de ces complications. L'installation sur une diète sans gluten exclure ces complications (**Matuchansky et al ; 2004**).

Des complications indirectes peuvent survenir, pour lesquelles la mise en place d'un RSG ne réduit pas toujours le risque de survenue :

- Troubles de la fécondité.
- Accidents cardio-vasculaires.
- Troubles neurologiques (**Cosnes et Nion-Larmurier ; 2013**).

La survenue de certaines pathologies malignes peut être augmentée chez des patients souffrant de la maladie cœliaque que la population générale, parmi ces pathologies:

- Cancers digestifs (carcinome de l'œsophage et de l'oropharynx, cancer du foie, du pancréas, du côlon, adénocarcinome de l'intestin grêle).
- Lymphomes (lymphome non Hodgkinien B et lymphome T intestinal) (**Mearin et al ; 2006**).

Un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un RSG diminuent le risque de développer ces pathologies (**Mearin et al ; 2006**).

## **5. Formes de la maladie cœliaque :**

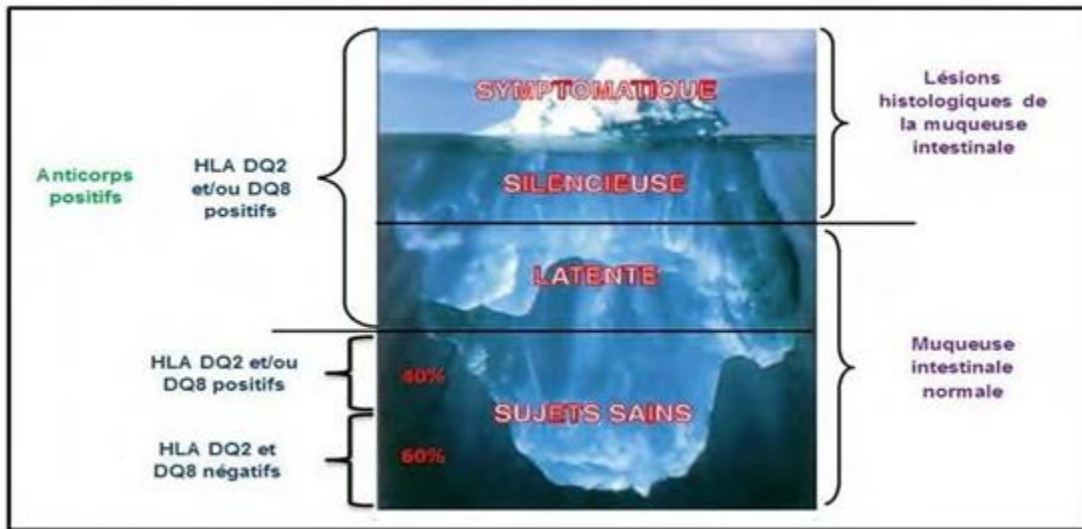
- a. Forme classique :** l'intolérance au gluten commence chez un nourrisson de plus de 6 mois quelques semaines après l'introduction du gluten dans leur alimentation (**Mouterde et al ; 2013**).

Dans ce cas les patients présentent des signes et des symptômes de malabsorption ou de malnutrition (**Rostom et al ; 2006**). La malabsorption entraîne des complications biologiques : une anémie par carence en fer, folates et vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendant, une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc (**Malamut et Cellier ; 2010**).

- b. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques :** les formes atypiques représentent la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 50% des cas. Les sujets présentent des symptômes digestifs mineurs et des symptômes extra-intestinaux (**Cellier et Grosdidier ; 2001**).



- c. **Formes silencieuses** : appelées aussi maladie cœliaque silencieuse, dans ce cas les patients ne présentent aucuns symptômes malgré la positivité des anticorps anti TG et la présence d'une atrophie duodénale (**Bai et al ; 2012**).
- d. **Formes latentes** : elles regroupent des patients asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la maladie cœliaque avec l'absence de l'atrophie villositaire, ces patients pourraient développer une authentique cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten. Une surveillance clinique et sérologique de la MC (anticorps anti TG) est préconisée 1 fois/an (**Murch et al ; 2013**).
- e. **Forme réfractaire** : dans cette forme les malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse ou des lymphomes (**Rubio-Tapia et al ; 2009 ; Malamut et Cellier ; 2010 ; Weber ; 2012**) (Figure 01) (Tableau 03).



**Figure 01** : le model de l'iceberg (**Ferguson et al ; 1993**).

**Tableau 03** : les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten (**Fasano ; 2005**).

<b>Formes cliniques</b>	<b>Signes cliniques</b>	<b>Auto-anticorps</b>	<b>Atrophie villosa</b>	<b>Marqueurs Génétiques</b>
<b>Symptomatiques</b>	+	+	+	+
<b>Pauci-symptomatiques</b>	+	+	+	+
<b>Asymptomatiques</b>	-	+	+	+
<b>Latentes</b>	-	+	-	+

#### **6. Mécanisme d'action de la maladie cœliaque :**

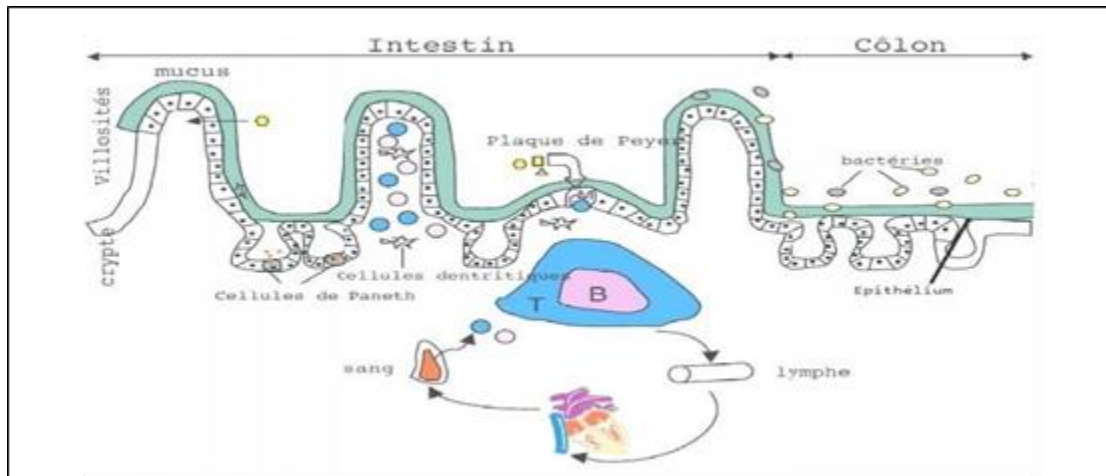
Les IgA et les IgG sont des anticorps réservés à la réaction immunitaire de la MC. Par contre, les IgE sont les responsables au déclenchement des allergies alimentaires, le site d'échantillonnage immunologique de l'intestin grêle est tout à fait les plaques de Peyer (**Bardella et al ; 2001**).

Les antigènes de la lumière intestinale sont transportés par les cellules M vers la couche sous-épithéliale des plaques de Peyer, où les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) les appréhendent. Avant de retourner vers la muqueuse du jéjunum les cellules B ainsi stimulées voyagent vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour y être différenciés en IgA spécifiques pour l'antigène rencontré initialement (**Bardella et al ; 2001**). En cas de la MC, la perméabilité intestinale est généralement augmentée, laissant croire que les plaques de Peyer ne sont pas le seul site où la gliadine entre en contact avec le système immunitaire (**Bardella et al ; 2001**), les peptides du gluten ingéré traversent l'épithélium intestinal pour rejoindre le tissu connectif sous-épithélial (lamina propria), le processus étant habituellement facilité par l'inflammation des tissus (**Hill ; 2005**), la transglutaminase tissulaire (TtG) est très présente dans les cellules sous-épithéliales de l'intestin, où elle est stockée dans une forme intracellulaire inactive (**Lepers et al ; 2004**), elle peut être relâchée par un stress mécanique ou inflammatoire, et elle est activée par des taux de calcium extracellulaire élevés (**Hill, 2005**), en présence de PH acide ou en l'absence d'accepteurs de

glutamine, le gluten est désaminé par la TtG, pour produire de l'acide **glutamique (Lepers et al ; 2004 ; Hill ; 2005)**.

Chez les personnes prédisposées, ces peptides sont apprêtés par les cellules présentatrice d'antigène (CPA), plus particulièrement les cellules dendritiques, et présentés de façon préférentielle par les molécules HLA-DQ2 ou DQ8 aux cellules T CD4 spécifiques, potentialisant ainsi la réaction immunitaire **(Lepers et al ; 2004)**, on obtient une réponse de type TH1 (inflammation et modification de la structure des tissus) et TH2 (production d'anticorps, AAG et anti-TtG dans le cas présent) **(Stern ; 1996)**.

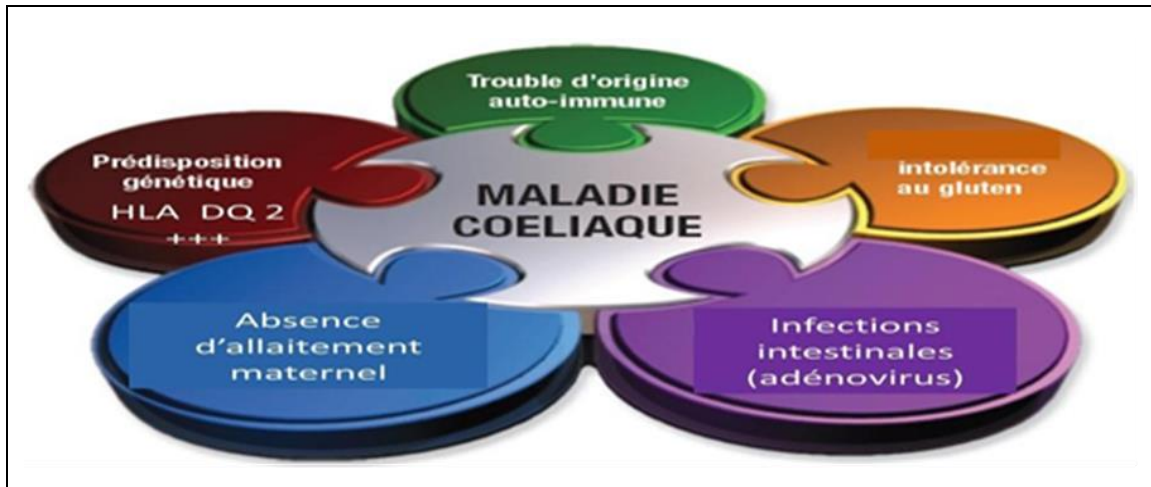
De plus, la production d'anti-TtG pourrait limiter l'action de la TtG, et ainsi favoriser l'atrophie villositaire **(Fasano et Catassi ; 2001)**, plusieurs facteurs externes peuvent influencer ce mécanisme d'action. Plus spécifiquement, l'acidité gastrique, l'activité des protéases pancréatiques et intestinales, ainsi que la microflore, qui peut influencer la perméabilité intestinale (Figure 02), peuvent expliquer les variations dans la présentation de la MC chez les patients **(Hill ; 2005)**.



**Figure 02 : histologie de l'intestin grêle (Weber ; 2012).**

## 7. Facteurs d'apparition de la maladie cœliaque :

L'intolérance au gluten est une pathologie chronique multifactorielle (Figure 03) impliquant des facteurs environnementaux et génétiques (Meresse ; 2006).



**Figure 03** : les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque (Meresse ; 2006).

### A. Facteurs environnementaux :

#### ▪ Gluten :

Le principal facteur responsable à la survenue de la maladie cœliaque est l'ingestion de gluten. Ce dernier est défini comme la fraction protéique résistante après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres céréales (orge, seigle) (Malamut et Cellier ; 2010) (tableau 04). Il se compose de deux familles protéiques : les prolamines (solubles dans l'éthanol) et les gluténines (solubles dans l'eau et les solutions salines) (Figure 04). Les gluténines ne sont pas toxiques pour les malades cœliaques. La fraction toxique du gluten est représentée par la famille des prolamines (Verkarre et Brousse ; 2013).

Les gluténines et les gliadines, contiennent des teneurs élevées en proline (15%) et en glutamine (35 %) qui les rendent résistants à la dégradation par l'acide gastrique, pancréatique et par les enzymes de la bordure en brosse intestinale (Dewar et al ; 2006).

Après l'introduction et l'hydrolyse du gluten, les gliadines et leurs peptides dérivés restent dans la lumière intestinale et ne sont pas assimilés.

Ces peptides pénètrent dans la lamina propria de l'intestin grêle soit par voie transcellulaire ou paracellulaires (Matysiak-Budnik et al ; 2008 ; Schumann et al ; 2017).

Chez les individus affectés, une réaction immunitaire adaptative se produit qui dépend de la désamidation des molécules de gliadine par la TtG, et qui est l'autoantigène primordial de la maladie cœliaque (Richey et al ; 2009).

La désamidation augmente l'immunogénogénicité de la gliadine, et facilitant leur liaison aux molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 sur les cellules présentant l'antigène (Molberg et al ; 1998). Les peptides de la gliadine sont connus par lymphocytes T CD4 + intestinaux et produisent alors des cytokines comme l'interféron, l'IL 4 et le TNF, responsables des lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire (Di Sabatino et al ; 2012).

Selon Green et Cellier ; (2007), le gluten devient toxique seulement chez des sujets génétiquement prédisposés.

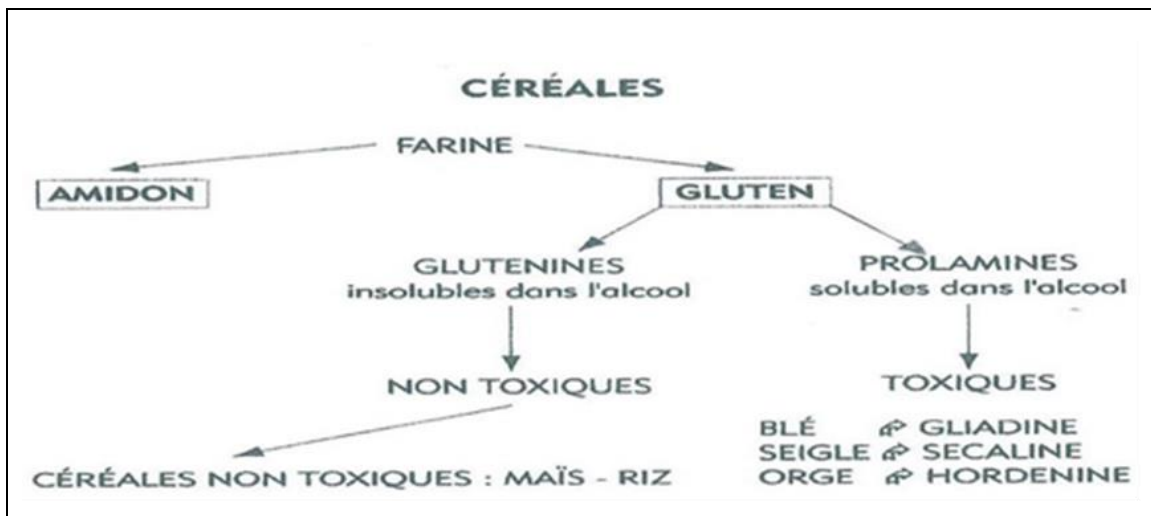


Figure 04 : composition du gluten (Jolivet ; 2002).

**Tableau 04 : appellations du gluten en fonction des céréales (Saulnier ; 2012).**

Céréales	Gluten/prolamine
Blé	$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ et $\omega$ gliadine1
Seigle	Sécaline
Orge	Hordéine

### **B. Facteur génétique :**

La forte prévalence familiale, fraterne et gémellaire met l'accent sur l'importance de la prédisposition génétique (El Yahouti, 2010).

Donc la maladie cœliaque survient chez des individus génétiquement prédisposés. En effet, sa fréquence est d'environ 10 % chez les apparentés au premier degré d'un patient, soit 100 fois plus que dans la population générale, et le taux de concordance pour la maladie atteint 70 % chez les jumeaux monozygotes. Cependant, le nombre de gènes en cause n'est pas clairement défini (Sollid et Thorsby ; 1993 ; Karras et Caillat-Zucman ; 1999).

Elle est caractérisée par la configuration particulière du système HLA (DQ2 dans 90 % des cas, et DQ8 dans 5 à 10% des cas) qui sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La valeur prédictive négative de l'absence de cette prédisposition est de près de 100%. Le risque de développer une maladie symptomatique et de sa précocité varierait selon le statut homozygote ou hétérozygote (Mouterde et al ; 2008).

### **C. Autre facteurs environnementaux :**

- **Les infections intestinales :** les infections intestinales sont incriminées dans la survenue de l'intolérance au gluten. Certains virus comme l'adénovirus ou le rotavirus modifieraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression d'HLA DQ et une élévation de la concentration de trans-glutaminase tissulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie (Lamireau et Clouzeau ; 2013).

- **L'âge d'introduction du gluten** : ainsi que la dose ingérée joue un rôle important dans le développement de la maladie, une introduction avant l'âge de 3 mois et après l'âge de 6 mois était associée à une prévalence plus grande d'intolérance au gluten (**Farrell ; 2005 ; Mearin ; 2007**).
- **L'allaitement maternel** : l'allaitement maternel joue un rôle protecteur au moment de l'introduction du gluten par la présence des facteurs immunomodulateurs lié à la présence de faibles quantités de gliadines issues de l'alimentation maternelle. Ainsi il est recommandé lors de l'introduction de gluten de poursuivre par l'allaitement maternel (**Farrell ; 2005 ; Mearin ; 2007**).

## **8. Diagnostic de la maladie cœliaque :**

### **8-1. La sérologie :**

L'analyse sérologique est le premier test à demander lors de la suspicion de la maladie cœliaque (**Rostom et al ; 2006**).

Les premiers anticorps mis en évidence dans la MC sont les anticorps antigliadine, du type IgA et IgG, qui sont largement utilisés pour son diagnostic (**HAS ; 2007**). Ces anticorps sensibles mais peu spécifiques, ils sont utiles uniquement dans l'évaluation de l'observance au régime chez une personne déjà diagnostiquée (**Baillargerou ; 2006**). Contrairement pour les anticorps anti-endomysium qui ont une excellente sensibilité et spécificité mais moins utilisés pour des raisons pratiques et économiques.

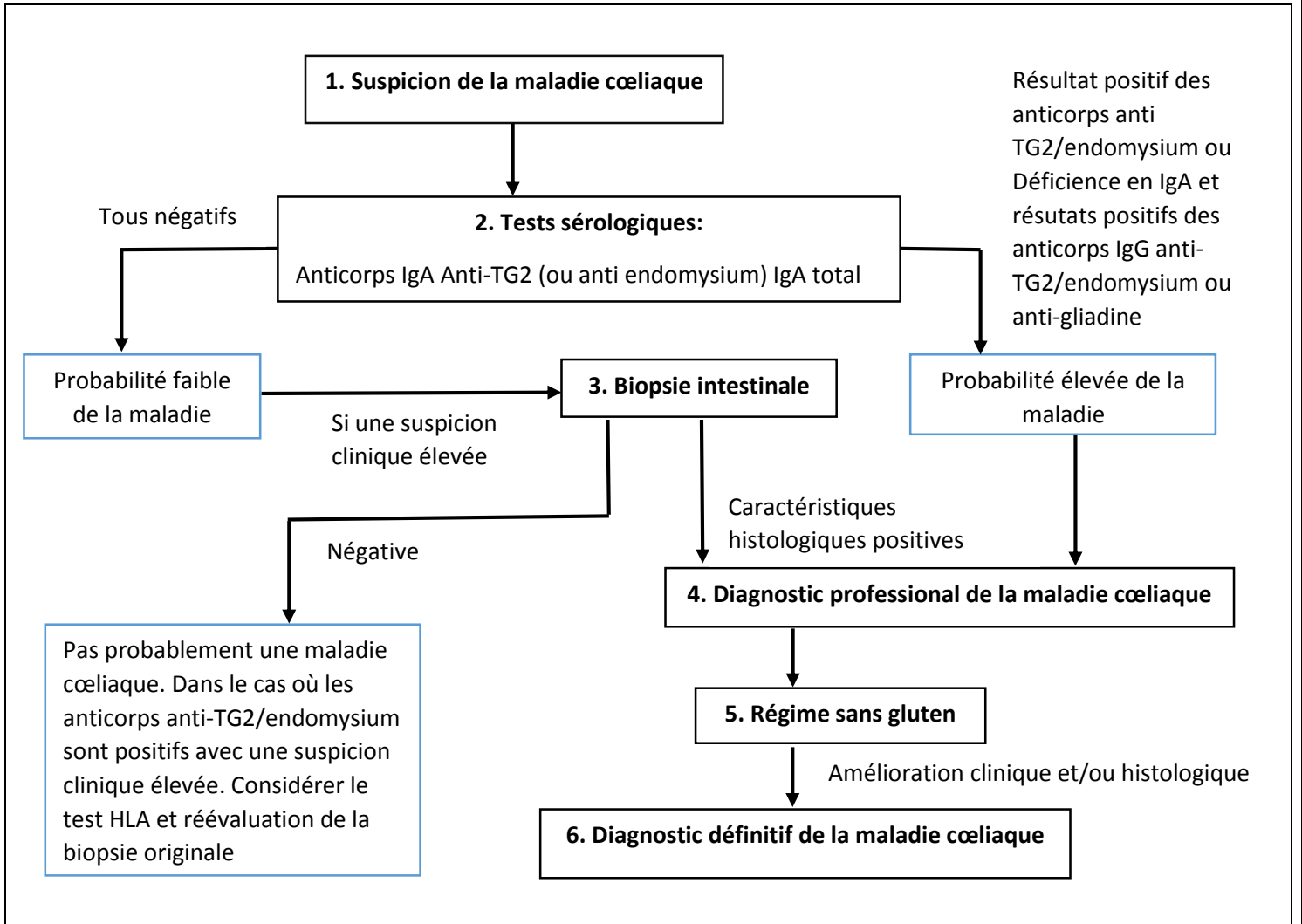
Les sensibilités et les spécificités respectives de ces tests sont détaillées dans le tableau 05.

Par ailleurs presque 3 % des personnes souffrant de la MC ont un déficit en IgA, aussi que les anti-transglutaminase tissulaire sont des anticorps à IgA (**Green et Cellier ; 2007**).

L'Association Américaine de Gastroentérologie recommande le dosage des IgA totaux lors d'un fort doute de la maladie cœliaque. En présence d'une déficience en IgA, les sérologies sont inutiles donc l'utilisation de la biopsie duodénale est nécessaire pour le diagnostic de la maladie (**Doucet ; 2008**).

Si la sérologie est négative chez un individu avec faible suspicion de la maladie, le diagnostic est affirmé sans recours à la biopsie. Tandis que dans la sérologie est positive l'indication de biopsie est nécessaire pour confirmer ou non la MC (figure 05) (**Briani et al ; 2008**).

S'il existe un déficit en IgA, il faut dans ce cas doser les IgG. **Hopper et al ; (2008)**, recommandent les IgA AtTG en sérologie de première intention, mais reconnaissent l'importance de la biopsie lors d'une forte suspicion malgré une sérologie négative.



**Figure 05** : plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (**Briani et al ; 2008**).



**Tableau 05** : spécificité et sensibilité des tests sérologiques chez l'enfant (IgA) en pourcentage (Schimtz et Garnier-Lengline ; 2008).

	Anticorps anti- endomysium	Anticorps anti-transglutaminase tissulaire	Anticorps Antigliadine
<b>Sensibilité %</b>	90	93	83
<b>Spécificité %</b>	99	95	82

### 8-2. Diagnostic histologique :

L'analyse anatomopathologique des biopsies intestinales est indispensable pour un diagnostic de certitude. De multiples biopsies (au minimum sur quatre sites différents) doivent être réalisées. Lors de l'analyse histologique de la biopsie duodénojunale, le praticien doit servir toute son expertise pour bien assurer la recherche d'une atrophie des villosités intestinales (**Chrétien ; 2011**).

Les indications essentielles de la biopsie de l'intestin grêle sont :

Recherche étiologique d'un syndrome de malabsorption.

- Enquête sur des patients présentant une anémie ferriprive.
- Diagnostic et/ou suivie de la maladie cœliaque.
- Enquête d'une maladie infectieuse.
- Recherche étiologique d'une hémorragie digestive (**Serra ; 2006**).

Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques (**Scoazec et al ; 2005**).

Les anomalies histologiques caractéristiques de la maladie cœliaque sont:

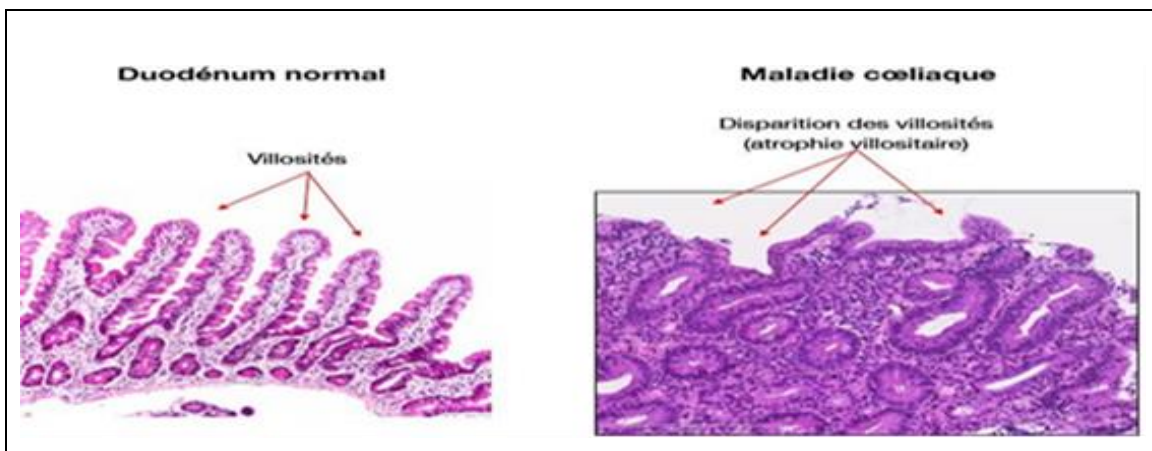
- Des infiltrations intraépithéliales par des lymphocytes (>25 lymphocytes pour 100 entérocytes).
- Une hyperplasie des cryptes.
- Une atrophie villositaire (partielle à totale) (figure 06, 07).
- Une baisse du ratio villosités-cryptes (**Scoazec et al ; 2005**).

Si le résultat est positif pour les anticorps à IgA (anti-TG2 ou endomysium) ou à IgG (antiTG2/endomysium), le suivi de biopsie intestinale devrait être réalisé. Une biopsie pourrait également être réalisée dans les cas de la sérologie négative mais avec un doute clinique élevé (**Briani et al ; 2008**).

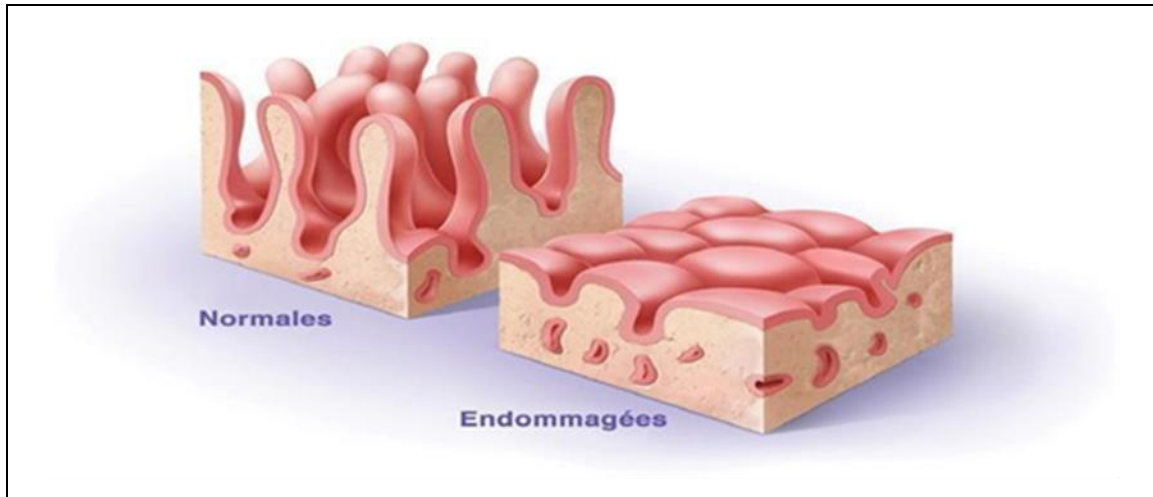
L'identification positive de ces anomalies mène à un diagnostic présumé de l'intolérance au gluten, qui devrait être suivi de l'établissement d'une diète sans gluten.

Un diagnostic définitif est fait qu'après une amélioration en réponse au RSG. Une deuxième biopsie pour confirmer l'amélioration histologique n'est plus nécessaire (**Briani et al ; 2008**).

Néanmoins, en cas où le rapport de la biopsie est négatif et en présence d'une sérologie positive et/ou une suspicion clinique élevée de la MC, il devient nécessaire de consulter de nouveau le dossier clinique ainsi qu'un examen minutieux et attentif de la biopsie, assuré par un pathologiste expert est recommandé avant de considérer la biopsie additionnelle. De plus, dans ce cas le typage HLA est très important pour mieux faciliter et orienter la décision médicale (**Kaukinen et al ; 2002 ; Hill et al ; 2005 et Briani et al ; 2008**).



**Figure 06 :** atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque (**Bousquet ; 2015**).



**Figure 07** : schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale (Srivastava et al ; 2010).

### 8-3. Typage de HLA :

Le recours au typage HLA est nécessaire lorsqu'il y'a un rapport de biopsie négatif (Kaukinen et al ; 2002 ; Hill et al ; 2005 et Briani et al ; 2008).

À titre d'exemple 95% des patients atteints de la maladie cœliaque sont DQ2 ou DQ8, la réalisation du typage HLA de classe II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et/ou DQ8 (Sollid et al ; 2012).

### 9. La prise en charge de la maladie cœliaque :

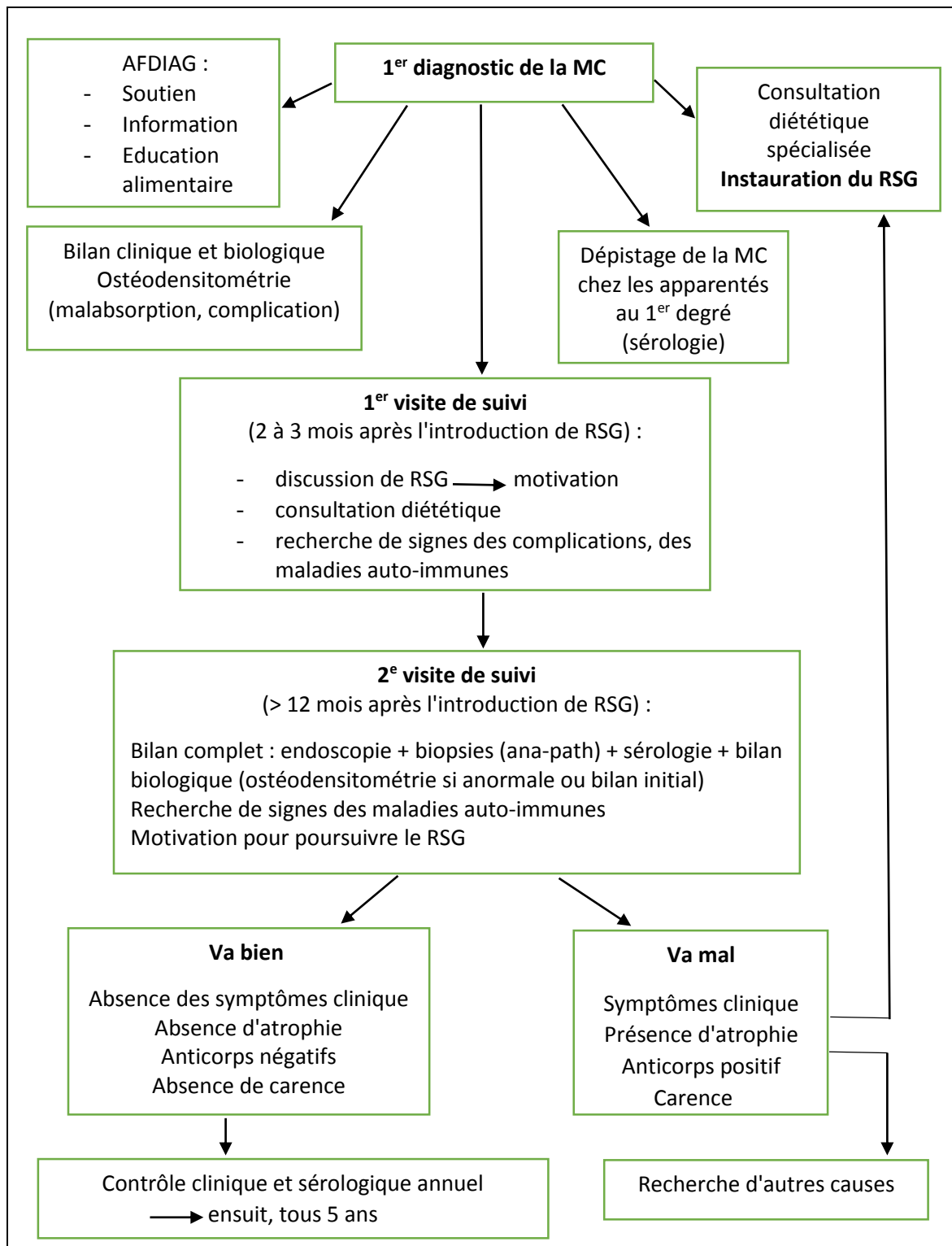
La prise en charge de la MC est résumée dans la figure 08, et qui comprend les étapes suivantes:

- La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, afin de rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto- immunes associées et de complications.
- Si la maladie est confirmée l'application d'un régime sans gluten est obligatoire.
- L'instauration d'un régime sans gluten.
- La mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.

- L'engagement à un suivi médical ponctuel à long terme.
- Un dépistage sérologique chez les apparentés est demandé.
- La prise en charge des complications.
- Une visite avec un gastro-entérologue est recommandée deux à trois mois après l'application d'un régime sans gluten.

Le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sans gluten, sera réalisé un an après l'instauration de ce traitement. En cas de bonne réponse (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans.

Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. L'ostéodensitométrie devra être vérifiée tous les 2 à 3 ans en cas d'anomalies et sinon, tous les 5 ans. En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et/ou d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire, de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes (**Matysiak-Budnik et al ; 2006**).



**Figure 08 :** algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques (Matuchansky et al ; 1999).

## **10. Le traitement :**

Le traitement de la maladie cœliaque repose sur une DSG à vie. Le gluten est la fraction protéique de la farine de blé, de seigle et d'orge (**Haines et Anderson ; 2008**). Donc le régime repose sur l'élimination de tous les aliments contenant ces trois céréales et les substituent par des produits à base d'amidon de riz, de maïs ou de fécule de pomme de terre. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, peut être autorisée à la condition de ne pas être contaminée par d'autres céréales.

La dose journalière de gluten « admissible » n'est pas définie et elle change sûrement d'une personne à l'autre. Mais elle est forcément très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100 mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger (**Akobeng et Thomas ; 2008**).

L'objectif de ce régime chez le cœliaque adulte est double, d'une part il permet de corriger les anomalies cliniques, biologiques, histologiques de la maladie et d'autre part il permettrait de diminuer le risque de complication néoplasique à long terme notamment le lymphome de l'intestin grêle (**Matuchansky et al ; 2004**).

D'après **Janatyinen et al ; (2002)**, il faut compléter au début le régime par des suppléments vitaminiques. Dans les premiers mois, il faut éviter tous produits laitiers surtout lorsqu'on a une carence secondaire en lactase. Après trois à six mois, ils peuvent être réinstitués (**Srinivasan et al ; 1999 ; Baillargeon ; 2006**).

Le régime sans gluten est débattu devant une maladie silencieuse décelée à l'occasion d'un dépistage sérologique dans la famille d'un cœliaque ou chez un malade à risque (diabète insulino-dépendant, dermatite herpétiforme). Dans ce cas, le signe clinique inférieur permettrait de considérer le sujet comme symptomatique et plaide en faveur du régime d'exclusion (**Admou et al ; 2009 ; Cosnes et Nion-Larmurier ; 2013**).

Des études suggèrent que le maintien d'un régime sans gluten à long terme peut avoir une influence favorable sur la qualité de vie chez les patients qui atteignent une maladie cœliaque est détectée lors de screening et qui sont pour la plupart considérés comme asymptomatiques (**Bai et al ; 2012**).

Le strict respect du régime alimentaire reste difficile, affectant moins de la moitié des sujets.

Les sources primordiales d'écarts involontaires sont liées à la consommation des produits de l'industrie agroalimentaire dans laquelle la composition n'apparaît pas clairement sur les étiquettes (Tableau 06).

Finalement, le contrôle de chaque prescription médicamenteuse est nécessaire par le médecin prescripteur pour garantir l'absence de gluten dans les excipients et/ou la gélule d'enrobage (Lepers et al ; 2004).

**Tableau 06 : liste des aliments autorisés et interdits dans le RSG (Matuchansky et al ; 2004).**

Aliments	Autorisés	Interdits
<b>Laits</b>	Entier, écrémé, demi écrémé, liquide, en poudre, concentré, frais, pasteurisé, stérilisé, lait parfumé.	
<b>Dérivés du lait</b>	Fromage, yaourt, suisse (nature, parfumé, aux fruits), dessert frais lactés.	Dessert lacté à base de Muesli.
<b>Viandes</b>	Fraiche, surgelé au naturel, conserve au naturel.	Cuisinée (du traiteur, surgelé, en conserve), viande panée en croûte.
<b>Produits de la mer</b>	Poissons, frais salés, fumés, poissons surgelés ou naturel, poisson en conserve : au naturel, à l'huile, crustacés et mollusques, tous œufs de poissons.	Poissons farinés ou panés, bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer, poissons, mollusques et crustacés, beurre de poissons et de crustacés.
<b>Œufs</b>	Jaune et blanc.	
<b>Matières grasses</b>	Beurre, margarine, huile, crème.	
<b>Légumes</b>	Légumes verts : frais, surgelés ou naturel, en conserve au naturel. Frais, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Secs, au sirop, en conserve. Extrait et essences de fruit, sirops de fruits.	Légumes verts cuisinés (du traiteur, en conserve, surgelés), potage et soupes en sachets ou en boîtes.
<b>Féculeux et farineux</b>	Cuisinées du commerce sous formes de frites, pommes sautées, pommes vapeur, purée. Chips, féculé. Légumes secs : frais, en conserve au naturel, surgelés au naturel. Farines de légumes secs. Soja et farine de soja. Châtaignes, marrons et leurs farines. Riz et ses dérivés : farine, crème, semoule. Maïs et ses dérivés : farines. Millet et ses dérivés : semoule. Manioc et ses dérivés. Avoine : flocons.	Légumes verts cuisinés (du traiteur, en conserve, surgelés), potage et soupes en sachets ou en boîtes. Pomme de terre cuisinées du commerce sous forme de ragoût, de pommes dauphine, de gratin. Cuisinés : du traiteur, en conserve, Surgelés. Blé et ses dérivés : farine, semoule, couscous, pâtes, pain blanc, complet, pains fantaisies (au lait, aux raisins, au chocolat, viennois...) Pain d'épice, pain de mie, biscottes. Pâtisseries. Chapelure. Orge et ses dérivés : farine, orge perlé, orge mondé. Seigle et ses dérivés : farine, pain· pain d'épice.
<b>Sucres et produits sucrés</b>	Sucre de betterave, de canne, sucre glacé, vanillé, gelée, miel, caramel liquide, confiture pur, fruit pur. Pâtes de fruits, pâte d'amande, bonbons et sucettes non fourrés, chocolat et friandises garantis sans gluten. Poudres pour petit déjeuner sans gluten· chocolat pur en tablette ou en poudre.	Nougat, dragées, bonbons fourrés, confiserie. De nombreux produits chocolatés contiennent du gluten.

### **A. Bénéfices du régime sans gluten :**

Certaines études montrent que la diète sans gluten protège contre le développement de cancer, notamment s'il est commencé pendant les premières années de développement de la maladie. Le strict respect de régime sans gluten est la possibilité unique pour prévenir les formes rares mais très agressives de cancer (**Catassi et Fasano ; 2008**).

Selon **Corrao et al ; (2001) et West et al ; (2004)**, l'abstinence complète de gluten chez les patients diagnostiqués avec des symptômes classiques a été montré pour mener à la normalisation du taux de mortalité , ainsi que l'amélioration de la plupart des problèmes relatifs comme l'ostéoporose et l'ostéopénie (**Tau et al ; 2006**), l'anémie (**Dewar et Ciclitira ; 2005**), le risque de la malignité (**Green et al ; 2003 ; West et al ; 2004**), les symptômes gastro- intestinaux (**Dewar et Ciclitira ; 2005**), et dans plusieurs études, le bien-être psychologique et la qualité de vie (**Addolorato et al ; 2001 ; Zarkadas et al ; 2006** ).

### **B. Problèmes du régime :**

Ce régime semble un traitement simple, mais en réalité il est vraiment difficile pour les patients qui souffrent de cette restriction alimentaire. Son application est restreinte et pose un réel défi aux patients, les parents, nutritionnistes et médecins qui les suivent. Parmi les facteurs qui contribuent à l'insoumission : la non disponibilité des produits sans gluten, en particulier en mangeant hors de la maison, le goût moins acceptable des produits sans gluten et les difficultés liées à la préparation des plats avec les ingrédients sans gluten (**Crowe ; 2008**).

Le gluten se trouve dans plusieurs aliments non spécifique, dans de nombreuses préparations, qui rend le suivi du régime difficile surtout au début, en particulier la perte de convivialité, et l'exclusion sociale, mais aussi par le surcoût des produits de substitution (**Matuchansky et al ; 1999 ; Vahedi et al ; 2001 ; Cegarra ; 2006**).

En effet, le RSG est assez facile à réaliser dans les premières années de vie, mais il devient plus complexe lorsque l'enfant entre à l'école. Certains produits sans gluten ont un coût élevé qui doit être pris en compte dans le budget familial (**Cegarra ; 2006**).



Selon **Crowe ; (2008)**, une introduction involontaire du gluten peut se produire car ce dernier se trouve sous forme de traces dans plusieurs produits alimentaires et des médicaments, aussi la contamination des produits sans gluten avec du gluten pendant le traitement et l'information fautive des patients du contenu des aliments de la part des fabricants, du personnel de restaurant et même des amis bien intentionnés et des parents. Parmi les émotions courantes chez les patients souffrant d'intolérance au gluten afin de s'adapter avec la nouvelle manière de **consommation (Bower et al ; 2007)**:

- Peur de la perte de style de vie et des aliments.
- Crainte de manger quelque chose qui les rendra malades.
- Frustration en trouvant la bonne aide médicale.
- Difficulté de trouver les aliments appropriés.
- Difficulté dans la lecture et le déchiffrement des étiquettes.

D'après **Benatallah ; (2009)**, les problèmes rencontrés quotidiennement chez les malades cœliaques algériens incluent:

- La non disponibilité et diversité des produits sans gluten.
- La cherté de ces produits.
- La mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché algérien les rendant de faible palatabilité.

### **C. Nouvelles avenues :**

Dans le cadre de développement des traitements pour la MC, de nouvelles possibilités sont en cours d'étude. Les biopsies duodénales étant plus accessibles, des thérapies immuno-modulatrices peuvent être vérifiées.

## **CHAPITRE II**

## **II. Matériel et méthodes :**

### **1. Description de l'enquête :**

Nous avons effectué une enquête exploratrice quantitative transversale auprès de (30) patients coeliaques dans la wilaya de Constantine CHU Benbadis, (service gastro entérologies, de pédiatres) pendant la période du 10 Novembre 2022 au 20 Mars 2023, l'étude a été faite sur le terrain à l'aide de dossiers, et quelques questionnaires adaptés aux différents objectifs de l'étude.

### **2. La méthodologie :**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide de dossiers des malades, et de questionnaires destinés aux médecins.

Les variables étudiées sont:

- Age.
- Sexe.
- Symptômes gastro-intestinaux.
- Symptômes extra-intestinaux.
- Antécédents familiaux de MC.
- Les tests sérologiques les plus recommandés pour le dépistage.
- Evolution de la maladie sous traitement.
- Les difficultés rencontrées lors de l'application de RSG.

### **3. Déroulement de l'enquête :**

Nous avons exploré les archives (dossiers des malades), des médecins gastrologies, des médecins spécialistes en pédiatrie, on leur a expliqué les objectifs de notre travail et nous avons ouvert la conversation avec eux sur les points principaux auxquels nous voulons répondre.

Nous avons également fait des annonces dans le but de trouver d'autres patients, car il est difficile de trouver des malades coeliaques hospitalisés. Et après avoir expliqué aux sujets le but et le contenu du travail que nous devons mener, nous avons donné l'anonymat des informations recueillies destinées uniquement à des fins de recherches scientifiques.

### **4. Nombre et type des questions :**

Le questionnaire destiné aux médecins comprend au total 11 questions. Pour faciliter le recueil des informations nous avons utilisé : dix questions fermées où les réponses sont à cocher. Le choix d'une rédaction sous cette forme permet une simplicité du questionnaire et de son traitement ; et qu'une seule question ouverte donne plus de liberté aux médecins pour répondre .

Les principaux groupes concernés par notre étude sont, en premier lieu, les patients intolérants au gluten qui résident dans certaine commune de la wilaya de Constantine. En second lieu, les médecins dont nous sommes essayés de prendre autant de réponses possibles.

### **5. Taille de l'échantillon :**

Les tailles des échantillons sont variables selon les groupes visés, elles se répartissent comme suit :

**Tableau 07 :** taille des échantillons.

<b>Groupes</b>	<b>Echantillons et interlocuteurs</b>
<b>Gastro entérologies</b>	8
<b>Médecins pédiatres</b>	5
<b>Médecins généralistes</b>	3
<b>Nutritionniste</b>	1
<b>Patients</b>	30

### **6. Objectif de travail :**

L'objectif de notre travail porte sur l'étude de la maladie cœliaque dans la wilaya de Constantine et notamment de décrire les manifestations cliniques de la maladie, les circonstances de découverte, le diagnostic et la prise en charge en se référant aux données de littérature.

# **CHAPITRE III**

### III. Résultats :

#### 1. Traitement de donnés :

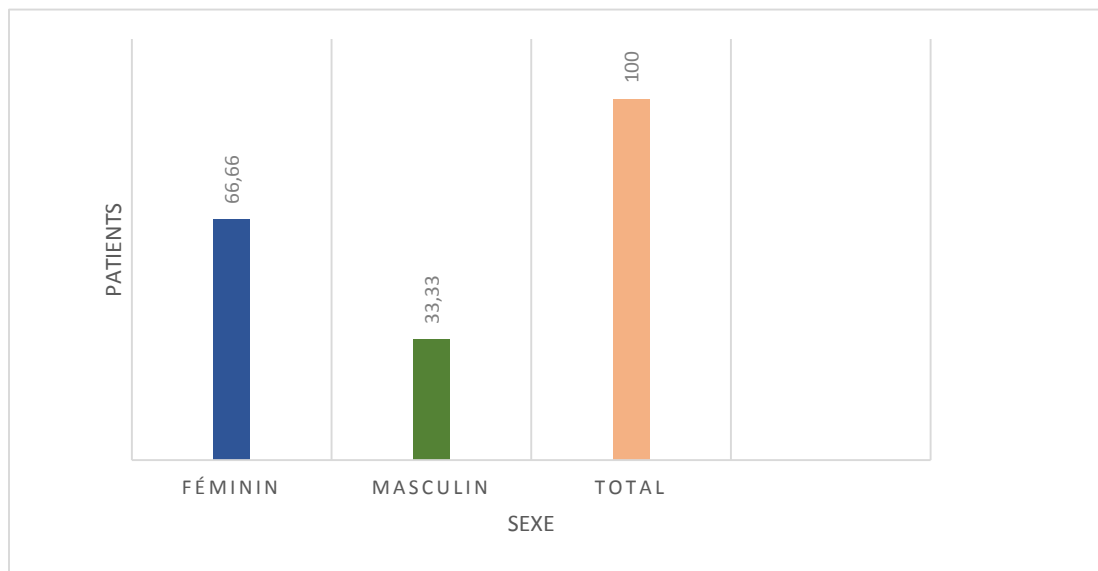
La saisie et le traitement statistique des données ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel (version 2013). Les données ont été comparées les unes aux autres puis représentées sous forme de graphiques multiples.

#### 2. Identification de la malade :

##### a. Sexe des patients :

**Tableau 08** : répartition des patients par le sexe.

Sexe	Féminin	Masculin	Total
Patients	20	10	30
Pourcentage %	66,66	33,33	100



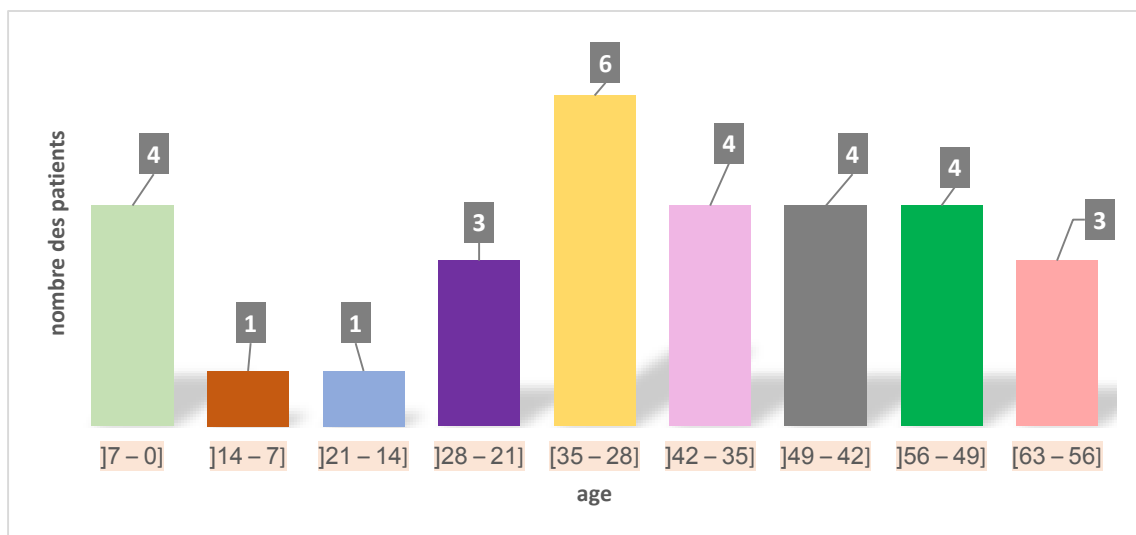
**Figure 09** : répartition des patients par le sexe.

Les résultats que nous avons obtenus, montrent que la prédominance est pour les patients de sexe féminin avec 20 patients soit 66,66 % contre les patients de sexe masculin 10 patients soit 33,33 %.

**b. Age des patients :**

**Tableau 09 :** répartition des patients par tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre des patients
[0 – 7[	4
[7 – 14[	1
[14 – 21[	1
[21 – 28[	3
[28 – 35]	6
[35 – 42[	4
[42 – 49[	4
[49 – 56[	4
[56 – 63]	3
Total	30

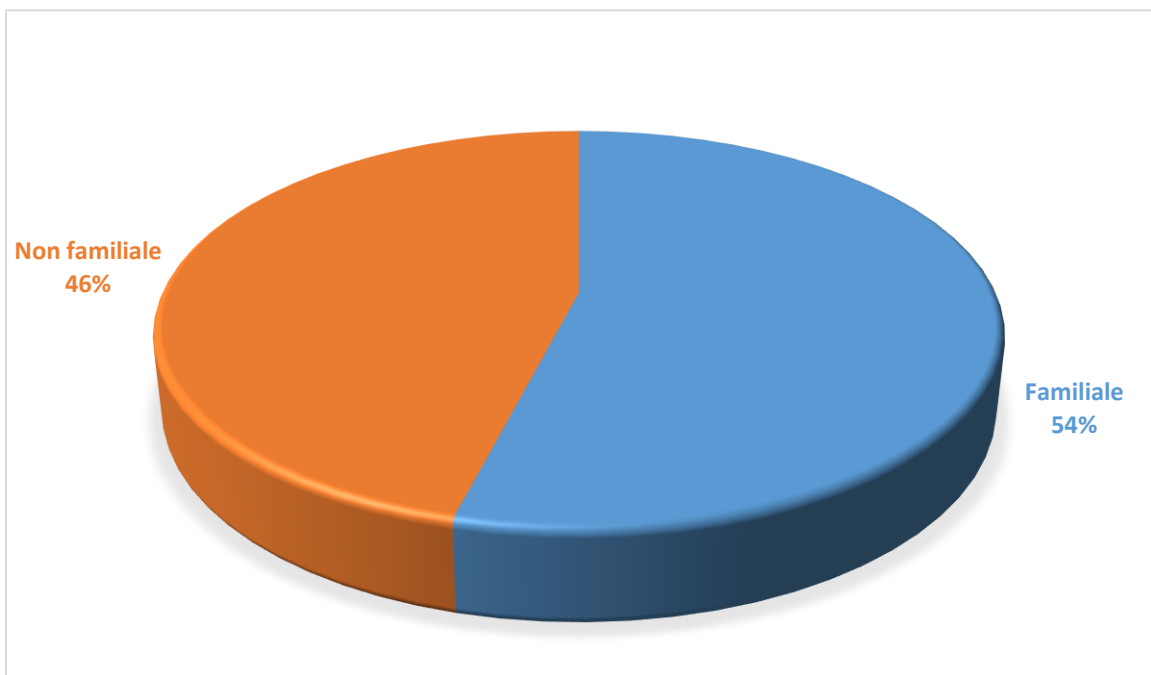


**Figure 10** : répartition des patients par tranche d'âge.

L'âge des malades cœliaques enquêtés varie de 11 mois à 63 ans avec un âge moyen de 37 ans.

Le tableau 09 montre que la plupart des patients ont un âge supérieur à 18 ans. Les enfants et les adolescents (âge  $\leq 18$  ans) représentent 20.83 %, ainsi que le pourcentage élevé est enregistré pour les adultes 79.16%.

**c. Antécédents familiaux :**



**Figure 11** : répartition des patients selon l'antécédent familiale.

Les résultats obtenus montrent que la prédominance est pour la forme familiale soit 53,84 % des cas contre la forme non familiale soit 46,15% des cas. On a 14 malades qui ont au moins 1 autre intolérant au gluten dans leurs ménages.

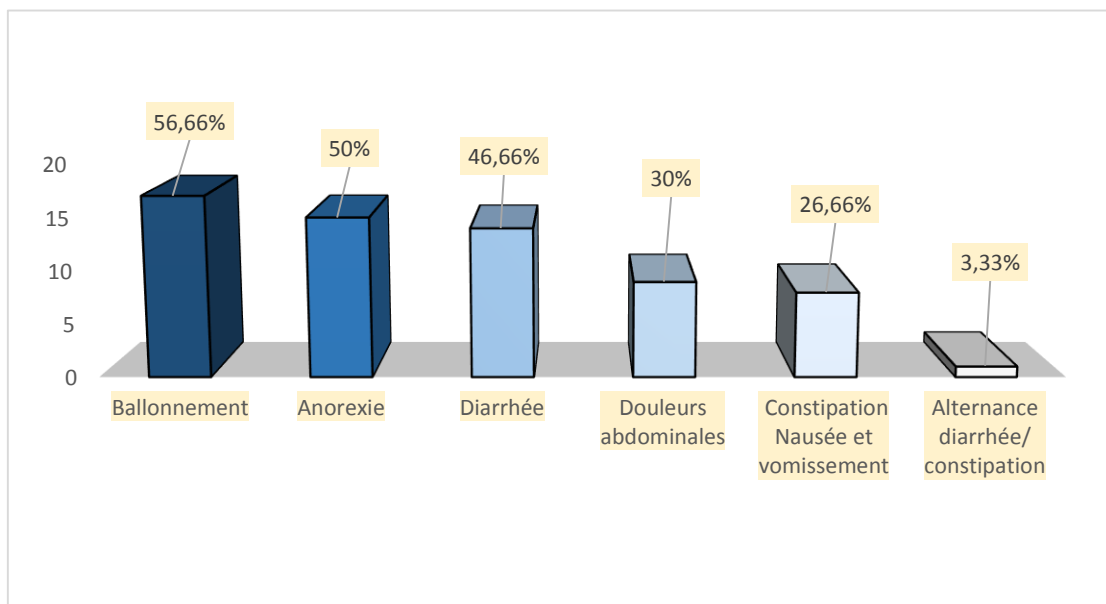


### 3. Manifestations cliniques :

#### a. Les signes gastro-intestinaux :

**Tableau 10** : les signes gastro-intestinaux.

	Diarrhée	Constipation	Douleurs abdominales	Nausée et vomissement	Ballonnement	Anorexie	Alternance diarrhée/constipation
Nombre de Cas	14	08	09	08	17	15	01
Pourcentage %	46,66	26,66	30	26,66	56,66	50	3,33



**Figure 12** : répartition des signes gastro-intestinaux.

Ces résultats montrent que :

- 56,66 % de patients ont des ballonnements
- 50 % ont une anorexie.

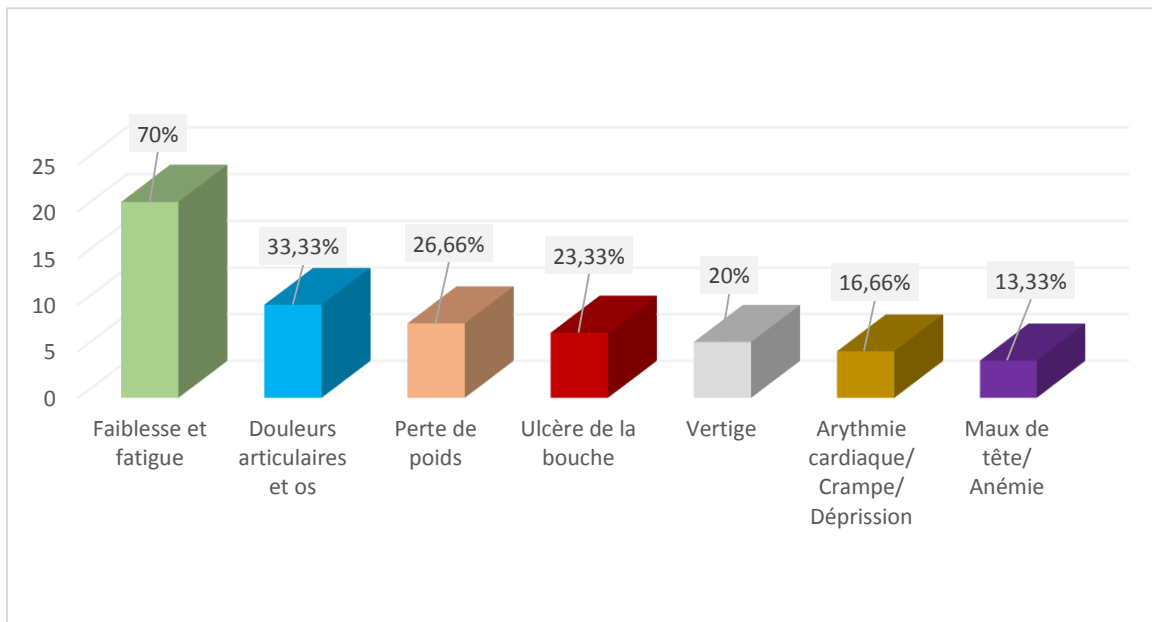
- 46,66 % des cas présentent une diarrhée, ces diarrhées peuvent être responsables des désordres électrolytiques.
- 30 % des patients ont des douleurs abdominales ainsi que, 26,66 % des cas ont des nausées et vomissements.
- 26,66 % ont des constipations. Cependant l'alternance diarrhée/constipation est retrouvée dans un seul cas soit 3,33 % de l'ensemble de nos patients.

Nous avons noté que les symptômes les plus fréquents sont : le ballonnement suivi par l'anorexie et la diarrhée.

### b. Les signes extra intestinaux :

**Tableau 11** : les signes extra intestinaux.

	Faiblesse et fatigue	Douleurs articulaires et os	Ulcère de la bouche	Maux de tête	Arythmie cardiaque	Crampe	Vertige	Dépression	Anémie	Perte de poids
<b>Nombre de cas</b>	21	10	7	4	5	5	6	5	4	8
<b>Pourcentage %</b>	70	33,33	23,33	13,33	16,66	16,66	20	16,66	13,33	26,66



### Figure 13 : répartition des signes extra-intestinaux.

La faiblesse et la fatigue sont le signe extra-digestif le plus trouvé chez les patients interrogés avec un pourcentage de 70 %.

Les douleurs articulaires et osseuses chez 33,33 % ces douleurs semblent être liées au déficit de vitamine D et du calcium.

- 26,66 % des cas enquêtés on trouve une perte de poids.
- 23,33 % des cas présentent l'ulcère de bouche, 20 % des cas ont des vertiges.
- Des crampes musculaires, l'arythmie cardiaque et l'anémie la dépression, sont marqués 16,66 %.
- Des maux de tête et l'anémie sont notés dans 13,33 %.

#### 4. Manifestations para cliniques :

##### ✚ Test sérologique :

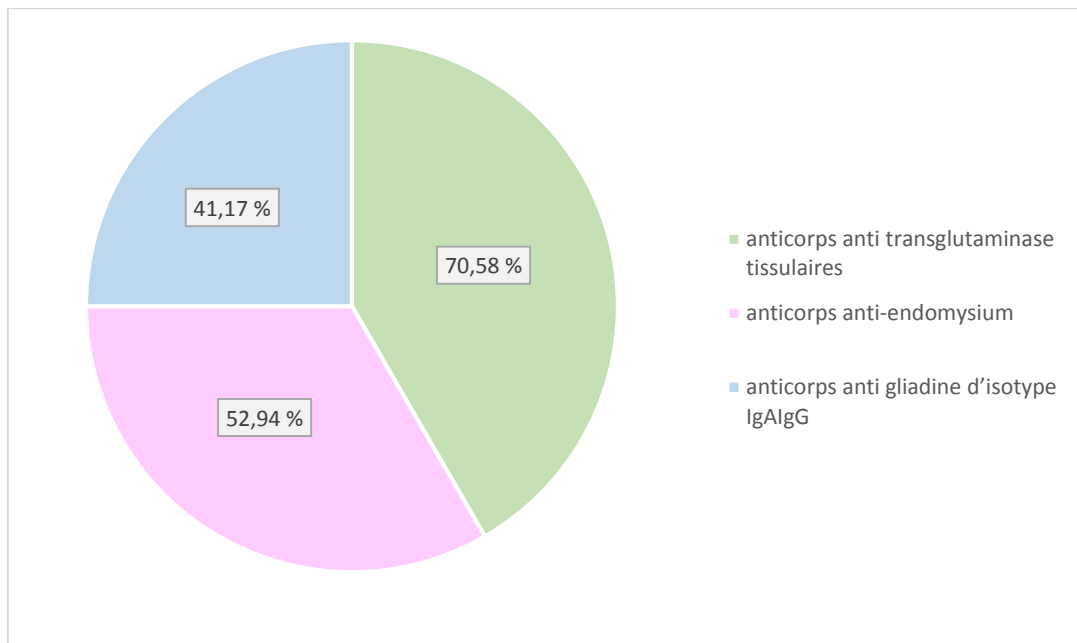


Figure 14 : les tests sérologiques recommandés par les médecins pour le dépistage de la MC.

Ces résultats montrent que 70,58 % des médecins recommandent les anticorps anti transglutaminase tissulaires comme test sérologique pour le dépistage de la maladie.

- 52,94 % des médecins recommandent les anticorps anti-endomysium.
- 41,17 % des médecins recommandent les anticorps anti gliadine d'isotype IgA IgG.

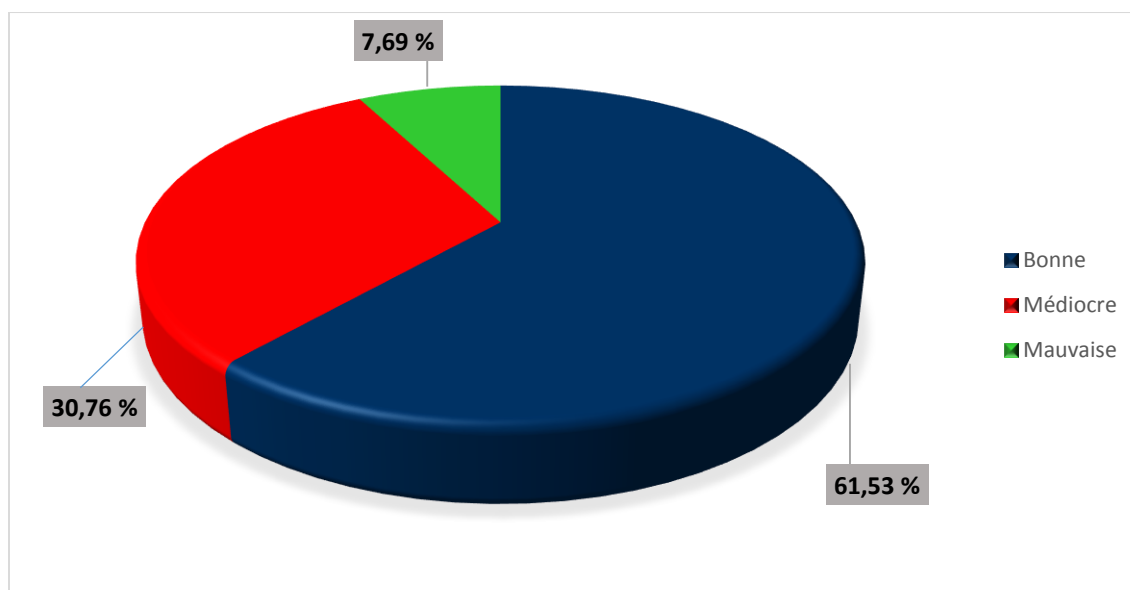
**Tableau 12** : bilan immunologique dans notre étude.

Auto anticorps	Notre étude n=30
AGA IgA	28 (96,55%)
AGA IgG	30 (96,77%)
AEM IgA	25 (96,15%)
ATG	21 (100 %)

## 5. Prise en charge :

### 5-1. Régime sans gluten :

Tous les patients interrogés suivent un régime sans gluten. Une liste des produits interdits est rédigée par le médecin traitant 92,30%, diététicien 11, 53 % et l'internet 38,46 %.



**Figure 15** : répartition des patients selon l'amélioration en suivant le RSG.

L'objectif est d'évaluer l'amélioration des patient en suivants un RSG.

A travers ces résultats, nous avons trouvé une corrélation entre le strict suivi du régime, et l'amélioration des patients.

- La majorité des patients soit 61,53 % ayant une bonne amélioration de leurs états sanitaires.

- Alors que 30,76 % des patients ayant une amélioration médiocre.
- Les patients qui ont une mauvaise amélioration sont estimés par 7,69 %.

## 5-2. Difficultés rencontrées pour le suivi du RSG :

**Tableau 13 :** La répartition de difficultés rencontrées par les patients lors de l'application de RSG.

<b>Difficultés rencontrées</b>	<b>Les patients lors de l'application de RSG.</b>
Indisponibilité des produits sans gluten	84,61 %
Aliments sans gluten non palatables	57,69 %
Non diversité des aliments sans gluten	38,46 %
Alimentation hors domicile difficile	30,76 %
Difficulté de préparation des aliments sans gluten	26,92 %
Aucune	0 %

- Tous les sujets interrogés 100% déclarent qu'ils rencontrent plusieurs difficultés pour le suivi du RSG.
- Le prix élevé des produits sans gluten est la difficulté principale pour les patients avec un taux de 84,61%.
- 57,69 % déclarent qu'ils trouvent des difficultés dans la disponibilité des produits sans gluten.
- Le non palatabilité des produits sans gluten est déclaré par 38,46% des patients.
- Le non diversité des aliments sans gluten et la difficulté de manger hors domicile sont estimées par 30,76 %.
- La difficulté de préparation de l'alimentation sans gluten est estimée par 26,92%.

# **CHAPITRE IV**

#### **IV. Discussion :**

##### **1. Epidémiologie :**

###### **1-1. Prévalence :**

La prévalence de la MC a été estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe et aux Etats-Unis avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte. [5;7;8;9]

Une étude récemment réalisée chez l'adulte en Tunisie (entre novembre 2002 et mars 2004), avait comme but d'évaluer la prévalence de la MCA chez des donneurs de sang présumés sains, a montré que celle-ci a été d'environ 1/700. [22;23;24;64;65;71]

L'existence de formes asymptomatiques explique la discordance entre la fréquence élevée de la maladie et la rareté du diagnostic en pratique courante, mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait. [1;2;3;4;25]

###### **1-2. Age :**

La moyenne d'âge lors du diagnostic de la MCA se situe entre 20 ans et 40 ans. Les formes à révélation tardives (après 60 ans) sont en constante augmentation et représentent plus de 20% des cas diagnostiqués chez l'adulte. Makharia et al ont rapporté une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 28,7 ans. Une valeur proche a été rapportée par Benkirane et qui était de 28 ans. Un âge plus élevé (41 ans) était retrouvé par Fernández et al. Dans notre série, La moyenne d'âge était de 37 ans, ce qui est proche de l'étude de Akbar (31,3 ans). [24;26;27;28;29;30;31;32]

###### **1-3. Délai de diagnostic :**

Le nombre de nouveaux cas de la MC est en augmentation presque annuelle, et pourtant il y a toujours un retard diagnostique, qui pourrait être dû aux formes infracliniques de la maladie chez l'adulte. L'étude indienne, menée par Makharia et al a noté un retard diagnostique de 2,5 ans. Green et al, par contre ont trouvé un retard plus considérable qui était de 11 ans de moyenne. Dans notre série, le délai de diagnostic était de 3,6 ans en moyenne, résultat voisin à celui d'Akbar (3,8 ans). Chez nos malades ce retard diagnostique pourrait être expliqué par les présentations atypiques, digestives ou extradiigestives, mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait. [30;32;33;34;73;74]

#### **1-4. Sexe :**

La MC est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme. C'est une maladie qui affecte essentiellement les sujets de race blanche, elle est exceptionnelle chez les noires et les asiatiques. [26] Dans notre série, nous avons trouvé une prédominance féminine (66,66%) avec un sexe ratio de 0,5 ; ce qui concorde avec la majorité des études. [24;26;27;28;31,34;35]

#### **1-5. Répartition géographique :**

La répartition géographique de la MC touche les régions de culture de blé, la céréale la plus commune dans le monde. [10;13;14;36;37]

### **2. Etude clinique :**

#### **2-1. Circonstances de découverte :**

Les manifestations cliniques dévoilant la maladie ont changé de profil ces dernières années, la forme classique de la MC, associant des signes cliniques et biologiques de malabsorption, n'est plus la raison primordiale de consultation. Le tableau de malabsorption avec dénutrition est déjà un stade avancé de la maladie. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au premier plan et des présentations extradiigestives de la maladie, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années. [6;11;12;15;39]

##### **a. Circonstances de découverte classiques :**

Les signes classiques sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement et une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales .

Les anomalies biologiques sont des signes indirects de malabsorption : anémie associée à une carence en fer, folates, vitamine B12, facteurs vitamino-K dépendants (II, VII et X), hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc .[27]

##### **b. Circonstances de découverte mineures ou extra-intestinales:**

La MC peut être dévoilée par des symptômes mineurs ou extra-intestinaux qui peuvent faire errer le diagnostic pendant plusieurs années. Augmentation inexplicquée des transaminases, voire



une hépatopathie sévère inexplicée. Anémie par carence en fer, en folates ou en vitamine B12 isolée . [27;40;41]

Aphthose buccale récidivante. Symptômes évocateurs de troubles fonctionnels intestinaux. Diarrhées aiguës. [27;42;43]

D'autres manifestations, essentiellement extra-intestinales, sont également fréquemment révélatrices de la maladie : Dermatitis herpétiforme. Déminéralisation osseuse inexplicée, arthralgies, ostéopénie. Troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie). Cardiomyopathie dilatée idiopathique. Troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition). Retard staturo-pondéral. Signes biologiques inexplicés d'auto-immunité. Diabète. [5;16;17;20;21;27]

c. Autres La MCA peut être également révélée à l'occasion :

D'une complication néoplasique, habituellement digestive (lymphome, adénocarcinome). D'un dépistage chez les parents du premier degré de MC. D'antécédents de RSG dans l'enfance. Dans notre série, les CDD classiques étaient largement prédominantes (78,72% des patients). [16;18;72]

## 2-2. **Signes clinique :**

a. Manifestations digestives :

Diarrhée chronique C'est le mode de révélation le plus classique. Elle peut avoir des aspects variés : continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normales voire de constipation. [16;43;98;99]

La diarrhée peut être grasseuse notamment lors des atteintes étendues du grêle mais également d'allure hydrique parfois exacerbée par des troubles émotionnels et faisant porter, surtout s'il y a des douleurs abdominales, le diagnostic d'intestin irritable. Dans notre série, le ballonnement, l'anorexie et la diarrhée chronique représentent les valeurs respectives de (57%, 50% et 47%). [16]

Le ballonnement abdominal lié à la surcharge gazeuse du colon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbé par le grêle.[25]

Alternance diarrhée constipation ou constipation isolée. Nausées, vomissements. Troubles fonctionnels intestinaux (douleurs abdominales, ballonnements abdominaux et troubles de transit). [19;22;100;103]

**Tableau 14 :** Fréquence (%) des principales manifestations digestives de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature.

<b>Signes digestifs</b>	<b>Etude d'Akbar [32]</b>	<b>Etude de Benkirane [24]</b>	<b>Notre étude</b>
<b>Diarrhée</b>	50 %	81,8 %	47 %
<b>Douleurs abdominales</b>	56,3 %	81,8 %	30 %
<b>Constipation</b>	6,3 %	9 %	27 %

b. Manifestations extradiigestives :

Les formes à présentation extradiigestive sont de plus en plus habituellement observées. Les signes digestifs sont absents ou au deuxième plan]. La physiopathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas exactement éclaircie. Amaigrissement, asthénie L'amaigrissement est habituel, secondaire à une carence nutritionnel. L'asthénie est due également à un déficit nutritionnel .[18;25;39;44]

Syndrome anémique se manifeste cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et palpitation, secondaire à une anémie par carence martiale ou mégalo-blastique par malabsorption en folates et/ou en vitamine B12. Œdèmes Témoignant d'une hypo protéinémie et hypo albuminémie. Retard stature pondéral ce symptôme se voit surtout chez les malades coeliaques adultes ayant des symptômes digestifs à l'enfance. Tétanie et crampes musculaires ils sont secondaires à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie. Signes cutanéomuqueux Ils sont représentés par l'alopécie secondaire à une carence en fer, l'aphtose buccale récidivante, le purpura et par l'hippocratisme digital. [6;44,45;46]

Troubles génitaux À type de spanioménorrhée voir d'aménorrhée, ménopause précoce, infertilité et fausse couches chez les femmes, impuissance, diminution de l'activité sexuelle, stérilité ou oligo voir azoospermie chez les hommes. [16;44;104;105]

Troubles neurologiques À type de syndrome de fatigue chronique, ataxie cérébelleuse, épilepsie, démence, myoclonies, myopathie, myélopathies, neuropathies périphériques et de leucoencéphalopathies multifocales progressives. Signes hémorragiques À type d'hémorragies gynécologiques, plus rarement des hématomes. Ces signes sont secondaires à une hypoprothrombinémie par carence d'absorption de la vitamine K. Troubles psychiatriques À type d'irritabilité, d'anxiété, de syndrome dépressif et de troubles psychotiques schizophréniques. [18;47;48;49;50]

**Tableau 15 :** Fréquence (%) des principales manifestations extradiigestives de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature.

<b>Signes extradiigestifs</b>	<b>Stevens 1980 n=144 [51]</b>	<b>Cooke 1984 n=171 [51]</b>	<b>Dawson 1985 n=168 [51]</b>	<b>Corroza et al 1991 n=226 [51]</b>	<b>Akbar 2001 n=16 [32]</b>	<b>Benkirane 2007 n=22 [24]</b>	<b>Notre étude 2023 n=30</b>
<b>Asthénie</b>	70 %	61 %	79 %	73 %	43,8 %	86,3 %	70 %
<b>Douleurs osseuse</b>	-	13 %	8 %	27 %	31 %	9 %	33,33 %
<b>Syndrome anémique</b>	-	-	-	-	-	81,18 %	13,33 %
<b>Retard statural</b>	-	19 %	-	6 %	12,5 %	27 %	26,66 %
<b>Aptose buccale</b>	61 %	-	28 %	12 %	-	-	23,33 %

Dans notre série, les signes extra-digestifs étaient rattachés dans la majorité des cas à un syndrome de malabsorption et étaient largement dominés par l'asthénie et douleurs osseuse (70 % et 33,33 % respectivement).

Les autres manifestations extradiigestives étaient représentées par : le retard statural dans 26,66 % des cas, qui s'explique chez nos malades par l'évolution, depuis l'enfance, des troubles digestifs et du syndrome de malabsorption, fréquence voisine de celle des autres études

[Benkirane]. L'aphtose buccale dans 23,33 % des cas. Le syndrome anémique dans 13,33 %. En effet nous malades ont présentés un retard statural avec des symptômes digestifs remontant depuis l'enfance, à type d'une association diarrhée chronique et douleurs abdominales chez 14 patients et de douleurs abdominales isolées chez le 9 patients. 9 Une perlèche (2,12%), qui entre dans le cadre du syndrome anémique, et une aphtose buccale (4,25%).

### **3. Etude paraclinique :**

#### **3-1. Bilan de diagnostic :**

##### **A. Etude immunologique :**

Les tests sérologiques ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la MC proposés par l'Européen Society of Pediatric Gastroenterology, Hépatology, and Nutrition en 1990. Ils ont trois rôles principaux dans la pratique clinique : Le dépistage : identifier les individus nécessitant une biopsie intestinale pour le diagnostic de la MC. Le diagnostic de la MC. ET la surveillance des malades cœliaques sous RSG . Il s'agit particulièrement : Des AGA d'isotype IgG et IgA. Des AEM, particulièrement d'isotype IgA. Et plus récemment, des ATG d'isotype IgA. [6; 54]

##### **a. Les anticorps antiréticuline :**

Les anticorps antiréticuline ont été décrits en 1971. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins. Leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre. Actuellement ils sont abandonnés car leur performance diagnostique est inférieure à celle des autres tests. [36;55]

##### **b. Les anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA :**

Les dosages des AGA d'isotype IgG et IgA sont très largement utilisés dans l'exploration de la MC depuis 20 ans environ. Ils sont détectés par une technique ELISA. Globalement, le dosage des AGA de type IgA manque de sensibilité et de spécificité, alors que la recherche des AGA de type IgG pêche surtout par manque de spécificité. Toutefois, l'utilisation de ces derniers anticorps (AGA de type IgG) serait intéressante chez les patients présentant un déficit en IgA. [6;16;56;57;58]

c. Les anticorps anti-endomysium :

Les AEM ont été décrits pour la première fois en 1983. Ils sont détectés par IFI sur coupe d'œsophage de singe, dans son tiers inférieur. [59;60]

Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, des techniques sur coupe de cordon ombilical humain ont été développées. Le principal antigène reconnu par les AEM est la tTG. La recherche des AEM d'isotype IgA, constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité. [58;60;61]

Certaines circonstances remettraient toutefois en cause la sensibilité de ce test:

- L'AV subtotale, condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient des AEM à taux significatif [62].
- Les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6% respectivement) [63].
- Les lésions histologiques d'intensité faible à modérée [64]. Très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des AEM d'isotype IgG.

Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA [61].

d. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire :

La tTG est l'auto-antigène contre lequel réagissent les ATG, ces derniers sont dosés par ELISA. La première génération permettant de doser les ATG d'isotype IgA, relativement imparfaite, recourait à une tTG de cobaye ; les tests actuels dosent spécifiquement et séparément les IgA et IgG reconnaissant une tTG humaine purifiée ou recombinante. [6;16;36]

Très peu d'études rapportent les performances des ATG d'isotype IgG; Il semble que ces tests pèchent actuellement par manque de sensibilité. Il faut noter que : Quelque soit l'anticorps recherché, la détermination de sa classe IgA améliore la spécificité des tests, sauf en cas de déficit humoral en IgA qui impose la recherche d'anticorps de classe IgG. Bien qu'ils facilitent considérablement le diagnostic de la MCA, les tests sérologiques laissent subsister certaines difficultés. Seule la recherche des AEM et des ATG a sa place dans le diagnostic de la MC. S'ils

reviennent positifs ils permettent de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle. [16;19;36;65;66]

**Tableau 16** : bilan immunologique dans notre étude et dans l'étude de Riesta.

<b>Auto anticorps</b>	<b>Etude de Riesta et al n=221 [68]</b>	<b>Notre étude n=30</b>
AGA IgA	13 (86,7 %)	28 (96,55 %)
AGA IgG	-	30 (96,77 %)
AEM IgA	17 (89,5 %)	25 (96,15 %)
ATG	8 (88,9 %)	21 (100 %)

1 : Les AGA gA sont recherché chez 15 patients, les AEM IgA chez 19 et les ATG chez 9.

2 : Les AGA gA était recherché chez 29 patients, les AGA IgG chez 31, les AEM IgA chez 26 et les ATG chez 21.

### **3-2. Bilans complémentaires :**

D'autres bilans sont demandés afin de rechercher un syndrome de malabsorption, une MAI associée ou une complication : hémogramme avec dosage du fer sérique, dosage sérique des folates et de la vitamine B12, calcémie, électrophorèse des protéines sériques, immunoélectrophorèse (pour rechercher un déficit en IgA), transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie, ostéodensitométrie osseuse, le D-xylose, le dosage des graisses fécales et le test de schilling sont rarement nécessaires .[26]

#### **A. Bilan de malabsorption :**

##### **a. Numération formule sanguine :**

Elle permet de rechercher : Une anémie Il s'agit le plus souvent d'une anémie par carence en fer, mais elle peut être discrètement macrocytaire par carence en acide folique ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes. Makharia et al, ont estimé la prévalence de l'anémie au cours de la MCA à 95% à partir d'une cohorte de 45 malades cœliaques adultes. Dans notre série, 70% des malades avaient une anémie. Une leucopénie, une neutropénie l'atteinte de la lignée blanche est possible au cours de la MC. La leucopénie et la neutropénie, peuvent être d'origine

auto-immune ou secondaire à un déficit en acide folique ou en vitamine B12 ou en cuivre. Et une thrombopénie L'existence d'une thrombopénie guérissant sous RSG a été signalée au cours de la MC. [18;30;75]

b. Dosage de la vitamine B12 :

Le déficit en vitamine B12 est commun dans la MC, il devrait être évoqué chez les malades cœliaques présentant des anomalies hématologiques et neurologiques. Fernández et al, ont noté une prévalence de déficit en vit B12 de 50 % à partir d'une cohorte de 31 malades cœliaques adultes. Nous rapportons dans notre série 26,31 % de cas de déficit en vit B12. [31;75]

c. Dosage de l'acide folique :

Le déficit en acide folique est responsable d'une anémie macrocytaire mégalo-blastique. Un déficit sévère, peut être responsable d'une diminution des leucocytes et des plaquettes voir même une pancytopenie sévère. L'étude espagnole menée par Fernández et al, a trouvé une prévalence d'hypofolatémie de 41,7 %. Nous rapportons dans notre série 26,31 % des cas d'hypofolatémie. D'autres perturbations biologiques sont présentes au cours de la MCA : hypoprotéïnémie : dans notre série 63,88 % malades avaient une hypoprotéïnémie. Cette prévalence était de 25 % dans la série de Fernández et al. Hypocalcémie : Nous rapportons dans notre série 51,61 % des cas d'hypocalcémie, ce qui rejoint les résultats de Mediouni et al (52,5 %). Carence en facteurs vitamino K dépendants, et diminution de taux de prothrombine. Hypoalbuminémie, déficit en magnésium, déficit en zinc, déficit en vit D. [18;31;75;76]

**B. Recherche de complications :**

a. Transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie :

Leur pratique est justifiée en cas de suspicion de complication grave de la MC, comme le lymphome intestinal ou encore la sprue réfractaire .[77]

b. Ostéodensitométrie osseuse :

Tout patient atteint de MC devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse, afin de prévenir les complications fracturaires. L'étude tunisienne menée par Mediouni et al a étudié le profil densitométrique chez 40 malades coeliaques adultes. Elle a trouvé que L'ostéodensitométrie était basse chez 67,5 % malades, avec une

ostéoporose dans 32,5 % des cas et une ostéopénie dans 35% des cas. Ces résultats montrent l'intérêt de la pratique de l'ostéodensitométrie dans la prise en charge de la MC. [44;76]

#### **4. Formes cliniques :**

##### **4-1. Formes silencieuses :**

L'utilisation des marqueurs sérologiques a permis d'identifier des formes silencieuses de MC jusqu'alors méconnues. Elles se définissent comme des maladies cliniquement asymptomatiques malgré une AV totale ou subtotale sur les biopsies duodénales.[6]

Ces formes silencieuses ont été mises en évidence chez des sujets dits à risque de MCA, notamment les parents du premier degré de malades cœliaques, les diabétiques insulino-dépendants et les sujets suivis pour une thyroïdite d'Hashimoto. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la maladie et doivent donc bénéficier d'un RSG souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques. [6]

##### **4-2. Formes latentes :**

Leur définition reste controversée. Pour Ferguson et al, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la MC, présentant une hyperlymphocytose intra épithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique MC lors de l'exposition prolongée au gluten .[78]

L'évolution de ces formes latentes est incertaine et l'introduction d'un RSG chez ces sujets reste discutée. En pratique, certains auteurs proposent une surveillance endoscopique régulière tous les deux à trois ans. Ces formes cliniques posent essentiellement des problèmes de décisions thérapeutiques : faut-il imposer les contraintes d'un régime très sévère chez des sujets absolument asymptomatiques pour un bénéfice ultérieur probable ? [6;18] Dans notre série, aucun cas de maladie silencieuse ou latente n'a été retrouvé.



## **5. Pathologies associées :**

Les affections décrites en association avec les MC sont nombreuses. Pour cinq d'entre elles, l'association a été significativement démontrée : DID, thyroïdite avec dysthyroïdie, déficit sélectif en IgA, dermatite herpétiforme et CBP. Les MAI surviennent dix fois plus souvent en cas de MC. L'association entre ces deux, peut être expliquée par un bagage génétique commun, en particulier le HLA et par une similitude des mécanismes immunitaires. [16;28;79]

Certains auteurs, ont démontré que la survenue des MAI est d'autant plus fréquente que la durée de l'exposition au gluten a été longue, d'autres par contre, ont conclu dans leurs études que la durée d'exposition au gluten, ne semble pas augmenter les risques de survenue de ces MAI. [80;81;82]

Par ailleurs, le rôle préventif du RSG n'est pas bien démontré. Le dépistage des pathologies associées à la MC paraît essentiel devant chaque cas de MC nouvellement diagnostiqué. Dans l'étude réalisée en Italie par Sategna et al, les MAI étaient retrouvées dans 30% des cas. Dans notre série, 23,40 % des malades présentaient une MAI. [82;83]

### **5-1. Dermatite herpétiforme :**

La dermatite herpétiforme est considérée comme une manifestation cutanée de la réaction au gluten, chez les patients souffrant de MC. Elle est caractérisée par des poussées de vésicules ou de petites bulles intensément prurigineuses, souvent groupées en bouquet. L'éruption est symétrique et prédomine sur les faces d'extension des membres et les fesses [84;85].

Les lésions vésiculobulleuses et prurigineuses caractéristiques de la maladie, répondent favorablement au RSG. Les biopsies cutanées montrent des décollements sous épidermiques et des microabcès des papilles, constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA [6].

La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de MC devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. A l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques (3 à 5 %). Dans l'étude saoudienne, menée par Qari et al, 6,2% des malades cœliaques adultes avaient une dermatite herpétiforme. L'étude espagnole, a estimé la prévalence de la dermatite herpétiforme en association avec la MCA

à 9,7%. Le même résultat a été retrouvé par l'étude américaine (9,8 %). [6;31;34;52;85] Dans notre série, aucun cas de dermatite herpétiforme n'a été retrouvé

#### **5-2. Diabète insuline dépendant de type 1 :**

La prévalence du DID est significativement plus élevée au cours de la MCA. Des études récentes faite chez des malades cœliaques adultes, ont trouvé une prévalence qui varie entre 2,2 % et 18,51 % [30,34,52,82].

Compte tenu du caractère parfois asymptomatique de la MC, un dépistage systématique, par le dosage des ATG de type IgA, doit être proposé chez les patients diabétiques de type 1. Chez les sujets cumulant les deux affections, une prise en charge précoce par un régime dépourvu de gluten améliore l'état général, réduit le risque de complications à long terme, non seulement de la MC, mais peut être également des complications du diabète grâce à une meilleure équilibration métabolique. L'étude de Rabat, a trouvé un seul cas de DID de type 1, associé à la MCA. Nous rapportons dans notre série, 5 cas (8,51%) de DID. [24;86]

#### **5-3. Thyroïdites auto-immunes :**

La prévalence des dysfonctionnements thyroïdiens a été rapportée élevée chez les malades cœliaques. Dans une étude Finlandaise portant sur 79 malades cœliaques, la prévalence des thyroïdites auto-immunes a été évaluée à 13,9 %, versus 2,1 % dans le groupe de contrôle. La maladie de basedow a été retrouvée dans 3,8 %. Dans l'étude saoudienne, la thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée dans 12,5 %. Inversement, dans une étude menée par volta et al, la prévalence de la MC chez des patients atteints d'une thyroïdite d'Hashimoto était de 3,2 %. Dans une étude tunisienne portant sur 161 patients atteints de la maladie de basedow, la prévalence de la MC prouvée histologiquement était de 1,86 %. [52;87;88;89;90] Dans notre série, la maladie de basedow a été retrouvée dans 6,25 % des cas.

#### **5-4. Déficit en IgA :**

La prévalence de déficit en IgA chez les patients atteints de MC est 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2 % à 3 %. L'existence d'un déficit en IgA en association avec la MC est à l'origine de faux séronégatifs, vu que les méthodes sérologiques de diagnostic de la MC utilisent surtout des anticorps de type IgA. Certains auteurs recommandent donc l'utilisation des isotypes IgG des AEM, AGA et ATG, d'autres, optent pour

l'utilisation des AEM de type IgG devant leur sensibilité et spécificité supérieures. Dans notre série, aucun cas de déficit sélectif en IgA n'a été observé chez les patients qui ont bénéficié d'un bilan dans ce sens. [57;91;92]

#### **5-5. Pathologies hépto biliaire :**

L'atteinte hépatique lors de la MC est essentiellement représentée par des anomalies non spécifiques des tests biologiques hépatiques. Cependant, la MC peut s'associer à des atteintes hépatiques plus spécifiques comme la CBP, la cholangite sclérosante primitive ou l'hépatite auto-immune. Dans l'étude de Bardella et al, 9,3 % des sujets ayant une élévation inexplicée des transaminases avaient une MC prouvée histologiquement. Le mécanisme de cette augmentation des transaminases est mal connu. Il a été suggéré que l'augmentation de la perméabilité intestinale à la phase active de la maladie permettrait le passage de toxines ou d'antigènes dans le système porte et induirait une cytolysse. Sur un suivi médian de 7 ans, Kingham et Parker ont trouvé que 3 % des malades atteints de MC développaient une CBP. Fine et al, ont rapporté une prévalence de 1,2 % de MC dans une population de malades infectés par le virus de l'hépatite C, ce qui semble établir un lien épidémiologique entre les deux affections et pourrait légitimer le dépistage de la MC dans cette population. Ces mêmes auteurs émettent l'hypothèse originale qu'une maladie inflammatoire extraintestinale, comme l'hépatite C, pourrait engendrer une intolérance au gluten et le développement d'une MC, en réveillant des mécanismes immunitaires pathogènes latents chez des individus génétiquement prédisposés. Certains auteurs ont suggéré que l'interféron alpha institué pour le traitement de l'hépatite chronique virale C pourrait également favoriser le développement d'une MC ; cela semble théoriquement possible puisque l'interféron peut aggraver une MAI préexistante ou engendrer une pathologie auto-immune. L'étude de Rabat, a noté 9 % d'hépatite auto-immune. [24;93;94;95;96;97]

Dans notre série, nous rapportons :

- Une cytolysse inexplicée dans un cas.
- Une CBP dans 2,12 % des cas.
- Une hépatite C dans 2,12 %.
- Une stéatose hépatique dans 2,12 %.

## **6. Diagnostic positif :**

Le diagnostic de la MC repose sur quatre critères : sérologie, histologie, efficacité du RSG et typage HLA II .[44]

### **6-1. La sérologie :**

Il est actuellement recommandé de rechercher les ATG et AEM seuls ou conjointement dans le bilan d'une MC. Le recours aux AGA reste préconisé en cas de déficit en IgA (2 % à 3 % des cœliaques) et chez les patients de moins de 18 ans. En termes de diagnostic, les ATG et AEM peuvent être utilisés en cas de suspicion de MC devant un tableau atypique. Le résultat positif conduit alors à pratiquer des biopsies intestinales. Inversement, en cas de découverte d'une AV sur des biopsies intestinales, le résultat positif donne un quasi diagnostic de certitude de MC. Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies duodénales avant d'instaurer un RSG du fait de la possibilité rare de faux positifs .[44]

### **6-2. L'histologie :**

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence d'une AV, le plus souvent totale ou subtotale, associée à une augmentation des LIE et d'une hyperplasie des cryptes sur les biopsies duodénales obtenues lors d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale. [101]

### **6-3. Efficacité du régime sans gluten :**

L'amélioration clinique sous RSG permet de confirmer le diagnostic.[54]

### **6-4. Le typage HLA :**

La réalisation du typage HLA II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et/ou DQ8 [44]. Dans notre série, le diagnostic de la MC a été posé sur :

- Les données cliniques et biologiques du syndrome de malabsorption.
- La positivité des AGA et/ou AEM et/ou ATG chez certains de nos patients (30 cas soit 78,72 %).
- L'AV à l'étude histologique.
- Et sur l'évolution favorable clinique, biologique et histologique sous RSG .

## **7. Diagnostics différentiels :**

### **7-1. Maladie des chaînes alpha :**

Il s'agit d'une prolifération diffuse du système lymphoïde B responsable d'une synthèse d'IgA dans le tube digestif. Elle est caractérisée par la synthèse monoclonale d'une chaîne lourde alpha anormale (délétion d'une partie de la région variable), non sécrétée. Elle atteint des enfants et adultes jeunes (10 à 32 ans), ayant un terrain particulier (HLA-AW19, A9 et B12), vivant au Moyen-Orient et dans le bassin méditerranéen. Sa fréquence augmente cependant en Amérique du Sud, au Nigéria et dans certains pays plus développés. Cette entité serait due à une stimulation antigénique infectieuse excessive du tube digestif chez des sujets porteurs d'un déficit immunitaire induit par la malnutrition. L'atteinte de l'intestin grêle est variable, impliquant toujours le duodénum et le jéjunum. Le tableau clinique est en règle celui d'une diarrhée chronique avec malabsorption et entéropathie exsudative, avec survenue tardive possible de masses abdominales et de signes obstructifs. Histologiquement, trois stades sont décrits avec un degré variable de l'AV. [70;102]

## **8. Complications :**

Il s'agit essentiellement de lésions malignes. [106;107]

### **8-1. Complications malignes :**

La prévalence des lésions malignes au cours de la MCA non traitée est d'environ 10%. La mortalité d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale. Les critères associés à ce sur risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption. Le lymphome malin non hodgkinien de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue mais il existe d'autres néoplasies viscéraux associés à la MCA. [107;108]

#### **A. Le lymphome malin non hodgkinien :**

Sa prévalence au cours de la MCA est multipliée par 40 à 100 par rapport à la population générale et sa survenue est significativement associée au non observance du RSG [108]. Il s'agit dans 90% des cas d'un lymphome de type T dérivant des LIE. Ces lymphomes, de haut grade de malignité, sont peu chimio sensibles. Les cellules lymphomateuses sont CD3+, CD7+, CD45+, et n'expriment ni la molécule CD4, ni la molécule CD8. Leur localisation préférentielle est l'intestin

grêle proximal au niveau du jéjunum et de la première anse, mais ils peuvent également toucher l'estomac (10%) et le côlon (10 %). [6]

En général, le diagnostic de MC précède celui de lymphome, mais peut être simultané voire même postérieur. Lorsque la MC est connue, le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien devra être évoqué devant la persistance ou la recrudescence des symptômes digestifs et une altération de l'état général malgré un RSG bien suivi, un syndrome occlusif ou la découverte d'adénopathies abdominales. Lorsque le diagnostic de lymphome précède celui de MCA, les signes révélateurs peuvent être une occlusion, une perforation intestinale ou la découverte d'une masse abdominale. Un RSG strictement suivi réduit significativement le risque de lymphome malin non hodgkinien au bout de dix ans.[6]

### **B. Autres néoplasie :**

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et de l'œsophage, les adénocarcinomes du grêle, du sein, et du testicule sont plus fréquents au cours de la MCA. L'étude de Rabat a trouvé un cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage. Dans l'étude d'Akbar, le lymphome gastro-intestinal a été retrouvé dans 6,5 % des cas. Green et al ont trouvé dans leur étude, 0,2 % des cas d'adénocarcinome de l'intestin grêle diagnostiqués simultanément à la MC, et 0,4 % des cas de lymphome non hodgkinien diagnostiqués à posteriori. [6;24;32]

### **8-2. Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique :**

L'hyposplénisme est défini comme l'ensemble des anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate. Il se traduit par des corps de Howell-Jolly, une acanthocytose et des plaquettes géantes sur le frottis sanguin. Ces anomalies sont présentes dans 30% des cas de MCA. Inversement, elles doivent faire rechercher une MC lorsqu'elles sont observées sur un frottis sanguin. La cavitation de ganglions mésentérique représente une complication rare de la MCA. Une étude publiée en 2000, a rapporté le cas d'une MCA compliquée de cavitation ganglionnaire mésentérique et d'hyposplénisme. La mise en route d'un RSG a permis une amélioration spectaculaire et durable de l'état clinique de la maladie et la régression quasi complète des anomalies radiologiques. [109;110]

# **CONCLUSION**

La maladie cœliaque est un problème sanitaire authentique. Plusieurs facteurs sont contribués au développement de cette maladie dont les facteurs environnementaux et les antécédents génétiques.

On peut dire que c'est une maladie qui nécessite une prise en charge attentive d'une façon permanente, cette prise en charge repose sur l'éviction du gluten de l'alimentation, et de corrigé les différentes carences nutritionnelles.

Nos résultats montrent que la prédominance est nettement féminine, quant à l'âge des malades cœliaques interrogés sont varié entre 9 mois et 63 ans. On a noté de plus que la MC est survient sur un terrain génétique.

Les symptômes les plus fréquents sont notamment les diarrhées, l'anorexie et les ballonnements.

On a noté également que l'adhérence à un RSG à vie est pratiquement difficile, ses difficultés découlent essentiellement du prix élevé des produits sans gluten, non disponibilité et palatabilité et diversité de ces produits.

Pour assurer une bonne amélioration des patients et pour lutter contre l'apparition des complications, l'adhérence à un RSG reste la seule solution, une éducation sanitaire et la consultation d'un diététicien sont également recommandées.



# **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Bernstein. C- N, Michael .F, Krabshuis. J-H, Henry. C et al : Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale .World Gastroenterology Organisation Global Guidelines IBD, année juin 2009.
2. Beuzon .S, André .M, Beaugerie .L, Berdah.S et al : Guide - Affection de Longue Durée, Maladie de Crohn. Haute Autorité de Santé, 2 avenue du Stade-de-France F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex, année 2008.
3. Boubachich.A, Chettouh.I : Traitement Des Maladies Inflammatoires Chroniques de L'intestin (MICI) par les Anti Tnf  $\alpha$  . Université de Blida 1, Faculté de Medecine, année 2019.
4. Boukazoula .S, Guessoum .N, Bouhali .M : L'implication Des Polyphenols Dans la maladie de Crohn. Université des Frères Mentouri Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, année 2020-2021.
5. Boukhatem .M-N, Belkadi .A : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Quelle place pour la phyto-aromathérapie ?. Algerian Journal Of Health Sciences.VOL. 03 NUM. 03, année 2021 ; 59-72.
6. CROSBY W.H., KUGLER H.W  
Intraluminale biopsy capsule. AM.J.DIGEST.DIS. 1957 ; 2: 236-241.
7. READ A.E, GOUGH K.R., BONES J.A MCARTHY C.F.  
An improvement to the Crosby per oral intestinal biopsy Capsule. Lancet 1962 ; i : 894.
8. Franck PELLESTOR.  
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1), 38.
9. Franck PELLESTOR.  
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1) ,41.
10. Franck PELLESTOR.  
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1) ,46.
11. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D.  
Celiac Disease. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2007 ; 357: 1731- 1743.
12. Lucinda A. Harris, MD, Jason Y. Park, MD, PhD, Lysandra Voltaggio, MD, Dora Lam Himlin, MD. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Scottsdale, Arizona ; Dallas, Texas ; Washington, DC, USA 2012 ; 76, 3.

13. Veress B, Franzen L, Bodin L, et al.  
Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004 ; 39:138- 44.
14. Duclos-Vallée JC, Johanet C, Sebagh M, Samuel D, Yamamoto AM. Hépatite auto-immune : Aspects physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Rev. Méd. Int. Gastroentérologie* 2001,152(6) : 371-82.
15. Marsh MN, Crowe PT  
Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995 ; 9:273-93.
16. Marsh MN.  
Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine.  
A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992 ; 102:330-54.
17. Marsh MN  
Grains of truth : evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990 ; 31: 111-4.
18. Oberhuber G.  
Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000 ; 54:368-72.
19. Corazza GR, Villanacci V.  
Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005 ; 58:573-4.
20. Cerf-Bensussan N., Jabri B.  
La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences* 2001 ; 17: 1129-1138.
21. Cerf-Bensussan N, Jabri B, Cellier C, Patey N, Brousse N, Schmitz J. Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie coeliaque. Disponible sur : ([http : //www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm](http://www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm)).
22. Van de Kamer J, Weijers H and Dicke W.  
An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand* 1953. 42: 223-231.

23. Halstensen TS, Brantzaeg P.  
Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of D4+ alpha/beta Cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. *Eur. J. Immunol.* 1993. 23: 505-510.
24. Ferguson A, Murray D.  
Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971 ; 12 (12) : 988-94.
25. Marsh M, Loft D, Garner V and Gordon D.  
Time/dose responses of coeliac mucosae to graded oral challenges with Frazer's fraction III of gliadin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992. 4: 667-673.
26. Kontakou M, Przemioslo R, Sturgess R, Limb G, Ellis H, Day P and Ciclitira P.  
Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide Challenge. *Gut* 1995. 37: 52-57.
27. Ensari A, Marsh M, Morgan S and KJM.  
Time-course of adhesion molecule expression in rectal mucosa of gluten-sensitive subjects after gluten challenge. *Clin Exp Immunol* 1993. 92: 303-307.
28. Molberg0, Mc Adam SN, Sollid LM.  
Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30:232-40
29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al.  
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997 ; 3 (7): 797-801.
30. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D.  
Celiac Disease. *The New England journal of medicine* 2007 ; 357:1731-1743, (17).
31. Lundin K, Scott H, Fausa O, Thorsby E and Sollid L.  
T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8.

- Human Immunol 1994. 41: 285- 291.
32. Lundin K E A, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS et al.  
Gliadin-specific, HLA-DQ (1\*0501, 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J.Exp.Med. 1993. 178: 187-196.
  33. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L et al.  
Small intestinal t cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci USA 1998. 95: 10050-10054.
  34. Molberg O, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid L and Lundin K.  
Gliadin specific, HLA-DQ2-restricted T cells are commonly found in small Intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. Scand J Immunol 1997. 46: 103-109.
  35. Franco A, Appella E, Kagnoff M, Chowers Y, Sakagushi K, Grey H and Sette A. Peripheral T-cell response to A-gliadin in celiac disease: differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-transformed B cells and fibroblasts.  
Clin Immunol Immunopathol 1994. 71: 75-81.
  36. Gjertsen H, Sollid L, Thorsby E and Lundin K Scand.  
T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigen when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules. J Immunol 1994. 39: 567-574.
  37. Sollid L M, MarkussenG, Ek J, Gjerde H, Vardtal F ,Thorsby E.  
Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer. J. Exp. Med. 1989. 169: 345-350.
  38. Lundin K, Gjertsen H, Scott H, Sollid L and Thorsby E.  
Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. Hum Immunol 1994. 41: 24-7.
  39. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B et al.  
Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of celiac disease. Ann Hum Genet 1997. 61: 307-17.

40. Walker-Smith J.  
Gut 1973. 14: 374-75.
41. Zhong F, McCombs C, Olson J, Elston R, Stevens F, McCarthy C and Michalsky J.  
An autosomal screen for the genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. Nat Genet 1996. 14: 329-33.
42. Houlston R, Tomlinson I, Ford D, Seal S, Marossy A., Ferguson A et al.  
Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. Human Mol Gen 1997. 6: 1335-9.
43. Greco L, Corazza G, Babron M, Clot F, Fulchignoni-Lataud M et al. Genome search in celiac disease. Am J Hum Genet 1998. 62: 669-75.
44. Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A., Duggan J.M  
Strongly associated with celiac disease. Gut 1997 ; 40: 492-496.
45. Cerf-Bensussan N, Jabri B, Cellier C, Patey N, Brousse N, Schmitz J. Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie coeliaque. Disponible sur : ([http : //www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm](http://www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm)).
46. J.Cosnes, I.Nion-Larmurier :  
Complications of celiac disease 2011 ; 2945.
47. J.J. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, B. Digeon, J.L. Giniés, M. Larchet, C. Le Gall, B. Le Luyer, C. Lenaerts, C. Maurage, J.P. Merlin, A. Morali, J.F. Mougenot, O. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz : Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGPN) : Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France. Presse Med 2001 ; 30:107-11 © 2001 Masson, Paris.
48. Roux K.  
Formes cliniques de la maladie coeliaque en Pédiatrie. Thèse de mèd. Faculté de Médecine de DIJON. 2002.
49. IVARSSON A.HERNELLI O. STENLUND H.PERSSON LA.  
Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002 ; 75: (5) 914-921.
50. AKOBENG AK. RAMHAN AV. BUCHAN I. HELLER RF.

Effect of breast feeding on risk of celiac disease : a systematic review, and Meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child 2006 ; 91 (1) 39-43.

51. SOLLID LM.

Breast milk against celiac disease. Gut 2002 ; 51(6):767-768.

52. NORRIS JM. BARRIGA K. HOFFENBURG E

Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 2005 ; 293 (19) 2343-2351.

53. AGOSTONI C. DESCIT. FEXTRELL M. et al.

Complementary feeding: a commentary by ESPAGAN committee on nutrition. Journal of Pediatric Gastro and Nut 2008 ; 46: 99-110.

54. Riewers M.

Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology 2005 ; 128(4 Suppl 1) :S47-5.

55. Luca Silano M, Agostoni C, Guandalini S.

Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. World J Gastroenterol 2010 ; 16:1939-42.

56. Makharia GK, Chalamalasetty SB, Khadgawat R et al.

Celiac disease: variations of presentations in adults. Indian J Gastroenterol 2007 ; 26: 162-166.

57. Miguel Saps, Papa Adams, Silvana Bonilla, and Diana Nichols-Vinueza, Abdominal Pain and Functional Gastrointestinal Disorders in Children with Celiac Disease J Pediatr 2012 ; 162(3) :505-9.

58. Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C :

Le nouveau visage de la maladie coeliaque. Arch Pediatr 2008 ; 15:501-3.

59. Lamireau.T, Clouzeau.H:

Comment confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque ? Arch Pediatr 2008 ;

15:504-5.

60. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease :  
Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990 ; 65:909-11.
61. Sollid.LM, Lindan KE :  
Diagnosis and treatment of celiac disease. Mucosal Immunol 2009 ; 2:3-7.
62. Ludvigsson JF, Green PH.  
Clinical management of coeliac disease. J Intern Med 2011 ; 269 : 560e71.
63. Sollid LM, Lundin KE.
64. Ferguson A, Arranz E, O'mahony S.  
Clinical and pathological spectrum of celiac disease-active, silent, latent, potential. Gut, 1993 ; 34:150-151.
65. Zone JJ.  
Skin manifestations of celiac disease. Gastroenterology 2005 ; 128(4 suppl 1): S87e91.
66. SIHAMEL YAOUTI.HIDA MOUSTAPHA  
La maladie coeliaque chez l'enfant : A propos de 266 cas. Thèse de médecine. CHU de Fès.
67. J.J. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, B. Digeon, J.L. Giniés, M. Larchet, C. Le Gall, B. Le Luyer, C. Lenaerts, C. Maurage, J.P. Merlin, A. Morali, J.F. Mougnot, O. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz :  
Incidence de la maladie coeliaque Symptomatique de l'enfant en France. Presse Med 2001 ; 30:107-11 © 2001, Masson, Paris.
68. Mohsin Rashid, FRCP(C); Ann Cranney, FRCP(C); Marion Zarkadas, MSC; Ian D. Graham, PhD; Connie Switzer, FRCP(C); Shelley Case, BSc; Mavis Molloy, BSc; Ralph E. Warren, FRCP(C); Vernon Burrows, PhD; and J. Decker Butzner, FRCP(C). Celiac Disease :  
Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. Pediatrics 2005 ; 116; e754-e759.
69. Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellami-Boudawara.  
Aspects histologiques de la maladie coeliaque dans le sud tunisien : étude de



- 114 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale* -2009 ; Vol 87 (n°04) : 262 – 266.
70. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.  
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54:136–60.
71. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24:47–54.
72. Bienvenu F.  
Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Rev Fr Lab* 2008 ; 404:31-6.
73. B.Adamou, M.Sbihi, F.Bienvenu, L.Chabaa :  
Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant.Mise au point (2009)24,217-222.
74. BIENVENUE F.  
La sérologie pourra-t-elle suffire à poser le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant ? *Arch Pédiatr* 2006 ; 13 (6) 572-578.
75. BARKER CC, MILTON C, JEVON G, MOCK T.  
Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations ? *Pediatrics* 2005 ; 115: 1341-1346.
76. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG (1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000 ; 47 : 366e9.
77. Prince HE, Norman GL and Binder WL.  
Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000 ; 7: 192-196.
78. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine : a molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992 ; 102:330-54.

79. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, et al. What is the role of Serologic testing in celiac disease ? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 314e20.
80. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Muller C, Sarioglu N et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent Celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000 ; 17: 441-4.
81. Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol* 2003 ; 15:479-483.
82. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease : a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17:85-91.
83. Alaedini A., Green P.H. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 41 (2008) 19-26.
84. Nion-Larmurier, J. Cosnes. Celiac disease. Service de gastroentérologie et nutrition, hôpital St-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 184.
85. Bhagat G., Green P.H., Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of celiac disease, *Dig. Liver Dis.* 39 (2007) 26-29.
86. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43(suppl 4) : S385e95.
87. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1912e33.
88. V.Verkarre, N.Brousse. Le diagnostique histologique de la maladie coeliaque. Service de pathologie. Université Paris Descartes, hospital Necker Enfants-malades.Elivier Masson SAS.

89. PG Hill, GK Holmes.  
La maladie coeliaque: une biopsie n'est pas toujours nécessaire pour le diagnostic. *Aliment Pharmacol II.* 2002 ; 27:572-577.
90. Lamireau.T T, Clouzeau.H H.  
Comment confirmer le diagnostic de maladie coeliaque ? *Arch Pediatr* 2008 ; 15:504—5.
91. Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellami-Boudawara.
92. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V.  
Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100:177-85.
93. Weizman Z, Ben-Zion YZ, Binsztok M, Maor E, Proath A.  
Correlation of clinical characteristics and small bowel histopathology in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 24(5): 555-8.
94. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J.  
Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease. *Lancet* 2000 ; 355:806-7.
95. Harper, J.W., Holleran, S.F., Ramakrishnan, R., Bhagat, G., and Green, P.H.,  
Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Heintol* 2007. 82: 996-1000.
96. Halfdanarson, T.R., Lit ZOW, M.R., and MURRAY, J.A  
Hematologic manifestations of coeliac disease. *Blood* 2007 ; 109: 412-21.
97. Cellier C.  
Maladie coeliaque de l'adulte : Questions au Professeur Christophe Cellier. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25: 502-504.
98. Patey-Mariaud de Serre.N, Verkarre.V and Cellier.C et al.  
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 24 (2000), pp. 436–446.
99. Meijer JWR, Wahab PJ, Mulder CJJ.  
Small intestinal biopsies in celiac disease : duodenal or jejunal? *Virchows*

Arch 2003 ; 442:124.

100. Roux K.

Formes cliniques de la maladie coeliaque en Pédiatrie. Thèse de mèd. Faculté de Médecine de DIJON. 2002.

101. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al.

Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. World J Gastroenterol 2009 ; 15:4775–80.

102. Fernando Fernández-Bañares, Montserrat Alsina, Inés Modolell, Xavier Andújar, Marta Piqueras, Roger García-Puig, Benjamín Martín, Mercé Rosinach, Antonio Salas, Josep Maria Viver. Maria Esteve: Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease 2012 ; 6, 861–866 Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2012 ; 35:540–51.

103. Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C :

Le nouveau visage de la maladie coeliaque. Arch Pediatr 2008 ; 15:501–3.

104. Gillett PM, Gillet HR, Israel DM et al. High :

Prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. Can J Gastroenterol. 2001 ; 15: 297-301.

105. Delbrel X, Le-Bougeant P, Étienne G et al.

Maladie coeliaque et maladies auto-immunes ou maladies systémiques : À propos de six Observations et revue de la littérature. Ann Med Interne 2003 ; 154(4): 197-204.

106. Mathieu S, Stassen A, Paquot N et al.

Le diabète de type 1 et la maladie coeliaque. Rev Med Liege 2006 ; 61(9): 637-642.

107. Rambaud JC.

Maladies des chaînes alpha. Encycl. Med Chir. Gastro-entérologie 1998 ; 9-088-A-12.

108. Bardella MT, Marino R, Meroni PL.

Celiac disease during interferon treatment. Ann Intern Med 1999 ; 131: 157-158.

109. Zitouni M, Daoud W, Kallel M et al.

Association entre lupus érythémateux systémique et maladie  
coeliaque : cinq cas. Rev Rhum 2004 ; 71: 630-632.

110. Musset L. Les anticorps anti-nucléaires : méthodes de détection et interprétation.  
Cahier de formation, Autoimmunité et auto-anticorps, Bioformat 1999 ; 13:39-72.