



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Oncologie

Intitulé :

Etude clinique et sérologique de la maladie cœliaque (MC)

Présenté et soutenu par : KHETABI Rayane

Le : 16/06/2016

BOUKHOBZA Aicha

Jury d'évaluation :

Président du jury : TBIBEL Soraya

(Professeur - UFM Constantine).

Encadreur : HADDAD Souad

(Maitre assistante - UFM Constantine).

Co-Encadreur : HOUEM Foued

(Médecin assistant - HMRU Constantine).

Examineur : MECHATI Chahinaz

(Maitre assistante - UFM Constantine).

Année universitaire
2015 - 2016

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU pour le peu de savoir que nous avons acquis.

A travers ce modeste travail, nous adressons nos très sincères remerciements à Mme HADDAD.S pour son encadrement pendant tout ce semestre ; les conseils qu'elle nous a prodigués et ces nombreux encouragements furent très précieux pour l'accomplissement de ces travaux. elle n'a jamais compté le temps qu'elle nous a accordé.

On remercie aussi les membres de jury : Mme TEBIBEL Soraya et Mlle MECHATI Chahinaz et nous leurs témoignons notre profonde considération.

A travers ce travail aussi on aime bien remercier l'équipe de l'unité Immunologie au sein de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine précisément Mr HOUEM Foued pour son aide et ses conseils qui nous ont vraiment aidé à réaliser ce mémoire.

Merci...

Dédicace

. « Je dédie ce travail à Dieu le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, ma soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce travail ».

A ma mère : Leila

Maman chérie, ce travail est le tien. Mère dévouée, courageuse généreuse, brave femme, source de vie, pionnière de mon éducation, toujours prête à sécher nos larmes. En écrivant ces quelques lignes pour signifier mon amour pour toi maman, les larmes remplissent mes yeux.

Qu'Allah le tout puissant le très miséricordieux et bénisse Maman chérie.

A mon Père : Zeineddine

Etre père n'est sûrement pas toujours facile. Mais toi, tu as toujours donné le meilleur de toi-même pour la réussite et le bonheur de tes enfants ; tu nous as appris le sens de l'honneur de la dignité, de la morale, de la justice de la patience et de la tolérance. Pour ce que tu as fait et pour tout ce que tu feras encore pour moi.

Qu'Allah le tout puissant le bénisse. Papa.

A mes soeurs chéries : Roufeida et Rania khouloud

a toute ma famille mes tantes mes oncles mes cousins et mes cousines et principalement a ma grand-mère Fella et mon adorable cousin Mohamed anes

Vous avez été pour moi mes confidentes. Vos sacrifices pour la réalisation de ce travail me sont inestimables .Vous êtes formidables .Que le seigneur resserre nos liens.

A mon binôme : Aicha

a tout mes amis sans exception

Je remercie mon encadreur Mme **HADDAD.**, je lui témoigne mes profondes et sincères considérations.

Rayane.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.

Tout d'abord, à maman chérie; la source d'amour et de vie ; pour toutes ses sacrifices et son éducation, pour son soutien pendant toute ma vie. Qui a été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu la garde.

A l'âme de mon papa, on t'oubliera jamais tu resteras toujours dans nos cœur.

A mes chers frères : Mohemed ; Zakaria ; Ali ; Abdelhamid et mes chères sœurs :Ibtissem ; Sofïa ; Meriem pour leur soutien.

A ma grand-mère que dieu la garde pour nous. Et à toute ma famille: Oncles, tantes et cousins.

A mes amies :Nassima ;Imene ; Ghozlene et à toute la promo M2 Immuno-Oncologie.

A mon binôme : Rayane.

A mon encadreur Mme HADDAD pour sa compréhension et son aide à réaliser ce mémoire.

A toutes les personnes cœliaques.

AICHA.

Résumé :

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten.

L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 206 dossiers de l'année 2014 au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). La population échantillonnée est constituée de 59 patients dont le diagnostic de la maladie est confirmé par un examen sérologique.

Nos résultats montrent que les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 66,1 % contre 33,9%. Le sexe ratio est de 1,94 %.

La répartition de l'échantillon selon l'âge montre que 50,85% sont des enfants âgés de 8 mois à 16 ans et 49,15 % sont des adultes âgés de 16 à 82 ans. Selon cette répartition, la maladie est plus fréquente chez les malades âgés de 8 mois à 10 ans et 20 à 30 ans.

Les résultats obtenues montrent que 34,37% des adultes souffrent de diarrhée et 12,5 % d'eux souffrent des douleurs abdominales. Chez les enfants, la diarrhée est trouvée chez 16,66%, les douleurs abdominales sont trouvées chez 11,11%. 58,36% des enfants ont un retard staturo-pondéral.

Parmi les 59 malades, 28 malades ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti gliadine (AGA) avec un pourcentage de 47,45% alors que 27 patients ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (AGA et tGT) avec un pourcentage de 38,99 % et seulement 8 malades ont une sérologie positive des anticorps anti transglutaminase (tGT) avec un pourcentage de 13,55%.

Nous avons trouvé que seulement 11 malades ont bénéficié d'une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten. L'atrophie villositaire majoritaire observée est une atrophie: légère chez 50% des patients alors que 27,77% présentent une atrophie partielle (subtotale), 11,11 % d'entre eux ont une atrophie modérée. L'atrophie totale est observée chez 5,5% des malades. Seulement 5,5% de ces malades sont guéris et présentent une villosité normale.

Les mots clés : maladie cœliaque – tGT- AGA -régime sans gluten - atrophie villositaire

Abstract

Celiac disease is an autoimmune enteropathy gluten ingestion.

The objective of this work is to understand the different settings identifying this disease

We performed a retrospective statistical study on 206 cases of 2014 in immunology service of the University Regional Military Hospital of Constantine. The sampled population consists of 59 patients whose diagnosis of the disease is confirmed by serology.

Our results show that women are more affected than men with percentage of 66.1% against 33.9%. The sex ratio is 1.94%.

The distribution of the sample by age shows that 50.85% are children aged from 8 months to 16 years and 49.15% are adults aged from 16 to 82 years. According to this distribution, the disease is more common in patients aged 8 months to 10 years and 20 to 30 years

The results obtained show that 34.37% of adults with diarrhea and 12.5% of them suffer from abdominal pain. In children, diarrhea is found in 16.66%, abdominal pain were found in 11.11%. 58.36% of children have a staturo-ponderal delay.

Among the 59 patients, 28 patients had positive serology for anti gliadin antibodies (AGA) with a percentage of 47.45%. while 27 patients showed a positive result for both antibodies (GA and TGT) with a percentage of 38.99%. And only 8 patients were seropositive for anti transglutaminase antibodies (TGT) with a percentage of 13.55%.

We found that only 11 patients underwent a duodenal biopsy and a pathological examination after a gluten-free diet. The majority villous atrophy observed is : slight atrophy in 50% of patients, while 27.77% have partial atrophy (subtotal), 11.11% of them have a moderate atrophy. The total atrophy was observed in 5.5% of patients; only 5.5% of these patients are cured and have a normal villus.

Keywords: celiac disease-TGT-AGA- gluten-free diet- villous atrophy.

المخلص:

مرض السيلياك هو مرض معوي ذاتي المناعة يسببه تناول الغلوتين حيث ان الهدف من هذا العمل هو فهم الخصائص المختلفة لهذا المرض.

أجرينا دراسة إحصائية رجعية على 206 ملف لعام 2014 في مصلحة المناعة في المستشفى العسكري الجهوي الجامعي بقسنطينة.

تتكون العينة من 59 مريض حيث يتم تأكيد تشخيص هذا المرض عن طريق تحليل المصل .

نتائجنا تظهر أن النساء أكثر إصابة من الرجال بنسبة 66.1 % مقابل 33.9 %.

توزيع العينة حسب العمر تبين أن 50.85% من العينة هم أطفال تتراوح أعمارهم بين 8 أشهر إلى 16 عاما، و 49.15% بالغين تتراوح أعمارهم بين 16-82 عاما، وفقا لهذا التوزيع، هذا المرض هو أكثر شيوعا عند المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 8 أشهر إلى 10 سنوات وبين 20 و 30 عاما.

وتظهر النتائج أن 34.37% من البالغين يعانون من الإسهال و 12.5% منهم يعانون من آلام في البطن، و وجد ان الإسهال . عند الأطفال كان بنسبة 16.66%، و آلام في البطن بنسبة 11.11% و 58.36% منهم يعانون من تاخر في النمو.

من بين 59 مريضا، 28 منهم كان المصل يحتوي على أجسام مضادة للجليادين بنسبة 47.45%. في حين أظهر 27

مريضا نتيجة إيجابية لكل من الأجسام مضادة للجليادين و الترانسغلوتاميناز بنسبة 38.99%، في حين 8 مرضى اظهروا نتائج ايجابية للترانسغلوتاميناز بنسبة 13.55% .

وجدنا ان 11 مريض فقط اجروا تشريح على مستوى الاثني عشر و كانوا تحت حماية غذائية خالية من الغلوتين 50% منهم لديهم تقلص زغابات طفيف 27% لديهم تقلص جزئي و 11% تقلص نسبي و 5.5% لكل من التقلص الكلي و الذين شفيوا حيث اظهروا زغابات عادية.

الكلمات المفتاحية: مرض السيلياك- الغليادين - الترانسغلوتاميناز -حمية دون غلوتين- تقلص معوي.



Liste
des
Abréviations



Liste
des
Illustrations

Liste des tableaux

- <u>Tableau. I</u> : Prévalence de la maladie cœliaque dans des pays différents.....	5
- <u>Tableau. II</u> : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien.....	6
- <u>Tableau. III</u> : Les symptômes de la maladie cœliaque.....	10
- <u>Tableau. IV</u> : Formes de la maladie cœliaque.....	13
- <u>Tableau. V</u> : Maladies associées à la MC.....	14
- <u>Tableau. VI</u> : Les différentes maladies ou les patients expriment une atrophie villositaire.....	27

Liste des figures

- Figure.1 : Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque.....	7
- Figure. 2 : HLA-DQ de la classe II.....	8
- Figure. 3 : Le modèle d'iceberg.....	12
- Figure.4 : Céréales non consommables par les cœliaques.....	15
- Figure. 5 : Schéma explicatif du mécanisme de la MC.....	17
- Figure.6 : Mécanisme physiopathologique de la MC.....	18
- Figure.7 : Les différents segments de l'intestin grêle.....	21
- Figure. 8 : Les différentes couches de l'intestin grêle.....	21
- Figure.9 : La muqueuse digestive de l'intestin grêle.....	22
- Figure.10 : Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale.....	23
- Figure. 11 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale.....	23
- Figure.12 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque.....	25
- Figure.13 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque.....	29

- AGA** : Anticorps Anti-Gliadine
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

- ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

- **EMA** : Endomysium

- **HLA DQ2** : Human Leucocyte Antigen DQ2

- **IFI** : Immuno-Fluorescence-Indirecte

- **IFN α** : Interféron α

- **IgA** : Immunoglobuline A.

- **IgG** : Immunoglobuline G.

- **IL 4**: Interleukine 4

- **IL15**: Interleukine 15

- MC** : Maladie Coeliaque.

- **TG2** : Transglutaminase 2

- **TNF** : Tumor Necrosis Factor.

- tTG** : Transglutaminase tissulaire

Sommaire

<i>Introduction</i>	1
<i>1. Partie bibliographique :</i>	
1.1. Définition	4
1.2. Epidémiologie	4
1.3. Historique	6
1.4. Les facteurs de risque	7
1.5. Symptômes de la maladie cœliaque	10
1.6. Formes de la maladie cœliaque	11
1.7. Maladies associées	14
1.8. Physiopathologie de la maladie cœliaque	15
1.9. Diagnostic de la maladie cœliaque	19
1.9.1. Diagnostic sérologique	19
1.9.2. Diagnostic histologique	20
1.10. Les complications de la maladie cœliaque	30
1.11. Traitement de la maladie cœliaque	30
1.12. Futures approches	30

2. Partie pratique

2.1. Etude statistique	31
2.2. Etude sérologique	32
*Materiel	32
*Méthode	35
<i>Résultats et discussion</i>	42
<i>Conclusion</i>	55

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire auto-immune, provoquée par l'une des fractions protéiques du gluten (antigène alimentaire), la gliadine. (Farrell,R J et *al.*, 2002)

La maladie cœliaque survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est associée chez presque tous les patients atteints à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité qui sont certains variants des gènes HLA de classe II codant la molécule HLA-DQ2, et ceux codant la molécule HLA-DQ8. (Cellier,C et *al.*, 2010)

Sa pathogénie résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux qui, par l'intervention des molécules HLA, induisent une réponse immune au niveau de la muqueuse intestinale : on observe sur la biopsie duodénojéjunale une atrophie villositaire entraînant une malabsorption. La présence dans le sérum des patients, d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase permet le dépistage, en particulier des formes asymptomatiques, et le suivi du régime sans gluten qui en prévient les complications. (Bertrand,M. 2006)

Sa prévalence a longtemps été sous-estimée avoisinant aujourd'hui 1 % dans les populations européenne et nord-américaine. L'hétérogénéité de présentation clinique de la MC allant de formes dites classiques jusqu'à des formes frustes et atypiques, ainsi que l'existence de formes totalement asymptomatiques expliquent qu'à ce jour de nombreux cas restent non diagnostiqués. (Green PH et *al.*, 2007).

La fréquence de la MC varie selon l'origine ethnique. Des incidences proches de celles de l'Europe ou des États-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire. . (Green PH et *al.*, 2007).

La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit pendant l'enfance ou à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Pendant l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten. Ainsi, à l'âge de trois ans, la

INTRODUCTION

maladie est développée chez environ 80 % des enfants prédisposés et ayant reçu du gluten dès l'âge de six mois mais seulement chez 20 % des enfants prédisposés et ayant reçu le gluten à un an. . (Green PH et *al.*, 2007).

La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation. Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Grodzinsky,E et *al.*, 1994)

Le traitement demeure exclusivement diététique : Le régime sans gluten doit être prescrit à vie, quelle que soit l'expression clinique de la maladie. Il consiste en l'exclusion totale de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge, seigle). La surveillance de l'efficacité du régime sans gluten est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps antitransglutaminase diminuent puis disparaissent après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi. Le délai peut être légèrement plus long si les taux d'anticorps initiaux étaient très élevés, leur persistance évoque une mauvaise observance du régime sans gluten. (Walker-Smith,J et *al.*, 1990).

Dans cette étude nous nous proposons de comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie dans notre région, d'étudier les critères diagnostiques de cette maladie qui reposent sur l'association d'arguments cliniques, biologiques et histologiques dont la sérologie immunologique a une place capitale dans la démarche diagnostique et dans certains cas permet d'éviter la biopsie intestinale.

Nous avons effectué une étude statistique rétrospective sur une période de 1 mois (du 01 Février au 01 Mars 2016), menée au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). Cette étude a concerné 206 dossiers de malades ayant consulté en 2014. La population échantillonnée est constituée de 59 patients atteints de la maladie cœliaque.

Notre mémoire s'articule sur trois chapitres :

INTRODUCTION

Le premier chapitre s'appuie sur une partie bibliographique concernant les notions générales de la maladie cœliaque.

Le deuxième chapitre fera la lumière sur la méthodologie utilisée dans notre recherche.

Le dernier chapitre servira à exposer les résultats de notre recherche et à la discussion de ces résultats suivie par une conclusion générale.

-

1.1. DEFINITION

La Maladie Cœliaque (MC) (en anglais: coeliac disease), récemment appelée la sprue (Farrell et *al.*, 2002) est une entéropathie auto-immune inflammatoire, survient chez des individus génétiquement prédisposés (Cellier et *al.*, 2010) et causée par l'ingestion du gluten qui va entraîner une atrophie villositaire sévère prédominante au niveau de l'intestin grêle proximal (Cerf-Bensussan et *al.*, 2001). C'est la cause la plus fréquente de malabsorption ; Cette inflammation représente une sorte de trouble immunitaire qui peut affecter d'autres organes que l'intestin, par exemple, la peau ou le foie. La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges de la vie. (Rampertab et *al.*, 2006)

1.2. EPIDEMIOLOGIE

La fréquence de la MC a longtemps été sous-estimée, en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques (peu de symptômes) ou atypiques qui sont actuellement majoritaires. (Green et *al.*, 2007).

La prévalence, proportion de sujets atteints de la maladie cœliaque à un moment donné, varie considérablement à travers les différentes régions du monde (Tableau. I). La maladie cœliaque est relativement fréquente dans les pays occidentaux, elle est pratiquement inexistante en Asie et en Afrique noire. (Dube Rostom et *al.*, 2005)

Chez l'adulte, la prévalence de la MC se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses, ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. (Green et *al.*, 2007).

Les études séroépidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiqué il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués. (Rewers, 2005)

Tableau. I: Prévalence de la maladie cœliaque dans des pays différents. (Cataldo et *al.*, 2004)

Pays	année	Prévalence %
Allemagne	2002	2
Angleterre	2003	10
Croatie	1999	2
Danemark	2001	2
Espagne	2000	2.57
Estonie	1994	11.36
Finlande	2003	10.10
Hongrie	1999	11.76
Irlande	1996	8.2
Italie	1996	5.43
Norvège	1999	4
Pays-Bas	1999	5.05
Portugal	2002	7.46
Suède	1999	5.26
Suisse	2002	7.57
USA	2003	7.5
Australie	2001	4
Argentine	2001	6
Iran	2003	6.02

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

Tableau. II : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien. (Boudraa et *al.*, 2008)

Willaya	Prévalence%
Guelma	1.04
Khenchla	0.88
Mila	1.07

L'incidence de la maladie cœliaque, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. (Dube Rostom et *al.*, 2005).

Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas. Des différences dans la prévalence de gènes de prédisposition et dans les modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie.(Lohi et *al.*, 2012).

1.3. HISTORIQUE

*En **1856**, Francis Adams, a traduit un dialecte grec, sur les caractéristiques cliniques de la maladie cœliaque avec des recommandations pour le traitement faites par un médecin grec, Arataeus de Cappadocia, dans le deuxième siècle de notre ère. Arataeus utilisait le mot « cœliaque », venant du grec, « koliakos » signifiant « abdominale » pour détailler la maladie cœliaque incluant les symptômes de diarrhée et de malabsorption.(Gasbarrini et *al.*, 2010)

*En **1888**, Samuel Gee, un médecin travaillant à l'hôpital pour enfants de Great Ormond Street à Londres, a fourni la première description moderne clinique de la maladie cœliaque chez les enfants, notant que le trouble peut survenir à tout âge, et a suggéré que l'alimentation pourrait finalement mener à la guérison. (Gee, 1888)

*En 1924, Haas aux Etats-Unis a publié des résultats montrant une amélioration des troubles avec un régime à base de bananes, un traitement populaire depuis des décennies. (Hass, 1924).

*En 1954, Paulley au Royaume-Uni a détaillé les changements pathologiques liés à la maladie cœliaque dans l'intestin grêle à partir de spécimens chirurgicaux de patients atteints de stéatorrhée (selles graisseuses). (Freeman, 2013)

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

1.4. LES FACTEURS DE RISQUE

La MC est une maladie chronique multifactorielle (Figure.1) impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. (Bertrand, 2006).

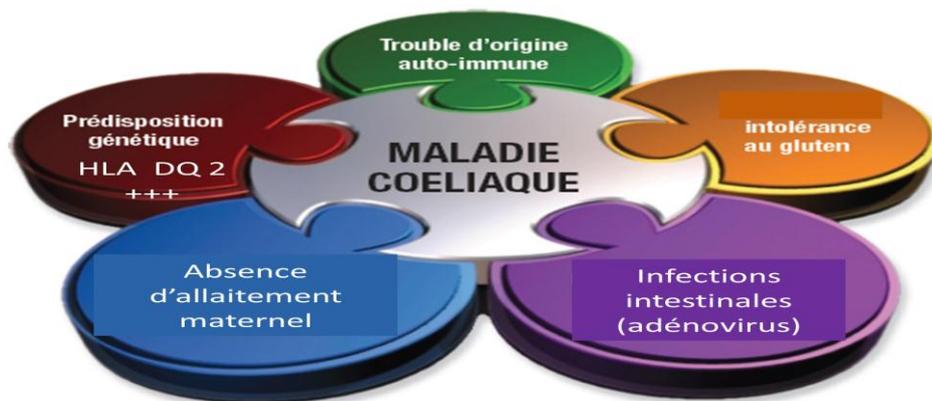


Figure.1 : Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque. (Bertrand, 2006).

1.4.1. Les facteurs génétiques

L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la MC chez les individus apparentés au premier degré (environ 10 %) et le taux de concordance très élevé entre jumeaux monozygotes 75% comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLA 2. (Bertrand, 2006).

La MC est en effet fortement associée avec les gènes situés sur le chromosome 6 en position 21.3 codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), HLADQ2 et HLA-DQ8 (Figure. 2) (Bertrand, 2006).

Environ 90-95 % des malades sont porteurs des gènes DQA1*05 et DQB1*02 codant respectivement pour les chaînes α et β de la molécule HLA-DQ2. (Bertrand, 2006).

La molécule HLA-DQ2 peut être produite soit en « cis » (par des gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA-DR3DQ2, soit en « trans » (gènes sur des chromosomes différents) dans les cas des haplotypes HLA DR3-DQ2/DR7-DQ2 et DR5-DQ7/DR7-DQ2. (Bertrand, 2006).

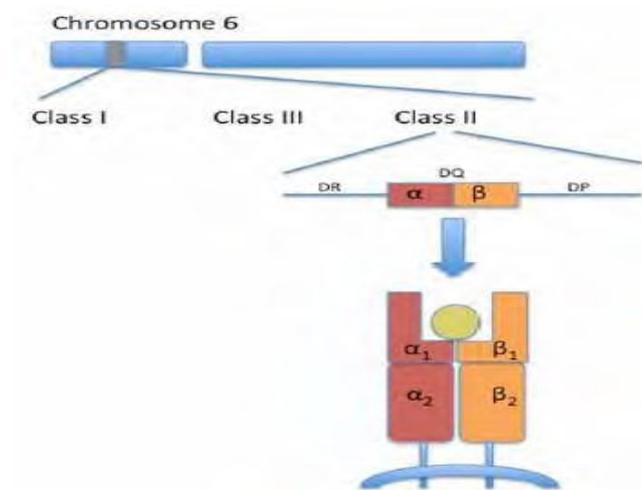


Figure. 2: HLA-DQ de la classe II (Bertrand, 2006).

1.4.2. Les facteurs non génétiques

1.4.2.1. Facteurs environnementaux

Si le Gluten est indispensable pour le développement de la MC, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir ce développement. Ainsi, une « épidémie » de maladie cœliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de 2 ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997. (Mouterde *et al.*, 2008)

Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel. Le risque de la MC est plus grand quand le gluten est introduit en grande quantité dans l'alimentation de la première année de vie. (Mouterde et *al.*, 2008)

À l'inverse l'allaitement maternel a un effet protecteur consistant; en particulier, le risque de MC est réduit si les enfants sont toujours allaités au sein quand le gluten est introduit. Il n'est pas clair si l'allaitement maternel prévient réellement la MC ou diffère, seulement, son installation. (Mouterde et *al.*, 2008)

Chez les enfants prône à la MC (génétiquement prédisposés) l'exposition initiale au blé, seigle et orge dans les 3 premiers mois de la vie ou avant le 7ème mois augmente significativement le risque de développer les auto-anticorps associés à la MC comparée à l'exposition entre le 4ème et le 6ème mois. (Mouterde et *al.*, 2008)

***Les facteurs immunologiques**

Une ancienne hypothèse parlait du rôle déclenchant, dans la MC, d'infections intestinales. Le rôle d'une similitude entre peptides de la gliadine et d'un adénovirus n'a finalement pas été retenu. (Cellier, 2006)

L'hypothèse infectieuse a récemment été renforcée par l'apparition de MC chez des patients traités par l'IFN α , une cytokine produite lors d'infections virales, et surtout par la mise en évidence de cette cytokine dans l'intestin de patients atteints de MC non traités. L'IFN α possède des effets immunomodulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten. (Cellier, 2006)

Étant donné que les femmes ont 2 fois plus de risque de développer la MC que les hommes, le statut hormonal joue probablement un rôle, mais ce fait reste à prouver. . (Cellier, 2006)

1.5. SYMPTOMES DE LA MALADIE COELIAQUE

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

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

Gastro-intestinaux	Ballonnements Constipation Diarrhées Douleurs abdominales Elévation du risque de cancer intestinal (adénocarcinome), du pharynx et de l'œsophage, et de lymphomes non hodgkiniens Gaz Nausées Vomissements
Malabsorption	Fatigue et faiblesse Anémie Crampes musculaires Douleurs articulaires et/ou osseuses Arthrites Ecchymoses fréquentes Aphtes ulcéreux Anomalies de l'émail dentaire Perte de poids Difficultés de croissance

	Ostéopénie - ostéoporose
Reproduction	Puberté tardive / ménopause précoce Infertilité Fausses couches
Peau et articulations	Irritation Dermatite herpétiforme Arthrite
Neurologie	Problèmes de mémoire et de concentration Maux de tête ou migraines (dus à des calcifications cérébrales réversibles au régime sans gluten) Sautes d'humeur et dépression Attaques Ataxie cérébelleuse (par atrophie des cellules du cervelet) Neuropathie périphérique

1.6. FORMES DE LA MALADIE COELIAQUE

Le modèle de l'iceberg (Figure.3) illustre qu'un stade de maladie latente, ne s'exprimant pas sur le plan clinique, précède celui de maladie active. (West et *al.*, 2007).

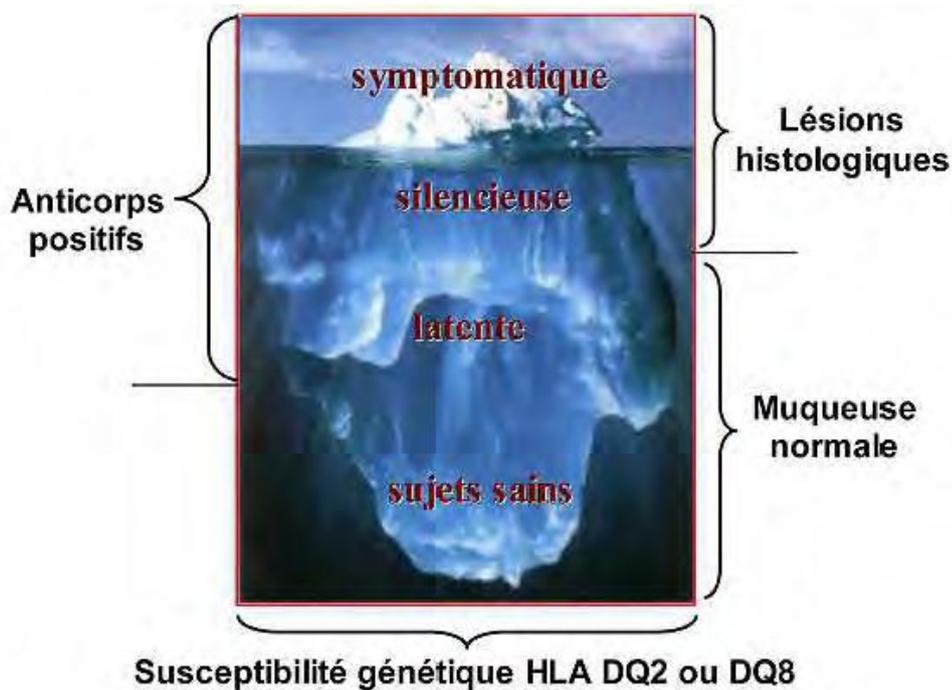


Figure. 3 : Le modèle d'iceberg (West et *al.*, 2007)

Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale et les auto-anticorps spécifiques sont présents. Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage à la forme active de la maladie. Cette forme active de la maladie est caractérisée par la présence de symptômes intestinaux ou extra-digestifs, d'une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes et d'auto-anticorps circulants. (West et *al.*, 2007)

Les formes atypiques, faites de symptômes extra-digestifs ou digestifs mais non spécifiques, sont les plus fréquentes. (Rampertab et *al.*, 2006)

La maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA-DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques. (Hoffenberg et *al.*, 2004)

Un interrogatoire minutieux révèle cependant souvent des signes digestifs frustes ou un déficit de taille chez l'enfant. (Hoffenberg et *al.*, 2004)

Ces formes pauci-symptomatiques peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou une ostéoporose. (Cosnes et *al.*, 2008)

Au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se révéler à tout âge. Parmi la population génétiquement prédisposée (HLA DQ2 ou DQ8), cette évolution est très variable. Certains sujets développent rapidement une maladie bruyante réalisant le tableau classique du petit enfant, d'autres présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte voire au 3e âge, certains adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis la majorité restera au stade de maladie cœliaque latente pendant toute la vie. Il a été montré chez les sujets cœliaques adultes non traités un sur-risque de maladie auto immune, de cancer du tube digestif, notamment des lymphomes, et une augmentation globale de la mortalité. (Gao et *al.*, 2009). Ce sur-risque est discuté en cas de maladie silencieuse (Lohi et *al.*, 2009). Le (Tableau. IV) montre les formes de la maladie cœliaque et leurs caractères.

Tableau. IV: Formes de la maladie cœliaque. (Cellier et *al.*, 2010)

Forme	Caractère
Classique	Atrophie villositaire totale ou subtotale avec une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux
Atypique	Les formes les plus fréquentes faites des symptômes extradigestifs ou digestifs mais non spécifiques
Silencieuse	Présence des auto-anticorps et des lésions histologiques intestinales typiques chez des sujets cœliaques mais asymptomatiques
Latente	Dans cette phase la biopsie ne montre pas une atrophie villositaire

	mais une réponse immunitaire avec des auto-anticorps spécifiques
Réfractaire	Les malades cœliaques ne répondent pas au régime sans gluten et ils peuvent développer un lymphome T

1.7. MALADIES ASSOCIEES

Les maladies associées ou secondaires à une MC non traitée sont parfois mortelles ; elles se divisent en deux types auto-immunes et génétiques comme il est présenté dans le (Tableau. V).

Tableau. V: Maladies associées à la MC. (Fassano, 2005).

Maladies auto-immunes :	<ul style="list-style-type: none"> · Diabète de type I · Dermatite herpétiforme · Thyroïdite auto-immune · Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive · Cholangite sclérosante primaire · Arthrite rhumatoïde · Syndrome de Sjögren · Pancréatite auto-immune
Maladies génétiques associées à la MC :	<ul style="list-style-type: none"> · Syndrome de Down (trisomie 21) · Syndrome de Turner (monosomie X) · Déficit en immunoglobuline A

1.8. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE COELIAQUE

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune due à une intolérance au gluten. L'inflammation causée par l'ingestion du gluten va entraîner une atrophie des villosités recouvrant l'intestin grêle avec comme conséquence une malabsorption (Farrell *et al.*, 2002).

1.8.1. Définition du gluten

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon. Il représente environ 80% des 9 à 10 g de protéines pour 100 g que contiennent les farines. (Real *et al.*, 2012)

Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticales : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten. (Real *et al.*, 2012) . La (Figure. 4) montre les céréales toxiques et non toxiques pour les intolérants au gluten.

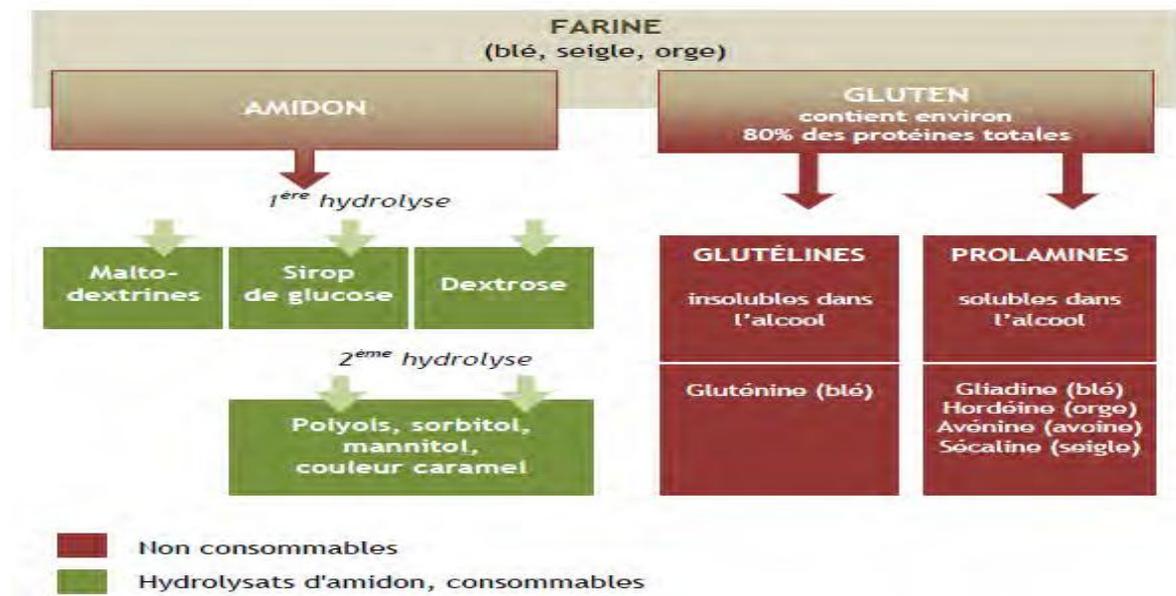


Figure.4 : Céréales non consommables par les cœliaques. (www.afgiag.fr 2014).

Le gluten n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés (Green et *al.*, 2007).

La fraction toxique du gluten alimentaire est la gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines. (Farrell et *al.*, 2002)

Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire 2 (TG2) dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine. (Di Sabatino et *al.*, 2012)

La transglutaminase transforme par désamidation, les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. (Di Sabatino et *al.*, 2012)

Ces peptides désamidés sont reconnus par les lymphocytes T CD4+intestinaux (Figure. 5) qui 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) (Figures. 5 et 6).

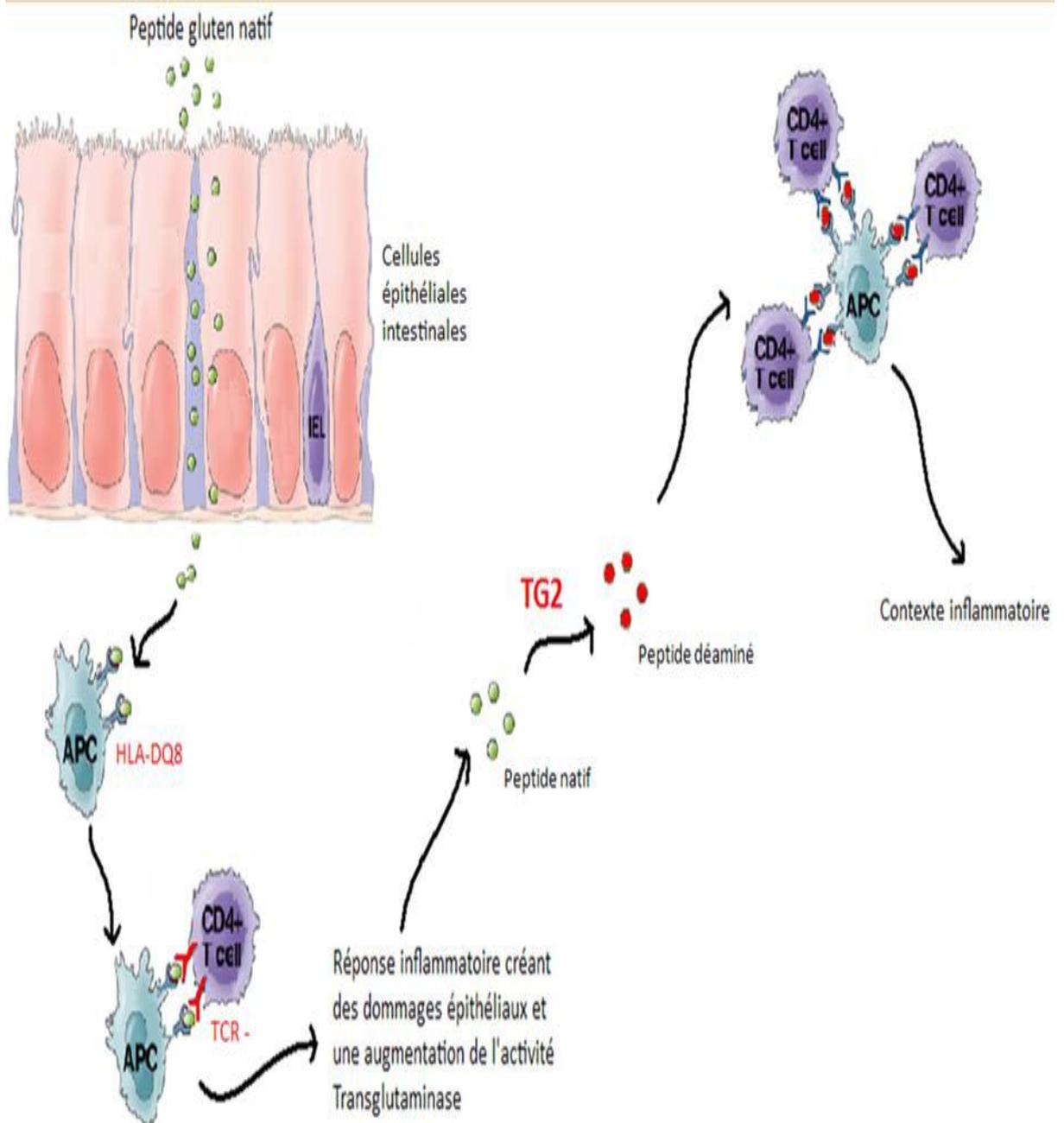


Figure. 5 : Schéma explicatif du mécanisme de la MC. (Hill et *al.*, 2005)

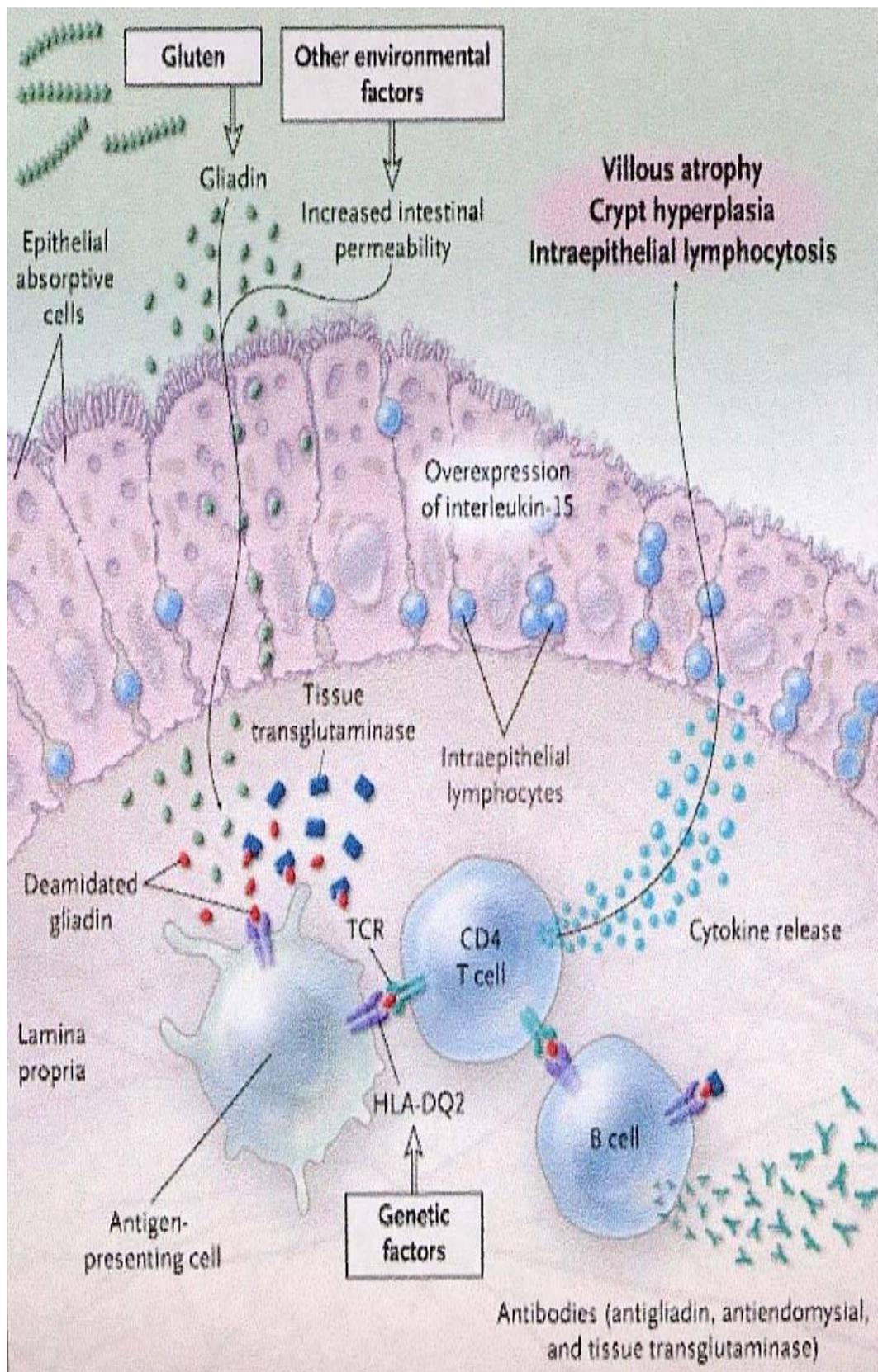


Figure.6 : Mécanisme physiopathologique de la MC (Hill et al., 2005)

1.9. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE

1.9.1. Diagnostic sérologique

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

1.9.1.1. Les anticorps anti-gliadine (AGA)

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

Les IgA anti-gliadine sont plus spécifiques que les IgG anti-gliadine pour lesquelles on rapporte un pourcentage non négligeable de faux positifs, en particulier lors de syndromes gastro-intestinaux (modification de la perméabilité intestinale) ou lors de maladies auto-immunes (diabète de type I). Les IgG anti-gliadine seront le seul marqueur positif en cas de déficit en IgA, déficit pour lequel on note une augmentation de la prévalence de la MC, mais leur spécificité est discutée (Lenhardt et *al.*, 2004)

1.9.1.2. Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA)

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

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

1.9.1.3. Les auto-anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG)

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

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

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

1.9.2 DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten.

C'est le tube digestif et plus particulièrement l'intestin grêle qui nous intéresse, car c'est à ce niveau que l'atteinte de la maladie cœliaque se manifeste. L'intestin grêle mesure de 4 à 7 mètres et il est constitué de 2 segments : le duodénum, segment initial de trajet horizontal puis formant un angle droit descendant, pour faire place au jéjunum-iléon portion mobile repliée en une quinzaine d'anses intestinales dans la cavité abdomino-pelvienne (Figure.7). (Bao et *al.*, 2012)

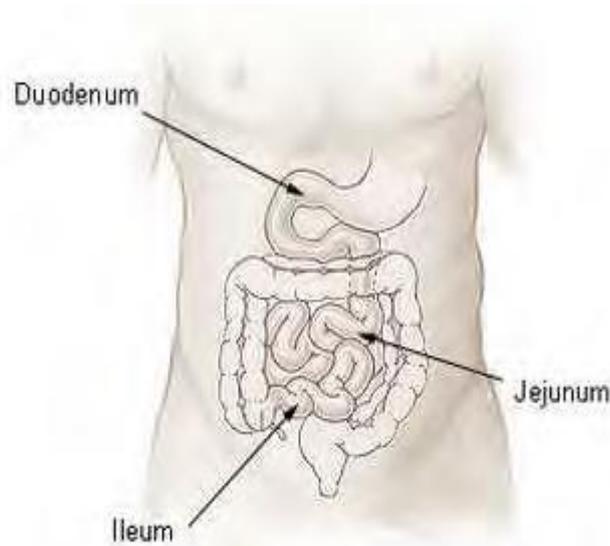


Figure.7 : Les différents segments de l'intestin grêle. (Bao et *al.*, 2012)

Le tube digestif est constitué de **5 tuniques concentriques** qui sont à partir de la lumière intestinale: la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse puis une tunique conjonctive externe appelé aussi séreuse (Bao et *al.*, 2012) .(Figure. 8)

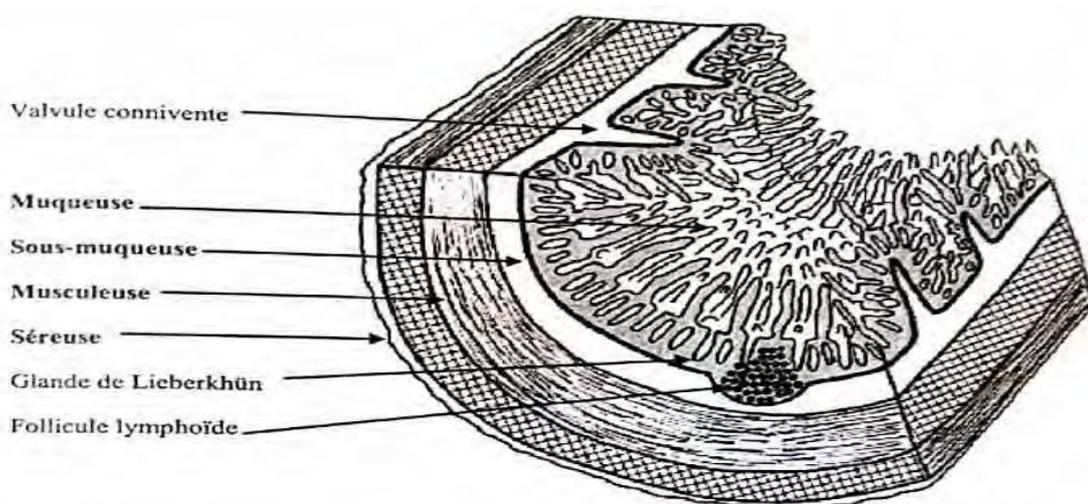


Figure. 8 : Les différentes couches de l'intestin grêle. (Bao et *al.*, 2012)

La muqueuse digestive forme la tunique la plus interne de la paroi digestive. Elle comporte un **épithélium de revêtement** et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de **chorion**. (Bao et *al.*, 2012)

Le chorion, appelé aussi *lamina propria* contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes (Figure. 9). Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption. (Bao et *al.*, 2012)

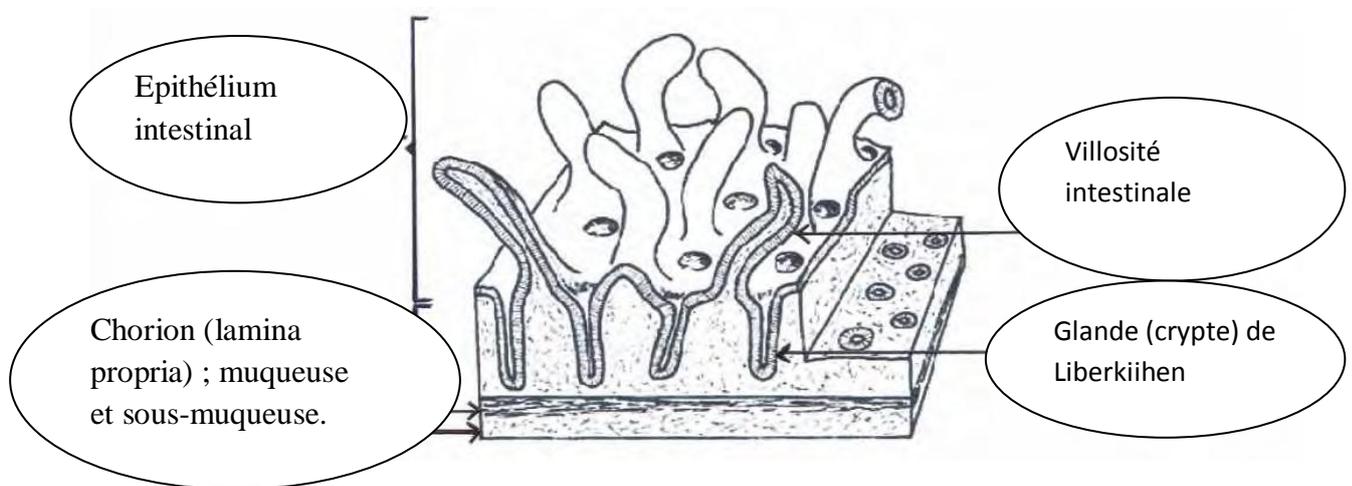


Figure.9 : La muqueuse digestive de l'intestin grêle. (Bao,F et *al.*, 2012)

Pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du duodénum. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou subtotale (grades 2 ou 3 de Marsh) (Figures.10 et 11), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (supérieure à 40 %) (Bao et *al.*, 2012).

Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques. (Scoazec et *al.*, 2005). Il faut donc insister sur le fait que le diagnostic des patients suspects de maladie cœliaque doit être officialisé avant toute modification de l'alimentation. (Scoazec et *al.*, 2005).

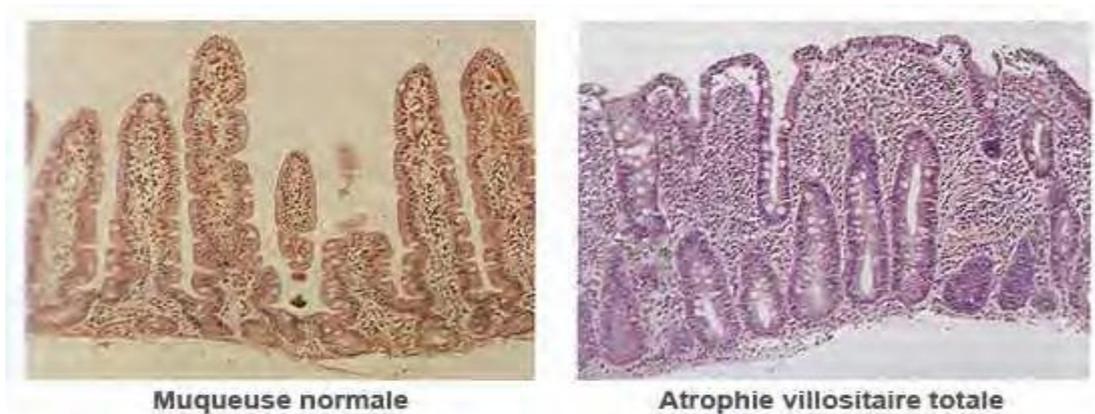


Figure.10 : Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale.
(Scoazec et *al.*, 2005)

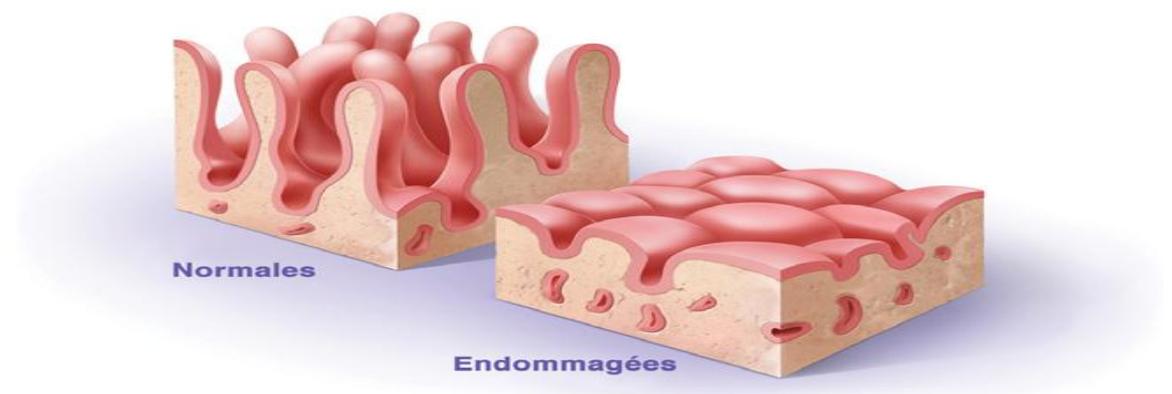


Figure. 11 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale. (Srivastava et *al.*, 2010)

La maladie est caractérisée par un temps de migration des cellules épithéliales vers la surface 3 fois plus rapide, une perte cellulaire plus grande et une vitesse de production des cellules dans les cryptes 4 fois supérieure à la normale : la durée du cycle cellulaire est raccourcie de moitié. Cette maladie se définit donc comme un état d'hyperproduction cellulaire associé à une non-maturation et à une desquamation cellulaire rapide (Scoazec et *al.*, 2005).

La lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associée :

- une atrophie villositaire totale ou subtotalaire, de siège au moins proximal (duodénal ou duodéno-jéjunal).

- des altérations épithéliales faites d'une double composante : des entérocytes aplatis et cuboïdaux, pseudo-stratifiés voire desquamés et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- une hypertrophie cryptique avec augmentation des mitoses.
- une hypercellularité de la *lamina propria*, faite de lymphocytes, essentiellement CD4+, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles. (Scoazec et *al.*, 2005)

La classification de Marsh (Marsh, 1992) décrit l'évolution des lésions en stades successifs (Figure. 12):

-Stade 0 : type « pré-infiltration ». Cela correspond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra-épithéliale. L'évolution des lésions au prochain stade a été observée dans quelques cas, soit spontanément, soit sous l'effet d'une charge orale en gluten.

-Stade 1 : type « infiltratif ». Il est caractérisé par une muqueuse quasi normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intra-épithéliaux spontanée (> 20% des cellules épithéliales).

-Stade 2 : type « infiltratif-hyperplasique ». Il comporte, en plus, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion.

L'hypertrophie cryptique est secondaire au rapide *turn-over* des cellules cryptiques et/ou à une ischémie locale induite par les troubles microcirculatoires liés à l'inflammation et au remodelage de la muqueuse.

-Stade 3 : type classiquement décrit comme « atrophique-hyperplasique ». Les analyses histopathologiques ont montré que le volume anthérocytaire de surface était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%, la densité des LIE étant multipliée par 5.

L'augmentation des LIE concerne les villosités mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celles-ci de sur-exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et de continuer à produire les cellules différenciées, telles que les cellules de Paneth, les cellules endocrines ou les cellules caliciformes. De même les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et physiquement,

gardent la possibilité de sur-exprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

Il existe différents sous-types du stade 3 :

- IIIa : atrophie villositaire partielle
- IIIb : atrophie villositaire subtotale
- IIIc : atrophie villositaire totale
- **Stade 4** : type « atrophique-hypoplasique ». Il associe l'atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, chez des sujets habituellement résistants au régime sans gluten.

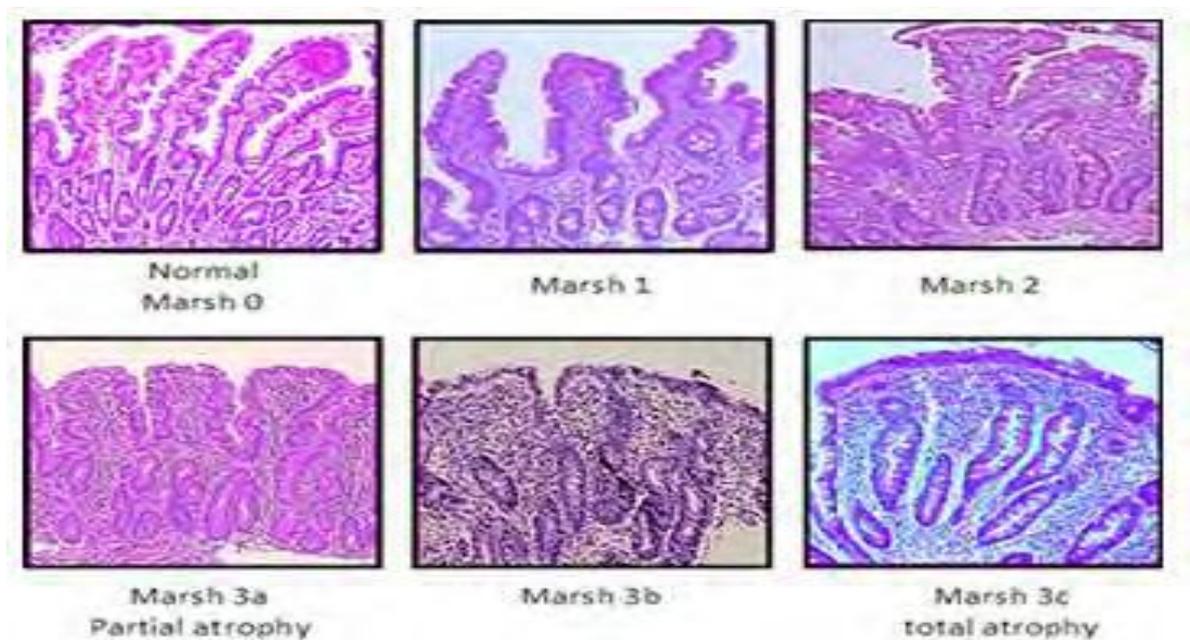


Figure.12 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque. (Marsh, 1992)

L'atrophie villositaire est responsable de la malabsorption observée au cours de la maladie cœliaque. L'étendue des lésions en hauteur sur le grêle et inversement la longueur du grêle fonctionnel restant, conditionnent l'expression clinique de la maladie, exception faite de substances à absorption purement proximale. (Marsh, 1992)

Le duodénum est toujours atteint, parfois de façon localisée. L'atteinte du duodéno-jéjunum donne surtout des troubles oligocarentiels et des symptômes digestifs non spécifiques. (Marsh, 1992)

Lorsque le jéjunum distal et l'iléon proximal sont aussi atteints apparaît le tableau classique de la maladie cœliaque. La raison de l'extension des lésions reste obscure. Il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie coeliaque et peut se voir dans d'autres maladies (Tableau. VI). En revanche, une augmentation des lymphocytes Intra-Epithéliaux au-delà de 35% renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque. (Marsh, 1992)

Tableau.VI : Les différentes maladies ou les patients expriment une atrophie villositaire (Walker-Smith et *al.*, 1990)

Maladie cœliaque	
Intolérance aux protéines du lait de vache	
Malnutrition protéino-énergétique	
Maladie de Crohn	
Causes dysimmunitaires	Maladie des chaînes alpha Déficit en IgA Hypogammaglobulinémie HIV Gastroentérite à éosinophiles Entéropathies auto-immunes Réaction du greffon contre l'hôte Rejet de greffe intestinale
Causes infectieuses	Pullulation microbienne Giardiase Rotavirus, adénovirus Cryptosporidiose, microsporidiose, strongyloïdose Tuberculose Sprue tropicale
Divers	Atrophie micro-villositaire Dysplasie épithéliale Abetalipoprotéinémie

La disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten viendront confirmer le diagnostic de maladie coeliaque.

La biopsie intestinale reste encore à ce jour l'examen indispensable pour confirmer l'existence d'une maladie cœliaque et indiquer le début d'un régime sans gluten (Walker-Smith, et *al.*, 1990).

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des groupages HLA.

Des études récentes (Husby et *al.*, 2012) et (Clouzeau-Girard et *al.*, 2011) montrent que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique et des anticorps anti-tTG2 très positifs (supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces formes classiques, les dernières recommandations proposent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten.

L'histologie intestinale reste par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et pour les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs). La haute valeur prédictive négative des gènes de susceptibilité HLA -DQ2/DQ8, peut être utile pour écarter le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux (discordance des anticorps, lésions histologiques non typiques) ou dans les populations à risque (Tableau. II). (Clouzeau-Girard et *al.*, 2011)

En cas de lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de maladie coeliaque chez un sujet HLA -DQ2/DQ8 négatif, d'autres pathologies intestinales doivent être recherchées (Tableau.VI). La (Figure. 13) résume les stratégies diagnostiques à adopter chez les sujets symptomatiques.

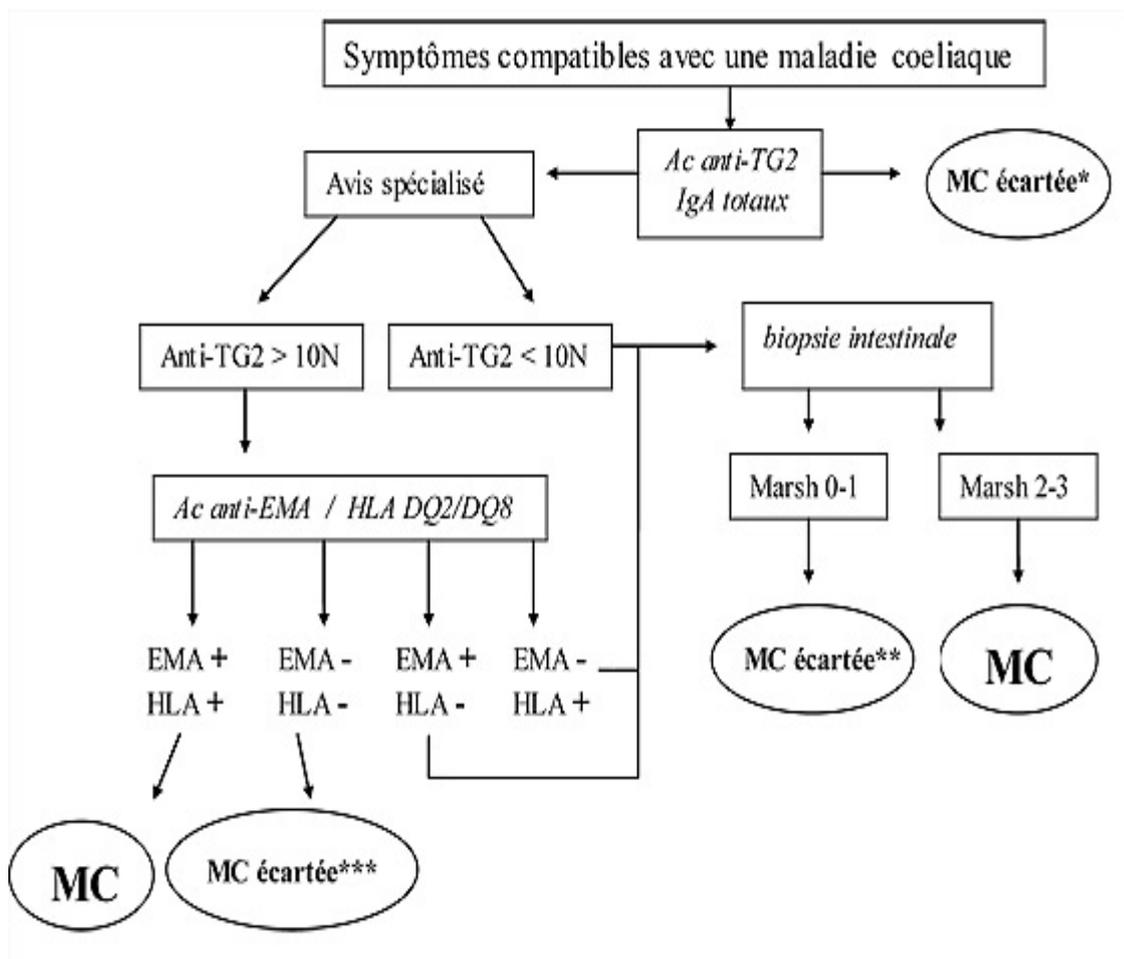


Figure.13 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie coeliaque. (Admou et *al.*, 2009)

* ne pas écarter le diagnostic de maladie coeliaque en cas de déficit en IgA (<0.2 g/l), d'âge inférieur

à 2 ans, de faible consommation de gluten, de traitement immunosuppresseur, de symptômes sévères ou de pathologie associée.

** envisager un faux positif des Ac anti-TG2 ou un faux négatif de la biopsie : surveillance clinique, révaluer les Ac, HLA -DQ2/DQ8, biopsie.

*** envisager un faux positif des Ac anti-TG2.

1.10. LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE COELIAQUE

La MC ne constitue pas une maladie bénigne puisque elle peut se compliquer de plusieurs maladies et parmi ces maladies on trouve : Adénocarcinome du grêle, Jéjunite ulcéreuse, ostéoporose, Sprue réfractaire, lymphome. On pense à une de ces complications en cas de résistance au régime sans gluten de plus de six mois. (Cellier et *al.*, 2010)

1.11. TRAITEMENT DE LA MALADIE COELIAQUE

Le traitement pour la maladie cœliaque est à la fois simple et difficile. Les personnes souffrant de la maladie doivent respecter tout au cours de leur vie une alimentation stricte excluant le gluten. En évitant le gluten, leurs intestins peuvent guérir. Les autres symptômes devraient graduellement se résorber et le risque de développer des complications graves dues à une maladie cœliaque non traitée devrait diminuer. (Hill et *al.*, 2005)

1.12. PERSPECTIVES

Les recherches maintenant sont penchées sur l'utilisation d'anticorps anti IL15, anti Zonuline, anti TG2. (Fasano et *al.*, 2001)

I. Etude Statistique

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 1 mois (du 01 Février au 01 Mars 2016), menée au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). Cette étude a concerné 206 dossiers de malades de l'année 2014 puisque tous les malades de cette année ont bénéficié d'un examen sérologique et parmi eux 59 ont une sérologie positive pour les marqueurs de la maladie cœliaque.

✓ Population étudiée

La population étudiée est constituée de 59 malades de différentes wilayas, âgés de 3 mois .à 84 ans avec une moyenne d'âge de 22ans.

✓ Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude :

Les dossiers de malades présentant les symptômes de la maladie cœliaque et dont l'examen sérologique de certitude était positif.

✓ Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude 147 dossiers de malades présentant les symptômes de la maladie cœliaque mais l'examen sérologique de certitude était négatif.

✓ Questionnaire

Le questionnaire nous a permis de mettre le point sur :

-Le sexe

-L'âge

-Les signes cliniques

-Taux des anticorps anti gliadine (AGA) et anti transglutaminase (ATG)

-Grade de l'atrophie villositaire.

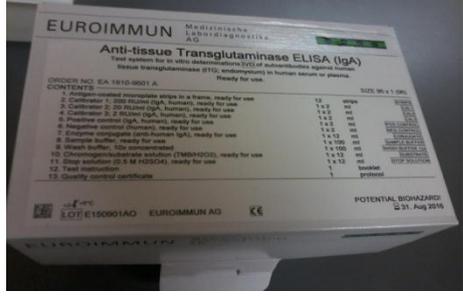
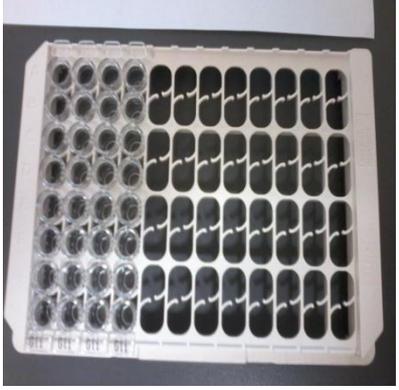
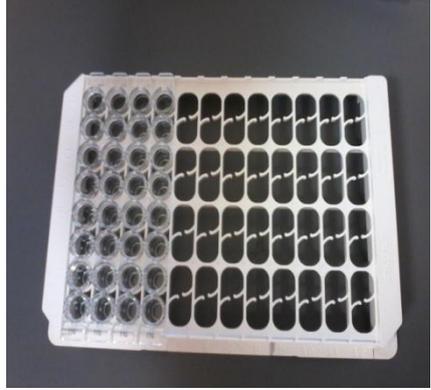
II. Etude Sérologique

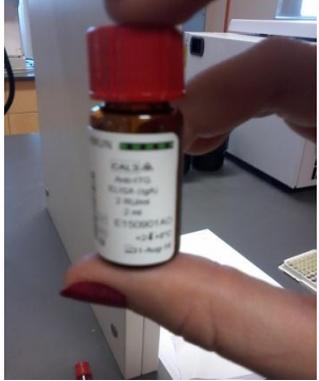
L'examen sérologique permet le dosage des anticorps de classe IgA dirigés contre la gliadine (AGA) et la transglutaminase (tTG) pour confirmer le diagnostic de la maladie cœliaque.

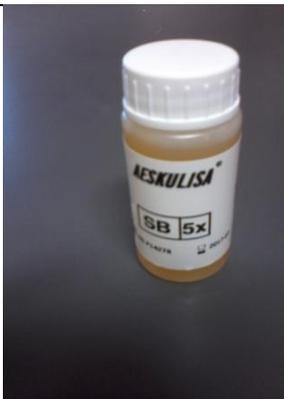
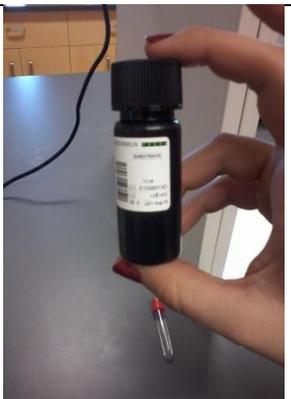
Pour dire que la personne est atteinte de la maladie cœliaque il faut que le taux des AGA soit égal ou supérieur à 18 U/ml et celui des tTG soit égal ou supérieur à 20 U/ml.

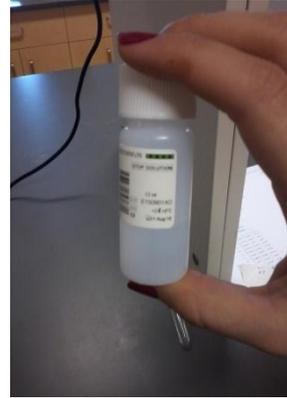
Le dosage de ces anticorps se fait par la technique d'ELISA.

Matériel

Composants	Anti gliadine	Anti transglutaminase
<p>1. Coffret</p>		
<p>2. Puits de la micro plaque</p> <p>Coatés avec les antigènes :12 barrettes de microplaque contenant 8 puits sécables sur leur</p>		

support		
3. Calibrateur 1		
4. Calibrateur 2		
5. Calibrateur 3		
6. Contrôle positif		

<p>7. Contrôle négatif</p>		
<p>8. Conjugé enzymatique</p>		
<p>9. Tampon de lavage</p>		
<p>10. Solution de substrat</p>		

11. Solution d'arrêt**Méthode**

1. Préparation des échantillons (le sérum des patients) dans tubes EDTA). (Figure 1).

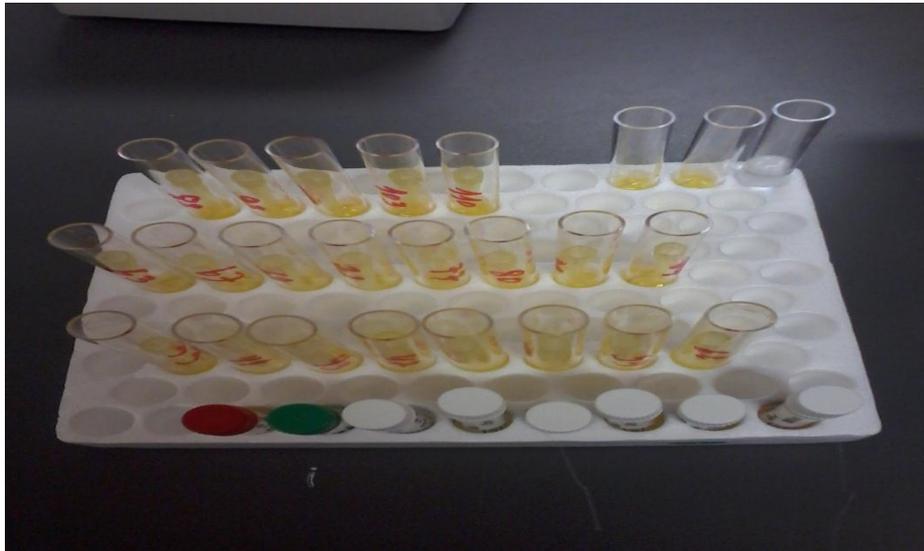


Figure. 1 : Préparation des échantillons.

2. Le dépôt de 100 microlitre des calibrateurs, des contrôles positif/négatif et des échantillons des patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque. (Figure 2).

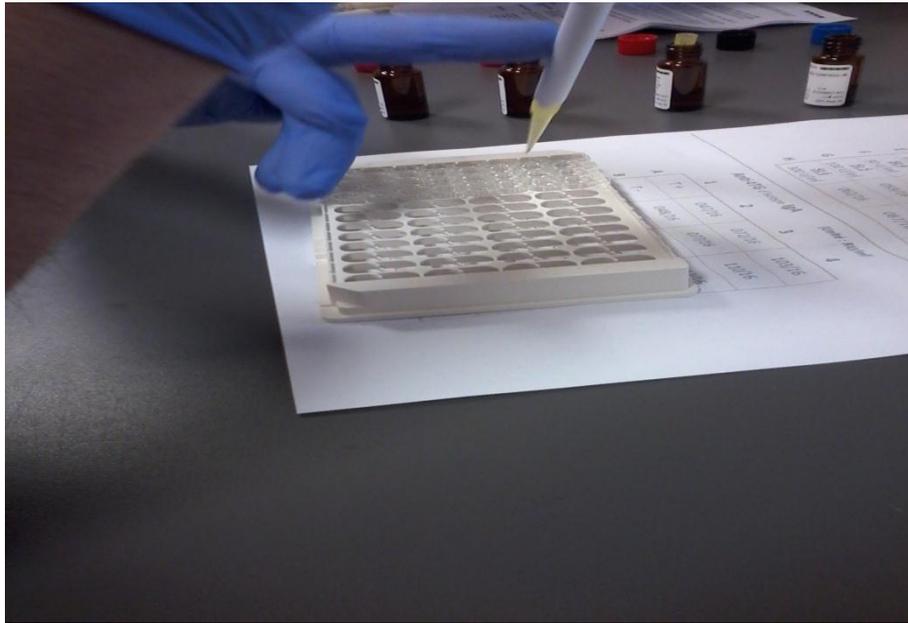


Figure. 2 : Le dépôt de l'échantillon, des contrôles et des calibrateurs.

3. incubation 30 minutes à température ambiante. (Figure 3)



Figure. 3 : Incubation.

4. lavage automatique des puits 3 fois de suite avec 450 microlitres de tampon lavage.
(Figures 4).



Figure. 4 : L'appareil de lavage automatique.

5. Le dépôt de 100 microlitres du conjugué enzymatique (anti IgA humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque (Figure 5).

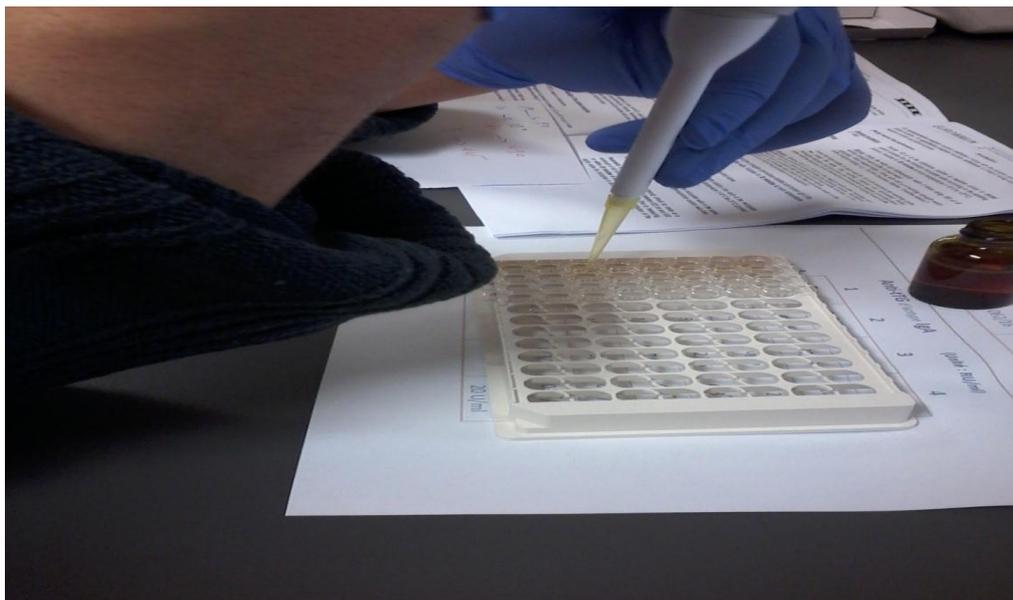


Figure.5 : Le dépôt du conjugué enzymatique.

6. Incubation 30 minutes à température ambiante (Figure 6).



Figure. 6 : Incubation.

7. Le deuxième lavage automatique comme décrit ci-dessus (Figure 7)



Figure.7 : Le deuxième lavage.

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



Figure.8 : Le dépôt de la solution de chromogène/substrat.

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

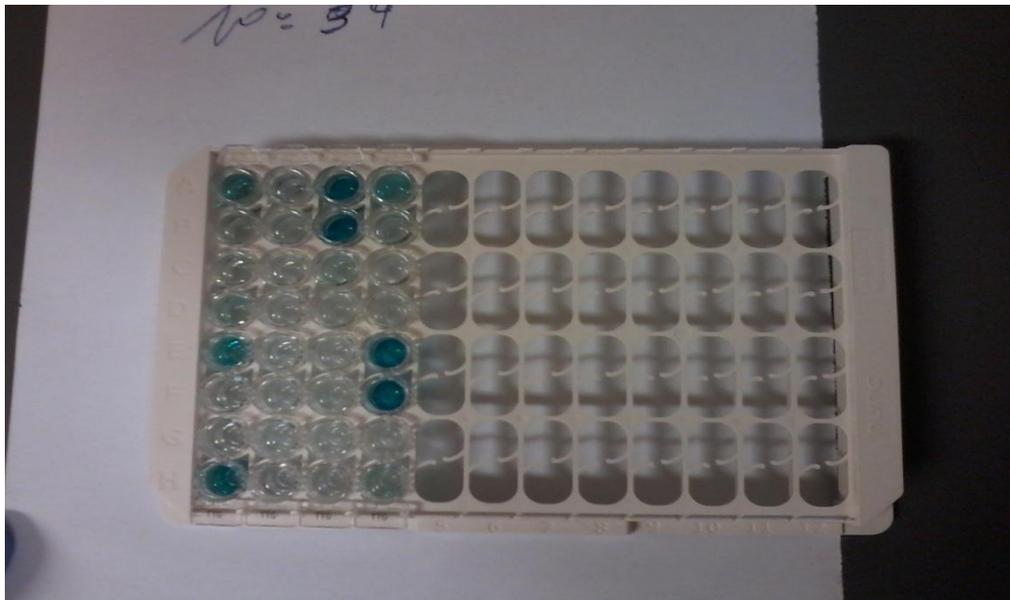


Figure.9 : Après l'incubation.

10. Le dépôt 100 microlitres de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque (Figures 10 et 11).



Figure.10 : Le dépôt de solution d'arrêt.

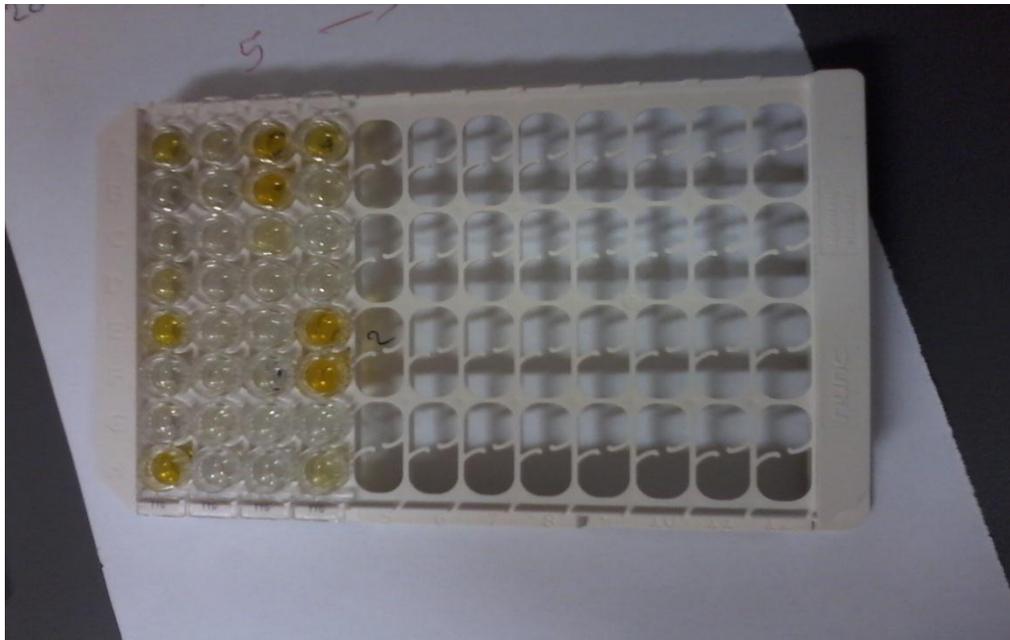
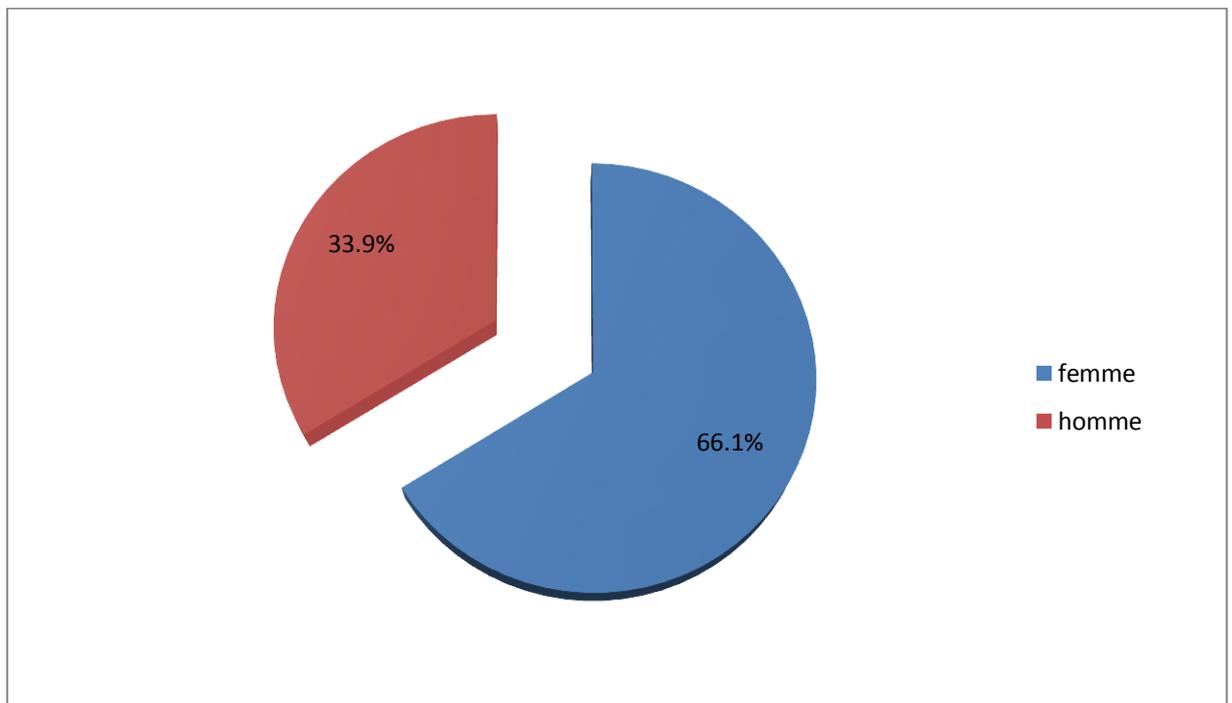


Figure 11 : Après le dépôt de la solution d'arrêt.

11. **La lecture :** La mesure photométrique de l'intensité de coloration a été faite dans les 30 minutes qui suivent l'arrêt de la réaction. avant la mesure on a agité soigneusement la microplaque pour assurer une bonne homogénéisation de la distribution de la solution d'arrêt.

1. 1. REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE SEXE:**Tableau. 1** : Répartition de l'échantillon selon le sexe.

Le sexe	Le nombre	%
Femme	20	66.1
Homme	39	33.9

**Figure. 1** : Graphique représentant la répartition de l'échantillon selon le sexe.

Les résultats nous montrent une prédominance du sexe féminin qui représente 66,1 % de la population d'étude alors que le sexe masculin représente 33,9 %.

1. 2. REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON L'AGE

1. 2. 1. Répartition de l'échantillon en adultes et en enfants

Tableau. 2 : Répartition de l'échantillon en adultes et en enfants

	Nombre	%
Adultes (de 16ans à 82 ans)	29	49.15
Enfants (de 6mois à 16 ans)	30	50.85

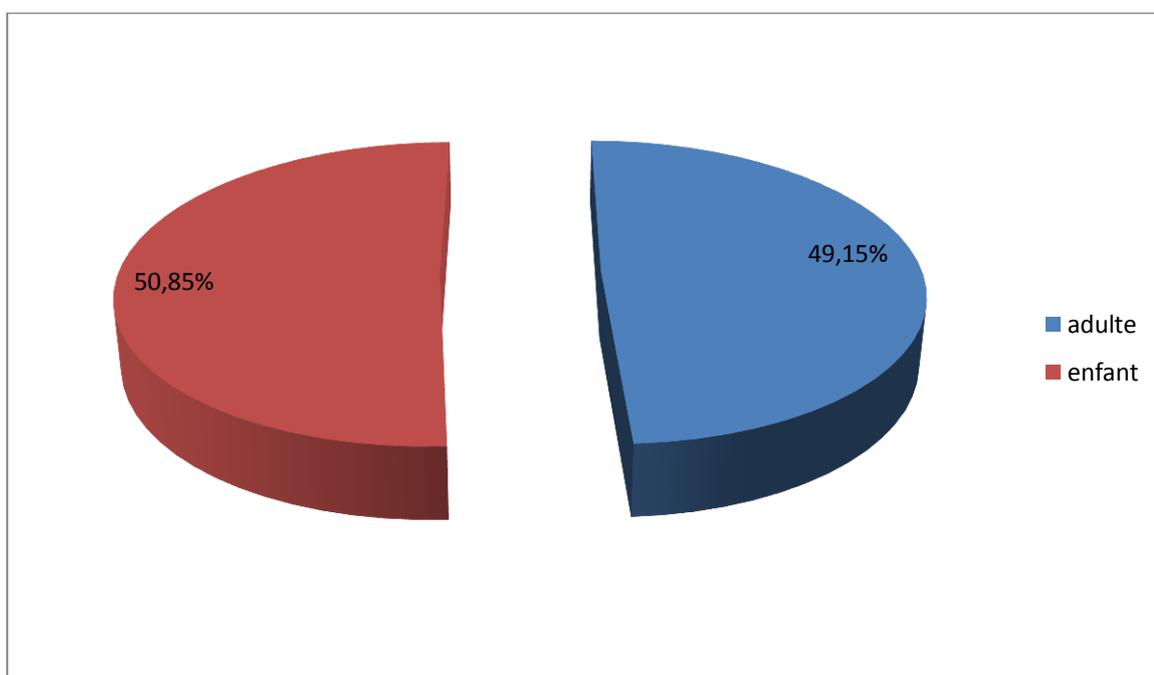
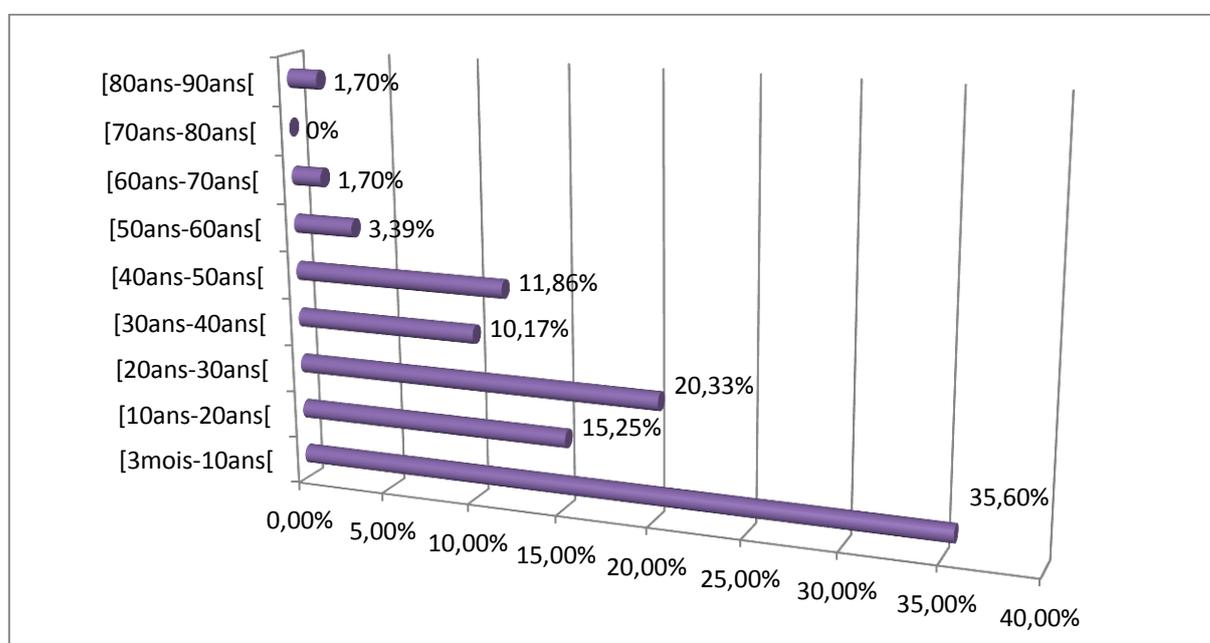


Figure. 2 : Graphique représentant la répartition de l'échantillon en adultes et en enfants.

Les résultats nous montrent que notre échantillon est formé de 29 adultes qui représentent 49.15% de la population alors que le nombre d'enfants est de 30 représentant 50.85% de la population étudiée.

1. 2. 2. Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge**Tableau. 3** : Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	Nombre	%
[8mois-10ans[21	35,60
[10ans-20ans[9	15,25
[20ans-30ans[12	20,33
[30ans-40ans[6	10,17
[40ans-50ans[7	11,86
[50ans-60ans[2	3,39
[60ans-70ans[1	1,70
[70ans-80ans[0	0
[80ans-90ans[1	1,70

**Figure. 3** : Histogramme représentant la répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [8mois-10ans[avec un pourcentage de 35,6 % suivie par la tranche d'âge de [20ans-30ans[avec un pourcentage de 20,33 %. On remarque que les tranches d'âge [10ans-20ans[, [30ans-40ans[et [40ans-50ans[sont aussi touchées par la MC avec des pourcentages 15,25%, 10,17% et 11,86%. Les tranches d'âge [60ans-70ans[et [70ans-84ans[sont peu touchées par la MC avec un pourcentage de 1,7%.

1.3. REPARTITION DE L'ÉCHANTILLON SELON LES SIGNES CLINIQUES

1.3.1. Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques chez les adultes

Tableau. 4 : Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques chez les adultes.

Signe clinique	Nombre de patients	%
Diarrhée	11	34.37
Atrophie villositaire	7	21.88
Anémie	5	15.64
Constipation	1	3.12
Douleur abdominale	4	12.5
Vomissement	2	6.25
Dermatite Herpetiforme	1	3.12
Amaigrissement	1	3.12

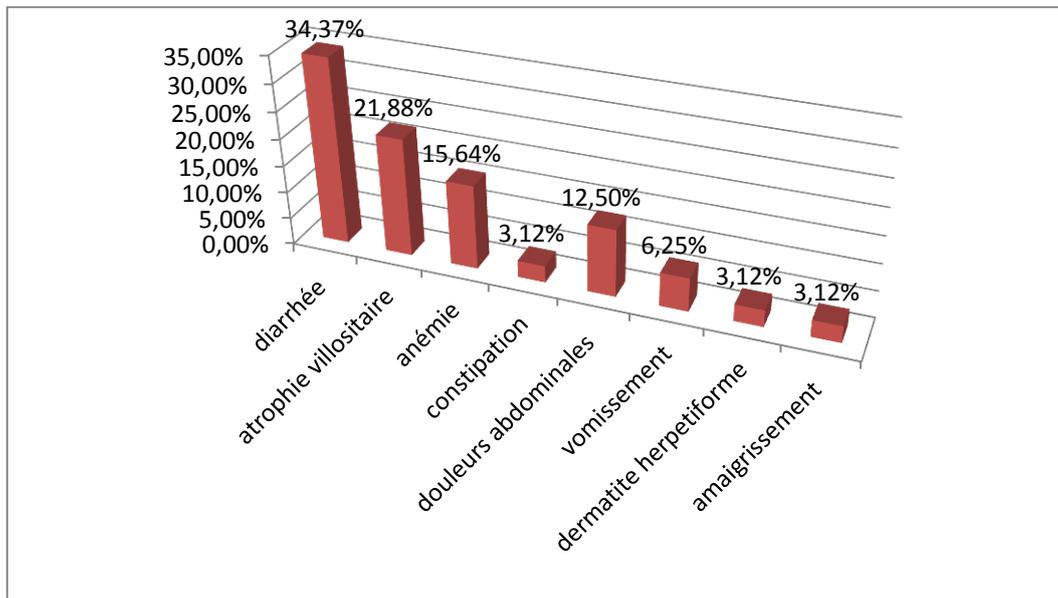


Figure.4: Histogramme représentant les signes cliniques chez les adultes.

Le graphique montre que la diarrhée est le signe le plus remarqué chez les adultes avec un pourcentage de 34.37% suivi par l'atrophie villositaire avec un pourcentage de 21.88% puis l'anémie avec un pourcentage de 15.64% et les autres signes différent entre 12.5% et 3.12%

1. 3. 2. Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques chez les Enfants

Tableau.5 : Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques chez les enfants.

	Nombre	Pourcentage%
Retard Staturo-pondéral	21	58.36
Paleur	2	5.55
Anémie	2	5.55
Diarrhée	6	16.66
Constipation	1	2.77
Douleurs abdominales	4	11.11

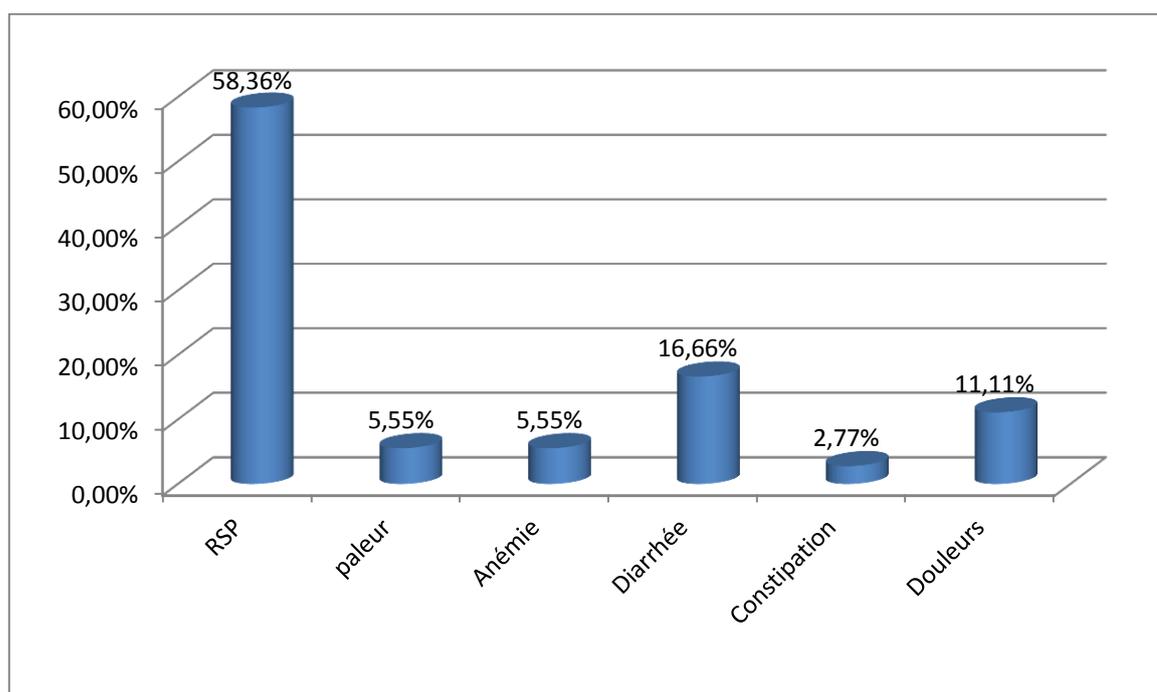


Figure.5: Histogramme représentant les signes cliniques chez les enfants.

L'histogramme nous montre que le retard staturo-pondéral est le signe le plus fréquent chez les enfants avec un pourcentage de 58.36% suivi par la diarrhée avec un pourcentage de 16.66%. les douleurs abdominales sont observées chez 11.11% des enfants.

1.4. REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE TAUX DES ANTICORPS TGT ET GA

Tableau.6 : Répartition de l'échantillon selon le taux des anticorps TGT et GA

anticorps	Nombre	Pourcentage %
TGT	8	13,55
GA	28	47,45
TGT/GA	23	38,99

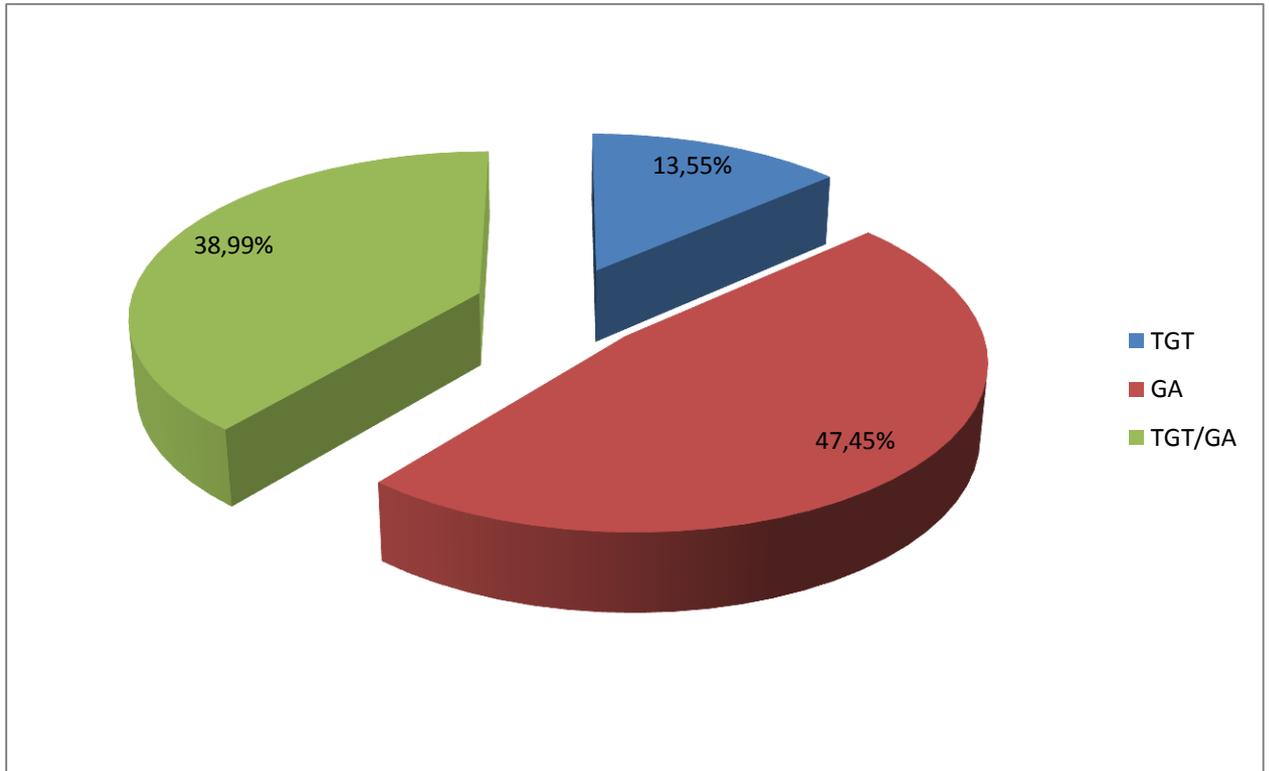


Figure. 6 : Graphique représentant la répartition de l'échantillon selon le taux des anticorps TGT et GA.

Le graphique nous indique que 28 malades parmi 59 ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti gliadine (GA) avec un pourcentage de 47,45% alors que 23 patients ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (GA et TGT) avec un pourcentage de 38,99 % et seulement 8 malades ont une sérologie positive des anticorps anti transglutaminase (TGT) avec un pourcentage de 13,55%

1.5. REPARTITION DE L'ECHANTILLON SELON LE GRADE DE L'ATROPHIE VILLOSITAIRE

Tableau. 7 : Répartition de l'échantillon selon le grade de l'atrophie villositaire.

Grade de l'atrophie villositaire	Nombre	%
Partielle	5	27.77
Totale	1	5.55
Légère	9	50
Modérée	2	11.11
Villosités normales	1	5.55

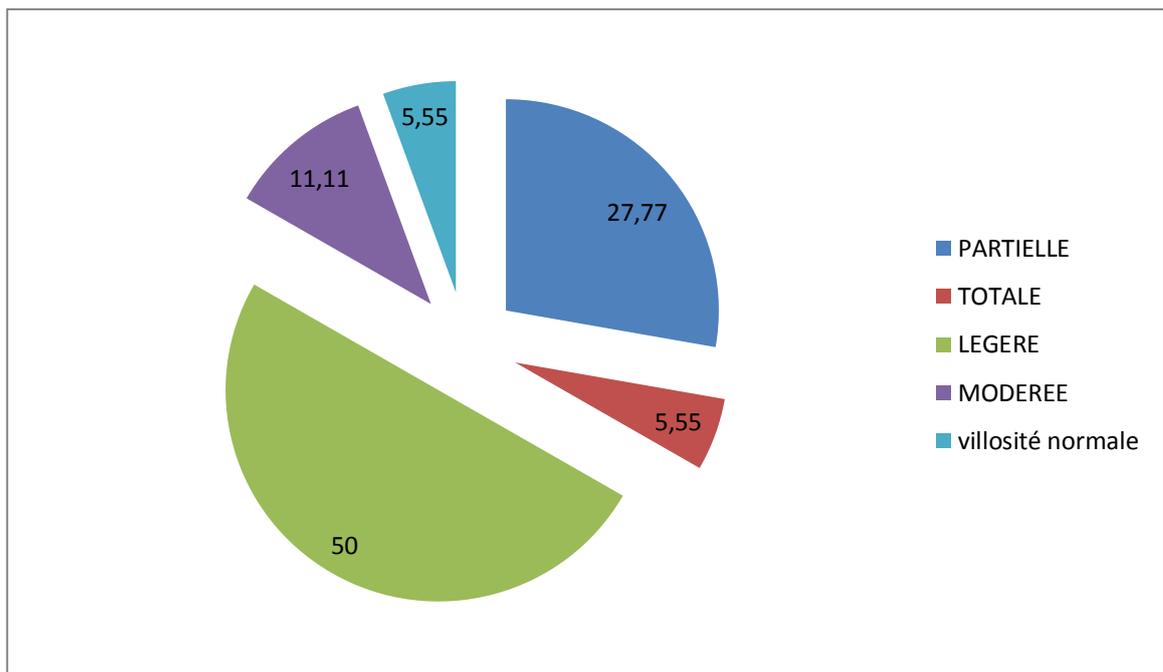


Figure. 7 : Graphique représentant la répartition de l'échantillon selon le grade de l'atrophie villositaire.

Il faut noter que 11 malades parmi les 59 ont bénéficié d'une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique et que tous ces malades étaient sous régime sans gluten avant le prélèvement duodéal.

Le graphique montre que l'atrophie villositaire légère est observée chez 50% des patients ayant bénéficié d'un examen anatomopathologique et que 27,77% de ces malades présentent une atrophie partielle (subtotale), 11,11 % d'entre eux ont une atrophie modérée. L'atrophie totale est observée chez 5,5% des malades. On remarque que seulement 5,5% de ces malades sont guéris et présentent une villosité normale.

La maladie cœliaque est une anomalie génétique qui provoque une intolérance au gluten, une protéine contenue dans le blé, le seigle et l'orge.

Aujourd'hui, la maladie cœliaque est reconnue comme l'une des maladies chroniques les plus courantes au monde, cependant, plusieurs cas dans le monde demeurent non diagnostiqués.

La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Malamuta et Cellier, 2010)

Les résultats que vous avons obtenus montrent que le sexe féminin représente 66,1% de la population étudiée alors que le sexe masculin représente 33,9%, on remarque que le pourcentage des femmes atteintes de la MC est presque le double de celui des hommes ce qui est en accord avec la littérature.

Il est connu que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes car ces maladies sont portées sur le chromosome X. Sachant que la femme porte deux chromosomes XX, elle est plus prédisposée que l'homme pour exprimer une maladie auto-immune. Ce qui explique la prédominance de la maladie cœliaque chez les femmes.

La maladie cœliaque peut se déclencher à tout moment au cours de la vie. Récemment la maladie cœliaque est principalement diagnostiquée à l'âge adulte. Une enquête menée auprès d'un grand nombre de membres d'une association de patients atteints de maladie coeliaque a révélé qu'il y avait certes un petit pic de fréquence au cours des 10 premières années de vie mais que la majorité des cas de maladie cœliaque étaient diagnostiqués entre l'âge de 40 et 60 ans. (Malamuta et Cellier, 2010).

Une étude récente (Catassi, 2008) rapporte qu'à l'âge de trois ans, la maladie est développée chez environ 80 % des enfants prédisposés et elle touche les adultes âgés entre [20ans-30ans [.

Les études de (Malamuta et Cellier, 2010) montrent que La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans.

Nos résultats indiquent que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 8mois-10ans avec un pourcentage de 35.60% suivie par la tranche d'âge (20-30 ans) qui représente 20,33% et cela est en accord avec les résultats de (Malamuta et Cellier, 2010) et de (Catassi, 2008).

Selon les statistiques récentes et après analyse rétrospective des symptômes accusés par les malades, la diarrhée a été retrouvée dans 62% des cas dans l'étude française de (Matuchansky, 1994). Dans une étude tunisienne de (Gueddana, 2000), la diarrhée a été retrouvée dans 97% des cas. Dans la série du CHU de Fès (Saada et *al.*, 2010) 74% des cas ont présenté la diarrhée chronique et on retrouve également 79.9% des cas dans la série du CHU de Rabat (Loudghiri, 2010).

Nos résultats montrent que la diarrhée est observée chez 34.37% des adultes et chez 16.66% des enfants. Ces résultats nous indiquent que la diarrhée est le signe le plus fréquent chez la population étudiée ce qui confirme les résultats cités ci-dessus.

L'étude française de (Matuchansky, 1994) a montré que les douleurs abdominales ont été retrouvées dans 59 % des cas. Alors que l'étude tunisienne de (Gueddana, 2000) montre que 75% des malades cœliaques souffrent des douleurs abdominales. Au Maroc l'étude de (Saada et *al.*, 2010) faite au CHU de Fes indique que 44% des patients ont eu ces douleurs et celle de (Loudghiri, 2010) faite au CHU de Rabat indique que 65.3% des patients avaient des douleurs abdominales.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que 11.11% des enfants et 12.50% des adultes souffrent de ces douleurs abdominales. Nous constatons que les douleurs abdominales sont fréquentes chez les malades cœliaques.

Selon (Catassi et *al.*, 2002) et (Ascher, 2002), l'anémie est un signe de malabsorption associé à la maladie cœliaque s'est avéré la manifestation extra intestinale la plus commune de la maladie cœliaque et selon (Bottaro et *al.*, 1999); (Mody et *al.*, 2003) l'anémie est souvent la manifestation clinique primaire de la maladie cœliaque.

Cependant des études ont montré que l'anémie est un signe clinique chez les cœliaques car l'intestin grêle proximal est le site prédominant de l'inflammation et également le site de l'absorption du Fer

Nos résultats montrent que l'anémie est retrouvée chez 5,55% des enfants et 15,64 % des adultes, ce qui nous confirme que l'anémie est un signe qui accompagne la maladie cœliaque.

Lorsque la maladie cœliaque se manifeste pendant l'enfance cela peut entraîner un retard staturo-pondéral et une incapacité d'atteindre une masse osseuse maximale normale à l'âge adulte, ce retard peut toucher environ 70% des enfants atteints de la maladie cœliaque (Barada et *al.*, 2010).

Nos résultats rejoignent ces derniers puis que 59% des enfants de la population étudiée ont un retard staturo-pondéral.

Le dépistage de la maladie cœliaque, avant tout sérologique, est basé essentiellement sur la recherche des anticorps tTG et AGA. (Ghraiiri et *al.*, 2012).

Selon (Lachaux, 2006) la découverte de la tTG comme auto-antigène de la maladie cœliaque et des anticorps anti-tTG comme nouveau marqueur de la maladie cœliaque constitue une avancée importante dans l'histoire de cette maladie d'une part, sur le plan fondamental en apportant des arguments essentiels pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques aboutissant à l'atrophie villositaire, d'autre part, sur un plan plus pratique en mettant à disposition un outil sérologique aussi fiable que les anticorps anti-endomysium mais d'une mise en œuvre plus simple, non sujette aux variations liées à une lecture subjective, moins coûteuse, applicable aux séries. Ce qui justifie que actuellement le diagnostic de la maladie cœliaque est basé sur le dosage des anticorps TGT et AGA de cet effet, la biopsie intestinale est moins recherchée pour le diagnostic de cette maladie.

Dans la population étudiée, seulement 11 malades ont bénéficié d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten. Les résultats montrent que 50% des malades ont une atrophie villositaire légère ce qui montre que les malades cœliaques peuvent guérir en suivant un régime sans gluten à vie.

Conclusion

Les données présentées dans ce travail nous montrent que le profil clinique de la MC a changé au cours de la dernière décennie. Elle est diagnostiquée sérologiquement d'où trois catégories d'anticorps sont principalement recherchées : les anticorps anti-gliadine (AGA), anti-endomysium (EMA) et/ou anti-transglutaminase tissulaire (tTG).

L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche diagnostique et dans certains cas permet d'éviter la biopsie intestinale.

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

Cependant notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre de celui-ci la moindre statistique significative.

Références bibliographiques

- Ascher,H. (2002).Pediatric aspects of CD: Old challenge and new ones. *Dig Liver Dis*;**34**:216-24.
- Admou, B., Sbihi, M., Bienvenue,F., Chabaaa,L. (2009). Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. Mise au point Immuno-analyse et biologie spécialisée. *Titre de la revue* ; **24** : 217—222.
- Bao,F., Bhagat,G. (2012). Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; **22**:679-94.
- Bertrand,M. (2006). La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépto-Gastro*; **13** : 3.
- Borada, K., Bitar, A., Mokadem, M. (2010). Celiac disease in middele estern and north African countries: A new burden. *World Gastro-Enterol*; **16**: 1449-57.
- Bottaro, G., Cataldo, F., Rotaolo, N. (1999). The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 conscutive cases. *Am J GasrtoEnterol*; **94**:691-696.
- Boudraa,G., Bessahraoui, M., Bouzeane, k., Niar, S., Naceur ,M., Bouchutara, A., Benmensour, A., Touhami, M. (2008). Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'Est Algerien (1975-2007).*titre de la revue* ; **13** :949.
- Cataldo,F., Pitarresi, N., Accomando, S., Greco, L. (2004). Epidemiological and clinical features in immigrant children with celiac disease: an Italian multicentre study. *Dig Liver Dis*; **36**:722-729.
- Catassi C. (2008). Age at gluten introduction and risk of Celiac disease (CD): a prospective, multicentre, nutritional intervention study on infants at family CD risk. *Gastroenterology*;**134**:A211.
- Catassi, C., Forna Roli, F., Fassano, A. (2002). Celiac disease from basic immunology to badside practice. *Clinical and Appled Immunology Reviews*; **3**:61-71.
- Cellier,C. (2006). la maladie coeliaque de l'adulte. *Revue Française des Laboratoires* ; **369** :101-106.
- Cerf-Bensussan,N., Jabr, B. (2001). La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med SciSynth*; **17**:1129—38.
- Clouzeau-Girard,H., Rebouissoux,L.,Taupin,JL., Le Bail,B., Kalach,N., Michaud,L. (2011). HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; **52**: 729-3.

Références bibliographiques

- Cosnes, J., Cellier, C., Viola, S., Colombel, JF., Michaud, L., Sarles, J. (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*; **6**:753-8.
- Di Sabatino, A., Vanoli, A., Giuffrida, P., Luinetti, O., Solcia, E., Corazza, GR. (2012). The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*; **11**:746-753.
- Dieterich,W., Ehnis,T., Bauer, M. (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*; **3**:797–801.
- Dossier de presse A.F.D.I.A.G. Association française des intolérants au gluten www.afgiag.fr (2014).
- Dube Rostom, A., Sy R.,Cranney, A., Saroojee, N., Garety,C. (2005). the prevalence of celiac disease in average risk and at risk a systemic review *Gastroenterology*; **128**:57-67.
- Farrell,R J., Kelly C.(2002).Celiac sprue. *N Engl J Med*; **346**:180-188.
- Fasano,A., Catassi ,C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*; **120**:636–51.
- Fassano,A. (2005). Clinical presentation of celiac disease in the paediatric population. *Gastroenterology*; **128**:68—73.
- Freeman,HJ. (2013). Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*; **4** :108-112.
- Gao,Y., Kritinsson,SY., Goldin ,LR., Björkholm, M., Caporeso, NE., Landgren, O. (2009). Increased risk of non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology*; **136**: 91-8
- Gasbarrini,G., Miele,L., Corazza,GR., Gasbarrini,A. (2010). When was celiac disease born?. *J Clin Gastroenterol*; **44** :502-503.
- Gee,SJ. (1888). On the coeliac affection. *St Bartholomews Hosp Rep*; **24** :17-20
- Green PH., Cellier, C. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*; **357**:1731–43.
- Grodzinsky, E., Hed, J., Skogh,T. (1994). IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy*; **49**:593–7.
- Gueddana, S.(2000). Etude retrospective sur 10ans; Faculté de médecine de Tunis; Thèse
- Hass, SV. (1924). The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dig Child*; **28**:421-437.

Références bibliographiques

- Hill, ID., Dirks, MH., Liptak, GS. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; **40**:1–19.
- Hoffenberg, EJ., Emery, LM., Barriga, KJ., Bao, F., Taylor J., Eisenbarth, GS. (2004) Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics*; **113**:1254-1259.
- Husby,S., Koletzko,S., Korponay-Szabo,IR. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; **54**:136-60.
- Jean,P. (2007). Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*; **26**:1217-25.
- Lenhardt,A., Plebani,A., Marchetti,F. (2004). Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis*; **36**:730–4.
- Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H. (2012). L'incidence de la maladie coeliaque. *Gastronomy*; **35**:145-149.
- Lohi,S., Maki,M., Montonen ,J., Knekt,P., Pukkala,E., Reunanen,A.(2009) Malignancies in cases with screeningidentified evidence of celiac disease: a long-term population- based cohort study. *Gut*; **58**:643-7.
- Malamuta,G., Cellier,C. (2010). maladie coeliaque. *La Revue de médecine interne* ;**31**: 428–433.
- Marsh,MN. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* ; **102**:330-354.
- Matuchansky, C. (1994). Maladie coeliaque de l'adulte : aspects récent ; *Concours médical* ;**116**: 2405-13.
- Mody, R.J., Browen, P.I., Wechsler, D.S. (2003). Refractory iron deficiency of Celiac disease. *J pediatric Hematol Oncol*; **25**: 169-172.
- Mouterde,O.,Benhariz,M., Dumant,C. (2008). Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Archive de pédiatrie*, **15** :501-503.
- North American Society for Pediatric Gastro-Enterology Hepatology and Nutrition. (2014).WWW.naspgan.org.

Références bibliographiques

- Rampertab, SD., Pooran, N., Brar,P., Singh ,P., Green PHR. (2006).Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*; **119**:9-14.
- Real, A., Comino, I., de Lorenzo, L., Merchán, F., Gil-Humanes, J., Giménez, MJ., López-Casado, MÁ., Torres, MI., Cebolla, Á., Sousa ,C., Barro, F., Pistón. (2012). Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease. *PLoS One*; **7(12)**:483.
- Rewers,M. (2005). Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology*; **128**: S47-S51
- Saada, K., Abid, H., Mellouki, N., Aqodad, D., Benajah, M. (2010). Maladie coeliaque de l'adulte: quelques aspects epidemiologiques et cliniques. *Science d'hepato-gastro-entérologie*; 26 : 720-726.
- Sardy, M., Odenthal, U., Karpati, S. (1999). Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem*; **45**:2142–9.
- Scoazec, JY., Cadiot, G., Galmiche, JP., Matuchansky, C., Mignon, M. (2005). Epithéliums digestifs: aspects cellulaires et moléculaires *Gastro-entérologie*, *titre de la revue* ; **358** :253-260.
- Srivastava, A., Yachha, SK., Mathias, A., Parveen, F., Poddar, U., Agrawal, S. (2010). Prevalence human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*; **25**:319-24.
- Walker-Smith, J., Guandalini, S., Schmitz, J., Shmerling, D., Visakorpi, J. (1990). Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working group of European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*; **65**:909-11.
- West, JH., Logan., R. Hill PG, Khaw, KT. (2007) The iceberg of celiac disease: what is belowthewaterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* ; **5**:59-62.

ETUDE CLINIQUE ET SÉROLOGIQUE DE LA MALADIE CŒLIAQUE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immuno-Oncologie

Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten.

L'objectif de ce travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 206 dossiers de l'année 2014 au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). La population échantillonnée est constituée de 59 patients dont le diagnostic de la maladie est confirmé par un examen sérologique.

Nos résultats montrent que les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 66,1 % contre 33,9%. Le sexe ratio est de 1,94 %.

La répartition de l'échantillon selon l'âge montre que 50,85% sont des enfants âgés de 8 mois à 16 ans et 49,15 % sont des adultes âgés de 16 à 82 ans. Selon cette répartition, la maladie est plus fréquente chez les malades âgés de 8 mois à 10 ans et 20 à 30 ans.

Les résultats obtenus montrent que 34,37% des adultes souffrent de diarrhée et 12,5 % d'eux souffrent des douleurs abdominales. Chez les enfants, la diarrhée est trouvée chez 16,66%, les douleurs abdominales sont trouvées chez 11,11%. 58,36% des enfants ont un retard staturo-pondéral.

Parmi les 59 malades, 28 malades ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti gliadine (AGA) avec un pourcentage de 47,45% alors que 27 patients ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (AGA et tGT) avec un pourcentage de 38,99 % et seulement 8 malades ont une sérologie positive des anticorps anti transglutaminase (tGT) avec un pourcentage de 13,55%.

Nous avons trouvé que seulement 11 malades ont bénéficié d'une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten. L'atrophie villositaire majoritaire observée est une atrophie: légère chez 50% des patients alors que 27,77% présentent une atrophie partielle (subtotale), 11,11 % d'entre eux ont une atrophie modérée. L'atrophie totale est observée chez 5,5% des malades. Seulement 5,5% de ces malades sont guéris et présentent une villosité normale.

Mots clés : maladie cœliaque – tGT- AGA -régime sans gluten - atrophie villositaire

Laboratoire de recherche : Service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Jury d'évaluation :

Président du jury : TBIBEL Soraya

(Professeur - UFM Constantine).

Encadreur : HADDAD Souad

(Maitre assistante - UFM Constantine).

Co-Encadreur : HOUEM Foued

(Médecin assistant - HMRU Constantine).

Examineur : MECHATI Chahinaz

(Maitre assistante - UFM Constantine).

Date de soutenance : 16/06/2016