



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

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 Moléculaire et cellulaire

Intitulé :

Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque dans la région de Constantine

Présenté et soutenu par : Ferhat Fayçal

Le : 12 juillet 2021

Boumedra Ikhlas

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mr MESSAOUDI Saber.

Grade : M.C.B UFMC 1.

Rapporteur : Mr CHETTOUM Aziz.

Grade : M.C.A UFMC 1.

Examineur : Mme MECHATI Chahinez.

Grade : M.A.A UFMC 1.

*Année universitaire
2020-2021*

Remerciement

*Tout d'abord, nous remercions tout puissant **ALLAH** de nous avoir accordé la force, le courage, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce travail.*

*Nos premiers remerciements iront à notre rapporteur **Mr CHETTOUM Aziz** qui nous a conseillé tout le long de ce mémoire. Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées.*

*Nous remercions également les membres de jury **Mme MECHATI Chahinez** et **Mr MESSAOUDI Saber** nous leurs témoignons nos profondes considérations*

Nos reconnaissance et nos gratitudes vont aux :

*Professeur **LEMAICI Nacer Eddine** et au Professeur **BOUAB Haroun***

*Ainsi qu'à toute l'équipe d'immunologie (HMRUC) Pr **Miloudi** et **Ghouti A***

*Et à toute l'équipe d'anapath (HMRUC) : Pr **Gouasmia, Derdour Z, Kouachi W, Kaid N.***

MERCI Infiniment

Dédicaces

Je dédie ce travail de recherche

*A ma mère **FAHIMA** qui est et qui sera toujours mon exemple, ma fierté, mon courage, et mon **BONHEUR**, merci maman, merci pour tout. **JE T'AIME***

*A mon père **SALIM** qui m'a toujours soutenue tout au long de ma vie. Merci
Papa*

JE T'AIME

Je vous espère une longue vie pleine de joie et de bonheur, je vous aime

*A mes magnifiques sœurs que j'aime **MOUNI ET LOUBNA***

Je prie dieu le très haut qu'il vous accorde la santé, le bonheur et une longue vie.

*A ma nièce **Dania** la source du bonheur de la famille*

Je t'aime et que dieu te garde pour nous

A mon cher binôme

MERCI A TOUS

FERHAT FAYCAL

Dédicaces

A ma chère mère MALIKA

*Pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse,
son soutien et sa prière tout au long de mes études.*

A ma chère sœur

*Pour ses soutiens moreaux et ses conseils précieux tout a long de mes
études.*

A tous ceux qui portent le nom Boumedra ;

Et la famille SEBANE grand et petit ;

A mon cher binôme ;

A mes amis ;

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé qui étaient

Toujours à mes cotes

Je vous dis merci ;

BOUMEDRA IKHLAS

Tables des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Présentation de la maladie cœliaque	Pages
1. Définition	3
2. Historique	3
3. Épidémiologie	4
II. Facteurs d'apparition de la maladie	
1. Facteurs exogènes : Le gluten	7
1.1. Définition	7
1.2. Classification des protéines du gluten.....	7
1.2.1. Les prolamines	9
1.2.2. Les gluténines.....	9
1.3. Les propriétés physicochimiques du gluten	10
1.4. Les sources naturelles de gluten	12
A) Les céréales	12
B) Céréales contenant du gluten	12
2. Facteurs génétiques	12
3. Facteurs immunologiques	13
III. Physiopathologie de la maladie cœliaque	
1. Lésions intestinales	14
2. Les villosités intestinales	16
3. La physiopathologie de la maladie cœliaque.....	17

IV. Les formes de la maladie cœliaque

1. Forme symptomatique.....	19
- Forme typique	19
- Forme atypique	19
2. Forme asymptomatique (Silencieuse)	19
3. Forme latente	19
4. Forme réfractaire	19

V. Symptômes et diagnostic :

1. Symptômes	21
2. Diagnostic	23
2.1. Diagnostic sérologiques	23
2.2. Etude histologiques	24
3. Maladies associées	27

VI. Traitement et régime sans gluten (RSG)

1. Traitement contre la maladie cœliaque	29
2. Le régime sans gluten	30
2.1. Définition du régime sans gluten	30
2.2. Objectif du régime sans gluten	30
2.3. Efficacité régime sans gluten	30
2.4. Bénéfices du régime sans gluten	31

VII. Les complications de la maladie cœliaque

32

PARTIE PRATIQUE

1. Etude statistique	33
1.1. Matériels et méthodes	33
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	33

2. Etude sérologique	34
2.1. Matériels sérologiques	34
- Matériels anti transglutaminase IgA	35
- Matériels anti gliadine	35
2.2. Méthodes	37
- Anti transglutaminase IgA	37
3. Etude histologique	41

RESULTATS ET DISCUSSION

Répartition selon :

1. Le sexe	46
2. L'âge	47
3. Les années de l'étude	48
4. Les signes cliniques	48
Tableaux de contingence (âge/ sexe)	51
Discussion	52
Conclusion	53
Références bibliographiques	54
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 1 : Manifestations de la maladie cœliaque	22
Tableau 2 : Maladies associées à la MC	28
Tableau 3 : Matériels anti transglutaminase et anti gliadine	35
Tableau 4 : La contingence selon le sexe	51
Tableau 5 : La contingence selon l'âge	51

Liste des figures

Figure	Page
Figure 1 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale	3
Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays	5
Figure 3 : Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque	6
Figure 4 : Composition du gluten	8
Figure 5 : Les différentes protéines du blé	8
Figure 6 : Un modèle structural de gluten de blé dans lequel les SG-HPM forment une base sur laquelle les autres constituants de gluten s'accroche via l'établissement de ponts disulfures SG-FPM et d'interactions non covalentes (Gliadines)	11
Figure 7 : Le modèle loop and train proposé par Belton	11
Figure 8 : Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6	13
Figure 9 : Les différents segments de l'intestin grêle	14
Figure 10 : Les différentes couches de tube digestif	15
Figure 11 : La muqueuse digestive de l'intestin grêle	15
Figure 12 : Structure de la muqueuse de l'intestin grêle	16
Figure 13 : Mécanisme physiopathologique de la MC	17
Figure 14 : L'iceberg des formes cliniques de la maladie cœliaque	20
Figure 15 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie	23
Figure 16 : Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale	25

Figure 17 : 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.	27
Figure 18 : La dapsons (DDS) est un médicament antibiotique de la famille des sulfones - Traitement de la dermatite herpétiforme maladie cœliaque	29
Figure 19 : Salazopyrine utilisé En cas d'intolérance à la dapsons	30
Figure 20 : Matériels utilisés dans l'étude sérologique	34
Figure 21 : Le pipetage de chaque étalon (s1...s6) de contrôle positif et négatif (DETERMINATION)	38
Figure 22 : Lavage des puits (appareil de lavage automatique)	39
Figure 23 : Pipetage de 100 microlitre de conjugué dans chaque puits + l'incubation pendant 30 min.	39
Figure 24 : Pipetage de solution stop	40
Figure 25 : La lecture	40
Figure 26 : Prélèvement intestinale	41
Figure 27 : Placement de la cassette dans l'automate pour la déshydratation	42
Figure 28 : L'inclusion	43
Figure 29 : Confection des coupes (microtomie)	43
Figure 30 : La coloration	44
Figure 31 : Le montage	44
Figure 32 : La lecture (atrophie villositaire totale)	45
Figure 33 : La répartition de l'échantillon selon le sexe	46
Figure 34 : La répartition de l'échantillon selon l'âge	47
Figure 35 : Le nombre de cas selon l'année d'étude	48
Figure 36 : Les signes cliniques chez les adultes	48
Figure 37 : Les signes cliniques chez les enfants	50

Liste des abréviations

- **AC** : Anti corps
- **AEM** : Anti corps anti Endomysium
- **AGA** : Anti corps anti Gliadine
- **ATG** : Anti corps anti Transglutaminase
- **AVP** : Atrophie Villositaire Totale
- **AVST** : Atrophie Villositaire Subtotale
- **DGP** : Anticorps anti-peptide désaminé de la gliadine
- **ESPGAN** : la Société Européenne pour la gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques
- **HLA** : Antigène leucocytaire Humaine
- **HMRUC** : l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Les interleukines
- **INF** : Les interférons
- **MC** : Maladie cœliaque
- **NASPGHAN** : Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique
- **RSG** : Régime sans gluten
- **SG-FPM** : Sous unité de gluténine de faible poids moléculaire
- **SG-HPM** : Sous unité de gluténine de haut poids moléculaire
- **TtG** : Transglutaminase tissulaire

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le mot cœliaque signifie littéralement l'abdomen. Cœliaque vient du mot latin *coeliacus*, qui vient du mot grec *koiliakos*. *Koilia* en Grec signifie l'abdomen. Aux Etats Unis, la maladie est écrite « celiac » tandis qu'en Grande-Bretagne elle est écrite « coeliac » **(Thompson., 2008).**

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés Elle se traduit par une atrophie de la muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques : seigle et orge **(Clot et al., 2001 ; Mouterde et al., 2008) (Matuchansky et al.,1999 ; Lamireau et Clouzeau., 2008).**

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 variant des gènes Antigène leucocytaire Humaine (HLA) de classe II codant la molécule HLA-DQ2, et ceux codant la molécule HLA-DQ8. **(Cellier,C et al., 2006).**

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 duodénojunale 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).**

La maladie cœliaque débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes en « bouse de vache », accompagnée d'une anorexie, d'une apathie. 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).**

Actuellement, le seul traitement scientifiquement prouvé pour la maladie cœliaque est l'adhérence perpétuelle stricte à un régime sans gluten. Tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés sont éliminés .La surveillance de l'efficacité

INTRODUCTION

du régime sans gluten est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps anti transglutaminase 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) (Mary Niewinsky., 2008).**

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.

Nous avons effectué une étude statistique rétrospective, une étude sérologique sur une période de 1 mois (du 14 Février au 14 Mars) et histologique sur une période de 1 mois et demi (du 1 Juin au 4 juillet 2021), menée au service d'immunologie et d'anatomopathologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Cette étude a concerné 1414 dossiers de malades ayant consulté de 2015 à 2020.

La population échantillonnée est constituée de 178 patients atteints de la maladie cœliaque.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition

La maladie cœliaque « intolérance au gluten » est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés elle se caractérise par une inflammation de la muqueuse intestinale responsable d'une atrophie villositaire totale AVT ou subtotale AVST (**Figure 1**) se manifestant généralement par une triade comportant une diarrhée, des douleurs abdominales et un syndrome de malabsorption. (**Malamut., 2010**) (**Matuchansky et al., 1999., Lamireau et Clouzeau., 2008**).

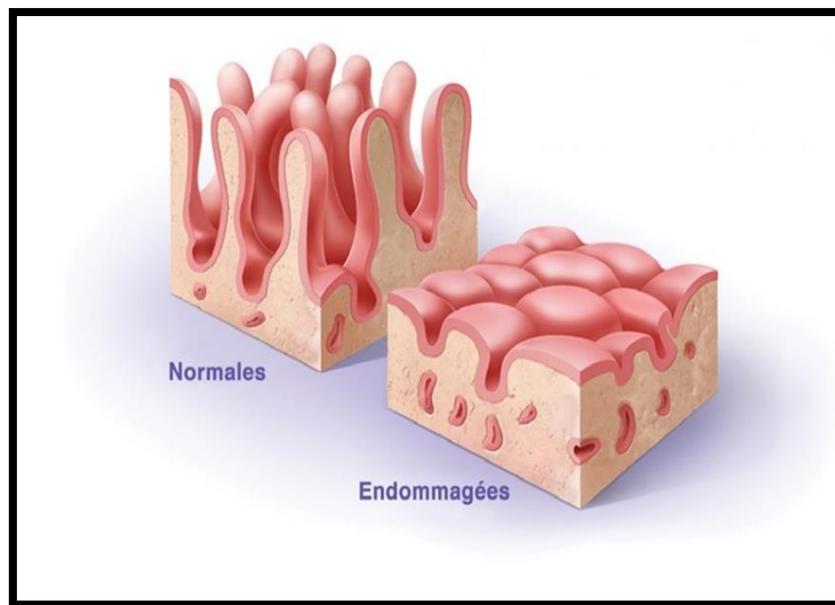


Figure 1 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale. (**Srivastava et al., 2010**).

Historique

Le médecin Anglais Samuel GEE est souvent crédité en tant que premier auteur décrivant la maladie cœliaque dans son article célèbre « On the Celiac Affection » publié dans « the St. Bartholomew's Hospital Report » en 1888. Cependant, au 2ème siècle avant Jésus-Christ, le médecin romain ARETAUES DE CAPPADOCE a pu décrire la maladie cœliaque et sa nomenclature pour la première fois en octobre 1987 et c'était à l'époque très loin d'être prononcé (**Thompson., 2008**).

La toxicité du gluten a été découverte en 1941 par la pédiatre Hollandais DICKE, la présence d'anticorps circulants en 1980, l'association avec un phénotype HLA est connue

depuis 1989. L'identification décisive des anticorps dirigés contre la transglutaminase II remonte à 10 ans, et a permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et en faire le diagnostic. Les séquences toxiques du gluten ont été démembrées depuis une dizaine d'années (plus de 100 peptides différents) (**Mouterde et al., 2008**).

2. Épidémiologie

Grâce à l'évolution des méthodes de diagnostic et des études épidémiologiques, la MC est maintenant mieux décrite.

La prévalence de la MC, c'est-à-dire le nombre de cas présents dans la population, a beaucoup évolué (**Figure. 2**). Elle est estimée à 1 pour cent en Europe, aux Etats Unis, en Australie et en Argentine alors qu'elle était rapportée à environ 1 pour mille aux Etats Unis il y a encore 40 ans. La MC n'est plus une maladie rare ni une maladie simplement européenne, mais elle est devenue un problème de santé publique. (**Carlo Catassi et al., 2015**).

En Algérie, une insuffisance de l'information est notée. Dans la commune de Constantine, une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque de 0,11‰ en 2000 à 0,97‰ en 2009 a été notée. (**Bouaslla et zidouni.,2009**).

En Europe, la prévalence de la MC varie selon les pays. Elle atteint une valeur maximale de 2 à 3% en Finlande alors qu'elle est de seulement 0,2% en Allemagne. Dans le monde, elle est plus importante : en Finlande (2-3%), au Sahara occidental (5,6%) et au Mexique (1,5 à 3,5%). En Afrique Subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle des pays occidentaux même si le gradient décroissant Nord-Sud de la prévalence de la MC dans le monde est de moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine (**Carlo Catassi et al., 2015**).

Ce sont les pays en voie de développement qui subissent la plus forte augmentation de la prévalence de la MC. Ainsi, le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la MC (tels que le changement brusque des habitudes alimentaires et la propagation de céréales de plus en plus toxiques mais rentables pour les cultures) a été fortement suggéré ces dernières décennies (**Elena Lionetti et Carlo Catassi., 2011**).



Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (Naiyana Gujral et al., 2012).

La MC est largement sous diagnostiquée aussi bien dans les pays développés, que dans les pays en développement. Il est difficile d'estimer de façon précise le nombre de cas de MC car 70 à 80 % des cas échappent encore au diagnostic. Le concept du modèle de l'iceberg (**Figure.3**) a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique dont la partie émergée correspond aux formes symptomatiques. Sous l'eau est représenté le nombre total de cas non diagnostiqués à un temps donné pour une population donnée. Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 par Richard Logan. (Nadine Cerf-Bensussan et Bana Jabri., 2001) (Catassi C et al., 2014)

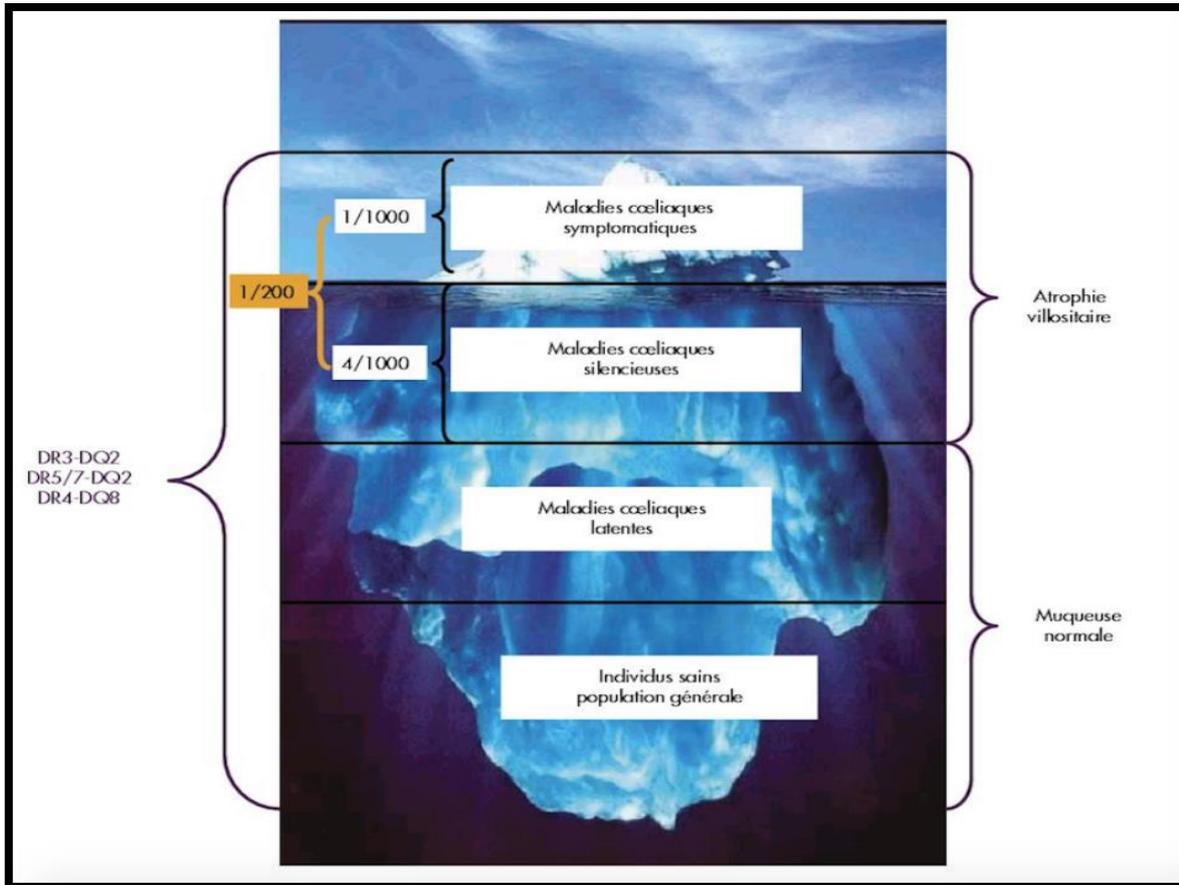


Figure 3 : Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque (Cilleruelo ML et al., 2016).

Les formes de la MC à manifestations atypiques ou silencieuses sont rarement diagnostiquées. Les formes latentes des individus dont les manifestations de la MC ne se déclenchent que tardivement ne sont pas diagnostiquées avant l'apparition des symptômes. Des individus porteurs des facteurs génétiques de prédisposition pour la MC ne déclencheront jamais la maladie.

Ces sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg. Ainsi, la plupart des individus atteints de MC ou prédisposés à cette pathologie, l'ignorent encore (Carlsson A., 2016) (Ciccocioppo R et al., 2015).

L'autre découverte essentielle est que la MC peut se déclarer à tous les âges. Ce n'est plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée (Freeman HJ., 2015). Les 2 pics de manifestation sont, chez le nourrisson : entre 6 mois et 2 ans et à l'âge adulte : entre 20 et 40 ans (Catassi C et al., 2015).

1. Facteurs exogènes : Le gluten

1.1. Définition

Le gluten est le terme utilisé pour décrire la fraction protéique extraite du blé, orge et seigle, responsable de la maladie cœliaque. Il s'agit d'une fraction protéique alcool-soluble (insoluble dans l'eau) de céréale qu'on appelle prolamine, constituée de 33 acides aminés riche en glutamine (environ 15%) et proline (environ 30%) et dont le nom varie selon l'origine de la céréale : Gliadine pour le blé, hordéine pour l'orge et sécaline pour le seigle. En raison de sa richesse en glutamine et proline, cette fraction protéique n'est pas digérée par l'intestin humain, c'est-à-dire qu'elle n'est pas dégradée par les enzymes gastriques, pancréatiques ou de la bordure en brosse de l'intestin (Shan et al., 2002), (Sturges et al., 1991).

1.2. Classification des protéines du gluten

En 1986, la classification des protéines de réserve (protéines du gluten) a été précisée par Shewry et ses collaborateurs, en se basant sur les caractéristiques moléculaires de ces protéines, notamment leur capacité de polymérisation et leur composition en acides aminés. Généralement les protéines de gluten sont divisées en deux sous-groupes différents (**Figure 4**) les prolamines (essentiellement les gliadines), qui sont des protéines monomériques et les gluténines qui sont des protéines polymériques, cette dernière elle-même constituée de deux sous-groupes : les sous-unités de gluténine de haut poids moléculaire SG-HPM et les sous-unités de gluténine de faible poids moléculaire SG-FPM (**Figure 5**). (Shewry et al., 1997).

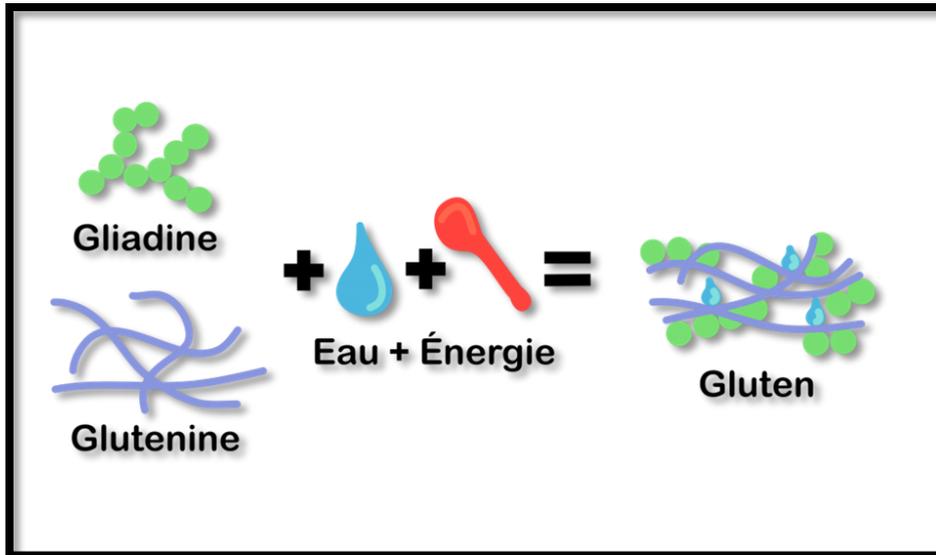


Figure 4 : Composition du gluten (Bao et al., 2012).

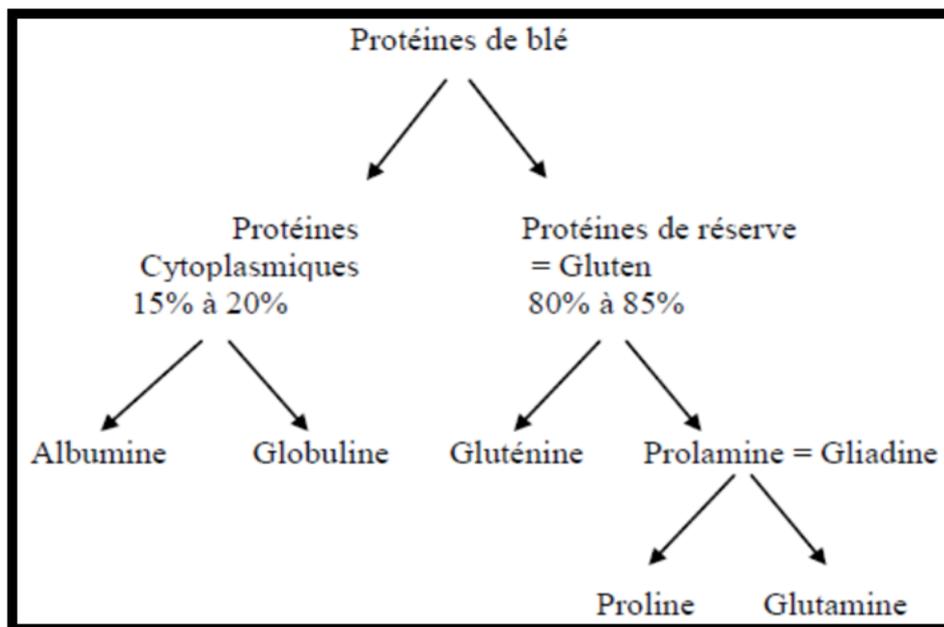


Figure 5 : Les différentes protéines du blé (Brenton., 2002).

Le gluten est composé de 2 fractions que nous pouvons distinguer par leur caractère soluble ou non dans l'alcool :

- 1) les prolamines, solubles dans l'alcool.
- 2) les glutélines, solubles uniquement dans les solutés basiques. (L. Charbonnier et al., 1980).

1.2.1. Les prolamines (la fraction la plus toxique du gluten)

Les protéines responsables d'intolérance au gluten sont les prolamines. Ces dernières (gliadine du blé, sécaline du seigle et hordéine de l'orge, collectivement désignée sous le nom du gluten) ont été identifiées comme le composant de ces céréales capable d'induire des dommages chez les cœliaques (**Crowe., 2008**).

Les séquences toxiques des prolamines (gliadine, sécaline et hordéine) ont plusieurs caractéristiques uniques qui contribuent à leurs propriétés immunogènes. Elles sont extrêmement riches en acides aminés proline et glutamine (**Mouterde et al., 2008**).

Ces deux acides aminés sont à la base des deux étapes majeures dans la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque :

- 1) Ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain n'a pas une prolyl endopeptidase qui peut aisément couper les peptides du gluten riches en prolines.
- 2) Les peptides du gluten riches en glutamine sont un substrat idéal pour la désamination par la transglutaminase tissulaire (**Lerner., 2010**).

1.2.2 Les glutenines

Les glutélines, (gluténines pour le blé). Ce sont des protéines agrégées. (**L. Charbonnier et al., 1980**).

La gluténine est considérée comme étant inoffensive, mais comme elle est toujours accompagnée de la gliadine, elle est éliminée d'emblée. (**Pierre Chiny et Lucie Lignon., 2013**).

Les gluténines représentent 40 à 50% des protéines de réserve de blé. Contrairement aux gliadines, les gluténines sont des protéines polymériques de haut poids moléculaire compris entre 500 à 10 000 kDa, qui résultent de la polymérisation de sous-unités. Les gluténines sont divisées en 2 groupes de sous-unités polypeptidiques : celles de hauts poids moléculaires (SG-HPM) et celles de faibles poids moléculaires (SG-FPM).

✓ **Les SG-FPM** sont les sous-unités majoritaires parmi les gluténines et représentent 60 à 80% des gluténines (**Wieser., 2007**).

✓ Les **SG-HPM** représentent la plus faible proportion des protéines du gluten mais également les plus complexes (**Wieser., 2007**).

1.3. Les propriétés physico-chimiques du gluten

La propriété essentielle du gluten est sa propension à constituer une matière cohésive viscoélastique. Cette propriété est notamment mise à profit dans le secteur de la panification. En effet, le gluten a la capacité de former un réseau continu, élastique, extensible et imperméable aux gaz, lui permettant de retenir par exemple les bulles de dioxyde de carbone issues de la dégradation des sucres par les levures, et ainsi assurer une bonne levée de la pâte et l'aération de la mie. (**Shewry et al., 2000**).

Ce sont les gluténines et les prolamines qui en présence d'eau (**Figure 6**), interagissent entre elles afin de former un réseau insoluble aux propriétés viscoélastique. Les gluténines de plus haut poids moléculaire, contribuent à l'élasticité tandis que les gliadines de poids moléculaire plus faible, participent à l'extensibilité. (**Shewry et al., 2000**).

Afin d'expliquer les propriétés viscoélastiques du gluten, plusieurs modèles basés sur la structure du réseau de gluten ont été proposés. Cependant, la structure du réseau de gluten reste assez mal connue. Un premier modèle a été proposé par Shewry, en se basant notamment sur les modèles précédemment cités concernant la structure des gluténines, en particulier celui de Graveland et ses collaborateurs. (**Shewry et al., 2000**).

Dans ce modèle la structure du gluten reposerait essentiellement sur l'établissement de ponts disulfure entre les différents constituants du gluten. Les SG-HPM, constituées majoritairement de sous unités assemblées tête bêche via des ponts disulfure inter-chaînes, formeraient une « amature élastique » une sorte de colonne vertébrale sur laquelle les SG-FPM viennent s'accrocher (via des liaisons disulfures), les gliadines interagiraient quant à elles avec les polymères de gluténines via l'établissement de liaisons non covalentes (**Figure 7**) (**Shewry et al., 2000**).

D'autres études ont été menées et d'autres modèles ont été proposés afin de préciser la structure du gluten, cependant il n'existe pas de consensus concernant la structure du gluten et des liens existant entre la structure et les propriétés viscoélastiques.

1.4. Les sources naturelles du gluten

A) Sources naturelles de gluten : les céréales

Les céréales sont des plantes, pour la majorité de la famille des graminées : blé (ensemble de céréales appartenant au genre *Triticum*), orge (genre *Hordeum*), seigle (*Secale cereale* L), avoine (*Avena sativa* L), millet (terme générique désignant plusieurs espèces de poacées), maïs (*Zea mays* L), sorgho (genre *Sorghum*), riz (genre *Oryza*). Le blé noir ou sarrasin (*Fagopyrum esculentum* M) est classé dans la famille des polygonacées (**Malamut et al., 2009**).

B) Céréales contenant du gluten

Quatre céréales contiennent du gluten : le blé, le seigle, l'orge et l'avoine. Tous les hybrides de ces céréales contiennent également du gluten, notamment le triticale (**Malamut et al., 2009**).

2. Facteurs génétiques

La survenue de la MC dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique. Les gènes majeurs de prédisposition sont localisés dans le système HLA de classe II qui incluent DR, DQ et DP sur le bras court du chromosome 6

Plus de 90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas), alors que cette molécule n'est présente que chez 20 à 30 % des sujets sains. La présence de ces groupes ne signifie pas, pour autant, être porteur de la maladie car ils sont retrouvés chez environ 30 % des individus dans la population générale. La recherche suggère que, bien qu'ils soient des éléments clés pour la pathogenèse de la maladie coeliaque, les haplotypes HLA à eux seuls sont responsables d'environ 35–40% de la prédisposition génétique. De multiples autres gènes semblent impliqués, notamment des gènes associés à la production de protéines intervenant dans le contrôle de la perméabilité intestinale (augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques favorisant l'entrée de gliadine) et des gènes associés ou non au

développement du diabète de type 1 (Nion-Larmurier et al., 2009), (Roujon et al., 2011), (Abadi et al., 2011).

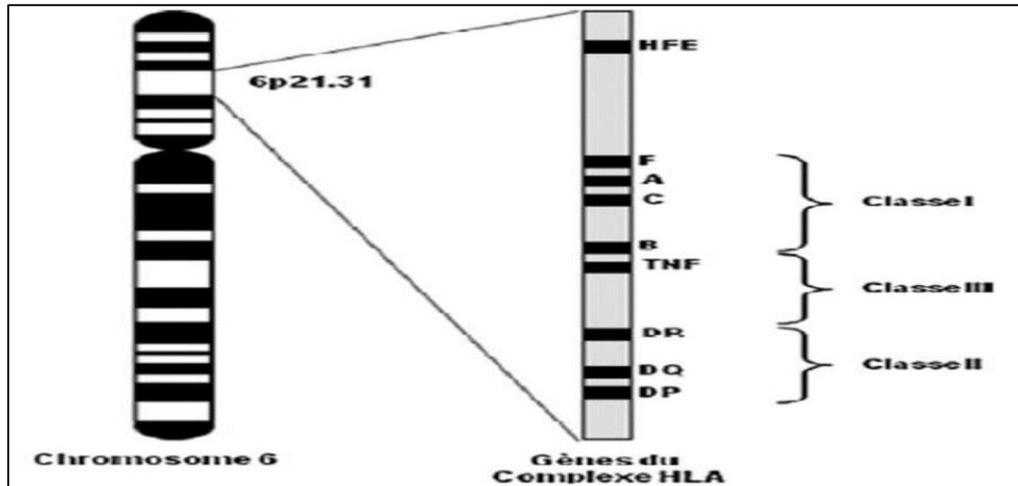


Figure 8 : Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6 (Roujon et al., 2011).

3. Facteurs immunologiques

La maladie cœliaque se situe au carrefour entre auto-immunité et désordre génétique. Il s'agit d'une réponse immunitaire anormale à certains peptides contenus dans le gluten. Durant les étapes de digestion, le gluten est fragmenté en peptides de taille variable qui ont tous un potentiel immunogène. La gliadine est l'un des peptides contenus dans le gluten survivant aux étapes de digestion et ayant la capacité de passer à travers l'épithélium digestif et stimuler le système immunitaire sous-jacent. L'affinité de la gliadine est fortement augmentée par des modifications biochimiques apportées par la transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2) (Godat et al., 2013).

1. Lésions intestinales

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten. Les biopsies du duodénum permettent le diagnostic de certitude, même si un taux d'IgA, ATG et AEM supérieur à 10 fois la norme est presque toujours associée à une entéropathie cœliaque typique de l'intestin grêle. (Volta et Villanacci, 2011).

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 9). (Bao et al., 2012).

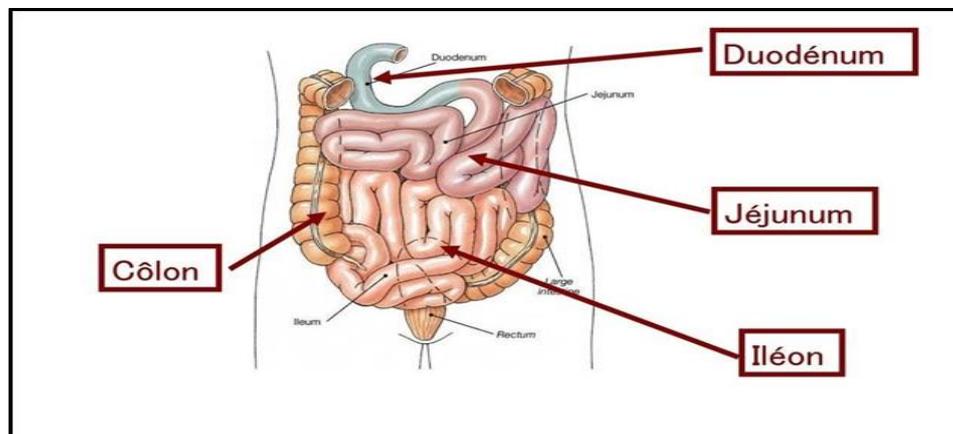


Figure 9 : Les différents segments de l'intestin grêle. (Bao et al., 2012).

Le tube digestif est constitué de 4 couche ou tuniques concentriques qui sont (de l'intérieur vers l'extérieur)

La muqueuse.

La sous-muqueuse.

La musculuse.

La séreuse.

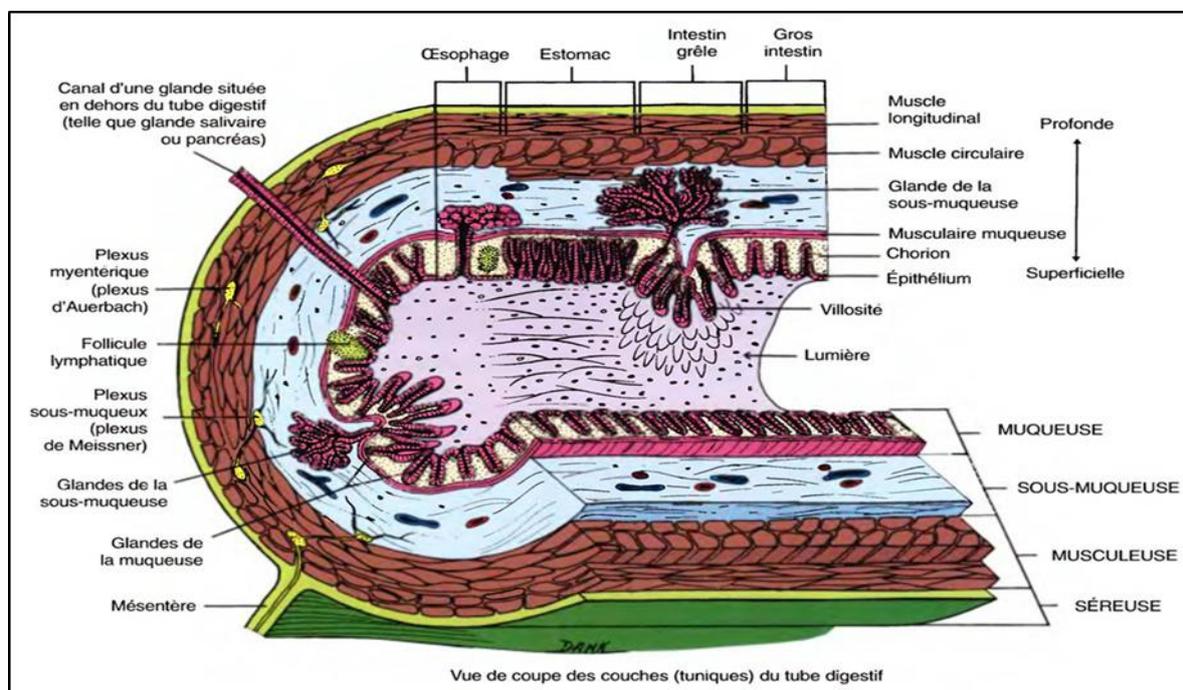


Figure 10 : Les différentes couches de tube digestif. (Bao et al., 2012).

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 11). 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).

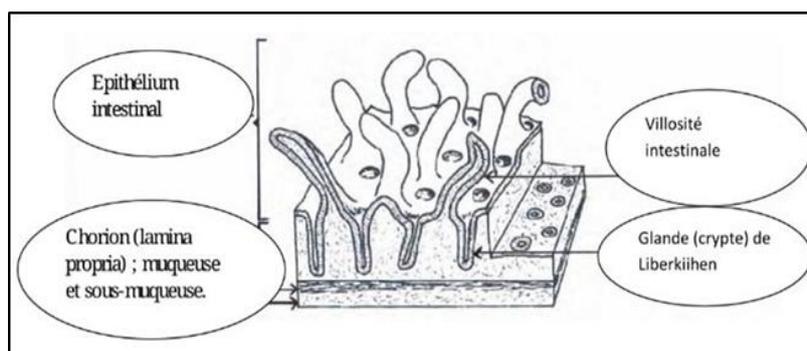


Figure 11 : La muqueuse digestive de l'intestin grêle. (Bao,F et al., 2012).

2. Les villosités intestinales

Les villosités intestinales sont des structures (replis de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent) de l'intestin grêle permettant l'amplification des processus d'absorption par augmentation de la surface intestinale et donc du nombre de cellules. Ce sont des replis de la paroi intestinale dont la finesse permet aux nutriments de passer facilement vers le sang, à ne pas confondre avec les microvillosités, qui sont, elles, des replis de la membrane plasmique des entérocytes, les cellules intestinales. La longueur des villosités intestinales est estimée à 1 mm. On trouve en leur sein de nombreux vaisseaux sanguins et des chylifères (**Figure 12**)

Autrement dit, ce sont des organes microscopiques qui ont pour fonction de faciliter le passage dans le sang des nutriments, issus ou non de la digestion des aliments. Après son passage dans l'intestin grêle, où il subit l'absorption intestinale, le reste du bol alimentaire est rejeté vers le côlon, où il est en partie déshydraté, par absorption d'eau au niveau de cet organe, avant d'être finalement évacué par le rectum sous forme d'excréments.

On rencontre également ces microvillosités notamment à la surface d'organismes tels que les placozoaires, où elles possèdent approximativement les mêmes fonctions

Leur atteinte dans la maladie cœliaque diminue la surface d'entérocytes et donc les phénomènes d'absorption. (**Scoazec et al., 2005**).

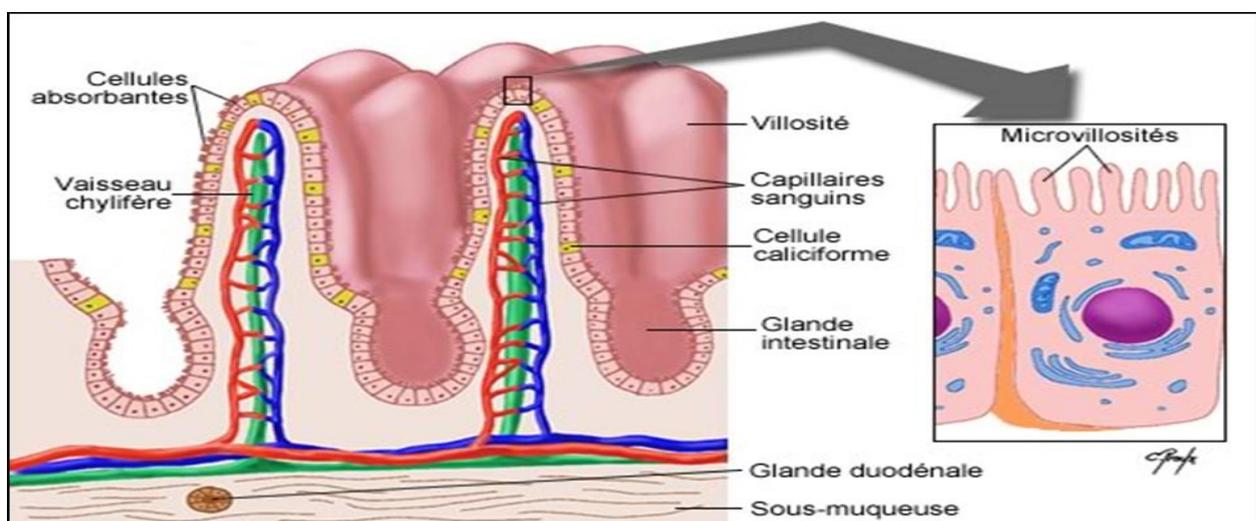


Figure 12 : Structure de la muqueuse de l'intestin grêle (**Scoazec et al., 2005**).

3. La physiopathologie de la maladie cœliaque :

La physiopathologie de la maladie cœliaque comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques (Briani et al., 2008.,Kagnoff, 2007., Tkoub., 2008).

Chez des individus génétiquement prédisposés (HLA-DQ2/DQ8), les résidus glutamines de la gliadine ingérée sont convertis en glutamates sous l'effet de la transglutaminase tissulaire (étape 1). La gliadine modifiée est prise en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (porteuses des molécules HLA-DQ2/DQ8) et active des cellules T CD4+ spécifiques du gluten (étape 2). Ces cellules produisent de l'interféron g (IFN γ) et de l'interleukine 21 (IL-21) et aident à générer des réponses anticorps spécifiques du gluten et de la transglutaminase (étape 3). L'IFN γ et l'IL-21 induisent une production massive d'IL-15 (étape 4). L'IL-15 active les lymphocytes intra épithéliaux qui tuent les cellules épithéliales (étape 5). La destruction des cellules épithéliales conduit à l'atrophie des villi intestinaux (Godat et al., 2013).

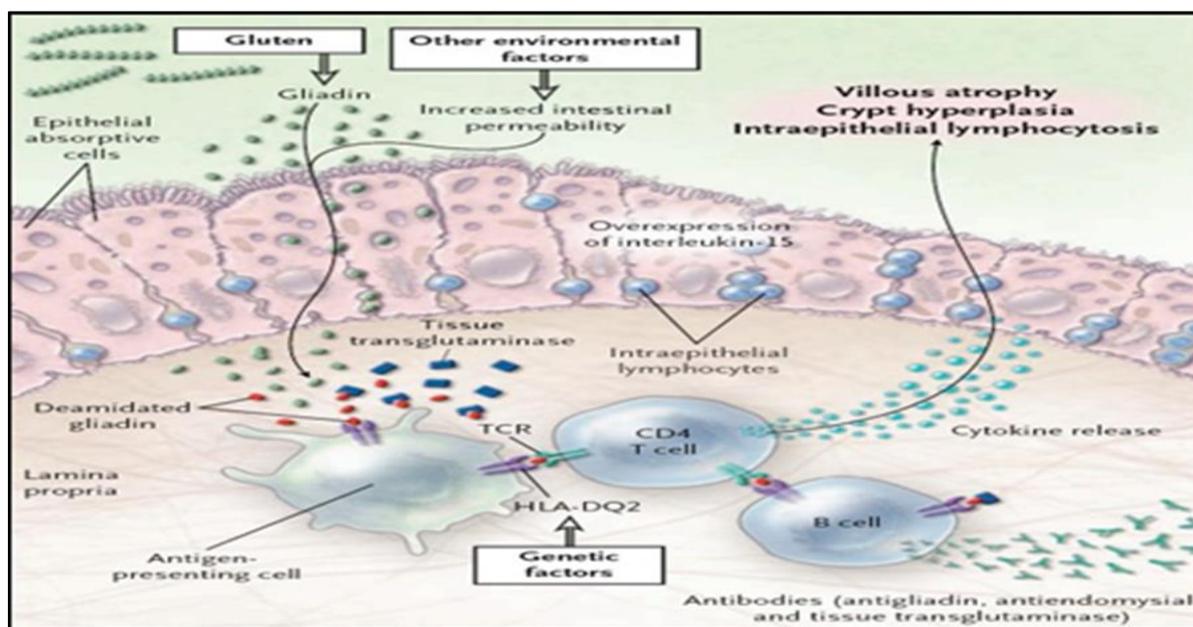


Figure 13 : Mécanisme physiopathologique de la MC (Hill et al., 2005).

En résumé : les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie

- Franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine.
- Formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : déamination de la gliadine et augmentation de son immunogénicité.
- Formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4+.
- Activation des lymphocytes T CD4+.
- Activation des plasmocytes à immunoglobuline A de la muqueuse : formation d'anticorps anti-endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL 8).
- Activation par les IL 8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines.
- Déstructuration de la matrice extracellulaire par les métalloprotéines : hypertrophies des cryptes.

Les formes de la maladie cœliaque

Quatre formes de MC ont été identifiées (**Figure 14**).

1- Forme symptomatique : elle regroupe deux types de formes :

Forme typique

La maladie se manifeste sous forme d'une entéropathie sévère avec un syndrome de malabsorption et des signes cliniques classiques (diarrhée, ballonnement abdominale....) (**Cellier C., 2006**).

- **Forme Atypique**

Elles représentent la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 80% des cas. Le diagnostic de maladie cœliaque peut être évoqué devant des symptômes digestifs mineurs ou des symptômes extra-digestifs. (**Cellier C., 2006**).

2- Forme asymptomatique (Silencieuse)

L'utilisation des marqueurs sérologiques a permis d'identifier des formes silencieuses de maladie cœliaque jusqu'alors méconnues. Elles se définissent comme des maladies cliniquement asymptomatiques malgré une atrophie villositaire totale ou subtotale sur les biopsies duodénales. (**Lepers S, et al., 2004**).

3- Forme latente

Leur définition reste controversée. Pour Ferguson, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la maladie cœliaque, présentant une hyper lymphocytose intra-épithéliale sur les biopsies duodénales. qui pourraient développer une authentique maladie cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten. (**Rawashdeh MO et al., 1996**) (**Lepers S, et al., 2004**).

4- Forme réfractaire :

Est caractérisée par la persistance d'un syndrome de malabsorption et d'une atrophie villositaire après un an de régime sans gluten strict. (**Rostom et al., 2006 ; Schmitz., 2007 ; Powell., 2008 ; Schmitz et Garnier-, 2008**).

IV. Les formes de la maladie cœliaque

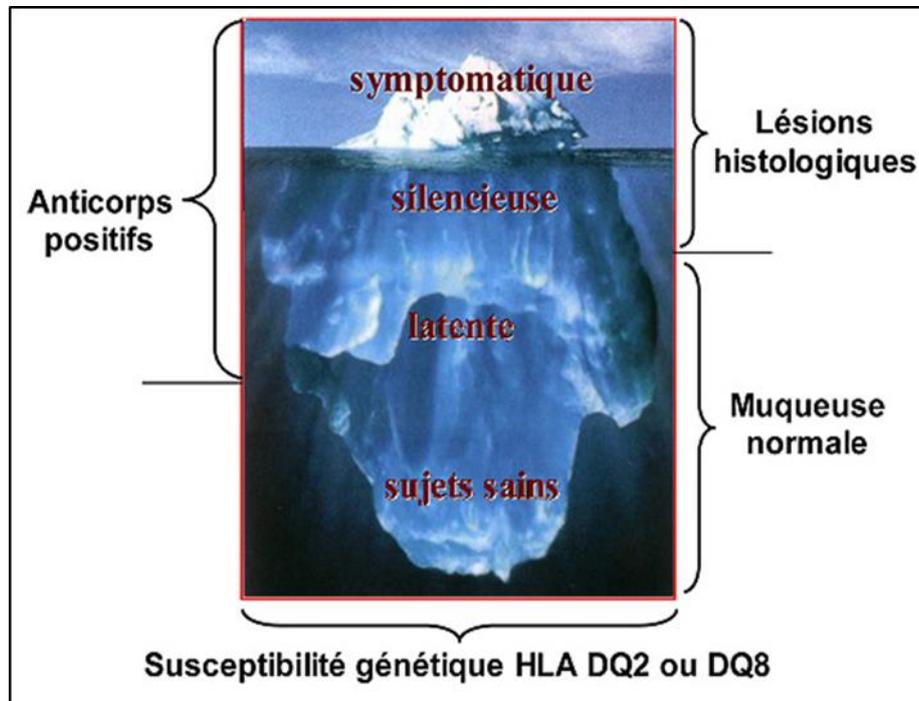


Figure 14 : L'iceberg des formes cliniques de la maladie cœliaque (Olive., 2013).

1. Symptômes de la maladie cœliaque

Le spectre clinique de la maladie cœliaque est large. Les formes classiques, qui ne représentent que 10 à 20 % des cas, comportent la triade diarrhée-douleurs abdominales-malabsorption.

Les formes les plus fréquentes, soit plus de 80 % des cas, sont représentées par les formes pauci-symptomatiques. Les circonstances de découverte de ces formes sont un dépistage chez les parents du premier degré de maladie cœliaque, les antécédents de régime sans gluten dans l'enfance. **(Ventura A et al., 1999) (Green PH. et al., 2005).**

La courte stature et la puberté retardée peuvent être les manifestations primaires chez un enfant autrement en bonne santé. D'autres manifestations communes incluent la fatigue chronique et l'augmentation du niveau d'aminotransférase sérique. Chez les adultes, les cas symptomatiques ou classiques de la maladie peuvent se présenter avec la diarrhée chronique, la distension et la douleur abdominale, la faiblesse et la malabsorption. **(Green et Cellier., 2007). (Catassi et Fasano., 2008).**

Cependant, beaucoup de patients ont peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux, tout en présentant des caractéristiques extra intestinales, comme la dermatite herpétiforme, l'anémie, l'ostéoporose, l'infertilité et des problèmes neurologiques. **(Alaedini et Green., 2005).**

Il est donc plus approprié de considérer la maladie cœliaque comme un désordre multi systémique, plutôt que principalement gastro-intestinal. **(Tableau 1) (Bower et al., 2007 ; Briani et al., 2008 ; Mary et Niewinsky., 2008).**

Tableau 1 : Manifestations de la maladie cœliaque (Oxentenko., 2008)

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

2. Diagnostic

Pour le diagnostic de la maladie cœliaque, la Société Européenne pour la gastroentérologie et la Nutrition Pédiatriques (ESPGAN) et la Société Nord-Américaine pour la Gastroentérologie, l'Hépatologie et la Nutrition Pédiatrique (NASPGHAN) ont recommandé le plan de conduite à tenir pour le diagnostic présenté dans la (figure 15). (Briani et al., 2008).

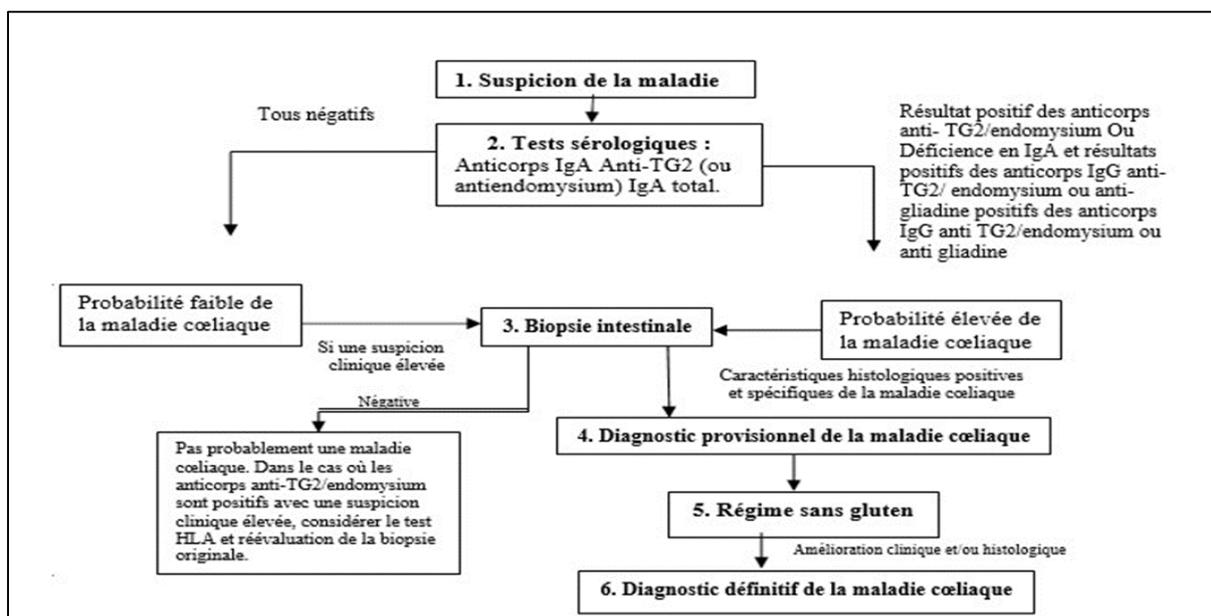


Figure 15 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque (Briani et al., 2008).

2.1 Diagnostic sérologique

La mise au point de tests sérologiques constitue la plus grande percée dans le dépistage de la maladie cœliaque (Rashid et Lee., 2016).

Anticorps anti-gliadine : ce fut le premier test sérologique mis au point dans les années 1980. En raison de sa sensibilité et sa spécificité relativement faibles, ce test ne doit pas être utilisé pour dépister la maladie cœliaque (Rashid et Lee., 2016).

Anticorps anti-réticuline : ce deuxième test sérologique mis au point a été utilisé brièvement. Puisqu'il existe des tests plus sensibles, ce test ne doit pas être utilisé à des fins de dépistage (Roujon et al., 2013 ; Rashid et Lee., 2016).

Anticorps anti-endomysium : le test d'anticorps anti-endomysium est un test très sensible et spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque. Ses inconvénients se résultent par un coût assez élevé nécessitant des techniques d'immunofluorescence (**Rashid et Lee., 2016 ; Gargouri et al., 2017**).

Anticorps anti-TGt : en 1997, on a découvert que l'antigène induisant la formation d'anticorps anti-endomysium était l'enzyme anti transglutaminase tissulaire (TGt). Avec un coût du test peu chuté. La plupart des laboratoires hospitaliers mesurent maintenant les anticorps anti-TGt plutôt que les anticorps anti-endomysium (**Rashid et Lee., 2016 ; Deprez., 2018**).

Anticorps anti-peptide désaminé de la gliadine (DGP) : dernière génération des tests sérologiques, ce test n'offre pas beaucoup plus d'avantages que le test des anticorps anti-TGt comme test de dépistage primaire; mais le test des anticorps anti DGP de type immunoglobuline G (IgG) est légèrement plus sensible que le test des anticorps anti-TGt de type IgG et doit être considéré comme le test de choix chez les patients qui présentent un déficit sélectif en IgA (**Ludvigsson et al., 2014 ; Rashid et Lee., 2016**).

2.2. Etude histologique

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) (**Figure 16**), 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. 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**).

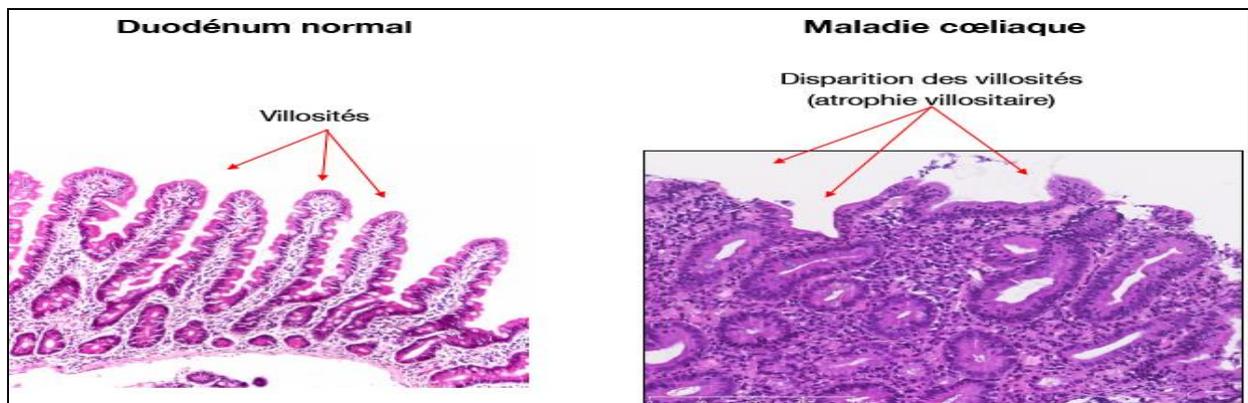


Figure 16 : Comparaison entre une muqueuse normale et une atrophie villositaire totale. (Scoazec et al., 2005).

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 associe :

- Une atrophie villositaire totale ou subtotalaire, de siège au moins proximal (duodéal 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).

Les anomalies histologiques de la MC associent :

- Des infiltrations intra-épithéliales par des lymphocytes (>25 lymphocytes pour 100 entérocytes).

- Une hyperplasie des cryptes.
- Une atrophie villositaire (partielle à totale).
- Une baisse du ratio villosités-cryptes.

Elles permettent plusieurs classifications, la classification Marsh (**Biesiekierski et al., 2011**) étant la plus utilisée de 0 à 4 (**Figure 17**) (Marsh MN, 1992), ainsi que celle de Marche et Matuchansky de 1 à 5 (**Matuchansky et al., 1970**) :

- **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.

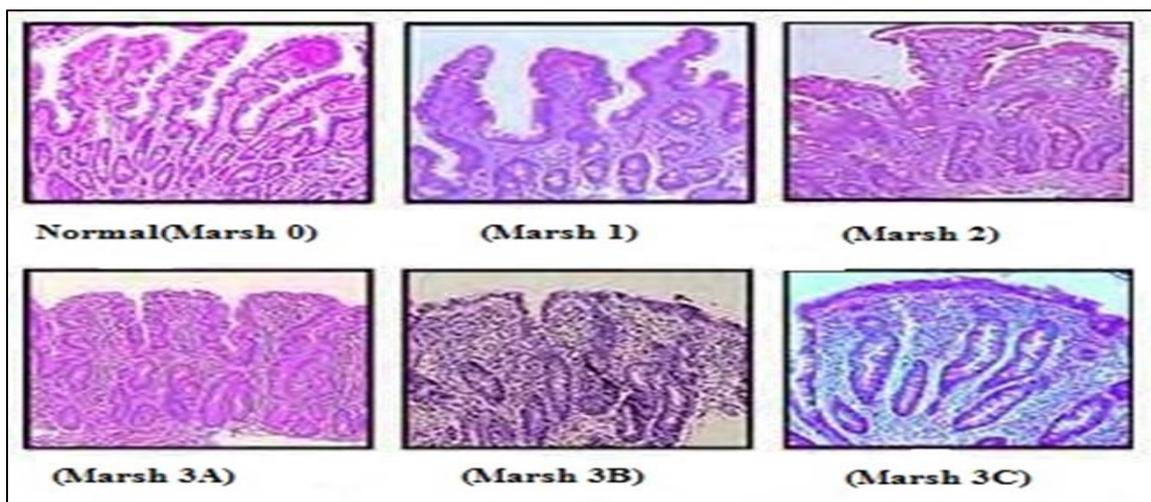


Figure 17 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (**Marsh 0**) à l'atrophie totale (**Marsh 3c**) utilisé pour identifier la maladie cœliaque. (**Biesiekierski et al., 2011**).

3. Maladies associées

Le rapport causal entre la maladie cœliaque et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée. Les deux théories les plus accréditées proposent : (1) cette association est secondaire à un fond génétique commun prédisposant à la maladie cœliaque et la maladie

auto-immune associée ou (2) une maladie coeliaque non traitée mène au début d'autres désordres auto-immuns chez les individus génétiquement prédisposés.

Les maladies associées à une MC qui n'est pas diagnostiquée ou traitée peuvent se développer et sont parfois mortelles (**Catassi et Fasano., 2008**)

Tableau 2 : Maladies associées à la MC. (**Fassano., 2005**).

Maladies auto-immunes :	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 :	Syndrome de Down (trisomie 21) · Syndrome de Turner (monosomie X) · Déficit en immunoglobuline A

1. Traitement de la maladie cœliaque

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement diététique, il repose sur le régime sans gluten à vie. Instauré pour la première fois au début des années cinquante, par un pédiatre Hollandais W Dicke .Son efficacité est indiscutable et reste unanime après tant d'années. **(Gasbarrini et Mangiola., 2014) (Dicke., 1950).**

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).**

Dans le cas particulier de la dermatite herpétiforme, l'administration de dapsonne (Disulone) en complément du régime sans gluten peut être nécessaire en traitement de première intention. La dapsonne inhibe les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes. Un effet thérapeutique est généralement obtenu en quelques heures pour le prurit et en quelques jours pour les lésions cutanées. En cas d'échec ou intolérance à la dapsonne, on peut utiliser la sulfasalazine (salazopyrine). Il faut garder à l'esprit que la dapsonne n'agit que sur la symptomatologie cutanée, c'est pourquoi elle ne dispense pas le régime sans gluten. **(LIOGER et al., 2010).**



Figure 18 : La dapsonne (DDS) est un médicament antibiotique de la famille des sulfones traitement de la dermatite herpétiforme maladie cœliaque **(Lioger et al., 2010).**



Figure 19 : Salazopyrine utilisé En cas d'intolérance à la dapsonne (Lioger et al., 2010).

2. Le régime sans gluten

2.1. Définition du régime sans gluten

Le régime sans gluten (RSG) reste à l'heure actuelle le seul traitement de la MC, le principe de ce régime repose sur l'exclusion complète et définitive du gluten et la suppression de tous les aliments contenant les 4 céréales toxique (Blé, Seigle, Orge et avoine) et le remplacement de ces produits par d'autres aliments tel que le riz et le maïs. Aussi une bonne tolérance de l'avoine a été suggérée chez l'adulte à partir des études montrant que des quantités modérées d'avoine peuvent être incluse dans un RSG sans effets indésirables et une quantité de 2.5 à 5g/jour de gluten n'induit pas de changement morphologique de la muqueuse intestinale chez les patients atteinte de MC (Vahedi et al., 2001) (Janatunien., 1995) (Montgomery., 1988).

2.2. Objectif du régime sans gluten

L'objectif du RSG est de corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et de diminuer le risque de complication à long terme notamment le lymphome non hodgkinien de l'intestin de grêle (Vahedi et al., 2011).

2.3. Efficacité du régime sans gluten

L'efficacité et la surveillance du régime sans gluten sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de régime. Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant six à 24mois de RSG (Fotoulaki et al., 1999) (Lee et al., 2003).

L'approche la plus prometteuse à ce jour, est l'administration orale d'enzymes digérant le gluten, ou l'utilisation d'un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten en permettant une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes. Une des voies thérapeutique d'avenir serait de traiter les farines par digestion enzymatique des sites toxiques de gliadine. D'autre approche préventive repose sur la promotion de l'allaitement maternel, l'introduction du gluten entre 4 et 6 mois chez les nourrissons. (Malamut., 2009 ; Thom et al., 2009).

2.4. Bénéfices du régime sans gluten

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes (Farrell et Kelly., 2002).

Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse et constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance. L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi. L'augmentation des transaminases associée à la MC régresse totalement dans 90 % des cas après un an d'éviction du gluten et une biopsie hépatique n'est requise qu'en cas d'échec du régime bien suivi. Quelques cas d'hépatopathies sévères justifiant d'une transplantation hépatique et associées à une MC ont même été spectaculairement améliorés par un RSG. Les troubles neurologiques centraux, à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten (Bai et al., 1997) (Cellier et al., 2000) (Cellier et al., 2000; Vazquez et al., 2000) (Trivin et Cellier, 2001) (Kaukinen et al., 2002) (Luostarinen et al., 2001).

VII. 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 et lymphome intestinale.
- Cavitation mésentérique.
- Hyposplénisme.
- Lymphome invasif intra et/ou extra intestinale.

On pense à une de ces complications en cas de résistance au régime sans gluten de plus de six mois. (Cellier et al., 2006).

PARTIE PRATIQUE

1. Etude statistique

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période **de 1 mois (du 14 Février au 14 Mars 2021)**, menée au niveau du laboratoire central à l'unité de l'immunologie de **l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC)**, Cette étude a concerné 1414 dossiers de malades de l'année de 2015 jusqu'à l'année de 2020, tous les malades de ces années ont bénéficié d'un examen sérologique et parmi eux 178 ont une sérologie positive pour les marqueurs de la maladie cœliaque.

1.1. Matériels et méthodes

1.2. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 178 malades de différentes wilayas, âgés de 6 mois à 87 ans avec une moyenne d'âge de 23 ans.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude : Les dossiers des malades présentant les symptômes de la maladie cœliaque mais l'examen sérologique de certitude était positif.

Critères d'exclusion

Nous avons exclu de cette étude 1236 dossiers de malades présentant les symptômes de la maladie cœliaque mais l'examen sérologique de certitude était négatif.

Fiche de Signalisation

La fiche de signalisation nous a permis de mettre le point sur :

Le sexe et L'âge.

Les signes cliniques.

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

Grade de l'atrophie villositaire.

2. 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.

2.1. Matériels

- Pipette réglé à 1000 μ l.
- Vortex.
- Puits de la micro plaque.
- Les coffrets contenant les produits.
- Les tubes.
- Embout pipette.

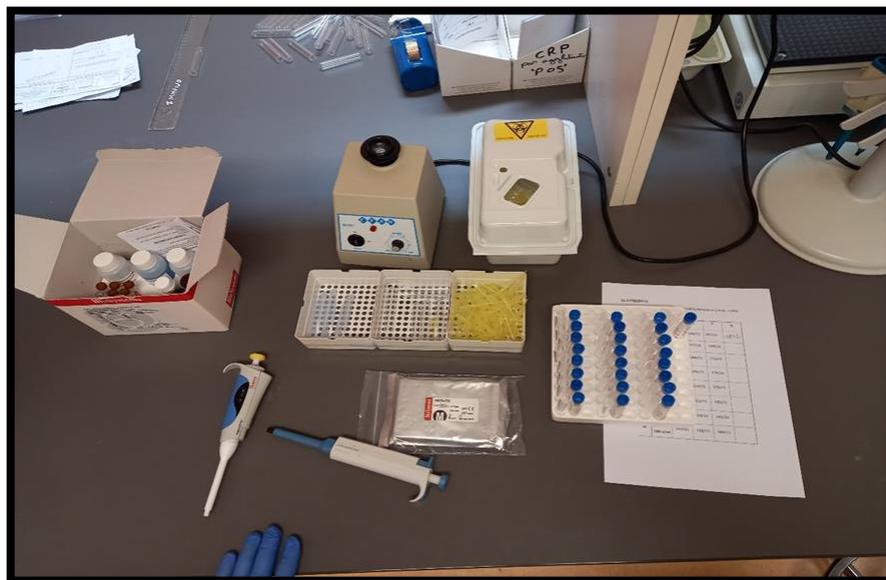


Figure 20 : Matériels utilisés dans l'étude sérologique.

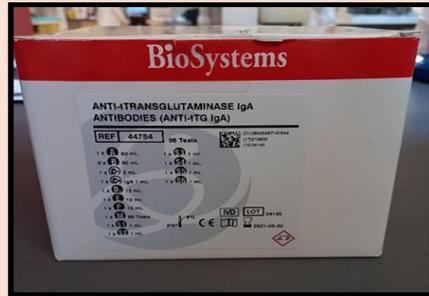
Tableau 3 ; matériels anti transglutaminase et anti gliadine.

Les
composants

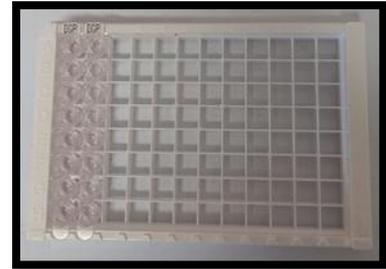
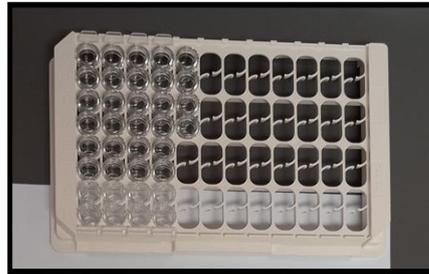
Anti transglutaminase

Anti gliadine

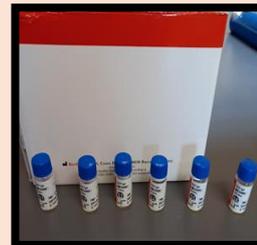
1 – Le coffret



2- Puits de la
micro
Plaqué



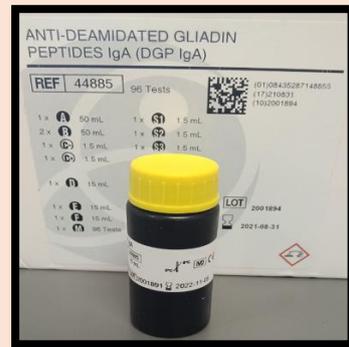
3- les
calibrateurs +
Contrôle positif
et négatif



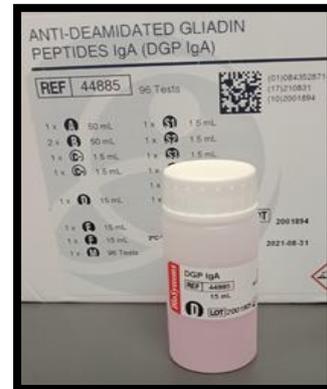
4- tampon de lavage



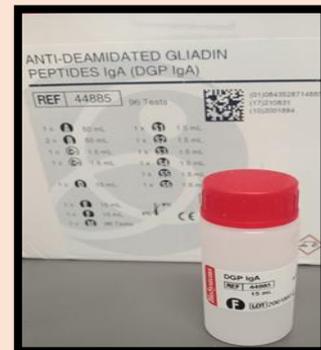
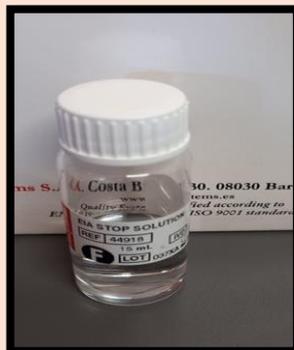
5- solution de substrat



6- conjugué enzymatique



7 - solution d'arrêt



8- diluant



2.2. Méthode

Prélèvement sanguin

Le prélèvement du sang veineux des témoins et des patients :

- A été pris de 08H à 10H du matin à jeun après au moins 12 heures du dernier repas.
- Le sang a été immédiatement recueilli sur tubes secs bien étiquetés.
- Une centrifugation de 1500 tours/min pendant 10 minutes a été effectuée.
- Une conservation du sérum à -20°C est très importante jusqu'à le moment d'utilisation pour ne pas altérer les paramètres à doser.

A) Anti transglutaminase IgA

- Principe de la méthode :

Les anticorps anti transglutaminase tissulaire (tTG) présents dans le sérum se lient à l'antigène immobilisé à la surface des puits de la microplaque. Ensuite les anticorps anti IgA humains conjugués à la peroxydase sont incubés. Finalement le substrat tetraméthylbenzidine (TMB) est ajouté en présence de H₂O₂ qui en étant dégradée par la peroxydase forme un produit de couleur bleue. La réaction enzymatique est stoppée par une solution d'acide et la formation du produit est mesurée à 450 nm. La concentration en anticorps de l'échantillon est proportionnelle à l'absorbance du produit de la réaction.

- Les étapes Anti transglutaminase IgA

1) Il faut tout d'abord ramener le coffret à température ambiante.

- Ces coffrets sont opérationnels à une température comprise entre 20 – 24°.
 - Avant l'utilisation, il faut laisser le coffret à température ambiante pendant 60 minutes, et ne pas retirer les barrettes de leur sachet en aluminium durant cette période et attendre que les barrettes soient à température ambiante.
- 2) Les réactifs du coffret doivent être homogénéisés (vortexer) avant l'utilisation.
 - 3) Préparation du tampon de lavage : ajouter les 25 ml de tampon concentré a 975 ml d'eau distillé (dilution au 1/40) et mélanger.
 - 4) Dilution des échantillons : diluer 10µL de chaque échantillon avec 1000 µL de diluant (dilution 1/100) et mélanger.
 - 5) Dépôt de l'échantillon : déposer 100µL de chaque calibrateur, contrôle et échantillon dilué dans les puits appropriés suivant le plan de la plaque.

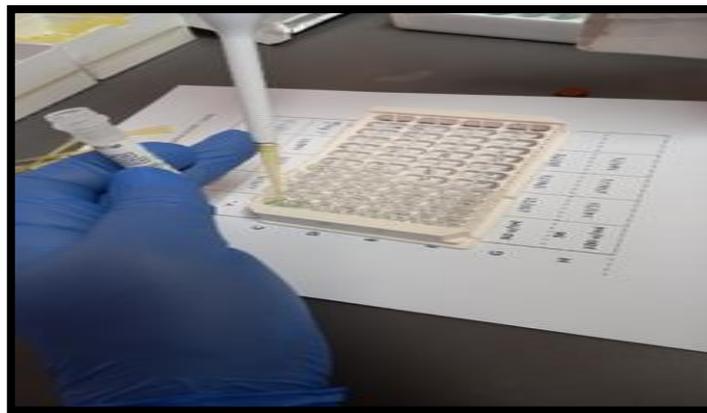


Figure 21 : Le pipetage de chaque étalon (s1...s6) de contrôle positif et négatif (DETERMINATION).

- 6) Incubation pendant 30 min à température ambiante.
 - 7) Lavage de la plaque : la procédure de lavage est tres importante, car une plaque mal lavée peut donner des résultats incorrects avec une précision faible.
- Après l'incubation il faut laver trois les puits avec 300 µl de tampon de lavage en utilisant un laveur automatique pendant 10 secondes.



Figure 22 : Lavage des puits (appareil de lavage automatique).

8) Pipeter 100 μ l de conjugué par puits, puis incuber à température ambiante pendant 30 min.

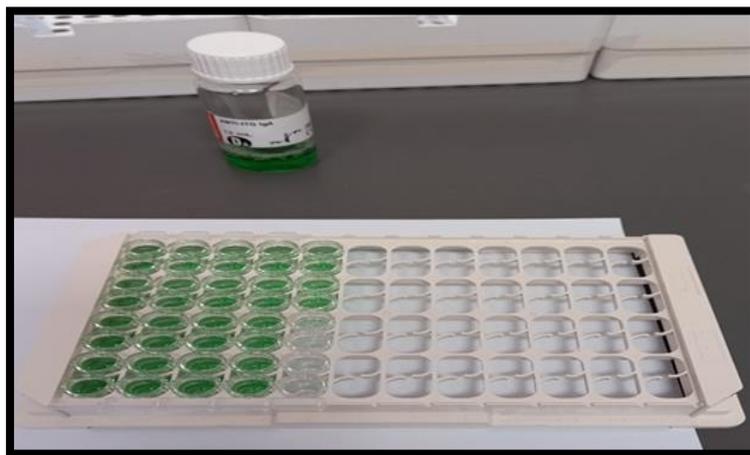


Figure 23 : Pipetage de 100 microlitre de conjugué dans chaque puits + l'incubation pendant 30 min.

9) Laver les puits comme à l'étape (7).

10) Pipeter 100 μ l de substrat dans chaque puits + incubation pendant 15 min.

11) Pipeter 100 μ l de solution stop (solution d'arrêt) dans chaque puits dans le même ordre que pour le dépôt du substrat ceci induit un changement de couleur de bleu en jaune.



Figure 24 : Pipetage de solution stop.

12) 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.

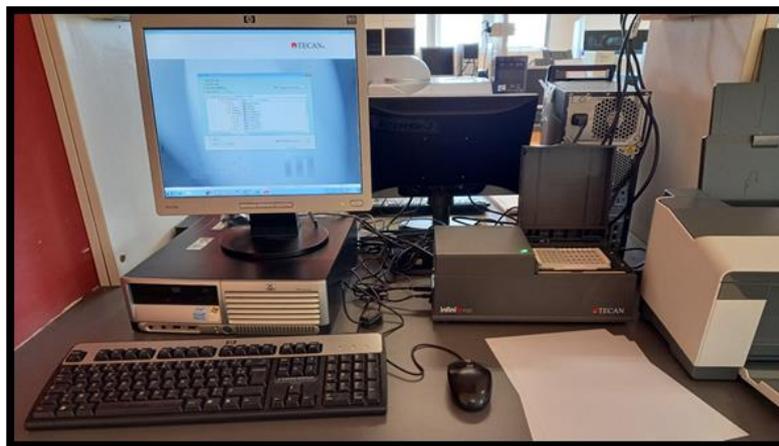


Figure 25 : La lecture

3. Etude Histologique

L'étude histologique est une méthode qui permet l'étude des lésions macroscopique et microscopique de tissus prélevés sur un malade grâce à un matériel biopsique ou un examen extemporané.

La technique histologique comporte les étapes suivantes :

- 1) **Le prélèvement :** Le prélèvement tissulaire est obtenu soit par biopsie, soit par résection d'une pièce opératoire ou d'organe. Cette étape est réalisée par le chirurgien.

Le prélèvement est accompagné avec une fiche de renseignements, qui contient les informations suivantes :(nom, prénom, âge, sexe, type de biopsie).



Figure 26 : Prélèvement intestinale.

- 2) Mettre le prélèvement dans une cassette et le placer dans le formol dilué à 10 % :
Fixation.

La Fixation : qui a pour but la conservation et l'immobilisation des structures cellulaires tout en conservant sa morphologies.

- 3) **Déshydratation :** Le flacon contenant les cassettes va se déplacer d'un baquet à un autre Cet appareil (automate) contient 12 baquets :
1 baquet de formol dilué a 10% (pour 1 heure 30 min).

6 baquets d'éthanol (1heure 30 min pour chaque baquet).

3 baquets de xylène (1 heure 30 min pour chaque baquet).

2 baquet chaud de paraffine (pour le reste de la nuit : 9 heures).



Figure 27 : Placement de la cassette dans l'automate pour la déshydratation.

- 4) **L'inclusion** : a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine. le prélèvement est coulé dans un moule métallique contenant de la paraffine fondue (liquide), qui infiltre alors toute la pièce.
1. On prélève les échantillons à l'aide une pince à partir des cassettes.
 2. On place les échantillons puis on les fixe dans les moules métalliques.
 3. On recouvre les échantillons la partie de la cassette contenant le numéro de la pièce, et on les laisse refroidir sur l'appareil (coté froid).
 4. On met les blocs dans le congélateur à (-60°C), pour renforcer leur solidité et faciliter leur coupe.

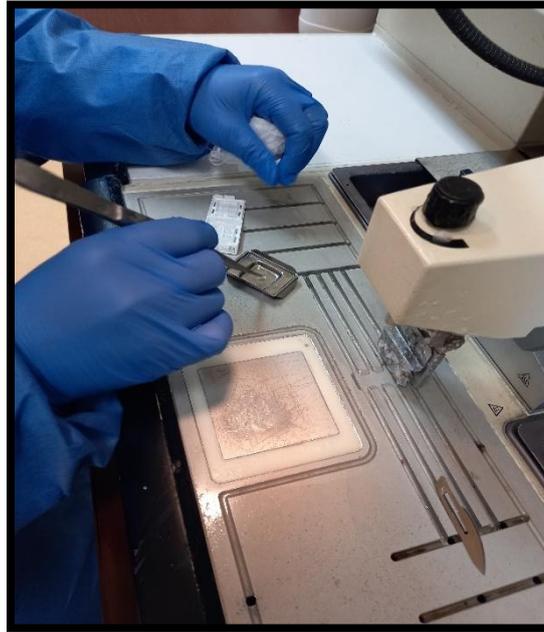


Figure 28 : L'inclusion.

- 5) **La coupe** : Les coupes du bloc de paraffine, faites avec un microtome, permettent de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 3 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre.



Figure 29 : Confection des coupes (microtomie).

- 6) **La coloration** : La coloration réalisée sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. L'hématoxyline éosine (HE) a été utilisée.



Figure 30 : La coloration.

- 7) **Le montage** : Après avoir subi une déshydratation, les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre.

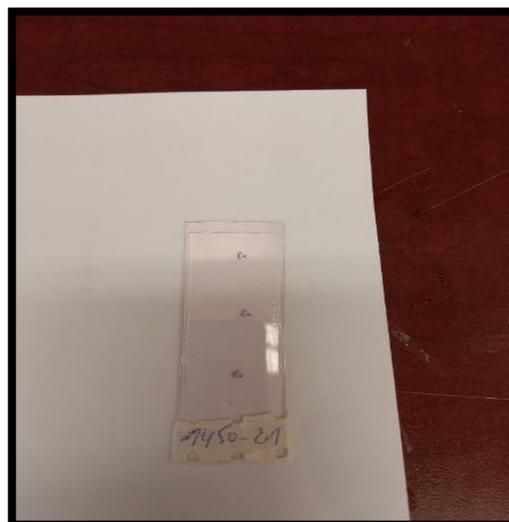
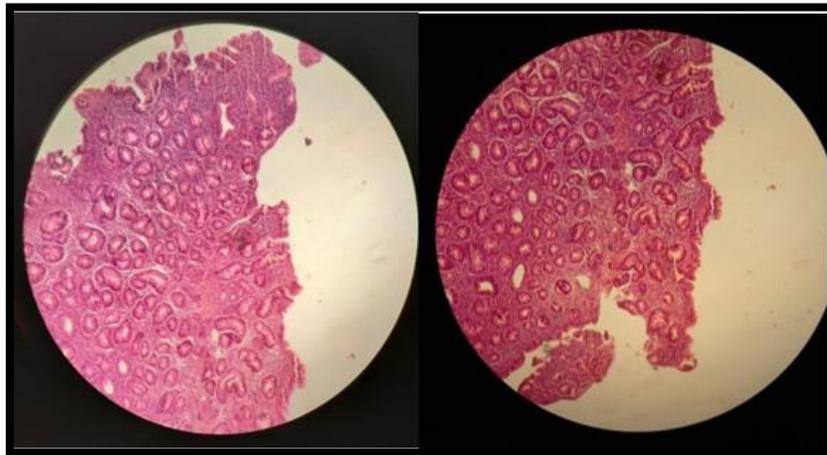


Figure 31 : Le montage.

8) **La lecture** : La lecture de la lame se fait avec un microscope optique, Le HE (L'hématoxyline éosine) a été utilisé pour la coloration



A

B

Figure 32 : La lecture (atrophie villositaire totale) (grossissement $\times 10$). (Ferhat F, Boumedra I., 2021 HMRUC)

A : Le haut de l'échantillon observé.

B : Le bas de l'échantillon observé.

RESULTATS ET

DISCUSSION

1. Répartition selon le sexe

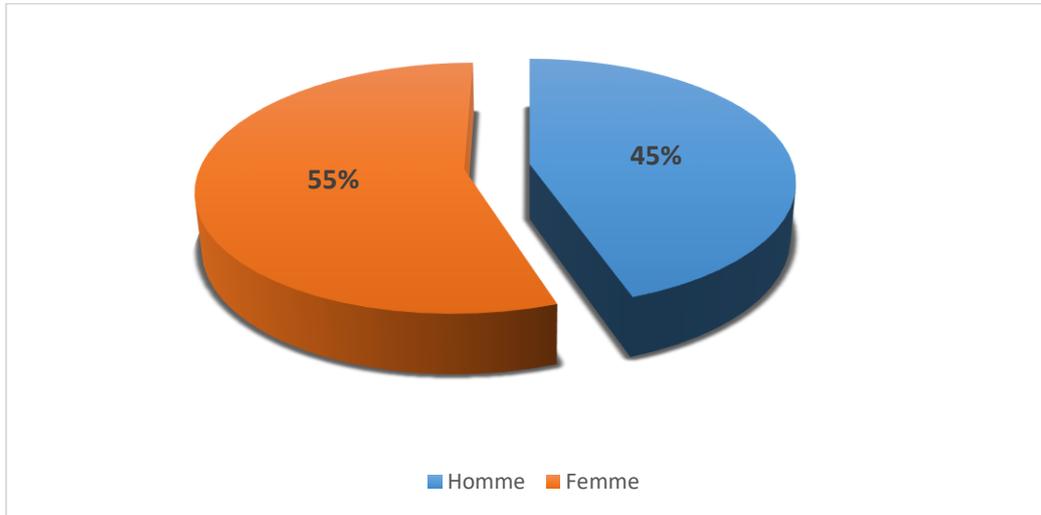


Figure 33 : La répartition de l'échantillon selon le sexe.

Les résultats nous montrent une prédominance du sexe féminin qui représente 61 % de la population d'étude alors que le sexe masculin représente 49 %.

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

Les résultats que nous avons obtenus montrent que le sexe féminin représente 61% de la population étudiée alors que le sexe masculin représente 49%, on remarque que le pourcentage des femmes atteintes de la MC est nettement plus élevés que 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.

2. Répartition selon l'âge

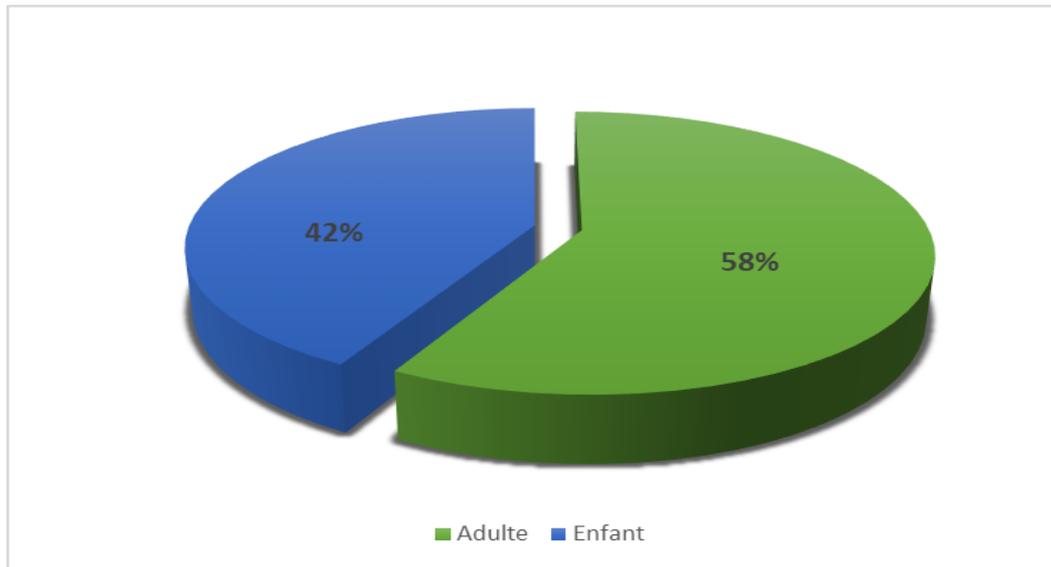


Figure 34 : La répartition de l'échantillon selon l'âge.

Les résultats nous montrent que notre échantillon est formé de 103 adultes qui représentent 58% de la population alors que le nombre d'enfants est de 75 représentant 48% de la population étudiée.

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 cœliaque 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 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]. **(Catassi., 2008)**

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.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que les adultes représentent 58% de la population étudiée alors que les enfants représentent 42%, on remarque que le pourcentage des adultes atteintes de la MC est nettement plus élevé que celui des enfants.

3. Répartition selon l'année d'étude

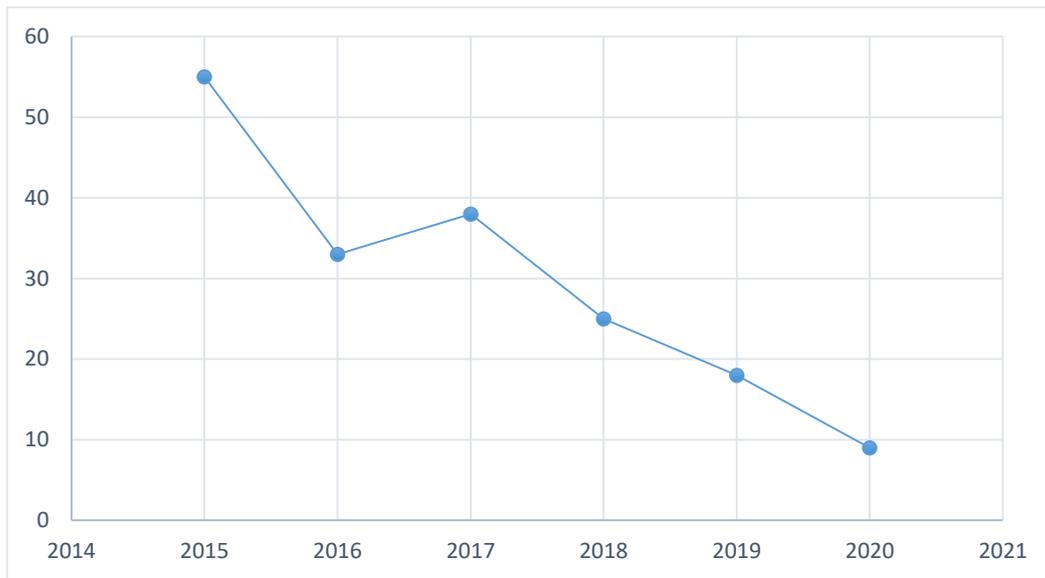


Figure 35 : Le nombre de cas selon l'année d'étude.

Le graphique montre que le nombre de cas positifs diminue progressivement.

4. Répartition Selon Les Signes Cliniques

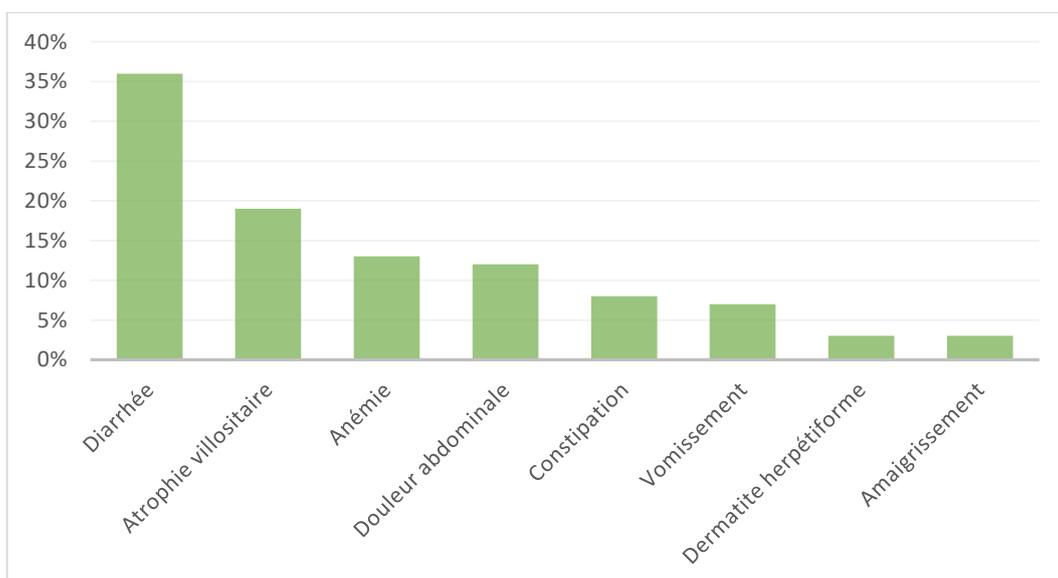


Figure 36 : Les signes cliniques chez les adultes

→ L'histogramme montre que la diarrhée est le signe le plus remarqué chez les adultes avec un pourcentage de 36% suivi par l'atrophie villositaire avec un pourcentage de 19% puis l'anémie avec un pourcentage de 13% et les autres signes différent entre 12 % et 3 %.

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 36% des adultes et chez 17% 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% des enfants et 12% 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 12% des enfants et 13% 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 entrainer 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**).

A) Chez les enfants

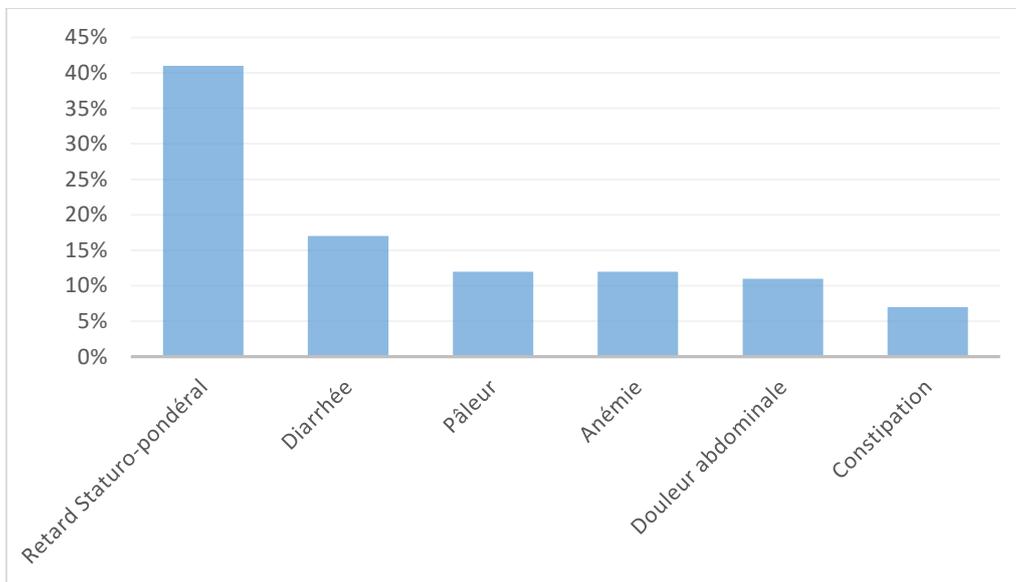


Figure 37 : Les signes cliniques chez les enfants.

→ L'histogramme nous montre que le retard staturo-pondéral est le signe le plus fréquent chez les enfants avec un pourcentage de 41% suivi par la diarrhée avec un pourcentage de 17%. Les douleurs abdominales sont observées chez 11% des enfants.

Tableaux de contingence (âge / sexe) :

De 2015 à 2020

→ Selon le sexe

Tableau 4 : Contingence selon le sexe

	Masculin	Féminin	Total
+	69	109	178
-	605	631	1236
Total	674	740	1414

→ Selon l'âge

Tableau 5 : Contingence selon l'âge

	Enfant	Adulte	Total
+	75	103	178
-	737	499	1236
Total	812	602	1414

Discussion

La **maladie** cœliaque est une pathologie d'origine immunologique déclenchée par le gluten, formé après hydratation, à partir des protéines végétales contenues dans beaucoup de céréales, comme le blé, l'orge, l'épeautre, le seigle, le kamut et le triticales.

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.

Nos résultats rejoignent ces derniers puis que 41% 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).**

Dans la population étudiée, seulement 30% des patients 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

CONCLUSION

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire du tube digestif survenant sur un terrain génétique particulier. **Le régime sans gluten** assure, dans la majorité des cas, la guérison clinique et la prévention des complications. Son observance, difficile à mettre en œuvre compte tenu des contraintes sociales, nécessite un soutien médical et diététique.

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 deux catégories d'anticorps sont principalement recherchées : les anticorps anti-gliadine (AGA) 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 (étude histologique)

Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant la prédominance du sexe féminin et des adultes et les signes cliniques de cette maladie. Cependant notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre de celui-ci la moindre statistique significative.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abadie V et al., 2011. Integration of genetic and immunological insights in to a model of celiac disease pathogenesis. *Annu. Rev. Immunol*, 29: 493–525.

Alaedini a. Et green P.H. (2005). Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann intern med*, 142: 289-298

B

Bai, J., et al 1997. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 11: 157-164.

Bao,F., Bhagat,G. (2012). Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 22:679-94.

Bao F, Green Phr, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med.* **juill 2012**; 136 (7):735 – 45

Benatallah Le. (2009). Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs. Thèse de doctorat d'état en science. Spécialité : sciences alimentaires. Inataa. Université mentouriconstantine.

Bertrand,M. (2006). La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépto -Gastro* ;13: 3.

Biesiekierski JR., et al (2011) : Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* Mar;106(3):508-14;

Bouaslla et zidouni. Prévalence de la maladie coeliaque à Constantine (2000 2009) et diététique associée après des patients de l'EHS sidi mabrouk de Constantine, 2009, Mémoire de magistère, Université Mentouri Constantine.

Boudraa G., Bessahraoui M., Bouziane Nedjadi K., Niar S., Naceur M., Bouchetara A., Benmansour A. Et Touhami M. (2008). evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (19752007). *Sfp* 013 : 949.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bower S.L., Sharrett M.K. Et Plogsted S. (2007). Celiac disease: a guide to living with gluten intolerance. Edition demos medical publishing, usa, 160 p.

Breton C., 2002. Prévention Des Allergies Respiratoires Professionnelles En Boulangerie Pâtisserie.'Le Souffle Des Boulangers, Un Enjeu De Santé Au Travail'. Documents Pour Le Médecin Du Travail [Institut National De Recherche Et De Sécurité (INRS)], 90: 111-129

Briani, C, Samaroo D et Alaedini A 2008. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. Autoimmunity reviews 7: 644-650.

C

Carlsson A. Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. avr 2016;105(4):346-8.

Catassi c. Et fasano a. (2008). Celiac disease, pp 1-27, in: gluten frees cereals products and beverages. Arendt e. Et dal bello f., food science and technology. International series, academic press-elsevier edition, usa, 454 p.

Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. J PediatrGastroenterol Nutr. juill 2014;59 Suppl 1:S7-9.

Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis Basel Switz. 2015;33(2):141-6.

Cellier., C, Flobert S., Cormier C., Roux C Et Schmitz J 2000. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. The Lancet 355: 806.

Cellier C., (2006) La maladie cœliaque de l'adulte Revue Française des Laboratoires Supplement N° 369 : 23-27.

Cellier,C. (2006). la maladie coeliaque de l'adulte. Revue Française des Laboratoires ; 369 :101-106.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Charbonnier L , j. Jos, j. F. Mougenot, j. Moss_e, claude demarteau, et al. Toxicite comparée de differentes cereales pour les sujets intolerants au gluten. *Reproduction nutrition developpement*, 20 (4b), pp.1369-1377 (1980).

Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients*. 22 oct 2015;7(10):8733-51.

Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *JPediatr Gastroenterol Nutr*. mai 2016;62(5):739-45.

Clot f., babron m. C. Et clerget-darpoux f. (2001). La génétique de la maladie cœliaque. *Médecine thérapeutique/pédiatrie*, 4 : 263-267.

Cerf-Bensussan N., Jabri B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*. 2001. 17: 1129-1138.

Crowe S.E. (2008). Celiac disease, pp 123-148, in: *nutrition and gastrointestinal disease*. Delegee m. H. Humana press edition, usa, 334 p

D

Dicke, W 1950. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. *Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease*.

F

Fassano,a. (2005). Clinical presentation of celiac disease in the paediatric population. *gastroenterology*; 128:68—73.

Farrell, R et Kelly C 2002. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine* 346: 180-188.

Fotoulaki, M, Nousia-Arvanitakis S, Kanakoudi-Tsakalides F, Zaramboukas T et Vlachonikolis J 1999. Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Digestive diseases and sciences* 44: 2133-2138.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver.* **janv 2015**;9(1):28-37.

G

Gasbarrini, G et Mangiola F 2014. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal* 2: 254-262.

Godat, S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer A et Maillard M 2013 . Maladie cœliaque : état des lieux. *Rev Med Suisse* 9: 1584-1589

Green P.H. Et Cellier C. (2007). Celiac disease. *N engl j med*, 357 (17): 1731- 1743.

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

Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 14 nov **2012**;18(42):6036-59.

H

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.

J

Janatuinen. E-K, pikkareinen.P-H kemppainen. T-A, kosma.V-M, jarvinen. R-M-K, Uusitupa.M-I-J, & julkumen. R-J-k. (1995). A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *New England journal of medicine*, 333(16) :1033-1037

K

Kagnoff, M 2007. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of clinical investigation* 117: 41-49.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Kaukinen, K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, Partanen J et Höckerstedt K 2002a. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 122: 881-888.

L

Lamireau t. Et clouzeau h. (2008). Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Archives de pédiatrie*, 15: 504-505.

Lee, Susie K, Lo W, Memeo L, Rotterdam H et Green P 2003. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointestinal endoscopy* 57: 187-191.

Lepers S, Coulignoux S, Colombel JF et al., (2004) La maladie cœliaque de l'adulte: aspects nouveaux *La revue de médecine interne* 2004 ; 25 : 22-34

Lerner a. (2010). New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmunity reviews*, 9 : 144-147.

Lioger b., machet m. C .,mchet l. (2010) dermatite herpétiforme. *Presse médicale, maladie bulleuses auto-immune* 39 (10),1042-1048

Luostarinen, Liisa K, Collin P, Peräaho M, Mäki M et Pirttilä T 2001. Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin. *Annals of medicine* 33: 445-449.

M

Malamut G., Meresse B., Cellier C., Cerf-Bensussan N. 2009. Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet, *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 33: 635-647.

Malamut. G, Cellier. C. (2010). maladie coeliaque. *la revue de médecine interne*, 31 :428-433.

Mary m. Et niewinsky m. S. (2008). Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J am diet assoc*, 108: 661-672.

Matuchansky C, Bognel C, Bognel JC, Rambaud JC, Bernier JJ. (1970) : Atrophie villositaire du grêle. Etude histologique par biopsies étagées, mensurations de la muqueuse. *Corrélations anatomocliniques et biologiques. Biol Gastroenterol* 1970;1:27-42.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C. Et Bouhnik Y. (1999). Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol clin biol*, 23 : 115-123

Monatgomery. A-M, Goka. A-k, kumar. P-J, farthing. M-J & ckark. M-L. (1998). Low gluten diet in the treatment of adult celiac disease : affect on jejuna morphology and serum anti-gluten antibodies. *Gut*, 29 (11) : 1564-1568

Mouterde o., ben hariz m. Et dumant c. (2008). Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de pédiatrie*, 15: 501-503.

N

Nion-Larmurier I., Cosnes J. 2009. Maladie coeliaque. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33: 508-517.

O

Olives.J-P.(2013). La Maladie cœliaque : de l'enfant a l'âge adulte. *Post'U* : 13-20.

Oxentenko a.s. (2008). Clinical features of malabsorptive disorders, small-bowel diseases, and bacterial overgrowth syndromes. In: *gastroenterology and hepatology*

board review. Hauser s.c., pardi d.s., poterucha j.j. Third edition, mayo clinic scientific press, 117-134, 519 p.

P

Peter H R Green, Kamran Rostami, Michael N marsh diagnosis of coeliac disease best pract res clin gastroenterol. 2005 june;19(3):389-400.

Pierre Chiny, Lucie Lignon. Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique ?. *Sciences pharmaceutiques*. 2013. hal-01734327

Powell D.W. (2008). Approach to the patient with diarrhea, pp 323-324, In: *Principles of clinical gastroenterology*.

R

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac., (1996) disease in Arabs J Pediatr Gastroenterol Nutr 23: 415-8.

Rostom A., Murray J.A. et Kagnoff M.F. (2006). American Gastroenterological Association (AGA). Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology, 131 (6) : 1981-2002.

Roujon p., Guidicelli g., Moreau j.f., Taupin j.l. 2011. Immunogénétique de la maladie coeliaque. Pathologie biologique, 61: 5-11.

S

Schmitz (2007). Le régime sans gluten chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 20 : 337-344.

Scoazec, JY., Cadiot, G., Galmiche, JP., Matuchansky, C., Mignon, M. (2005). Epithéliums digestifs: aspects cellulaires et moléculaires Gastro-entérologie, titre de la revue ; 358 :253260.

Shan L , Molberg O, Parrot I Et Al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002 ; 297 :2275-79.

Shewry P.R., Tatham A.S., Lazzarip. (1997) biotechnology of wheat quality. j.sci.food agric 73(4), 397-406

Shewry P.R. , Popineau Y., Lafiandra D., Belton P. (2000) wheat glutenin subunits and dough elasticity : findings of the eurowheat project. Trends food sci. Technol. 11 (12) , 433-441

Srivastava, A., Yachha, Sk., Mathias, A., Parveen, F., Poddar, U., Agrawal, S. (2010). Prevalence human leukocyte antigen typing and strategy for screening among asian firstdegree relatives of children with celiac disease. J gastroenterol hepatol; 25:319-24.

Sturges Rp, Ellis Hj Et Ciclitira Pj. Cereal chemistry, molecular biology, and toxicity in coeliac disease. Gut. 1991 ; 32 :1055-60.

T

Thom. S, Longo. B-M, Running. A, & Ashley. J. (2009). Celiac Disease : A Guide to Successful Diagnosis and treatment. The journal for nurse practitioners, 244-253

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Thompson T. (2008). The gluten-free nutrition guide. McGraw-hill edition, usa, 245 p.

Tkoub, E 2008. Maladie coeliaque de l'adulte. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48: S27-S31.

Tomczyńska M, Salata I, Saluk J. [The role of gender in the pathogenesis and development of autoimmune diseases]. Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek. **29 sept 2016**;41(243):150-5.

V

Vahedi. K, Bouhnik. Y & Matuchansky. C. (2021). Maladie cœliaque de l'adulte gastroentérologie Clinique et biologique, 25 (02) : 485-494

Vazquez, H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, Smecuol E, Maurino E et Bai J 2000. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. The American journal of gastroenterology 95: 183-189.

Ventura a, magazzu g, greco l. (1999). Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Sigep study group for autoimmune disorders in celiac disease. Gastroenterology 1999; 117(2):297-303.

Volta U, Villanacci V. (2011) : Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cell Mol Immunol. 8(2):96-102. doi: 10.1038/cmi.2010.64. EpubJan 31. Review. PubMed PMID: 21278763.

W

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.

RESUME

Résumé :

But de l'étude : La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten. L'objectif de notre travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 1414 dossiers de 2015 à 2020 au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). La population échantillonnée est constituée de 178 patients dont le diagnostic de la maladie est confirmé par un examen sérologique 30% de ces patients ont été diagnostiqués grâce à la sérologie et l'histologie. (Une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten)

Résultats : Nos résultats montrent que les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 61 % contre 49%. La répartition de l'échantillon selon l'âge montre que 42% sont des enfants âgés de 6 mois à 16 ans et 58 % sont des adultes âgés de 16 à 87 ans. Selon cette répartition, la maladie est plus fréquente chez les adultes. Les résultats obtenues montrent que 36% des adultes souffrent de diarrhée et 12 % d'eux souffrent des douleurs abdominales. Chez les enfants, la diarrhée est trouvée chez 17%, les douleurs abdominales sont trouvées chez 11%. 41% des enfants ont un retard staturo-pondéral. Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant la prédominance du sexe féminin et des adultes et les signes cliniques de cette maladie. Cependant notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre de celui-ci la moindre statistique significative.

Mots clés : maladies cœliaque, régime sans gluten

ABSTRACT

Summary

AIM: Celiac disease is an autoimmune enteropathy associated with the ingestion of gluten. The objective of our work is to understand the different parameters identifying this disease.

Materials and methods: We carried out a retrospective statistical study of 1414 cases from 2015 to 2020 at the immunology department of the Regional Military University Hospital of Constantine (HMRUC). The sampled population consists of 178 patients whose diagnosis of the disease is confirmed by serological examination. 30% of these patients were diagnosed by serology and histology. (A duodenal biopsy and pathological examination after a gluten-free diet)

Results: Our results show that women are more affected than men with a percentage of 61% against 49%. The distribution of the sample by age shows that 42% are children aged 6 months to 16 years and 58% are adults aged 16 to 87 years. According to this distribution, the disease is more common in adults. The results obtained show that 36% of adults suffer from diarrhea and 12% of them suffer from abdominal pain. In children, diarrhea is found in 17%, pain abdominal muscles are found in 11%. 41% of children are stunted and underweight. We found similarities between our results and those of the literature concerning the predominance of females and adults and the clinical signs of this disease. However, our sample is too small to be able to emit any significant statistics from it.

Keywords: celiac disease, gluten free diet

المخلص

هدف الدراسة: مرض الاضطرابات الهضمية (السيلياك) هو اعتلال معوي مناعي ذاتي مرتبط بتناول الجلوتين، هدفنا من وراء هذه الدراسة هو محاولة فهم العوامل المختلفة التي تحدد هذا المرض

عناصر واساليب الدراسة: قمنا بإجراء دراسة إحصائية بأثر رجعي على 1414 ملفاً للفترة الممتدة من 2015 إلى 2020 بمصلحة امراض المناعة بالمستشفى الجامعي العسكري بقسنطينة تم الحصول على عينة تتكون من 178 مريضاً تم التأكد من مرضهم عن طريق الفحص المصلي حيث 30 بالمئة منهم تم تشخيصهم للمرض عن طريق علم الامصال والانسجة (خزعة من منطقة الاثني عشر والفحص للمرض يكون بعد اتباع حمية غذائية خالية من الغلوتين)

النتائج: تظهر نتائجنا أن النساء أكثر عرضة للمرض من الرجال بنسبة 61% مقابل 49%. يوضح توزيع العينة حسب العمر أن 42% من المصابين هم أطفال تتراوح أعمارهم بين 6 أشهر و16 سنة و58% من المصابين هم من البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 16 و87 سنة. وبحسب هذا التوزيع يكون المرض أكثر شيوعاً عند البالغين، حيث أظهرت النتائج أن 36% من البالغين يعانون من الإسهال و12% منهم يعانون من آلام في البطن، أما عند الأطفال فيوجد الإسهال بنسبة 17% وألم في عضلات البطن في 11%. 41% من الأطفال يعانون من التقرم ونقص الوزن. من خلال دراستنا هذه تم الوصول الى وجود نوع من التقارب بين نتائجنا ونتائج بعض الدراسات الأخرى وذلك من خلال هيمنة الإناث والبالغين وكذا العلامات السريرية لهذا المرض. ومع ذلك، فإن العينة التي قمنا بجمعها تبقى قليلة وغير كافية من اجل إصدار أي إحصائيات مهمة منها

الكلمات المفتاحية: مرض الاضطرابات الهضمية (السيلياك)، النظام الغذائي الخالي من الغلوتين

Nom et Prénom : Ferhat Fayçal
Nom et Prénom : Boumedra Ikhlas

Encadreur : Mr Chettoum Aziz

Evolution de la prévalence de la maladie cœliaque dans la période 2015 et 2020 dans la région de Constantine

**Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire**

Résumé :

But de l'étude : La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à l'ingestion de gluten. L'objectif de notre travail vise à comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 1414 dossiers de 2015 à 2020 au service d'immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC). La population échantillonnée est constituée de 178 patients dont le diagnostic de la maladie est confirmé par un examen sérologique 30% de ces patients ont été diagnostiqués grâce à la sérologie et l'histologie. (Une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten)

Résultats : Nos résultats montrent que les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 61 % contre 49%. La répartition de l'échantillon selon l'âge montre que 42% sont des enfants âgés de 6 mois à 16 ans et 58 % sont des adultes âgés de 16 à 87 ans. Selon cette répartition, la maladie est plus fréquente chez les adultes. Les résultats obtenus montrent que 36% des adultes souffrent de diarrhée et 12 % d'eux souffrent des douleurs abdominales. Chez les enfants, la diarrhée est trouvée chez 17%, les douleurs abdominales sont trouvées chez 11%. 41% des enfants ont un retard staturo-pondéral. Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant la prédominance du sexe féminin et des adultes et les signes cliniques de cette maladie. Cependant notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre de celui-ci la moindre statistique significative.

Mots clés : maladies cœliaque, régime sans gluten

Laboratoire de recherche, service, CHU, hôpital militaire, Laboratoire (faculté) :

l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC)

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mr MESSAOUDI Saber

Grade : M.C.B UFMC 1

Rapporteur : Mr CHETTOUM Aziz

Grade : M.C.A UFMC 1

Examineur : Mme MECHATI Chahinez

Grade : M.A.A UFMC 1

Date de soutenance : 12 Juillet 2021

