

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان.

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*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Maladie Cœliaque (MC), Approche Théorique

Présenté par : MIHOUB ROMAÏSSA
NOUAR CHAIMA

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : ELOUAR IBTISSEM (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : LATRECHE ASMA (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

REMERCIEMENTS

*Nous remercions Dieu le miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la volonté
nécessaire à l'accomplissement de ce travail.*

*Nous adressons nos plus vifs et sincères remerciements à notre promotrice, madame
BENLATRÈCHE MOUFIDA,*

*De nous avoir guidés tout au long du parcours, pour ses précieux conseils et son soutien
moral.*

*Enfin, nous tenons à remercier toute nos familles, pour les sacrifices et l'amour qu'ils nous
ont témoignés à nos égards.*

Nos plus vifs remerciements s'adressent tout aussi aux membres de jury :

*Madame Louar Ibtissem, et madame Latrèche Asma qui ont bien voulu prendre le temps
d'examiner et de juger ce travail, qu'elles trouvent ici l'expression de nos respectueuses
gratitudes*

DÉDICACE

Nos dédions ce mémoire à :

Nos très chers parents

Nos chers frères.

Nos chères sœurs,

Enfin à tous ceux qui nos sont chers.

Chaima et Romeissa

La liste des figures

Figure N°1 : Compositions protéiniques de la farine de blé.	15
Figure N°2 : Manifestation clinique de la MC.	19
Figure N°3 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque.	27
Figure N°4 : Schéma général de la paroi de l'intestin grêle.	31
Figure N°5 : Coupe schématique d'une villosité.	32
Figure N°6 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.	38
Figure N° 7 : Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque	39
Figure N°8 : Représentation schématique du système immunitaire intestinal.	42
Figure N°9 : Différentiation des LIEs.	43
Figure N° 10 : Localisation et fonction des CD de la LP	44
Figure N°11 : Echantillonnage des antigènes microbiens par l'épithélium intestinal.	46
Figure N°12 : Rôle des ILC3 dans la protection de l'intégrité de la barrière intestinale.	48
Figure N°13 : Mécanisme de la tolérance orale.	50
Figure N°14 : Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6.	51
Figure N°15 : Gènes et molécules HLA de classe I.	52
Figure N°16 : Gènes et molécules HLA de classe II.	53
Figure N°17 : a, c : Vue d'ensemble des molécules HLA et du peptide antigénique b, d : Cavité de fixation du peptide antigénique formée par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ des molécules HLA de classe I et de $\alpha 1$ et $\beta 1$ des molécules HLA de classe II	53
Figure N°18 : Localisation du polymorphisme HLA de classe I et II.	54

Figure №19 : Formation de molécules HLA-DQ par transcomplémentation.	55
Figure №20 : Représentation de la niche peptidique de HLA-DR1 liant le peptide HA du virus de l'influenza représenté en jaune. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des pointillés.	56

La Liste de tableaux

Tableaux N°1 : Prévalence de la maladie cœliaque dans différents pays du monde.	14
Tableaux N°2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelque wilayas de l'est Algérien.	15
Tableaux N°3 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques.	19
Tableaux N°4 : Les différentes manifestations cliniques associées à la MC.	30

LISTE DES ABREVIATIONS

- AEM**: anticorps antiendomysium.
- ATG**: anticorps antitra Transglutaminases.
- AV** : atrophie villositaire.
- CD** : Cellules dendritiques
- CD4** : clusters de différenciation 4.
- CE** : cellule épithélial.
- EATL** : Enteropathy associated T-cell lymphoma.
- FLI**: follicules lymphoïdes isolés
- **GALT**: Gut Associated Lymphoid Tissue.
- GLM**: ganglions lymphatiques mésentériques
- MLN**: Mesenteric Lymph Nodes
- HLA** : human leukocyte antigen.
- HP** : helicobacterpylori.
- Ig** : immunoglobuline.
- IGNC** : Intolérance au gluten non cœliaque.
- LIE** : lymphocyte intra épithéliaux.
- LP** : Lamina Propria
- MAI** : maladie auto-immune.
- MC**: maladie cœliaque.
- MIC**: major histocompatibility complex class I chain-related.
- **PP**: plaques de Peyer
- RSG**: régime sans gluten.
- SR1/2**: sprue refractaire.
- TTG**: Transglutaminase tissulaire.

Sommaire	
Introduction	08
<i>chapitre 1</i>	
1. Definition	11
•intolerance au gluten non cœliaque	11
2. Historique	11
3.epidemiologie	12
4.facteurs de risques	15
4.1.facteurs genetique	15
•systeme HLA	16
•en dehors de la region HLA	16
4.2.facteurs exogenes	17
•le gluten	17
•transglutaminase tissulaire ttg	17
4. 3. Facteurs environnementaux	17
4. 4. Autres facteurs de motivation	18
✓ Les infections intestinales virales	18
✓ L'age d'introduction et la dose de gluten ingeree	18
5. Complications et symptomes	19
5.1. <i>La sprue refractaire</i>	20
5.2.. <i>Jejunite ulcereuse</i>	20
5.3.. <i>Lymphome</i>	21
5.4. <i>Adenocarcinomes du grele</i>	21
6. Pathologie associées	22
6.1. Diabete insulino dependant (diabete de type 1)	22
6.2. <i>Thyroïde auto-immunes</i>	23
6.3. <i>Deficit en iga</i>	23
6.4. <i>Dermatiteherpétiforme</i>	23
6.5. <i>Autres associations</i>	24
7. Diagnostic positif	24
7.1. <i>Serologie</i>	24
7.2. <i>Histologie</i>	25
7.3. <i>efficacite du rsg (regime sans gluten)</i>	25
7.4. <i>le typage hla ii</i>	25
8. Traitement	25
9. Perspectives therapeutiques	27
chapitre 2 : la maladie coeliaque.	
1. Présentation clinique de la maladie coeliaque	29
1.1. La forme classique	29
1.2. La forme atypique	29
1.3. La forme silencieuse	29
1.4. La forme latente ou potentielle	29
2. Structure anatomohistologique normale de l'intestin grêle	30
➤ l'étage des villosites intestinales	31
➤ L'étage des glandes	32
3. Physiopathologie	33
3.1. <i>Theorie toxique : role du gluten</i>	33
3.2. <i>Theorie immunologique</i>	35
3.3. <i>Mise en evidence et role potentiel des lt cd4+dq2/8 restreints specifiques de la</i>	35

<i>gliadine dans le chorion.</i>	
3.4. <i>Facteurs genetiques</i>	35
3.5. <i>Autres facteurs environnementaux</i>	36
3.6. <i>La reponse immunitaire au cours de la maladie cœliaque</i>	36
3.6.1. <i>L'immunité innée</i>	39
3.6.2. <i>L'immunité adaptative</i>	39
3.7. <i>Organisation du gut associated lymphoid tissue</i>	39
3.7.1. <i>Les sites inducteurs</i>	39
3.7.2. <i>Les sites effecteurs sont représentés par les IELs et la LP</i>	40
1-les IELs	40
• Les IELs CD3+TCR $\alpha\beta$ conventionnels	41
• Les IELs à TCR δ	41
• Les IELs CD8 $\alpha\alpha$ + à TCR $\alpha\beta$ +	41
• Les IELs CD7+CD3-	41
2- la lamina propria	41
3.8. <i>Les cellules dendritiques (CD) intestinales</i>	43
1-les CD des PP	43
2- les CD de la LP	44
3- les CD des MLN	44
3.9. <i>Capture et présentation antigénique</i>	45
4. Tolérance et maladies auto-immunes	46
4.1. Tolérance aux antigènes alimentaires	46
1. Rôle des entérocytes dans la TO	47
2. Rôle des CD dans la TO	47
3. Rôle des IELs dans la TO	47
4. Autres types cellulaires potentiellement impliqués dans la TO	47
✓ Les cellules muqueuses associées aux lymphocytes T invariants	48
✓ La cellule tueuse naturelle T (cellules NKT)	48
5. Rôle de l'acide rétinoïque	49
5. Complexe majeur d'histocompatibilité	50
5.1-gènes et molécules HLA de classe I	51
5.2-gènes et molécules HLA classe II	51
5.3-polymorphisme du système HLA	54
5.4-liaison des peptides aux molécules HLA de classe II	55
Conclusion	58
References Bibliographiques	61
Résumé	

Introduction

INTRODUCTION

La maladie cœliaque ou sprue, est définie comme une entéropathie due à une réaction au gluten, constituant protéique majeur des céréales. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Cliniquement, elle se traduit en général par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale, ou subtotale de l'intestin grêle. Ce type de lésion régresse suite à un régime sans gluten. Le tableau de manifestations gastro-intestinales a été décrit par Samuel Gee dès 1888, mais l'existence d'une atrophie villositaire à la biopsie intestinale et le rôle du gluten n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XX^{ème} siècle. Dans les décennies suivantes, la reconnaissance des mécanismes auto-immun et la mise en évidence des autoanticorps spécifiques, notamment antitransglutaminase, ont bouleversé la vision épidémiologique de la maladie cœliaque. En montrant que les formes atypiques ou latentes étaient beaucoup plus nombreuses, ces données ont changé le statut de cette pathologie. En effet, d'une maladie pédiatrique rare, elle passe au rang des plus fréquentes à tous les âges. La récurrence intrafamiliale et l'association avec le génotype HLA DQ2 ou DQ8 a confirmé la responsabilité de facteurs génétiques [1]. Généralement la maladie cœliaque se révèle dans la petite enfance mais aussi chez l'adulte [2]. La présentation de la maladie est classiquement digestive et hétérogène avec des formes latentes, des formes silencieuses, asymptomatiques, et des formes symptomatiques moins fréquentes. Il existe des formes qui s'exprime en extradiigestives, comme par une dermatite herpétiformes [3].

Jusqu'aux années 1990, le diagnostic de la maladie a été déterminé par sa symptomatologie digestive et ses stigmates de malnutrition mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques. Depuis, les progrès dans la compréhension de la physiopathologie ont permis la mise au point et l'utilisation généralisée des tests sérologiques de plus en plus spécifiques et sensibles. Ces tests ont complètement transformé les conditions du diagnostic et ont permis le dépistage des formes pauci-ou asymptomatiques [4]. La thérapeutique par le régime sans gluten est certes contraignante, mais efficace, à la fois sur les symptômes cliniques et sur la diminution des complications à long termes [5]. L'observance du traitement est évaluée par la recherche des anticorps ayant servi pour le diagnostic [6]. Il est à noter la découverte récente d'une enzyme capable de dégrader la partie toxique de la gliadine [7]. La maladie cœliaque en Algérie est diagnostiquée tardivement. La diarrhée élément clinique principal indicateur, se trouve étiquetée ayant d'autres étiologies plus probables. Les parents mettent suffisamment de retard avant de se rendre au médecin, qui lui-même ne peut demander des examens spécifiques qu'après plus de deux consultations. Le coût et la prise de conscience du niveau économique des populations lui imposent cette limite. Ce retard ne peut avoir que des

conséquences sérieuses sur l'équilibre de l'état de santé du patient. Ces conséquences peuvent aller d'une simple malnutrition jusqu'au retard de croissance et à des troubles affectant les capacités cognitives de l'enfant.

Vu l'importance de la maladie cœliaque sur le plan fréquence et conséquence du retard diagnostique, nous avons estimé utile de tracer comme objectif de réaliser une synthèse de la littérature scientifique actuelle la concernant, mettant en exergue le côté immunopathologique de la maladie. Nous espérons préparer un document auquel les biologistes et les immunologistes, ainsi que les professionnels de la santé peuvent se référer pour s'informer en rétrospectif et en temps réel sur cette pathologie.

CHAPITRE

1

1. DEFINITION

La MC a plusieurs autres dénominations, comme la cœliaque, l'intolérance au gluten, la sprue non tropicale ou l'entéropathie sensible au gluten.

Elle est une maladie auto immune (MAI) induite par un antigène (Ag) alimentaire "le gluten", survenant chez les individus génétiquement prédisposés. Elle se manifeste par un syndrome de malabsorption digestive.[8]

Différents termes et définitions, sont utilisés pour décrire les différentes situations cliniques de la MC. Selon les définitions d'Oslo 2013. [9]

-MC symptomatique : classique ou non classique, selon la présence ou l'absence des signes de malabsorption.

-MC infraclinique : comprend les patients présentant une maladie cœliaque en dessous du seuil de détection clinique.

-MC asymptomatique : décrit la situation d'un individu sans symptômes de MC, mais avec la présence des anticorps associés à la MC et une preuve histologique de MC sur biopsie intestinale.

-MC potentielle: ce terme s'applique aux sujets sans signes ou symptômes de MC, mais qui ont des anticorps associés à la MC, sans lésions histologiques sur la biopsie intestinale.

-MC réfractaire : décrit un individu avec MC définie qui continue d'avoir des signes ou des symptômes de la MC active, malgré la poursuite d'un régime sans gluten (RSG). Cette situation est exceptionnelle chez l'enfant.

- ***Intolérance au gluten non cœliaque (IGNC)***

L'intolérance au gluten non cœliaque est un nouveau terme qui définit la grande similitude des symptômes avec la maladie cœliaque, dans le cas d'une allergie au gluten existant dans les aliments. Cette allergie disparaît en se privant de ces aliments, chez les patients sans anticorps anti-gluten et en l'absence d'infection de l'intestin chez ces patients, la similitude du premier stade avant infiltration dans la classification de Marsh.

Des hypothèses ont été développées selon lesquelles le transport de gluten peut provoquer la prolifération de cellules dans l'épithélium et induire ainsi la maladie cœliaque.

L'IGNC peut expliquer en partie l'intérêt croissant pour le régime sans gluten dans la population générale.

2. HISTORIQUE

Le terme «cœliaque» provient du grecque « koeliakos » qui signifie souffrance de l'intestin, ou « koilos » qui veut dire ventre ou creux, terme attribué, pour la première fois, par Arateus De Cappadoce en Grèce vers le 2ème siècle après « Jésus-Christ ». La MC est apparue avec la culture des céréales dont les écrits furent traduits du grec par Francis Adams en 1856 [10].

En 1888, Samuel Gee, un pédiatre anglais, décrit les manifestations gastro-intestinales de la maladie en s'appuyant sur plusieurs cas cliniques observés chez des enfants [11].

En 1950, Willem Karrel Dicke, un pédiatre hollandais, décrit dans sa thèse de doctorat, le rôle déclenchant des céréales et propose comme traitement le RSG qui reste, à ce jour, l'unique traitement [12].

En 1954, Paulley décrit les lésions histologiques du duodénum chez le sujet coeliaque [13].

En 1969, la Société Européenne de Gastro-Entérologie, d'Hépatologie et de Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN) a organisé le 1er symposium international au cours duquel sont discutées les méthodes diagnostiques et thérapeutiques de la MC [14].

En 1977 et en 1983, ont été mis en évidence les marqueurs sérologiques de la maladie, respectivement, les AGA [15] et les EMA [16].

En 1990, Ludvig Sollid découvre la prédisposition génétique HLA-DQ2 [17] puis, en 1994, il démontre leur rôle dans l'activation des LT intestinaux.

En 1997, a été identifiée la tTG comme cible des EMA [18].

Entre 2002 et 2010, des études génétiques à grande échelle révèlent de nouveaux facteurs de risque génétique. À ce jour, environ 50 variations du génome ont été identifiées comme des facteurs de susceptibilité [19].

En Algérie, l'histoire de la maladie a connu une évolution qui s'est effectuée en plusieurs étapes.

En effet, avant 1962, la maladie était peu connue et le diagnostic rarement établi.

Entre 1962 et 1973, le diagnostic était basé sur des critères cliniques et sur l'épreuve du régime d'exclusion.

En 1973, il y a eu l'introduction de la biopsie duodéno-jéjunale en pédiatrie algérienne et depuis 1975, elle est introduite dans la plupart des services de pédiatrie des hôpitaux.

Actuellement, le dépistage sérologique est disponible, il révèle la prévalence élevée des formes peu symptomatiques et atypiques, jusque-là, méconnues.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE

En Algérie, la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques

de la maladie. De même, l'intervention des facteurs environnementaux et génétiques dans le déterminisme de la maladie fait que les données épidémiologiques sont extrêmement variables.

La fréquence de la maladie cœliaque est sous-estimée depuis longtemps à cause de formes silencieuses (peu de symptômes). La prévalence se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. [20]

De nombreuses études épidémiologiques basées sur des dépistages sérologiques organisées à opposer aux précédentes reposant essentiellement sur les formes cliniques classiques de la maladie ont dès lors permis de recueillir de nouvelles données de par le monde :

- En France, la prévalence de la maladie cœliaque dans sa forme symptomatique est estimée à 1/1000—1500 et son incidence annuelle à 1,3/100 000. Cependant, la prévalence réelle est plus élevée en tenant compte des formes silencieuses, paucisymptomatiques ou atypiques. [21]
- En Italie : une étude multicentrique sur une population d'étudiant retrouve entre 93 et 95 une prévalence de 1/184, à noter que la proportion de la maladie cœliaque connue/découverte était de l'ordre de 1/7 (importance de la partie immergé).
- Au sein de l'Europe et aux Etats-Unis, des études épidémiologiques se fondant sur la recherche d'anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et/ou antigliadine au sein de la population générale révèlent une prévalence de 1/100 à 1/300.
- C'est en Afrique que l'on retrouve la prévalence la plus élevée dans une ethnie de l'ouest du Sahara, les « Saharawi » avec 5.6% de la population atteinte.
- En Australie: une prévalence de 1/251 est retrouvée sur une population de plus de 3000 patients âgés de 30 à 50 ; et sur un plus petit effectif d'un millier de patients à Cristchurch en Nouvelle Zélande, on retrouve des chiffres de l'ordre de 1.2 %.
- Peu d'études concernent les populations d'Afrique sub-saharienne et le Japon, mais dans l'ensemble, on peut voir que la prévalence mondiale est comprise entre 0.5 et 1%.
- Une méta-analyse publiée en 2001 par Fasano et Catassi indique que pour un cas de MC connue, il en existe sept qui restent non diagnostiquées.

Ainsi les études séro-épidémiologique suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiqués, il existerait 3 à 7% cas non diagnostiqués, Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1 alors qu'elle se situe entre 0.7% et 2% chez la population générale [22]. La prévalence de la MC est variable à travers les différentes régions du monde mais elle est relativement fréquente dans les pays occidentaux tandis qu'elle n'existe pas en Asie et en Afrique noire.[23]

Dans divers pays, la répartition de la maladie cœliaque est proche de 1% dans la population générale, de 3% à 6% chez les diabétiques et de 3% à 15% chez les patients âgés de plus de 50 ans et souffrant d'anémie.[1] Le pourcentage de la maladie cœliaque a augmenté de façon spectaculaire ces dernières années avec un rythme inattendu, que ce soit chez les enfants, les jeunes et les personnes âgées de plus de 50 ans. Cette augmentation a fait prendre conscience en toute connaissance de cause des types de cette maladie propagée au moyen d'un test sérologique.

Tableau N°1 : Prévalence de la maladie cœliaque dans différents pays du monde[24].

Pays	Année	Prévalence %
Europe		
Allemagne	2002	2
Angleterre	2003	10
Croatie	1999	2
Danemark	2001	2
Espagne	2000	2,57
Estonie	1994	11,36
Finlande	2003	10,10
Hongrie	1999	11,76
Ireland	1996	8,2
Italie	1996	5,43
Norvège	1999	4
Pays-Bas	1999	5,05
Portugal	2002	7,46
Suède	1999	5,26
Suisse	2002	7,57
Etats unis	2003	7,5
Australie	2001	4
Amérique latine		
Brésil	2000	1,47
Argentine	2001	6
Moyen-Orient		6.02
Iran	2003	

--	--	--

La prévalence en Algérie est méconnue à ce jour ; mis à part les travaux de [25] dans l'est Algérien.

Tableau N°2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelque wilayas de l'est Algérien [25]

Wilaya	Prévalence %
Guelma	1.40
Khenchla	0.88
Mila	1.07

L'incidence de la maladie cœliaque, le nombre des nouveaux cas a augmenté durant ces 30 derniers ans par rapport à la population de façon importante (de 2 - 3 à 9-13 cas en 100000 habitants par an.[26] dans l'est Algérien.

4. FACTEURS DE RISQUES

La MC est une pathologie multifactorielle résultant d'une hypersensibilité digestive avec une réponse immunitaire muqueuse inappropriée à un certains prolamine dont la gliadine de blé survenant chez le sujet génétiquement prédisposé. Les recherches sur cette pathologie ont connu une révolution avec l'apparition de dosage de l'anticorps spécifiques ; cela a permis de mieux préciser les facteurs d'apparitions de cette maladie comme "les facteurs génétiques [27]

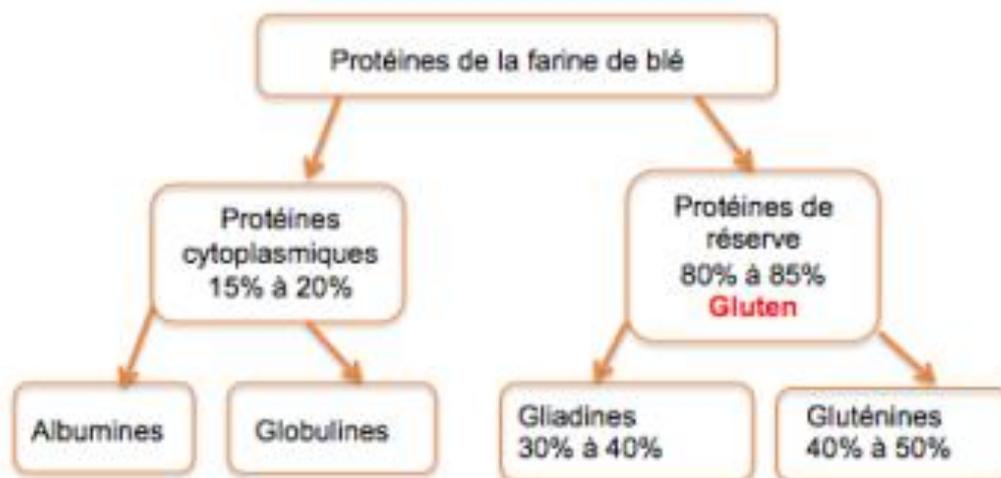


Figure N°01 :Compositions protéiniques de la farine de blé

4.1. Facteurs génétiques

Du point de vue génétique, la maladie cœliaque est une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque génétiques ou les gènes de prédisposition ne sont pas délétères comme les mutations des gènes responsables des maladies monogéniques. Il s'agit plutôt d'allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de maladie chez certains individus. Chaque facteur pris isolément peut être fréquent dans la population générale et c'est la combinaison de certains d'entre eux et de leur interaction avec les facteurs environnementaux qui induira le processus pathogène.[28]

- **Système HLA**

Les gènes jouent un rôle très important : Si la personne ne possède pas l'un des deux gènes spécifiques associés à la maladie, ses risques de développer la maladie sont très faibles (mais pas nulles). Cependant, étant donné que 30% de la population possédant l'un de ces gènes ou les deux, développent la maladie cœliaque. Le gène n'est pas le seul facteur. La maladie est étroitement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), il est aussi appelé antigène leucocytaire humain (HLA).

L'étude de compatibilité entre les jumeaux et l'observation du regroupement familial ont permis de suspecter un phénomène de prédisposition génétique. La compatibilité chez les jumeaux monozygotes est de 70% à 90% contre 10% à 30% chez les jumeaux dizygotes. [29] Cette correspondance incomplète pour antigènes HLA montre la participation d'autres facteurs génétiques inconnus. La maladie cœliaque est spécifiquement associée aux antigènes HLA de classe II codé par les gènes de la région HLA-D du chromosome 6, qui comprend trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR

Ces antigènes sont des hétéro dimères constitués de deux chaînes α et polymorphes, liée par des liaisons non covalentes, codées par les trois sous-régions HLA-D. 95% des patients cœliaques ont des allèles HLA-DQ2 : allèles DQ A1*0501 et QD B1*0201. Chez les non porteurs du gène DQ2.

Plusieurs études ont montré une combinaison avec l'hétéro dimère DQ8 . [30]

- **En dehors de la région HLA**

Outre le complexe HLA, il existe un exemple prometteur en apparence de la maladie. Il s'agit du gène CTLA-4). [31] qui code pour la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique. Porté par le chromosome 2. La protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des lymphocytes T. polymorphismes dans les gènes codant pour l'interleukine 10 (IL10) , le TNF- α et le TGF- β est également impliqué dans la maladie.

L'interleukine IL10 aux propriétés anti-inflammatoire, sera moins produite chez un patient cœliaque qu'elle ne l'est chez un individu sain .ce facteur peut augmenter la gravité de la maladie. [32]

4.2. Les facteurs exogènes

✓ Le gluten

C'est un mot utilisé pour exprimer la protéine extraite du blé, de l'orge et du seigle qui provoque des troubles digestifs et est la principale cause de la maladie cœliaque liée à la partie protéique soluble dans l'alcool (insoluble dans l'eau) du grain et appelée prolamine, contient 33 acides aminés. Il se compose d'une grande quantité de glutamine à 15% et de proline à 0%, et parce qu'il contient une énorme quantité des deux autres ; l'être humain ne peut pas digérer cette protéine du côté de l'intestin ou la détruire par les enzymes de l'estomac, le pancréas ou les bords de brosses de l'intestin. Les fractions prolamines de seigle et des orges sont également toxique dans la maladie cœliaque, donc il est la partie la plus immunogène, Il peut traverser l'épithélium intestinal et stimuler les lymphocytes T pour produire des cytokines, notamment l'interleukine-15. [33]

✓ Transglutaminase tissulaire (TTG)

C'est une enzyme qui joue un rôle important dans la désamination de l'amine peptidique et la présentation de l'antigène et l'activation des lymphocytes T. On la retrouve dans le cytosol inactive et en présence de calcium devient active, la transglutaminase tissulaire est reconnue dans l'intestin au niveau de la muqueuse musculaire et est aussi appelée endomysium (le cerveau), Là où des études ont montré une augmentation de la sécrétion du duodénum équivalente à l'activité de la transglutaminase chez les patients cœliaques, elle n'arrête pas l'activité de la transglutaminase Mais il le stimule, en plus d'autres rôles représentés dans l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium et des vaisseaux, la réparation des tissus et l'interférence avec le mouvement et la prolifération des cellules et de l'endothélium. [34]

4. 3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont très importants dans la survenue de troubles digestifs chez le patient atteint de la maladie cœliaque. Des études suédoises (57) et américaines (36) ont prouvé que l'allaitement a un rôle préventif, surtout s'il est associé à l'introduction de gluten chez les nourrissons entre 4 et 6 mois, il est toujours recommandé pour les mères à risque de donner naissance à des enfants souffrant de troubles digestifs. Ces études stipulent que la prévention immunitaire entre 4 et 6 mois peut réduire le risque d'infection par cette maladie dans la population qui y est exposée, des études récentes ont prouvé qu'il n'y a aucun

effet à introduire du gluten ou à allaiter lorsque la maladie apparaît, en plus d'autres facteurs environnementaux tel que l'infection virale, notamment dans l'enfance qui stimule les sécrétions d'alpha-antiviraux, le tabagisme, la prise d'anti-sécrétions. Enfin, le seul facteur significatif qui est associé à l'apparition de la maladie cœliaque est le génotype HLA. [35]

4. 4. Autres facteurs de motivation

✓ Les infections intestinales virales

L'adénovirus 12 possède une analogie structurale avec l' α -gliadine [36]. Il existe donc une réaction immunitaire croisée entre ces deux composés. Ainsi, l'hypersensibilité à la gliadine chez les sujets prédisposés pourrait être secondaire à l'infection virale par l'adénovirus 12, et ce n'est qu'au cours d'une seconde stimulation qu'apparaîtraient les lésions intestinales. Le déclenchement de la maladie se ferait donc en deux temps [37] :

- Le 1er temps : phase asymptomatique de l'infection virale intestinale par l'adénovirus 12,
- Le 2ème temps : apparition des lésions muqueuses par immunisation contre le virus lors d'une réinfection ou lors d'ingestion de gluten. De plus ce virus a un rôle oncogène important chez le rongeur, ce qui pourrait expliquer la fréquence accrue de lymphomes ou autres néoplasies dans la maladie coeliaque de l'adulte. On a observé également une nette augmentation de la prévalence d'anticorps anti-adénovirus chez les sujets atteints de maladie cœliaque non traitée : 89% contre 17% dans la population générale, sachant que l'immunisation contre les virus à tropisme digestif notamment adénovirus 18 est identique aussi bien chez les patients que chez les témoins [37].

✓ L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée

En Suède, au début des années 1980, s'est produite "l'épidémie suédoise " pendant laquelle les cas d'intolérance au gluten sous toutes ses formes ont doublé. Une structure de recherche a été mise en place avec suivi de cohortes qui a conclu que l'âge, les modalités de la diversification alimentaire et le contexte d'épidémie virale lors de cette diversification conditionnaient l'acquisition ou non d'une tolérance immunitaire. L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois était associée à une prévalence plus grande d'intolérance sous toutes ses formes. L'intolérance au gluten après 6 mois survenait après l'arrêt de l'allaitement maternel, dans un pays où l'allaitement est la règle, et la dose de gluten était plus importante. L'allaitement est considéré comme favorisant potentiellement la tolérance immunitaire, par des facteurs immuno-modulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle. Les conseils sur la diversification sont donc importants, et paradoxalement il ne paraît pas anodin de retarder trop l'introduction du gluten, au risque de rater la fenêtre d'induction de l'immunotolérance qui s'étendrait de 4 à 6 mois. Le meilleur

conseil semble être d'introduire le gluten en faibles doses entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel [38,39].

5. COMPLICATIONS ET SYMPTOMES

Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses, variées et nutritionnelles, entraînant divers autres risques et manifestations gastro-intestinales classiques telles que les maladies auto-immunes, les douleurs abdominales, Nous les mentionnerons ci-dessous :

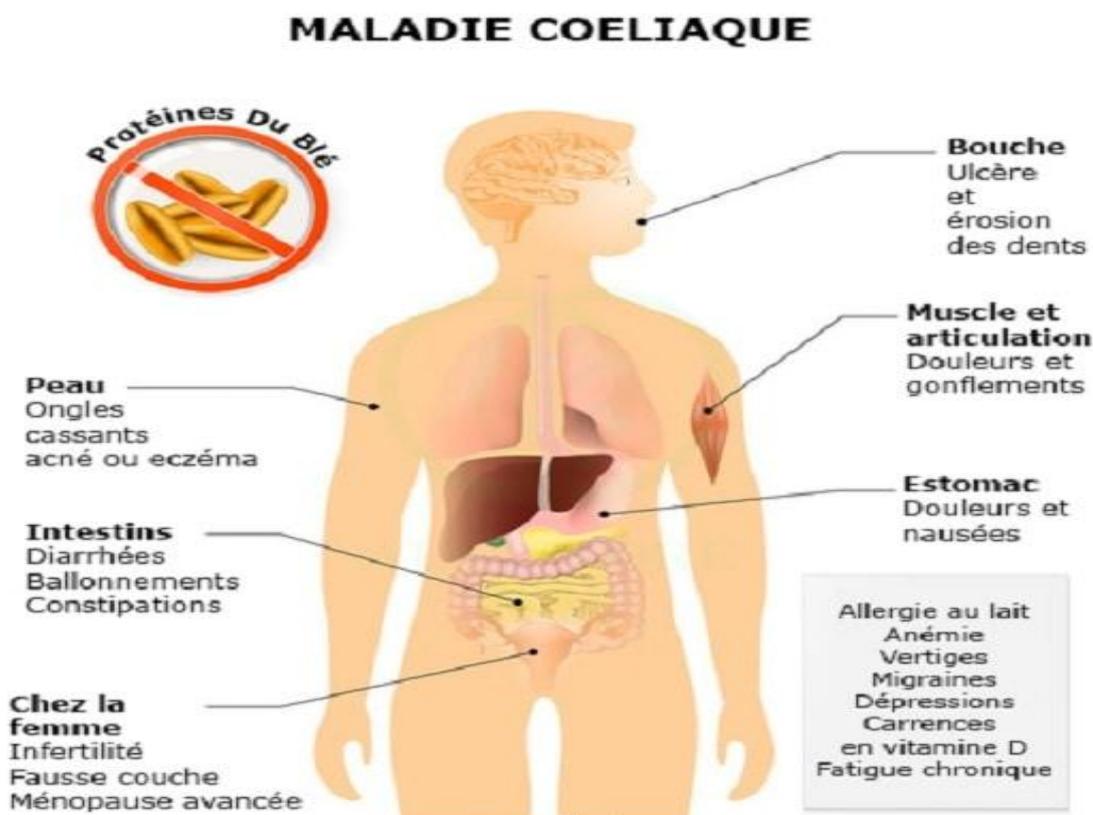


Figure N°02 : Manifestation clinique de la MC[40]

De nombreuses données indiquent une augmentation des complications chez les patients cœliaques qui ne dépendaient pas du diagnostic de leur maladie ou de la mise en place d'une alimentation saine [41], et ces données se retrouvent dans le tableau ci-dessous :

Tableaux.N° 3 : Sensibilité et Spécificité des tests sérologiques[42]

Test Sérologique		Sensibilité (%)	Spécificité %
Anticorps antitrasglutaminase	Anticorps	92-100	91-100
	Antiendomysim		91-100
Anticorps anti gliadine		75-100	82-97

Il existe plusieurs possibilités qui peuvent être nutritionnelles à la suite d'une malabsorption et peuvent être dues à diverses manifestations extérieures à l'intestin telles que l'ostéoporse,

l'infertilité, les fractures et la petite taille, et leur gravité varie progressivement. Ces complications sont considérées comme l'une des principales causes d'augmentation de la mortalité, mais rarement de 1 % chez les maladies cœliaques [43].

Parmi les complications graves:

La sprue réfractaire, jéjunale ulcéreuse, lymphome ou EATL, carcinome de grêle.

5.1. La sprue réfractaire

La sprue réfractaire est définie par une atrophie villositaire symptomatique et persistante après un régime sans gluten bien suivi pendant plus de 6 mois. On distingue : la sprue réfractaire clonale de type II qui est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité et la sprue réfractaire de type I qui est non clonal et dont le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

La sprue réfractaire peut être SR1 si les lymphocytes intraépithéliaux ont un phénotype normal, et elle peut être SR2 si les lymphocytes intraépithéliaux ont un phénotype anormal [(44),(45)], Déterminé par l'apparition récurrente d'atrophie villositaire malgré les patients suivant un régime sans gluten.

Le diagnostic de ce dernier dépend du diagnostic d'exclusion, qui consiste en 3 étapes importantes :

-la première étape :

Il s'agit de confirmer qu'il est lié à la maladie cœliaque et d'éliminer les causes l'atrophie villositaire [45], notamment l'absence de réponse à un régime sans gluten (faiblesse de complétude)[(46),(47)] viennent ensuite la colite microscopique, la pullulation microbienne, le déficit en lactase, l'insuffisance pancréatique et le syndrome de l'intestin irritable. [(45),(47),(48),(49)].

Enfin, se débarrasser des complications graves, notamment lorsque des symptômes tels que fièvre, perte de poids, saignements digestifs et occlusion intestinale apparaissent [(50), (51)].

Lorsqu'elle est diagnostiquée, elle est classée comme type (SR1) ou type (SR2), qui se caractérise par un LIE d'un phénotype anormal (perte des marqueurs de surface CD3, CD4 et CD8 de moins de 50 %), lorsque les études se font par immunohistochimie ou dans 20 à 25% par cryométrie de flux [(52),(53)] ,donc la SR1 est le meilleur pronostic puisque le service à 5 ans est 80% à 96% alors que celle de SR2 est de 40 à 58 % [(54),(55)] et le risque de lymphome en cas de SR2 est 60 à 80% à 5ans de diagnostic par contre le risque est plus faible en cas SR1.

-Outre les facteurs histologiques qui ont un impact sur le diagnostic de la sprue réfractaire, l'âge avancé au diagnostic est supérieur à 65 ans ; Hypoalbuminémie, anémie inférieure à 11 g/dl et atrophie velléitaire totale [(56), (57)].

5.2.. Jéjunite ulcéreuse

Ces complications sont présentes chez la personne à jéjunum, et leurs causes sont inconnues, avec des symptômes communs apparaissant comme diarrhée, douleur abdominal, fièvre, anorexie. Elle peut évoluer vers d'autres complications telles que hémorragie, perforation, obstruction, la Jéjunite ulcéreuse peut coexister avec un lymphome de même que l'évolution vers un lymphome est possible. [(58), (59), (60)]

5.3.. Lymphome

On distingue deux types de lymphomes, B et T, qui peuvent être des complications résultant de la maladie cœliaque. Dans des Cohortes suédoises (étalées sur une période de 20 ans), le risque de survenu d'un lymphome chez des patients atteints par la maladie cœliaque a été estimé à 0,48 %.

Chez les patients atteints de maladie cœliaque non traitée, le risque de lymphome est 3 à 1 fois supérieur et atteint la population générale après plus de 5 ans de régime sans gluten [61].

Le lymphome le plus étroitement associé à la maladie cœliaque est l'EATL (Enteropathy Associated T-cell Lymphoma), et il en existe deux types ; le premier type est associé à une maladie œsophagienne répandue dans les pays anglo-saxons et le second type en Asie et il n'est pas lié à la maladie cœliaque [(62), (63)].

La condition pré-néoplasique de la sprue réfractaire contribue à la transformation de la maladie cœliaque en lymphome, les entérocytes des patients qui ont une SR2 produisent une hyper expression d'IL-15 par les lymphocytes intra-épithéliaux anormaux (aberrants)

Conduisant à l'émergence de lymphocytes T clonaux et de lymphomes, [64]. Le diagnostic de cette maladie s'accompagne de plusieurs symptômes de diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement inexplicé, fièvre et sueurs nocturnes. [65]. Le lymphome est plus souvent unifocal de siège grêle proximal, rarement multifocal colique ou rectal [66], Les examens morphologiques intestinaux sont considérés comme l'une des dernières techniques de diagnostic de l'EATL, ce sont la capsule vidéo [67], l'endoscopie intestinale à double ballonnet [(68), (69)], la tomographie par émission de positrons et l'imagerie par résonance magnétique. [70]

Des études histopathologiques du lymphome ont démontré que l'EATL de type 1 est présent en immun histochimie :CD8- ,CD4-, CD3+,TCR+/-,CD56,CD103+ la plupart CD30+ Leur phénotype toxique est gr azyne B+, TIA-1, perforine +[71,72] .Les études actuelles n'ont pas

démontré d'association avec le lymphome et les carcinomes à cellules B, probablement en raison de l'inflammation chronique et de la nature auto-immune de la maladie. [(73),(74)]

5.4. Adénocarcinomes du grêle

L'adénome est une tumeur gastro-intestinale rare dans 5 % des cancers gastro-intestinaux. [75]. Des études ont montré que la prévalence de cette tumeur est de 8 % [76], tandis que le pourcentage de troubles digestifs dans l'adénocarcinome de l'intestin grêle est de 13 % [77], et son risque est 10 fois plus élevé dans le cas de la maladie cœliaque. [78]

Plusieurs hypothèses ont été développées afin de comprendre le mécanisme de la carcinogenèse dans la maladie cœliaque, par lequel ils éliminent les facteurs environnementaux qui causent le cancer pour des raisons telles que la perméabilité intestinale, l'inflammation chronique, la stimulation antigénique chronique, la sécrétion de cytokines conduisant à l'inflammation, les carences en vitamines A et E, auto-immunité et mutations génétiques multiples. [(79),(80)]

Signes secrets qui apparaissent avec des douleurs abdominales fréquentes, une anémie, des saignements, des signes d'obstruction et de perforation et une perte de poids importante. [81]

Le diagnostic de cette tumeur repose sur la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique intestinale, et l'endoscopie intestinale à double ballonnet est actuellement l'alternative privilégiée. [82]

6. PATHOLOGIE ASSOCIÉES

Les pathologies associées au MC sont nombreuses. Pour cinq d'entre elles, l'association a été significativement démontrée à l'instar du : DID, dysthyroïdie, déficit sélectif en IgA, dermatite herpétiforme ... etc. [83]

Les maladies auto-immunes (MAI) surviennent dix fois plus souvent en cas de MC. [84]

L'association entre ces deux, peut être expliquée par un bagage génétique commun, en particulier le HLA et pour une similitude des mécanismes immunitaire. [85]

De plus, le rôle promoteur du régime sans gluten (RSG) n'est pas bien montré. [86]

Le dépistage des maladies liées à la MC semble nécessaire dans tous les cas MC nouvellement diagnostiquée. [87]

30% des cas avec MC dans l'étude menée en Italie par **Sategna** et al, avaient des pathologies associées. [88]

6.1. Diabète insulino dépendant (diabète de type 1)

La prévalence du DID significativement plus élevée au cours de la MCA. Des études récente chez des patients cœliaque adultes ont trouvé une prévalence de 18,51%. [88], [89],[90],[91].

Compte tenu du caractère parfois asymptomatique de la MC, le dépistage systématique, par le dosage des ATG de type IgA doit être proposé chez les patients diabétique type 1. Chez les sujets cumulant les deux affections, une prise en charge par un régime dépourvu de gluten améliore l'état général, réduit le risque de complications du diabète grâce à une meilleure équilibration métabolique [92].

L'étude de **Benkirane O**, a trouvé un seul cas de DID (diabète de type1), associé à la MCA.[93]

6.2. Thyroïde auto-immunes

La prévalence des dysfonctionnements thyroïdiens a été rapportée élevée chez les malades cœliaques. [94]

Dans une étude finlandaise portant sur 79 malades cœliaque, la prévalence des thyroïdites auto-immune a été évaluée à 13,9%, versus 2,1% dans le groupe de contrôle (88 patient).

La maladie de basedow a été retrouvée dans 3,8%. [95]

Dans une étude tunisienne portant sur 161 patients atteints de la maladie de basedow, la prévalence de la MC prouvée histologiquement était de 1,86%.

Ainsi dans une étude saoudienne, la thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée dans 12,5% inversement, dans une étude menée par **volta** et al. [96]La prévalence de la MC chez des patients atteints d'une thyroïdite d'Hashimoto était de 3,2%.

6.3. Déficit en igA

La prévalence de déficit en igA chez les patients atteints de MC est 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2% à 3%. L'existence d'un déficit en igA en association avec la MC est à l'origine de faux séronégatif, vu que les méthodes sérologiques de diagnostic de la MC utilisent surtout des anticorps de type igA .[97]

D'autre optent pour l'utilisation des AEM de type igG devant leur sensibilité et spécificité supérieures. [98],[99]

6.4. Dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est considérée comme une manifestation cutanée de la réaction au gluten, chez les patients souffrant de MC. Elle est caractérisée par des poussées des vésicules ou de petites bulles intensément prurigineuses, souvent groupées en bouquet

Les lésions vésiculobulleuses et prurigineuses caractéristiques de la maladie, répondent favorablement au RSG.

Les biopsies cutanées montrent des décollements sous épidermiques et des micros abcès des papilles, constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophile et éosinophile. Les jonctions

épidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'igA. La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de MC devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. [100]

À l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques. Dans l'étude saoudienne, menée par **Qari** et al[91] 6,2% des malades cœliaques adultes avaient une dermatite herpétiforme.

L'étude espagnole [101], a estimé la prévalence de la dermatite herpétiforme en association avec la MC à 9,7%. Le même résultat a été retrouvé par l'étude américaine (9,8%). [90]

6.5. Autres associations

D'autres pathologies ont été observées en association avec la MC tel que :

- Lupus érythémateux systémique.
- Troubles neurologiques (telle que La neuropathie périphérique)
- Dermatomyosite.
- syndrome de Gougerot Sjögren.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Néphropathie à igA.
- Sarcoïdose.
- Maladie d'Addison.
- Vascularite.
- Polymyosite.
- Myasthénie.
- Maladie de Whipple
- Maladies inflammatoires intestinales (Crhon).
- Vitiligo.

Tableau [(102),(103),(104),(105)], ont trouvé dans leur série 2,2% de Vitiligo, 3,2% de Néphropathie à igA et 2,6% de syndrome de Plummer Vinson.

Dans l'étude américaine menée par **Green** et al [90] 2% des patients avaient un syndrome de Sjögren.

7. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la MC repose sur quatre critères : [106]

- *Sérologie,*
- *Histologie,*
- *Efficacité du RSG et*
- *Typage HLA II*

7.1. Sérologie

Les ATG et AEM peuvent être utilisés en cas de suspicion de la MC devant un tableau atypique. Le résultat positif conduit alors à pratiquer des biopsies intestinales, inversement, en cas de découverte d'une AV (atrophie villositaire) sur des biopsies intestinales, le résultat positif donne un quasi diagnostic de certitude de MC.

Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies duodénales avant d'instaurer un RSG du fait de la possibilité rare de faux positif. [106]

7.2. Histologie

Repose sur la mise en évidence d'une AV, totale ou subtotale, associée à une augmentation des LIE (lymphocyte intra épithéliaux) et d'une hyperplasie des cryptes sur les biopsies duodénales obtenues lors d'une endoscopie oeso-gastroduodéнал.

7.3. Efficacité du RSG (Régime Sans Gluten)

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

7.4. Le typage HLA II

La réalisation du typage HLA II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et /ou DQ8. 44.[106]

Diagnostic différentiel [(107),(108)]

8. TRAITEMENT

Il est basé sur un régime strict sans gluten. Actuellement, la thérapie alimentaire est toujours populaire. Cela signifie arrêter de manger tous les aliments naturels ou artificiels consistant en des produits extraits du blé, du seigle et de l'orge. Mais le riz et le maïs sont autorisés, la farine de riz ou le maïs peuvent être consommé à la place de la farine de blé dans de nombreuses circonstances. La farine d'avoine peut également être consommée, ce qui rend le régime alimentaire plus varié et contribue à augmenter l'équilibre du régime alimentaire s'il n'est pas basé uniquement sur les fibres. Une alimentation normale peut également être utilisée, sauf pour ne pas prendre de lactose, ce qui est parfois nécessaire pendant quelques semaines en cas de diarrhée excessive.

L'aide diététique est essentielle pour que chaque patient commence un régime alimentaire approprié, et pour fournir des informations très utiles visant à aider les familles à surveiller de plus près le régime alimentaire du concerné ; ce régime affecte la vie quotidienne du patient et peut être une cause de frustration ou de dépression, et il y a encore ceux qui souffrent d'un "manque de socialisation", en particulier chez les adolescents. Certaines études chez les adultes et les adolescents montrent qu'à long terme, le régime alimentaire est mal suivi par 10 à 40 % des patients, d'où l'importance de consultations semestrielles ou annuelles

programmées avec le diététicien et le médecin spécialiste pour maintenir une bonne adhésion à un régime sans gluten. Avec un régime équilibrée et bien conduit, dans environ un an tous les anticorps disparaissent, et ils devraient certainement rester négatifs. La supervision de l'enfant par un régime sans gluten, devrait atteindre un bon état nutritionnel en plus du bon fonctionnement de la puberté, de la croissance régulière staturo-pondérale, et des anticorps négatifs. En général, les régimes sans gluten dans la maladie atypique ou typique, symptomatique, ont souvent un effet étonnant en particulier chez les jeunes enfants : en quelques jours, l'appétit revient et les troubles du comportement disparaissent, puis les selles reviennent progressivement à la normale. L'état nutritionnel et la courbe de poids s'améliorent dans les semaines qui suivent. Le régime alimentaire prévient les effets secondaires de la maladie et ses conséquences sur le corps. Mais cela ne fait pas disparaître définitivement la maladie.

Il y a une forte probabilité que la sensibilité au gluten génétiquement déterminée dure toute une vie. Mais dans quelques cas, un retour à un régime normal à l'adolescence ne conduit à aucune manifestation biologique ou clinique, mais la rechute peut arriver, en particulier après la puberté. Dans certains cas, des rechutes se produisent après la reprise d'un régime alimentaire contenant du gluten ; des rechutes qui peuvent être des rechutes biologiques ou histologiques, suivies de l'élimination des minéraux des os et le risque de survenu de plusieurs maladies associées. Il est donc recommandé de maintenir le régime alimentaire (d'une manière chronique) à vie, afin de prévenir les complications et les effets secondaires, y compris les maladies auto-immunes, l'ostéoporose et les cancers. [109], [110] Dans le cas d'une maladie silencieuse (atrophie velleitaires et anticorps positifs), détectée dans la famille cœliaque ou chez un patient à risque, qui souffre de maladies auto-immunes (maladies qui ont le même domaine génétique, tel que : diabète de type 1, dermatite herpétique...etc.), ou de signes biologiques (déficit en acide folique et en fer, anémie, carence en vitamine D, ou altération de la minéralisation osseuse), ou des signes cliniques (asthénie, accès de diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit, ...etc.), ce qui signifie que la maladie est principalement liée à l'alimentation et pas à une maladie complètement silencieuse ; en l'absence de toute anomalie, le régime alimentaire peut être suggéré parce qu'il a des effets efficaces sur les maladies associées et, prévient aussi l'apparition de maladies auto-immunes ou d'un cancer [111], La décision de ne pas suivre un régime peut être envisagée par la suite, en particulier en raison du points social et psychologique, mais nécessite ensuite une surveillance biologique et clinique régulière. Cependant, il est toujours préférable de revenir au régime après l'âge de 25 ans ou en cas de grossesse [112].

Dans le cas de la forme latente (absence d'atrophie villositaire, anticorps positifs), une surveillance biologique et clinique simple est proposée. Lors du transfert d'un patient à un hépato-gastroentérologue à l'âge adulte, il convient de déterminer si une personne a une intolérance permanente qui justifie la poursuite prolongée ou définitive d'un régime sans gluten. Si un régime normal se poursuit en raison d'une forme latente ou asymptomatique, ou si la personne ne suit pas le régime recommandé, ce n'est pas rare pour certains pédiatres, s'il n'y a pas de rechute clinique immédiate, le patient peut commencer sa vie après l'âge adulte avec un régime alimentaire normal et, à l'avenir, il doit en informer le gastroentérologue.

9. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES [113] :

À l'avenir, l'une des voies thérapeutiques les plus importantes sera la transformation de la farine par digestion enzymatique des sites toxiques du gliadine, et cela se fera temporairement ou par ingestion d'enzymes en conjonction avec des céréales. D'autres méthodes semblent plus lointaines et hasardeuses telles que l'inactivation du TG-2, l'apoptose de lymphocytes spécifiques, la thérapie vaccinale...etc. L'approche préventive semble également efficace, en encourageant l'allaitement, la vaccination contre le rotavirus (Le rotavirus est la cause la plus fréquente de diarrhée déshydratante sévère chez le jeune enfant âgé entre 3 et 15 mois. Il s'agit de l'un des virus qui causent la gastro-entérite.), l'insertion de gluten entre 4 et 6 mois chez un enfant encore en allaitement

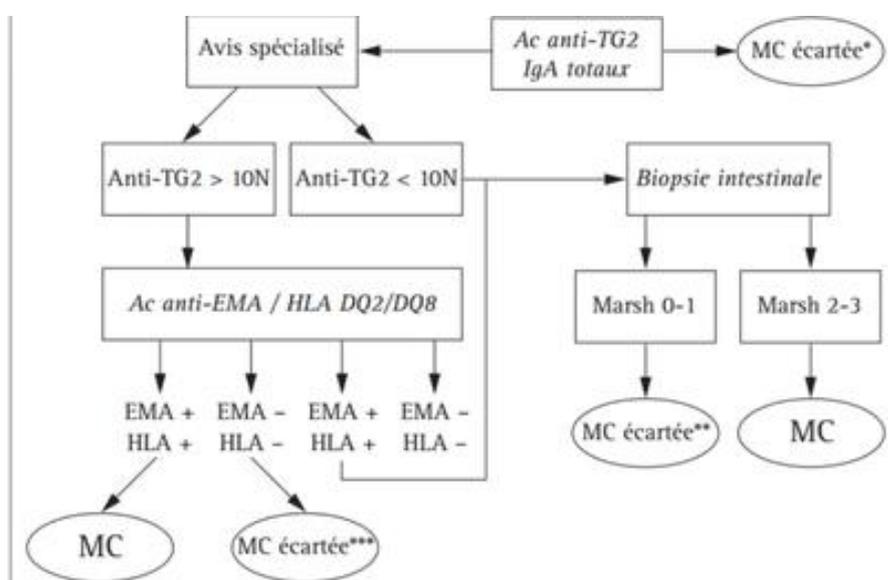


Figure №3 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque [114]

CHAPITRE

2

1. PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA MALADIE COELIAQUE

La MC est caractérisée par son extrême variabilité de sa présentation clinique et par la grande fréquence de formes pauci- symptomatiques ou silencieuses (Tableau II).

Initialement, la maladie était considérée comme étant rare affectant essentiellement l'enfant dans sa forme classique. Cependant, il est clair que la MC peut survenir à tout âge et que la forme classique ne représente que 20 % des cas actuellement diagnostiqués alors que les formes atypiques représentent 80% des cas diagnostiqués chez l'adulte. [115]

1.1. La forme classique comprend les signes cliniques et biologiques de malabsorption de l'intestin grêle. Elle est révélée par une diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales. Ces symptômes apparaissent dès l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson, soit généralement entre 6 et 24 mois. [116]

1.2. La forme atypique se retrouve plus tard dans la vie. Elle est caractérisée soit par des signes digestifs banaux tels que des douleurs abdominales, une constipation isolée, un syndrome du côlon irritable, soit par des signes extra- digestifs tels que l'anémie ferriprive qui est considérée comme la présentation la plus fréquente.

L'hypoplasie de l'émail dentaire liée à des carences nutritionnelles ainsi que les aphtes peuvent être également présents. [117]

La dermatite herpétiforme (DH) est retrouvée chez 10 à 20% des cœliaques. Elle est la principale manifestation dermatologique de cette maladie. Elle se manifeste par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses au niveau des faces d'extension des coudes, des genoux ainsi que sur les fesses et histologiquement par des dépôts d'IgA sur la membrane basale épidermique. Ces lésions répondent favorablement au RSG [118]

La MC peut se manifester par des troubles neurologiques dans 10 à 30% des cas tels que l'ataxie cérébelleuse, la neuropathie périphérique et [119]

1.3. La forme silencieuse est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable.

1.4. La forme latente ou potentielle est caractérisée par des sérologies positives et une biopsie intestinale normale. Cette forme peut être asymptomatique ou pauci symptomatique.

Les patients ayant une MC potentielle, s'ils sont soumis à un régime normal, pourront développer, au fil du temps, une lésion intestinale.[120]

Tableau N°4: Les différentes manifestations cliniques associées à la MC.

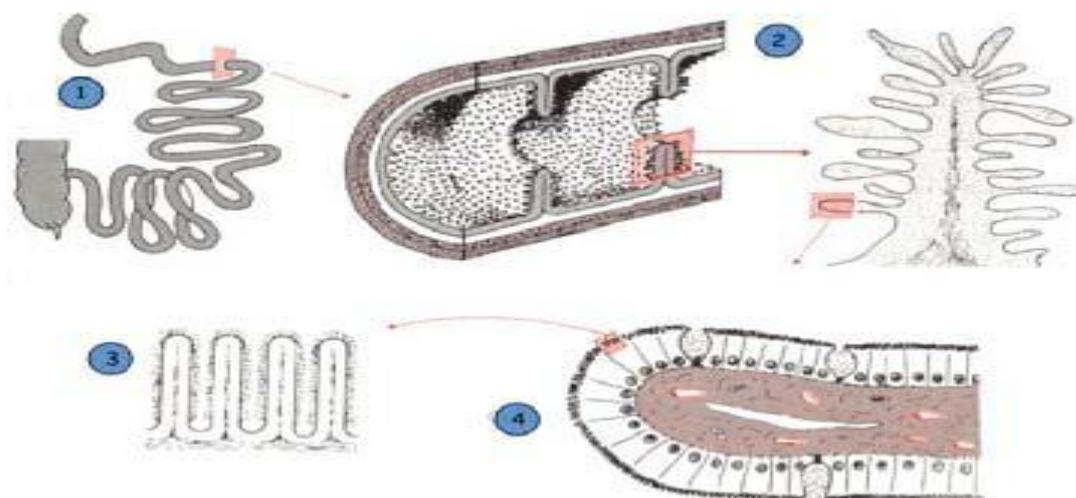
Manifestations cliniques classiques	Manifestations frustes ou Atypiques
<p>Triade clinique classique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique • Stéatorrhée • Amaigrissement 	<p>Secondaires à la malabsorption</p> <ul style="list-style-type: none"> • Constipation chronique • Anorexie • Douleurs abdominales récidivantes • Retard de croissance • Retard pubertaire, aménorrhée, stérilité, avortements • Fatigue chronique • Anémie ferriprive réfractaire • Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie <p>Indépendantes de la malabsorption</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aftose buccale récidivante • Hypoplasie de l'émail dentaire • Éruption herpétiforme • Augmentation des transaminases • Arthrites, arthralgies • Ataxie cérébelleuse • Polyneuropathie périphérique • Myasthénie

2. STRUCTURE ANATOMOHISTOLOGIQUE NORMALE DE L'INTESTIN GRÊLE

L'intestin grêle joue un rôle prépondérant dans la dégradation enzymatique des aliments et dans l'absorption des produits de la digestion. Il a un diamètre de 45 cm pour une longueur de 6 m; ses différentes parties anatomiques sont le duodénum (0,25m), le jéjunum (2,5m) et l'iléon (3,5m). Il présente plusieurs dispositifs de niveau d'amplification de surface : (figure 4)

- Les anses intestinales et les valvules conniventes.
- Les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires.

Cet étage du tube digestif a des caractéristiques histologiques spécifiques, notables au niveau des 5 tuniques constitutives du tube : la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse.



1: anse intestinale, 2: valvules conniventes, 3: microvillosités, 4: villosités intestinales

Figure N°4: Schéma général de la paroi de l'intestin grêle [121]

❖ **Muqueuse : (figure 5)**

➤ L'étage des villosités intestinales : (figure 5)

Comporte les villosités intestinales, expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface. L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires. On y rencontre 4 types cellulaires : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines et au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique, des cellules « M ».

Les entérocytes sont les cellules les plus nombreuses et sont responsables de la fonction d'absorption intestinale. En microscopie optique, on observe au pôle apical de ces cellules prismatiques un plateau strié qui correspond en microscopie électronique à des microvillosités rectilignes de même calibre (0,1µm), de même longueur (1 à 2µm), disposées parallèlement de façon très ordonnée. La microvillosité du plateau strié des entérocytes est formée par un axe enraciné dans un plateau terminal.

Les cellules caliciformes sont des cellules à mucus, moins nombreuses que les entérocytes, en forme de calice évasé vers le haut, les 2/3 apicaux sont occupés par des grains de mucus. Le noyau triangulaire est refoulé au pôle basal.

Les cellules M : Il s'agit de cellules présentatrices d'antigènes, captant les antigènes dans la lumière du tube digestif et les transmettant aux cellules immunocompétentes : les macrophages et les lymphocytes. Le tube digestif est en contact permanent avec des antigènes apportés par l'alimentation. Elles ont un noyau basal et de nombreuses vésicules qui renferment les antigènes captés dans la lumière intestinale. Ces antigènes sont présentés aux

cellules immunocompétentes, situés dans des replis cytoplasmiques, les nombreuses invaginations de la membrane plasmique des cellules M.

Les cellules neuroendocrines sont dispersées tout le long du tube digestif mais aussi dans les glandes annexes et les canaux excréteurs.

L'axe des villosités comporte un tissu conjonctif lâche, avec des fibres réticulées, un muscle de Brücke : expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse, un vaisseau lymphatique en cul de sac : le chylifère central, un réseau de capillaires sanguins en position sous épithéliale et de nombreux lymphocytes libres. (Figure 5)

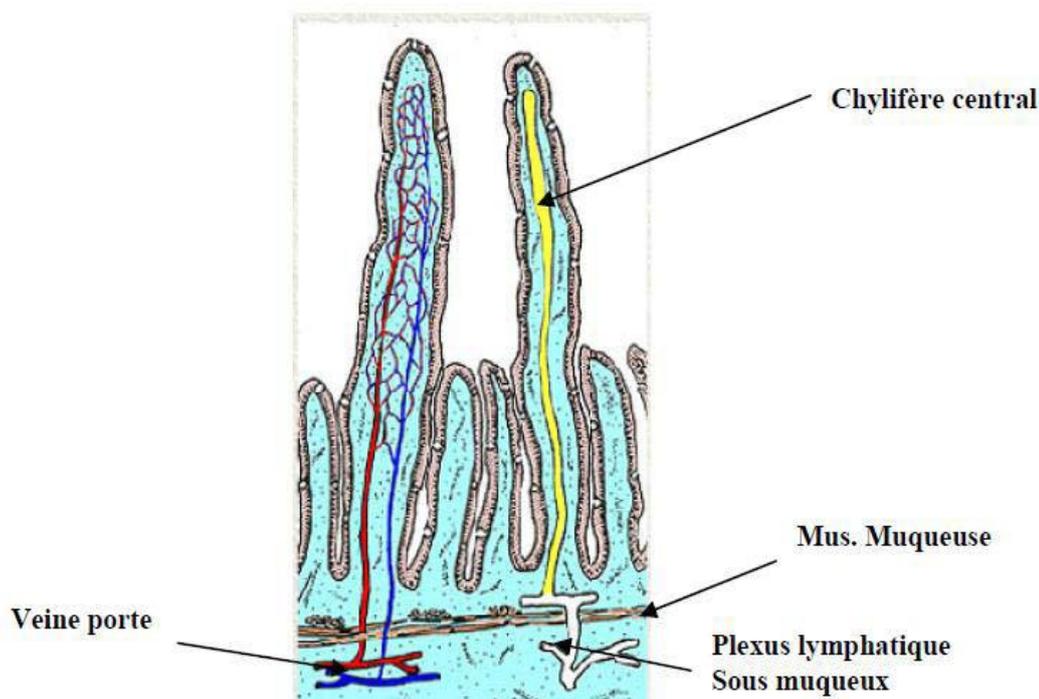


Figure N°5: Coupe schématique d'une villosité [121]

➤ L'étage des glandes

Comporte des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn invaginées en doigt de gant. On y observe cinq types cellulaires : des cellules caliciformes, des entérocytes, des cellules "intermédiaires", des cellules neuroendocrines et au fond des cryptes, des cellules de Paneth. Les cellules caliciformes et des entérocytes, bien qu'un peu moins hautes sont du même type que celles des villosités. Les cellules dites « intermédiaires » sont des cellules immatures encore capables de se diviser et situées vers le fond des cryptes ; elles se différencient ensuite en un des deux types précédents. Les cellules neuroendocrines intestinales sont rencontrées en plus grand nombre dans les cryptes qu'au niveau des villosités (poussée migratoire).

3. PHYSIOPATHOLOGIE : (figure 6-7)

Depuis la description clinique par Samuel Gee, en 1888, de la maladie cœliaque (MC) typique et de la découverte par Dicke du rôle de la gliadine du blé dans le déclenchement de cette maladie, les données concernant cette pathologie ont beaucoup évolué, en particulier en ce qui concerne la compréhension du rôle des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques dans sa pathogénie grâce à de nombreuses recherches et études immunogénétiques, biochimiques et moléculaires.

L'apparition des manifestations cliniques et histologiques est totalement tributaire de l'exposition orale au gluten, mais probablement influencée par des facteurs environnementaux additionnels. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés, comme l'indique la fréquence de la maladie chez les individus apparentés au premier degré et surtout le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes.

Le mécanisme exact de survenue de cette affection n'est pas totalement clair, mais deux théories ont été proposées, l'une « toxique », l'autre « immunologique ».

3.1. Théorie toxique : rôle du gluten

La maladie cœliaque est la conséquence de la rencontre entre un antigène alimentaire, (la gliadine, et les prolamines apparentées) et la muqueuse intestinale d'un individu génétiquement prédisposé. La gliadine contenu dans le gluten des céréales stimule les Lymphocytes T de la lamina propria qui induisent la plupart des anomalies muqueuses caractéristiques de la maladie cœliaque.

Le gluten est la masse protéique retrouvée dans les grains de blé, après extraction de l'amidon. On peut diviser cette masse protéique en plusieurs groupes : les gluténines et les gliadines, toxiques pour les malades cœliaques, les albumines et les globulines. Les gliadines et les gluténines sont les fractions alcool-solubles du gluten, elles appartiennent au groupe des prolamines, protéines toxiques (riches en proline et glutamine), et présentes en quantité importante dans toutes les espèces de blé, l'orge, le seigle et la triticale (hybride biosynthétique du blé et du seigle). Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles (α , β , γ et ω) gliadines et les gluténines. La gliadine A (région N-terminale de la fraction α) semble la molécule toxique responsable de la majorité des troubles observés au cours de la MC.[122]

L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des ab (ou A-) gliadines (comportant au moins 9 membres distincts clonés), dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine. Les études in vivo et in vitro ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31-49, commun à la région N-terminale des ab[123]. Ces peptides induisent des lésions

intestinales lorsqu'ils sont administrés aux malades porteurs de la maladie cœliaque en rémission. Le mécanisme exact de cet effet n'est pas connu. Un des mécanismes possibles est la carence en une peptidase muqueuse spécifique, ce qui empêche l'hydrolyse du gluten et de ses peptides à longues chaînes contenant de la glutamine, en peptides plus petits (c'est à dire en dipeptides ou en acides aminés). Les peptides toxiques s'accumuleraient alors dans la muqueuse. On sait que les malades atteints de maladie cœliaque en rémission développent une stéatorrhée et des anomalies histologiques typiques après réintroduction du gluten. Il a été démontré que lorsque le gluten est instillé dans l'iléon de malades atteints de maladie cœliaque, les modifications histologiques apparaissent dans les heures qui suivent. Cela ne se produit pas dans la partie proximale du jéjunum, suggérant un effet direct et local plutôt que systémique. Après l'action délétère des fractions du gluten sur les entérocytes de surface, les cellules lésées desquament rapidement de la surface muqueuse dans la lumière intestinale. En compensation, la prolifération cellulaire augmente, les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées. Le régime sans gluten peut mettre fin à ce renouvellement anormalement rapide des cellules épithéliales.

Il existe de nombreuses altérations enzymatiques au sein de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque, telles que la diminution du taux des disaccharidases, des phosphatases alcalines et des peptidases hydrolases, ainsi qu'une diminution de la capacité de digestion peptique du gluten[124]. Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten. D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue non tropicale: la gliadine, particulièrement la fraction A- gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultra-structurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidases. Dans la muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est déficiente et cette fraction exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie cœliaque. Des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue cœliaque entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidases mais une récupération est observée en 72 heures.

La survenue rapide de ces modifications et le prompt retour à la normale vont dans le sens de l'effet toxique direct. Cependant, en dépit d'études poussées, aucune déficience persistante, sélective ou spécifique parmi les peptidases ou les autres enzymes n'a pu être démontrée. Ce rôle toxique direct reste peu documenté, et de nombreux arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique.

3.2. Théorie immunologique

On a également suggéré que le gluten ou ses métabolites pourraient être responsables d'une réaction immunologique au sein de la muqueuse intestinale. L'interaction des lymphocytes T avec l'épithélium des cryptes pourrait être l'événement initial dans la pathogénie des lésions intestinales. [122]. De nombreux faits ont été avancés à l'appui de cette hypothèse :

-la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires mono-nucléées dans la lamina propria de la muqueuse, la réponse favorable aux corticoïdes, la présence d'anticorps anormaux antigliadine dans le sérum des malades atteints de maladie cœliaque [(125), (126)]

-la synthèse d'anticorps antigliadine, d'autoanticorps dits antiendomysium en raison de leur fixation sur le tissu conjonctif. La cible de ces derniers a été récemment identifiée: il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, la transglutaminase [(127),(18)] L'une des propriétés enzymatiques de la transglutaminase est de catalyser la liaison covalente de protéines entre un résidu lysine et un résidu glutamine.

Il a donc été suggéré que la liaison de la transglutaminase à la gliadine ou à certains peptides de la gliadine, démontrée in vitro, induit la formation de néo antigènes reconnus par le système immunitaire, et ainsi la production d'autoanticorps contre la transglutaminase.

-La MC est fréquemment associée avec des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou encore la dermatite herpétiforme.

-Il existe une liaison très forte de la maladie à HLA-DQ2/8, des molécules HLA de classe II dont le rôle est clé dans la présentation d'antigènes au système immunitaire.

3.3. Mise en évidence et rôle potentiel des LT CD4+ DQ2/8 restreints spécifiques de la gliadine dans le chorion [(129),(130)],

Le groupe de Thorsby a été le premier, en dérivant des clones T spécifiques de la gliadine à partir de biopsies intestinales de patients cœliaques, à établir un lien entre les molécules HLA-DQ2/8 et une réponse immunitaire T antigliadine. En effet, ces clones T étaient tous CD4+ et en grande majorité restreints par DQ2 chez les patients DQ2, et DQ8 chez un patient DQ8, observation confirmée par le groupe de Koning. Ces auteurs ont donc suggéré que la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 permet d'accommoder mieux que d'autres molécules de classe II certains peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur présentation aux lymphocytes T CD4+ et l'initiation d'une réponse immune.

3.4. Facteurs génétiques : [(128),(18)]

La maladie cœliaque représente un modèle simple d'association avec le système HLA: 95% des patients expriment la molécule DQ2 formée par le dimère DQA1*0501-DQB1*0201, codée en position cis chez les sujets DR3, ou trans chez les hétérozygotes DR5/7, alors que ce

haplotype est représenté chez environ 30% des sujets d'origine caucasienne. Les rares patients non DQ2 sont DQ8.

Dans la fratrie d'un patient, les germains HLA-identiques ont un risque de 32% de développer la maladie, ce qui signifie que les gènes HLA contribuent pour environ 40% au degré d'agrégation familiale. La différence entre le risque de 32% pour un germain HLA-identique et de 71% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA. Ce(s) gène(s) n'est (ne sont) pas connu(s). Récemment, trois équipes ont réalisé une recherche sur l'ensemble du génome et suggéré certaines localisations chromosomiques pour des gènes de prédisposition, en particulier en 6p, 5qter, 11p, 11q et 15q (67, 68, 69). Cependant, la discordance des résultats publiés et les valeurs des tests statistiques ne permettent pas de conclusion définitive.

Être porteur de ce système HLA est une condition nécessaire, mais non suffisante, pour développer une maladie cœliaque.

3.5. Autres facteurs environnementaux : [(127),(130)],

Si le gluten est un facteur indispensable, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir le déclenchement de la maladie cœliaque. Ainsi, une "épidémie" de maladie cœliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de 2 ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997. Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel et l'introduction du gluten au cours de l'allaitement maternel. Cependant, on ne sait pas si ces nouvelles pratiques réduisent ou retardent l'apparition de la maladie cœliaque.

À l'inverse, les infections intestinales sont depuis longtemps suspectées d'exercer un rôle favorisant dans la maladie cœliaque. Des épisodes infectieux pourraient, en altérant la barrière épithéliale, favoriser l'entrée des peptides immunogènes. Ils peuvent aussi favoriser une rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin en induisant une réaction immunitaire. Cette hypothèse a été renforcée par l'apparition de maladie cœliaque chez des patients traités par l'interféron. De plus, cette cytokine a été mise en évidence dans l'intestin de patients atteints de maladie cœliaque non traitée. Elle est produite entre autre lors d'infections virales et possède des effets immunomodulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten.

3.6. La réponse immunitaire au cours de la maladie cœliaque : [(32),(131)] (figure 6-7)

L'auto antigène de la MC est une transglutaminase tissulaire (tTG), enzyme assez ubiquitaire, notamment libérée par les macrophages et les entérocytes, et déjà connue pour avoir la

gliadine parmi son petit nombre de substrats. C'est finalement aussi l'antigène reconnu par les AEM.

À la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez des sujets prédisposés, les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium entérocytaire par les espaces intercellulaires et atteindre le chorion muqueux. La gliadine y sera déamidée par la tTG sous épithéliale. Les complexes gliadine-tTG, fixés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs d'HLA-DQ2 (ou DQ8), seront ensuite présentées à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion. Ceux-ci, qui expriment le récepteur cellulaire T (TcR) α/β vont :

.- Induire une réponse en cytokines de type Th2 avec stimulation lymphocytaire B puis plasmocytaire, et conduire à la production d'AGA et d'ATG.

.- Induire une réponse cytokinique de profil Th1 (Tumor Necrosis Factor (TNF) α , Interferon γ (IFN γ) notamment), activant des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) CD8+ cytotoxiques et recrutant d'autres cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages, monocytes) qui contribuent aux lésions entérocytaires (23-26).

-Stimuler les fibroblastes, amplifiant ainsi la production de la tTG (par augmentation de l'expression entérocytaire d'HLA-DR), et source d'une sécrétion de métalloprotéinases de types 1 et 3 provoquant des lésions muqueuses architecturales (AV et hypertrophie des cryptes).

Ainsi, seraient réunis tous les composants d'une MAI: le stimulus (la gliadine), la susceptibilité par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (DQ), et l'autoantigène (tTG), les peptides spécifiques de la gliadine α étant sélectivement reconnus par des CD4 autoréactifs du chorion et constituant le substrat de la tTG sous-épithéliale. La MAI serait bien sûr entretenue tant que le stimulus -l'apport de gliadine- n'est pas supprimé.

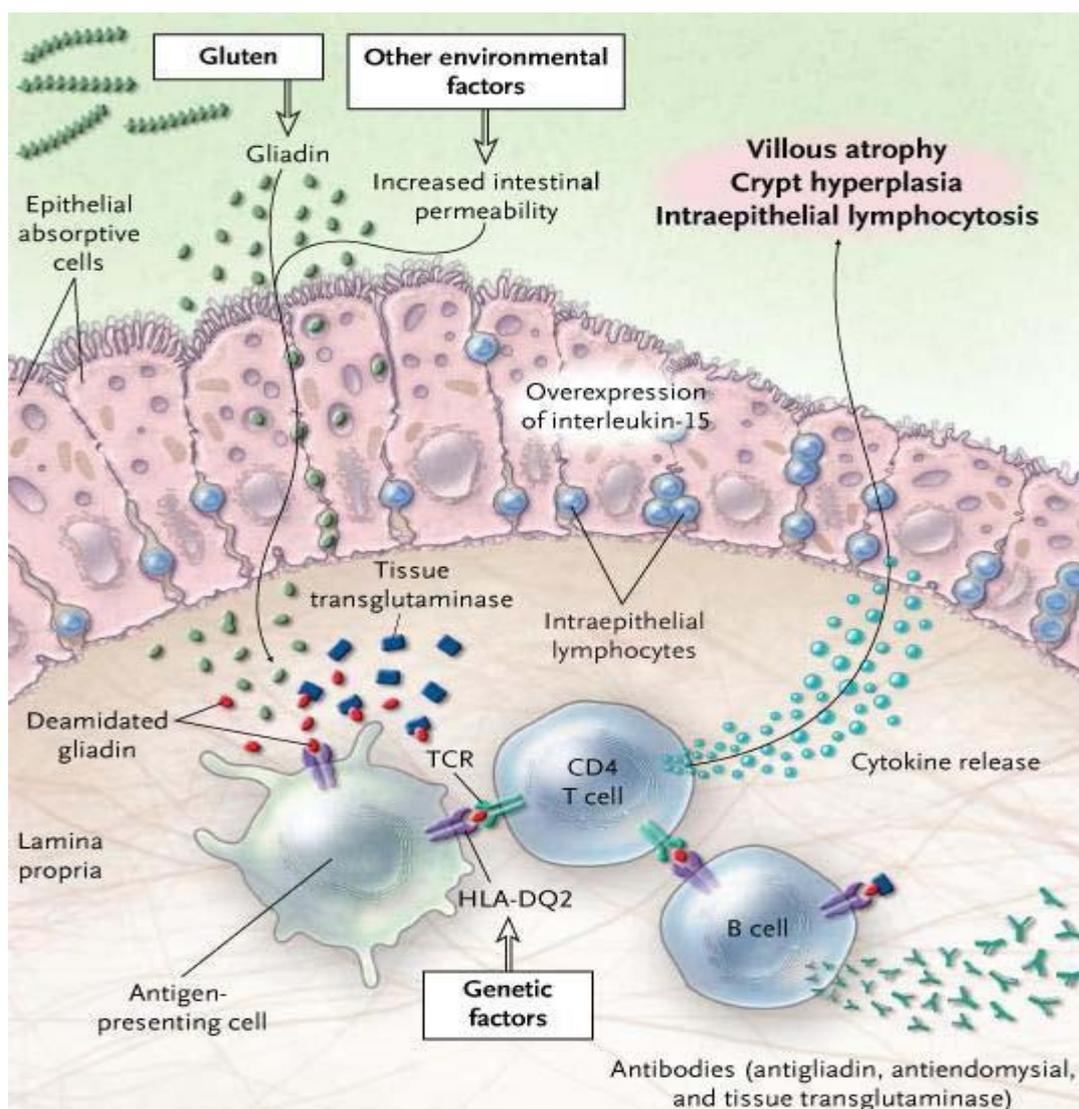


Figure N°6 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.[167]

Une fois traversé la lamina propria, La gliadine d'origine alimentaire y sera déamidée par la tTG sous épithéliale. Les complexes gliadine-tTG, fixés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs d'HLA-DQ2 (ou DQ8), seront ensuite présentées à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion. Ceux-ci, qui expriment le récepteur cellulaire T (TcR) α/β vont induire une cascade de réaction immunologique.

APC: antigen presenting cell; TCR: T-cell receptor.Ab: antibody. EMA: anti-endomysial antibody. NK: natural killer

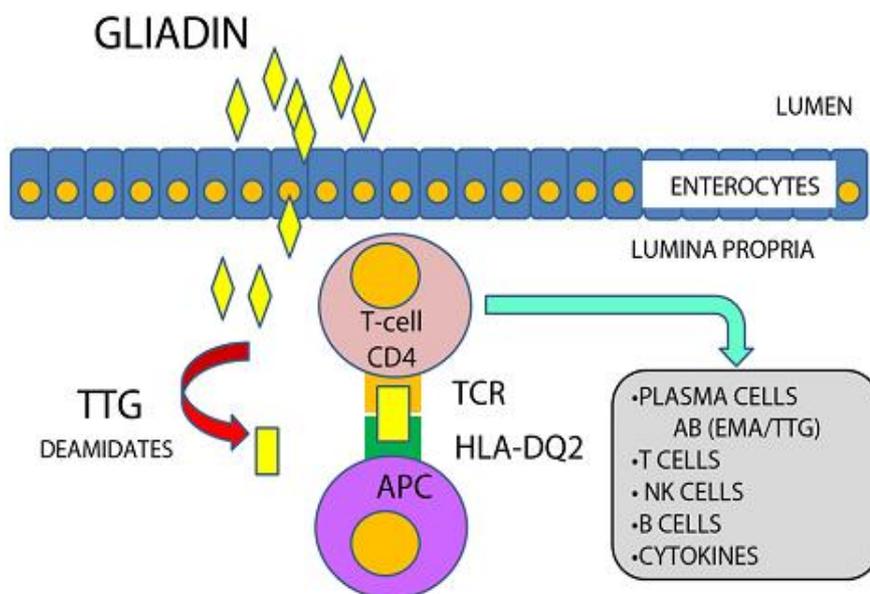


Figure N°7 : Mécanisme physiopathologique de la Maladie cœliaque[166),(165)]

3.6.1. L'immunité innée

L'immunité innée est assurée, d'une part, par le péristaltisme intestinal et la flore commensale et d'autre part, par une barrière physique formée d'une monocouche de cellules épithéliales jointives. Ces dernières ont la propriété de produire des peptides antimicrobiens et du mucus et de reconnaître des Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) par l'expression, à leur surface, des récepteurs de l'immunité innée appelés PRR (Pattern Recognition Receptor). Ces récepteurs sont aussi exprimés par les cellules de l'immunité innées, particulièrement les cellules dendritiques (CD) et les macrophages. La stimulation de ces récepteurs conduit à la défense vis-à-vis des micro-organismes via l'activation en cascade des voies de signalisation cellulaire avec, pour résultante ultime, la production de médiateurs de l'inflammation [59]. Toutefois, une stimulation exagérée ou insuffisante de ces PRR conduit à des réactions inflammatoires chroniques et à des maladies auto-immunes (MAI) [132]

3.6.2. L'immunité adaptative

Les cellules de l'immunité adaptative se répartissent entre les sites inducteurs qui sont les lieux de capture des Ag et d'activation des cellules immunitaires et les sites effecteurs qui sont les lieux de maturation des cellules immunitaires et de production d'effecteurs de la RI (Figure 8).

3.7. Organisation du Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT) (Figure 8)

3.7.1. Les sites inducteurs sont représentés par les plaques de Peyer (PP), les follicules lymphoïdes isolés (FLI) et les ganglions lymphatiques mésentériques (GLM) ou Mesenteric Lymph Nodes (MLN).

• Les plaques de Peyer : Les PP sont des agrégats de follicules lymphoïdes répartis le long de la Lamina Propria (LP). Une PP est constituée de quatre zones distinctes :

- **le dôme** : partie en contact avec l'épithélium non vilieux et contenant des LB, LT, macrophages et différentes sous-populations de DC ;

- **les follicules lymphoïdes** : contenant des LB dont plus de 70% portent des IgA de surface ;

- **les zones inter-folliculaires** : peuplées majoritairement de LTCD4+ ;

- **l'épithélium surplombant le dôme** appelé épithélium associé aux follicules (FAE, Follicle-Associated Epithelium). C'est un épithélium non vilieux, caractérisé par la présence de cellules M (microfold) capables de prélever et transporter, sans modifier, les Ag vers les CD et les macrophages des PP.

• Les ganglions lymphatiques mésentériques

Les MLN sont des structures lymphoïdes constituées d'un cortex comprenant des LB organisés en follicules lymphoïdes et d'une zone para-corticale ou medulla, hébergeant les LT et les DC. Ces ganglions jouent un rôle important dans l'activation des LT et LB naïfs et dans la régulation des réponses humorales. En effet, l'ablation de ces ganglions entraîne une rupture de la tolérance aux Ag oraux. [133]

3.7.2. Les sites effecteurs sont représentés par les LIEs et la. [134]

1-Les LIEs

Les LIEs sont situées entre les cellules épithéliales intestinales. Chez l'homme, à l'état normal, le nombre de LIEs dans le duodénum représente 20% des cellules épithéliales. Une augmentation de plus de 30% est notée dans la MC et est source de complications telles que les lymphomes digestifs et la sprue réfractaire. Ces LIEs, contrairement aux lymphocytes sanguins ou ceux des organes lymphoïdes, sont caractérisés par :

- l'expression de l'intégrine $\alpha E\beta 7$ ou CD103, formé d'une chaîne $\beta 7$ et de la chaîne αE qui permet l'adhésion des LIEs aux cellules épithéliales par l'intermédiaire de son ligand E cadherine. [135]

- l'expression de l'homodimère CD8 $\alpha\alpha$, une molécule qui caractérise les LT activés des muqueuses et leur adaptation au microenvironnement intestinal. [136]

Plusieurs populations ont été décrites chez l'homme (Figure 9).

- **Les LIEs CD3+TCR $\alpha\beta$ conventionnels**

Ils représentent 65 % de tous les LIEs intestinaux et expriment majoritairement le corécepteur CD8 $\alpha\beta$. Seule, une faible proportion exprime le CD4 (moins de 15 % de tous les LIEs). Ces LIEs sont majoritairement des lymphocytes de type mémoire-effecteurs (exprimant CD45RO et CD28) . [137]

- **Les LIEs à TCR $\gamma\delta$**

Les LT $\gamma\delta$ sont les premières cellules à quitter le thymus et la plupart migre dans les épithéliums. Dans l'intestin, ils représentent 15 % de tous les LIEs. Ces lymphocytes expriment les récepteurs NK (Natural Killer) qui pourraient participer au contrôle de leur activation. Les LT $\gamma\delta$ sont capables de réagir rapidement aux agressions par la reconnaissance de molécules induites par le stress comme MICA et MICB.

En plus de leur activité cytotoxique, ces LT $\gamma\delta$ produisent des cytokines immunosuppressives : interleukine-10 (IL-10) et Transforming Growth Factor- β (TGF- β) capables d'inhiber la prolifération des LTCD4+ et de fournir une aide pour la commutation isotypique en IgA. Ces cellules produisent également du keratinocyte growth factor (KGF) qui joue un rôle dans la réparation de l'épithélium intestinal.

- **Les LIEs CD8 $\alpha\alpha$ + à TCR $\alpha\beta$ +**

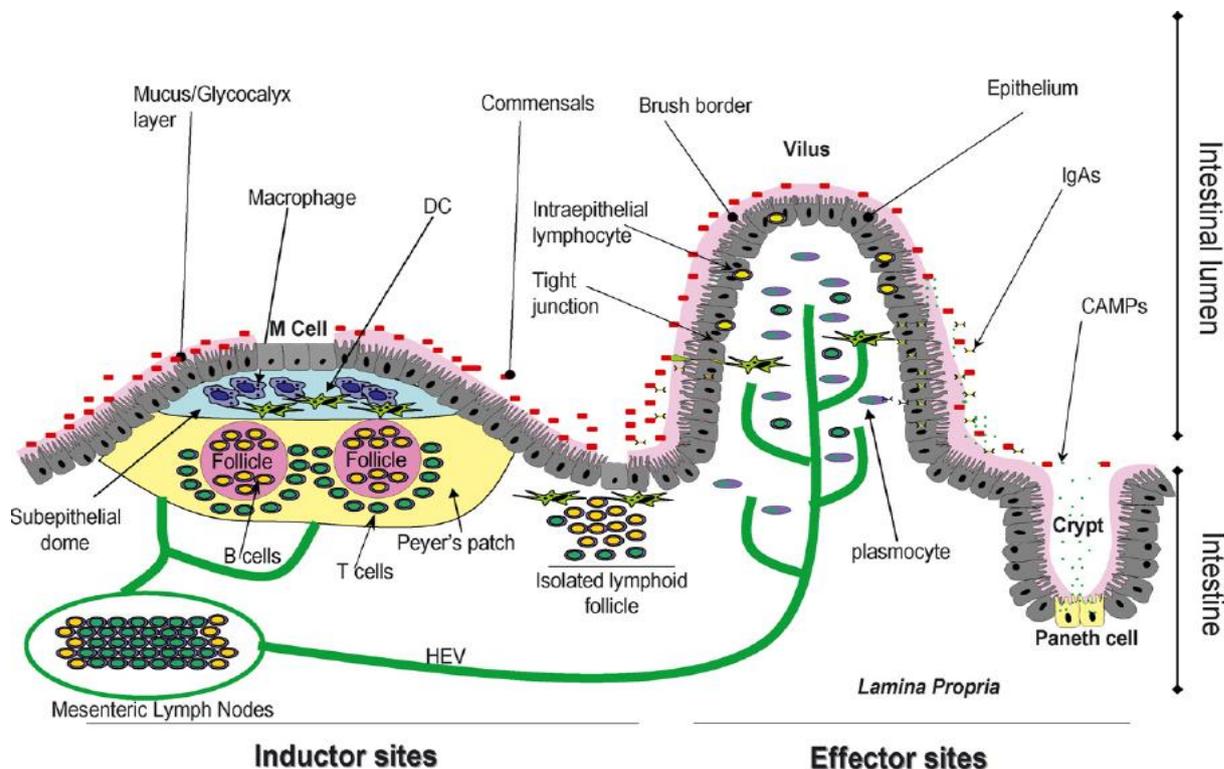
Cette sous population de LIEs particulière nécessite, pour leur différenciation thymique, des interactions relativement fortes avec les auto-Ag (appelé self-agonist-dependent selection) [65]. Ces cellules proviennent des thymocytes CD4+CD8 $\alpha\beta$ + CD8 $\alpha\alpha$ + (triples positifs), qui par la suite, subissent une sélection positive et deviennent doublement négatifs CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ +. Ces cellules acquièrent des récepteurs de homing leur permettant de migrer vers l'intestin où l'environnement riche en IL-15 induit une augmentation de l'expression de CD8 $\alpha\alpha$ +. Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation de la RI des muqueuses.[138]

- **Les LIEs CD7+CD3-**

Une autre population de LIEs plus minoritaire (10%) a été décrite. Elle présente un phénotype de LT immatures (CD2+ CD7+ TCR-) et sont CD4- CD8- CD103+. Elle pourrait correspondre à des précurseurs T. En raison de l'expression du CD3 intra cytoplasmique et l'ARN messager (ARNm) codant pour l'enzyme Recombination Activating Gene-1 (RAG-1), enzyme nécessaire à la recombinaison des segments V-D-J des gènes des immunoglobulines (Ig) et du TCR. Ceci suggère l'existence d'une maturation intestinale d'une population de LIEs qui jouerait un rôle dans la tolérance aux Ag alimentaires. En effet, une étude récente montre une diminution significative de l'expression de l'ARNm de RAG-1 et du préT α dans les LIEs des malades coeliaques par rapport aux contrôles. Ces données mettent en évidence une altération de la maturation extrathymique des LT chez les malades, ce qui contribuerait à la rupture de la tolérance au gluten. [139]

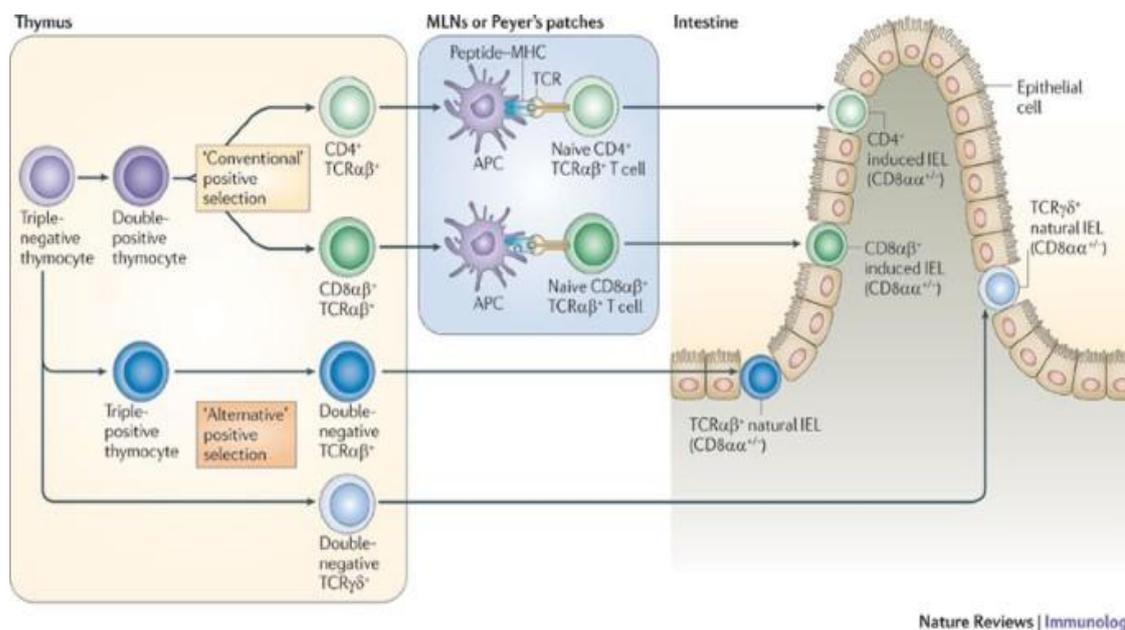
2- La lamina propria correspond à l'espace sous épithélial et forme l'axe des villosités. Elle comprend une grande variété de cellules immunitaires particulièrement les sous populations

de LTCD4 T helper (Th1, Th2, Th17), les LB, les CD, les macrophages et les plasmocytes sécrétant principalement des IgA, qui sont transportées à travers les cellules épithéliales et libérées dans la lumière intestinale. On retrouve également des cellules lymphoïdes innées (ILCs ou Innate Lymphoid Cells) (Figure 12). [140]



The intestinal immune system. The gut flora in the lumen was separated from the lamina propria by a single layer of epithelial cells. These cells are protected by: (i) a continuous layer lining the apical side of intestinal epithelial cells, which is composed of the mucus and the glycocalyx and (ii) a broad spectrum of cationic antimicrobial peptides (CAMPs) and large amounts of antigen-specific secretory IgA. The intestinal immune system is divided in two functionally compartments: the inductive and effector compartments. Inductive compartments include Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, colonic patches and isolated lymphoid follicles. At the level of the Follicle-associated epithelium (FAE), the lumen antigens are transported to the sub-epithelial dome (SED) by the microfold (M) cells for sampling by dendritic cells (DCs). In turn, DCs can initiate immune responses in Peyer's patches, isolated lymphoid follicles or mesenteric lymph nodes. Effector compartments include the lamina propria and the epithelium. In the epithelium, scattered intraepithelial lymphocytes monitor epithelial damage, while the lamina propria contains a large numbers of T cells, IgA-producing plasmocytes, macrophages and DCs. These DCs sample the lumen compartment by extending their dendrites, migrate to the mesenteric lymph nodes through the lymph and present antigens to T cells. The intestinal high endothelial vessels (HEVs) express the mucosal addressin cell-adhesion molecule 1 (MADCAM1). Activated T cells (coming from initiation compartments of the organized lymphoid tissues) express the integrin, and the interaction between this integrin and MADCAM1 allows the activated T cells to home to the mucosal effectors compartments.

Figure N°8: Représentation schématique du système immunitaire intestinal [134]



Thymic and peripheral differentiation of natural and induced IELs. In the thymus, immature CD4+CD8αβ+CD8αα+ (triple positive) thymocytes undergo agonist ('alternative') selection and differentiate into double-negative T cell receptor-αβ (TCRαβ)+ cells that are the precursors of natural TCRαβ+ intraepithelial lymphocytes (IELs). The TCRαβ+ natural IEL precursor cells partly acquire their antigen-experienced phenotype 'naturally' during selection with self antigens. In addition, the precursor cells for TCRαβ+ and TCRγδ+ natural IELs upregulate intestinal homing receptors during their maturation in the thymus, which allows these cells to directly seed the intestinal epithelium after they leave the thymus. CD4+CD8αβ+ (double positive) thymocytes undergo 'conventional' thymic selection and differentiate into naive CD4+ and CD8αβ+ TCRαβ+ T cells that migrate to the periphery. These naive T cells can differentiate into effector T cells in response to peripheral antigens and subsequently migrate to the gut and become incorporated into the induced IEL compartment. APC, antigen-presenting cell; MLNs, mesenteric lymph nodes.

Figure.№ 9: Différentiation des LIEs [141]

3.8. Les cellules dendritiques(CD) intestinales

Les CD intestinales sont essentielles au déclenchement de la réponse anti-infectieuse au niveau local et systémique et surtout à l'induction et au maintien d'une tolérance aux Ag alimentaires. Différentes sous-populations ont été identifiées dans la muqueuse intestinale. Ces cellules sont définies sur la base de l'expression de marqueurs de surface CD11b, CD8α, CD103 ainsi que le récepteur CX3CR1 (Chemokine C-X-X-X-C motif Receptor 1) de la fractalkine (IL-8) (Tableau V).

1-Les CD des PP

Les CD identifiées au niveau des PP sont :

- les CD CD11b- CD8α+ situées dans les régions inter folliculaires, favorisent les réponses Th1 en produisant de grandes quantités d'IL-12 ;

- les CD CD11b+CD8 α - situées au niveau du dôme sous-épithélial, stimulent les réponses Th2 en sécrétant de l'IL-10, du TGF- β , de l'IL-6 et de l'acide rétinoïque (AR) molécule requise pour la commutation isotopique en IgA ; [142]
- les CD CD11b-CD8 α - retrouvées à la fois dans les régions inter folliculaires et au niveau du dôme sous-épithélial, induisent des réponses de type Th1. [142]

2- Les CD de la LP (Figure 10)

Les deux principales sous populations de DC de la LP sont différenciées par l'expression des marqueurs CD103 et CX3CR1. [143]

- Les CD CD103+ CX3CR1- sont capables d'orienter la RI vers une tolérance, par le développement des LTreg ou vers une immunité protectrice par le développement des LTh17. Ces cellules expriment fortement le récepteur CCR7 (Chemokine C-C motif Receptor 7).[144] et sont donc capables de migrer jusqu'aux MLN où elles constituent la population majoritaire présentant les Ag oraux aux LT.
- Les CD CD103- CX3CR1+, au contraire, ne migrent pas dans les ganglions drainants mais jouent un rôle dans la détection des Ag luminaux.

3- Les CD des MLN

Les MLN contiennent à la fois les CD migratrices de la LP (CD 103+ CCR7+) et les CD résidentes (CD103-) provenant de la différenciation des précurseurs arrivant de la circulation comme l'indique l'expression à leur surface du CD62L (Ligand), un récepteur de domiciliation au niveau des **144**

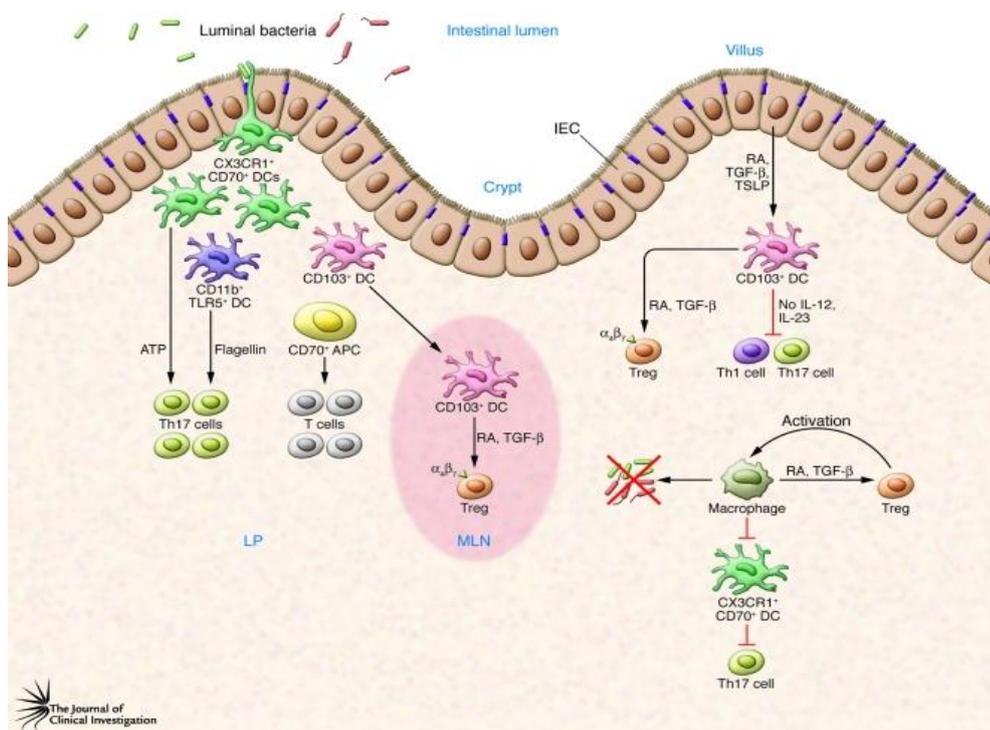


Figure N° 10: Localisation et fonction des CD de la LP [146]

Les DC CX3CR1+ étendent des dendrites entre les cellules épithéliales pour la capture antigénique. Ces cellules favorisent une réponse Th17.

Dans les MLN, les DC CD103+ produisent de l'AR et du TGF- β , induisent la différenciation de LTregs.

Dans la LP, les cellules épithéliales produisent de l'AR, du TGF- β et TSLP agissant sur les DC CD103+ induisant la différenciation des LTregs et l'inhibition du développement des Th1 et Th17.

IEC : cellule épithéliale intestinale ; RA : acide rétinoïque ; TSLP : thymic stromal lymphopoietin.

3.9. Capture et présentation antigénique

Les Ag résistant aux peptides antimicrobiens et à la couche de mucus peuvent être capturés via plusieurs mécanismes (Figure11) :

- Par voie trans- ou para-cellulaire ou via des brèches dans la couche de cellules épithéliales ;
- par endocytose par les cellules M des PP ;

par le transport des complexes IgG-Ag au travers de l'épithélium intestinal par le récepteur néonatal du fragment Fc des IgG ou neonatal Fc receptor (FcRn), exprimé sur l'épithélium intestinal de l'adulte et sur les cellules M. [147]

- Les DC CD103- CX3CR1+ de la LP sont capables de capter les Ag de la lumière par l'extension de dendrites entre les cellules épithéliales.

Après capture, internalisation et apprêtement des Ag, les DC vont migrer vers les PP ou les MLN pour présenter les peptides antigéniques aux LT et LB et mise en place d'une RI classique.

Ces DC vont orienter la différenciation des LT naïfs en LT effecteurs (Th1, Th2, Th17) ou régulateurs (Tregs) et sous l'effet des cytokines locales (IL-10, TGF- β), il y a activation des LB, switch et production des IgA dimériques, l'isotype d'Ig prédominant dans la lumière intestinale.

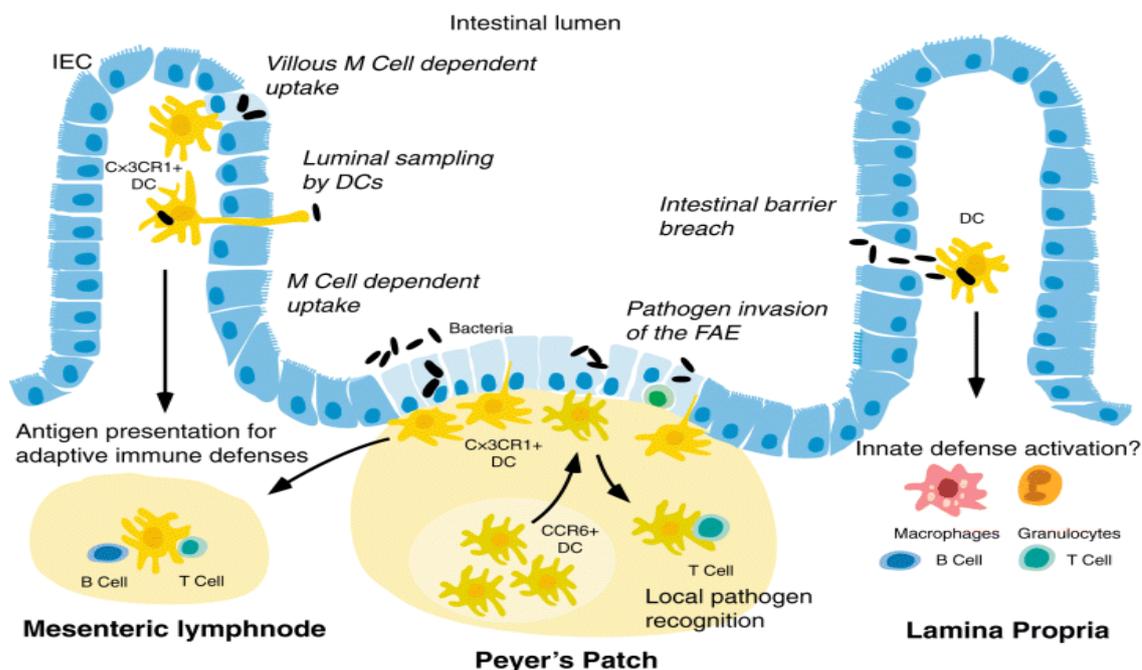


Figure N°11: Echantillonnage des antigènes microbiens par l'épithélium intestinal .[147]

4. TOLÉRANCE ET MALADIES AUTO-IMMUNES

La tolérance immunitaire au soi est maintenue par deux mécanismes essentiels. Le premier mécanisme est représenté par la délétion clonale au niveau central au cours de laquelle les lymphocytes autoréactifs de forte affinité sont éliminés par apoptose. Cependant, certains clones échappent à ce mécanisme, ce qui conduit au déclenchement des MAIs. Le deuxième mécanisme est représenté par un échappement de peptides cryptiques du soi, aux clones auto réactifs en périphérie et par une régulation efficace du système immunitaire par les LTregs CD4+ CD25+ Foxp3+ (forkhead boxp3). Toutefois, les clones auto réactifs de faible affinité peuvent être activés en périphérie par des Ag étrangers par mimétisme moléculaire avec des auto-Ag. La défaillance des mécanismes de la tolérance périphérique est à l'origine du développement des MAIs.

4.1. Tolérance aux antigènes alimentaires

La tolérance orale (TO) est un état de non-réponse immunitaire à la fois local et systémique, induite par l'ingestion d'Ag alimentaires [148] Il s'agit d'un mécanisme actif qui requiert la présence de l'Ag et qui fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif.

Les MLN représentent le site principal de la TO. Classiquement, les événements immunologiques sur lesquels repose la TO sont : l'anergie et/ou la délétion des LT par apoptose, dans le cas d'un Ag fortement dosé et la génération de LTregs lorsque l'Ag est administré à doses faibles (Figure 13).

La rupture de la tolérance aux Ag alimentaires contribue au développement de l'allergie alimentaire et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

4. Rôle des entérocytes dans la TO

Les entérocytes et les cellules stromales, en contact avec les Ag alimentaires, produisent différentes cytokines en particulier l'IL-10, le Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) et le TGF- β induisant la différenciation des LTregs. [149]

5. Rôle des CD dans la TO

En fonction des signaux de l'environnement, les CD de la muqueuse intestinale peuvent être tolérogéniques ou immunogéniques. [150]

Des études récentes ont également démontré que les CD de la muqueuse intestinale expriment faiblement les molécules HLA classe II et les molécules de costimulation CD80 et CD86 par rapport aux CD d'autres tissus, ce qui favoriserait la tolérance immunitaire.

6. Rôle des LTregs dans la TO

Les LT regs sont peu nombreux dans le sang périphérique (1 à 2%), alors qu'ils sont largement distribués dans l'intestin et constituent l'un des principaux effecteurs de la TO. Plusieurs sous populations ont été décrites au niveau de la muqueuse intestinale. [149]

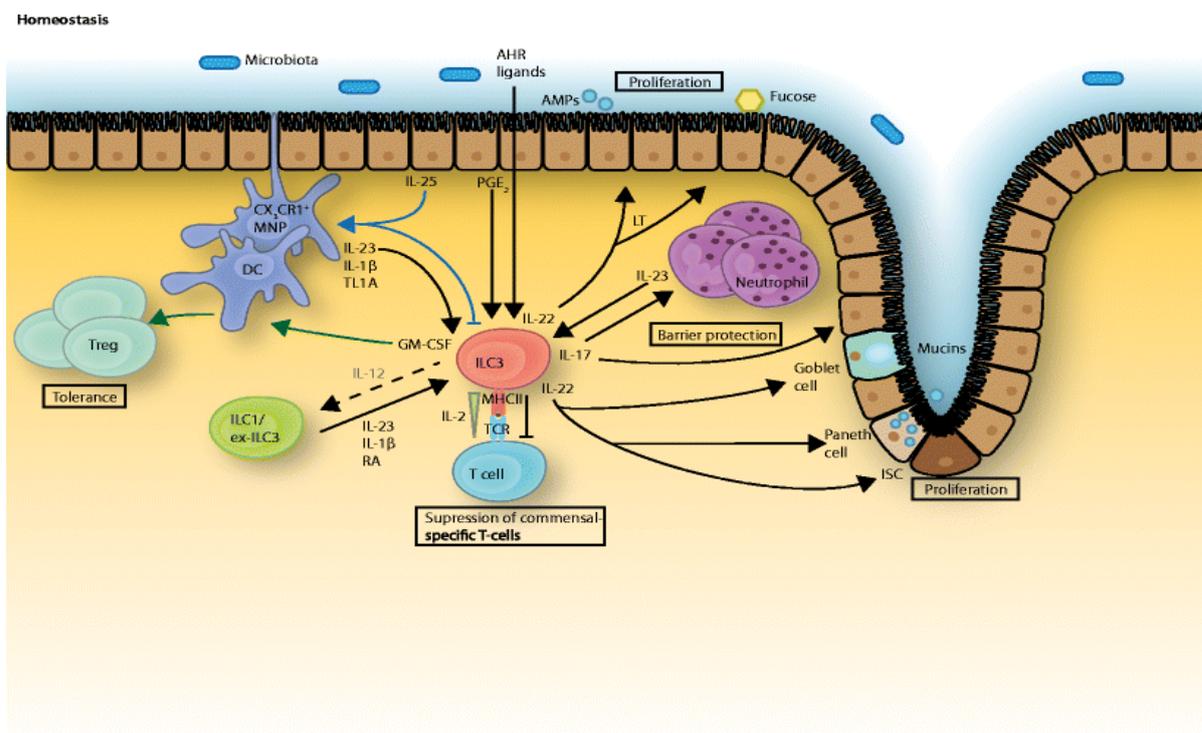
- les natural nTregs Foxp3⁺ sécrétant de l'IL-10 et du TGF- β ;
- les iTregs (ou induced iTregs) Foxp3⁻ représentés par les Tr1 et les Th3 sécrétant respectivement de l'IL-10 et du TGF- β et sont générés à partir des LTCD4⁺ naïfs dans les MLN.

4. Autres types cellulaires potentiellement impliqués dans la TO

✓ **Les cellules lymphoïdes innées (Figure 12) :** Les ILCs représentent de nouveaux effecteurs de l'immunité innée en contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses. On distingue trois principaux groupes d'ILCs [151]

- les ILCs de type 1 : ILC1 et cellules NK ;
- les ILCs de type 2 : ILC2 ;
- les ILCs de type 3 : ILC3 et LTi (Lymphoid Tissue inducer cells).

Les ILC3 constituent la population majoritaire au niveau de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent de l'IL-17, l'IL-22 favorisant la libération de peptides antimicrobiens et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et du GM-CSF qui favorise la tolérance orale en stimulant les . [140]



ILC3 functions in gut homeostasis. ILC3 are stimulated by IL-23, IL-1 β , and TL1A, derived from MNPs and DCs to produce their signature cytokines IL-22 and IL-17 as well as GM-CSF. IL-22 promotes epithelial barrier integrity and proliferation, induces antimicrobial peptide and mucin production and, together with lymphotoxin, enhances epithelial fucosylation. IL-22 production from ILC3 can be also stimulated with epithelial cell-derived PGE₂ whereas dietary AHR ligands help maintain ILC3 in the intestine. IL-17 induces the recruitment of neutrophils and also supports epithelial barrier protection. GM-CSF has been shown to be important in the induction of oral tolerance acting via DCs/MNPs. ILC3 were shown to inhibit commensal-specific T cells via the MHCII receptor together with a withdrawal of IL-2. Epithelial cell-derived IL-25 acts via MNPs/DCs to inhibit ILC3 functions. IL-23, IL-1 β , and RA can induce plasticity of ILC1 and ex-ILC3 towards an ILC3 phenotype, whereas IL-12 can reverse this effect under inflammatory conditions

Figure.№ 12: Rôle des ILC3 dans la protection de l'intégrité de la barrière intestinale

[140]

Les ILC3 produisent de l'IL-17, IL-22 et du GM-CSF.

L'IL-22 joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la production de peptides antimicrobiens.

L'IL-17 augmente la réponse inflammatoire en recrutant des PNN.

Le GM-CSF joue un rôle dans la tolérance orale en induisant la différenciation des LTregs.

Les ILC3 modulent l'activation des LTCD4 spécifiques de la flore commensale.

✓ **Les Mucosal-Associated Invariant T cells**

Les Mucosal-Associated Invariant T cells (MAIT) sont des LT CD4-CD8- à TcR $\alpha\beta$ semi-invariant, dont la maturation et la prolifération dépendent de la présence de la flore intestinale.

Ces cellules sont restreintes par la molécule MR1 (MHC related-1 protein) du CMH de classe I non-classique. Elles représentent chez l'homme jusqu'à 10 % des lymphocytes de la circulation périphérique et sont très abondantes au niveau du foie et des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. [152]

Les cellules MAIT ont une activité antibactérienne. Dans un contexte inflammatoire, ces cellules produisent de grandes quantités de cytokines Th1 (IFN- γ). En revanche, en l'absence d'inflammation, elles pourraient participer au contrôle de la flore commensale ou d'origine alimentaire en modulant les fonctions des CD et des cellules épithéliales. [149]

✓ Les cellules Natural Killer T (cellules NKT)

Les cellules NKT sont des LT exprimant des récepteurs de la famille NK et ayant un TCR $\alpha\beta$ semi-invariant restreint par la molécule CD1d du CMH de classe I non classique. Ces cellules sont présentes en faible nombre dans la LP et sont capables de produire rapidement d'importantes quantités d'IL-10 et de TGF- β [83]. Elles pourraient donc intervenir dans la phase précoce d'induction de la TO en modulant les CD et en induisant la différenciation des LTregs. . [153]

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que les cellules NKT mises en culture en présence du TGF- β , expriment les marqueurs des LTregs (FoxP3, CD25, GITR et CTLA-4) [154] et qu'une diminution importante des cellules NKT est observée chez les malades cœliaques.[155] Ce qui laisse suggérer que, dans un environnement riche en TGF- β comme l'intestin, ces cellules peuvent jouer un rôle régulateur.

5. Rôle de l'acide rétinoïque

La vitamine A d'origine alimentaire, après son transport par voie lymphatique et son stockage au niveau hépatique, peut être métabolisée en AR par les CD, les cellules épithéliales et les cellules stromales du tube digestif [156]. L'AR produit agit, à la fois, comme un cofacteur du TGF- β pour la différenciation des LT naïfs en iTregs et induit l'expression des molécules CCR9 et CD103 sur les LT activés, favorisant ainsi leur migration vers le tube digestif [149] Cependant, dans la MC, il semble que l'AR en présence d'un taux élevé d'IL-15, provoquerait une rupture de la tolérance au gluten en stimulant l'activité cytotoxique des LT spécifiques du.[157]

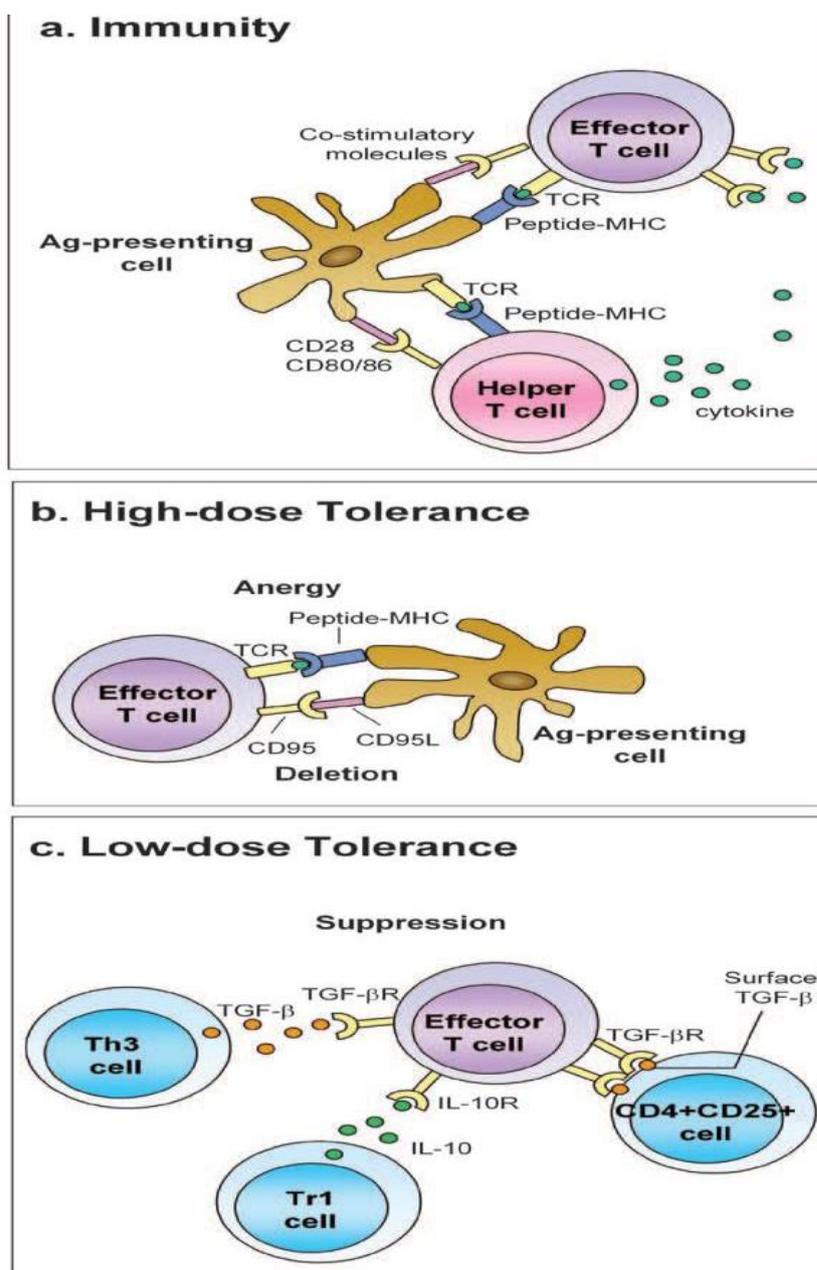


Figure №13: Mécanisme de la tolérance [151]

(a) : Le développement d'une RI nécessite une liaison du TCR avec les complexes peptides-CMH en présence de molécules de costimulation (CD80 et CD86) et des cytokines.

(b) : De fortes doses d'antigène oral induit l'anergie (en absence de molécules de costimulation ou la délétion (en présence de molécules inhibitrices : CD95 et CD95 ligand).

(c) : De faibles doses d'antigène oral induit la génération de LTregs.

5. COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), appelé HLA chez l'homme, jouent un rôle essentiel dans le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative puisqu'ils codent pour les molécules HLA de classe I et de classe II impliquées dans la présentation des peptides antigéniques aussi bien exogènes qu'endogènes aux LT effecteurs. Le complexe

HLA est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6, dans la bande 6p 21.3. Cette région s'étend sur une longueur d'environ 4000 Kilobases (kb) (Figure 14) et comprend 3 principales régions qui sont structurellement et fonctionnellement différentes [158] appelées :

5.1. La région HLA de classe I d'environ 2000 Kb, comprend :

- les gènes de classe I classiques : HLA-A, HLA-B, et HLA-C ;
- les gènes HLA de classe I non classiques : HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H ... ;
- les gènes apparentés à la classe I : les gènes MIC (MHC Class I related Chain) [90].

5.2. La région HLA de classe II d'environ 1000 Kb, comprend :

- les gènes HLA-DR, HLA-DQ, et HLA-DP.

5.3. La région HLA de classe III d'environ 1000kb située entre les classe I et II, comprend :

- les gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le Tumor Necrosis Factor (TNF) et pour les [158]

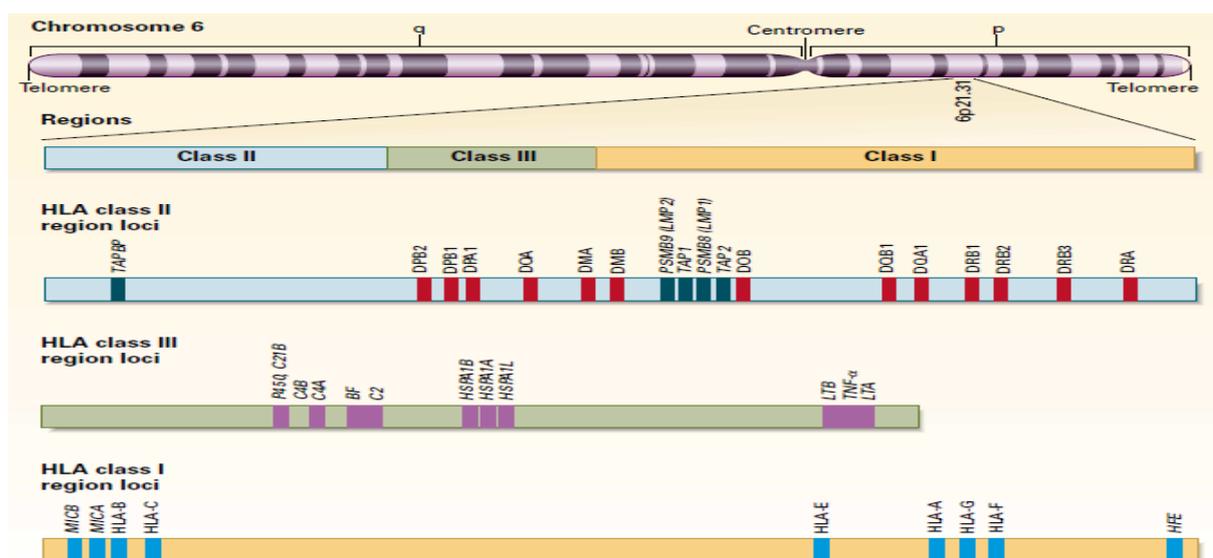


Figure №14: Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6 [158]

5.1-Gènes et molécules HLA de classe I

Les gènes HLA- A, HLA-B et HLA-C codent pour la chaîne α des molécules HLA de classe I. La structure du gène est organisée en 8 exons séparés par 7 introns (Figure 15). Le polymorphisme est essentiellement porté par les exons 2 et 3 qui codent respectivement pour les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la molécule (Figure 18).

La molécule HLA de classe I est formée par l'association non covalente d'une chaîne lourde α polymorphique et d'une chaîne légère β monomorphique codée par un gène situé sur le chromosome 15. La chaîne lourde α est une protéine intégrée à la membrane, d'un poids moléculaire de 4 KiloDalton

(kDa), formée de 3 domaines extra cellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ de type immunoglobuline, d'une région transmembranaire et d'un domaine intra cellulaire (Figure 15).

La structure tridimensionnelle fait apparaître une cavité entre les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$, dont le fond est un feuillet β plissé et les bords des hélices α . C'est dans cette zone que se situent les résidus polymorphes, constituant la zone de contact avec le peptide antigénique dont la taille est de 8 à 12 acides aminés (Figure 17 a et b).

Les molécules HLA de classe I ont une expression ubiquitaire à l'exception des cellules germinales et de certaines cellules nerveuses.

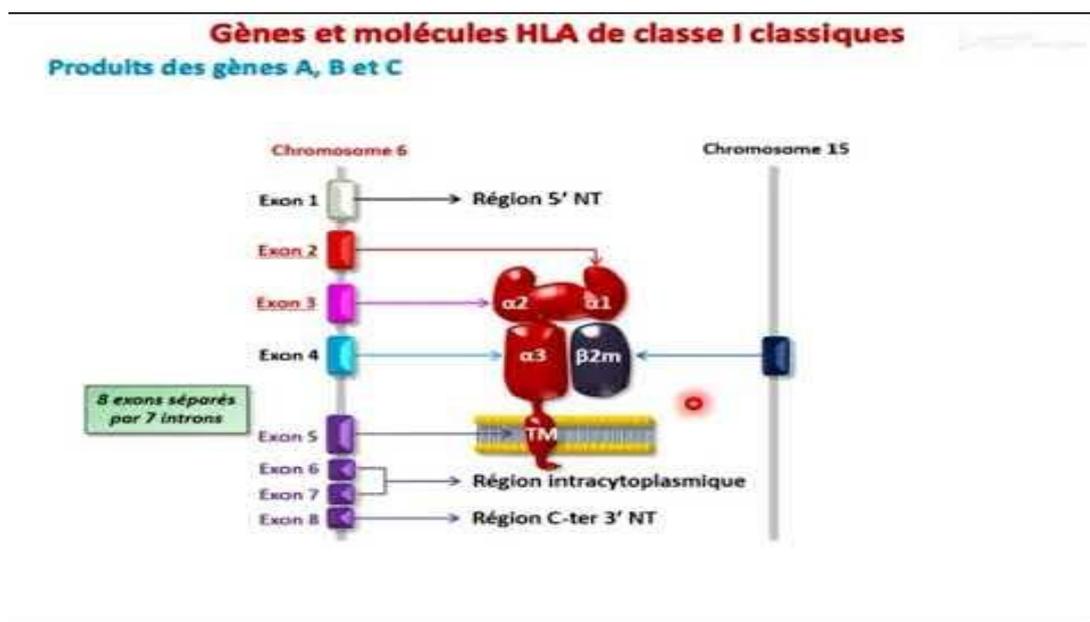


Figure N°15: Gènes et molécules HLA de classe I

5.2-Gènes et molécules HLA classe II

La région HLA-D ou région HLA de classe II comprend un grand nombre de gènes regroupés en 3 principales sous régions : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP. Chacune de ces régions contient des gènes A et des gènes B codant pour les chaînes α et β des molécules HLA de classe II correspondantes.

Les gènes A des 3 loçis et le gène DQB1 possèdent 5 exons, les gènes DPB1 et DRB1 en possèdent 6 (Figure 16). Le polymorphisme est essentiellement porté par les exons 2 qui codent pour les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ (Figure 18).

Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères formés de l'association non covalente de la chaîne α et de la chaîne β , comportant chacune deux (02) domaines extra membranaires ($\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 2$), une région transmembranaire et un domaine intracellulaire. L'organisation tridimensionnelle est semblable à celle des molécules de classe I (Figure 16).

Les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ forment une cavité constituant le site de liaison du peptide antigénique. Cette cavité est délimitée par deux hélices α correspondant aux extrémités C terminales des domaines $\alpha 1$ et

β 1, avec un fond constitué des feuillets β N-terminaux de chaque domaine formant une poche de présentation ouverte à ses deux extrémités (Figure 17 c et d). Cette dernière permet l'encrage de peptides de 12 à 35 acides aminés [159]

Les molécules HLA de classe II ont une expression restreinte à certaines cellules. Leur densité est particulièrement élevée sur les cellules spécialisées dans la présentation d'Ag. Cependant, divers types cellulaires peuvent exprimer ces molécules après induction par l'IFN γ [161]

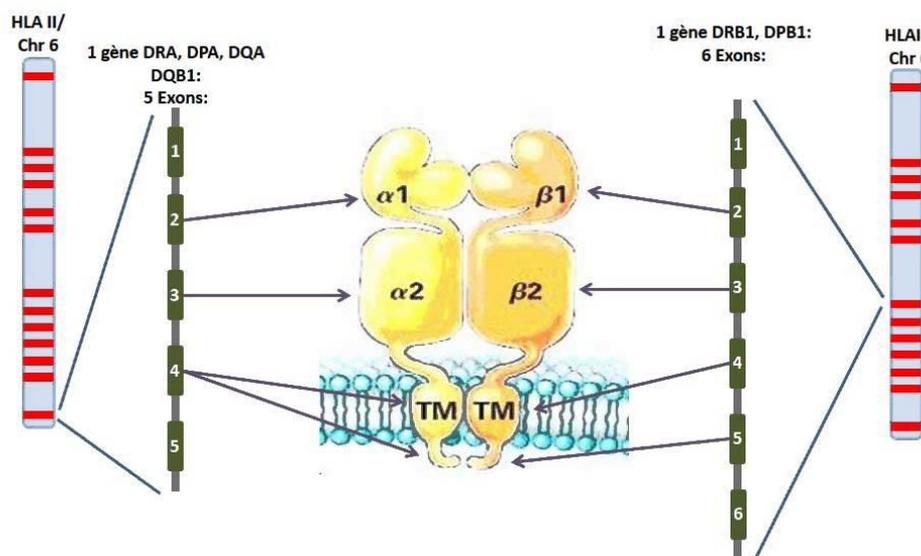


Figure N°16: Gènes et molécules HLA de classe II.

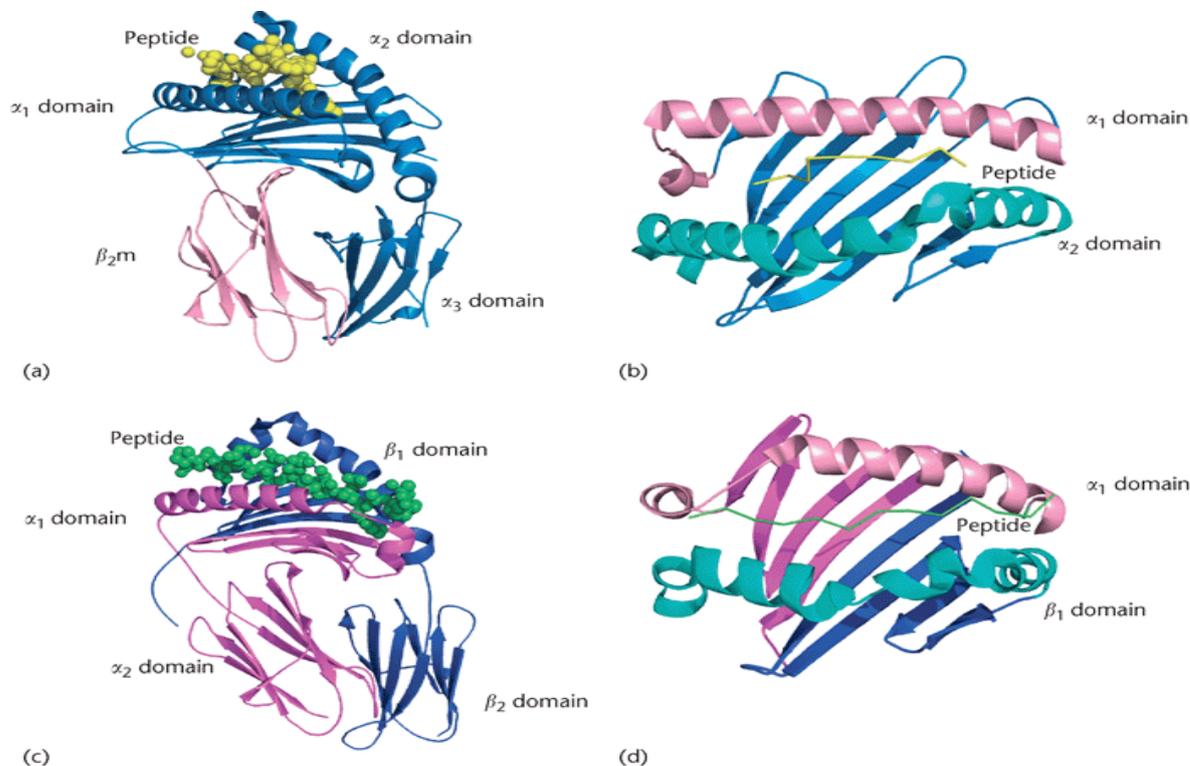


Figure N°17 : a, c : Vue d'ensemble des molécules HLA et du peptide antigénique b, d : Cavité de fixation du peptide antigénique formée par les domaines α 1 et α 2 des molécules HLA de classe I et de α 1 et β 1 des molécules HLA de classe II.[162]

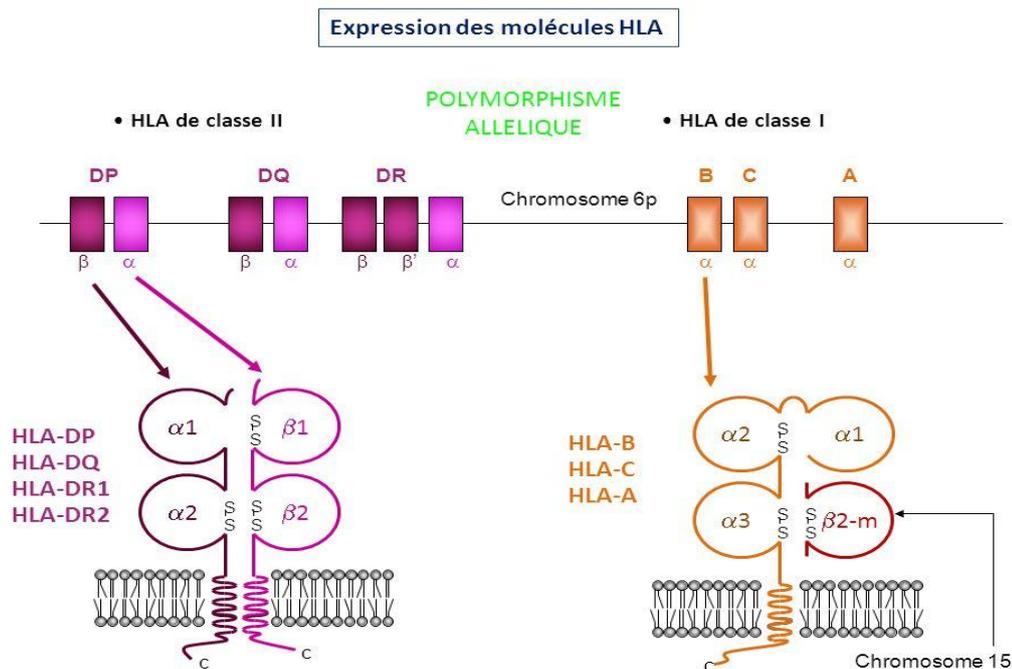


Figure N°18: Localisation du polymorphisme HLA de classe I et II.

5.3-Polymorphisme du système HLA

Le système HLA est l'un des complexes génétiques le plus polymorphe. Il existe, dans l'espèce humaine, un très grand nombre d'allèles pour chaque gène HLA classique. Ce polymorphisme extrême a nécessité l'élaboration d'une nomenclature précise. Les allèles sont désignés par HLA suivi par le locus (A, B, C, DR, DQ et DP), puis par une étoile (*) et par 4 chiffres (digits). Les deux premiers désignent la correspondance sérologique ou tissulaire et les deux derniers la variation allélique, exemple de l'allèle HLA-DQB1*0201.

Il existe souvent des associations préférentielles entre les allèles des gènes HLA différents (déséquilibre de liaison). Par exemple, HLA-DQ2 coexiste très souvent avec HLA-B8 et HLA-DR3. Ceci signifie que ces associations, sur un même haplotype, sont rencontrées avec une fréquence nettement plus grande que celle due uniquement au hasard.

La diversité de structure est encore accrue par l'existence d'associations intra-isotypiques pouvant former des molécules hybrides, dont les chaînes α et β sont codées par des gènes situés sur des haplotypes différents chez les individus hétérozygotes (Figure 19).[162]

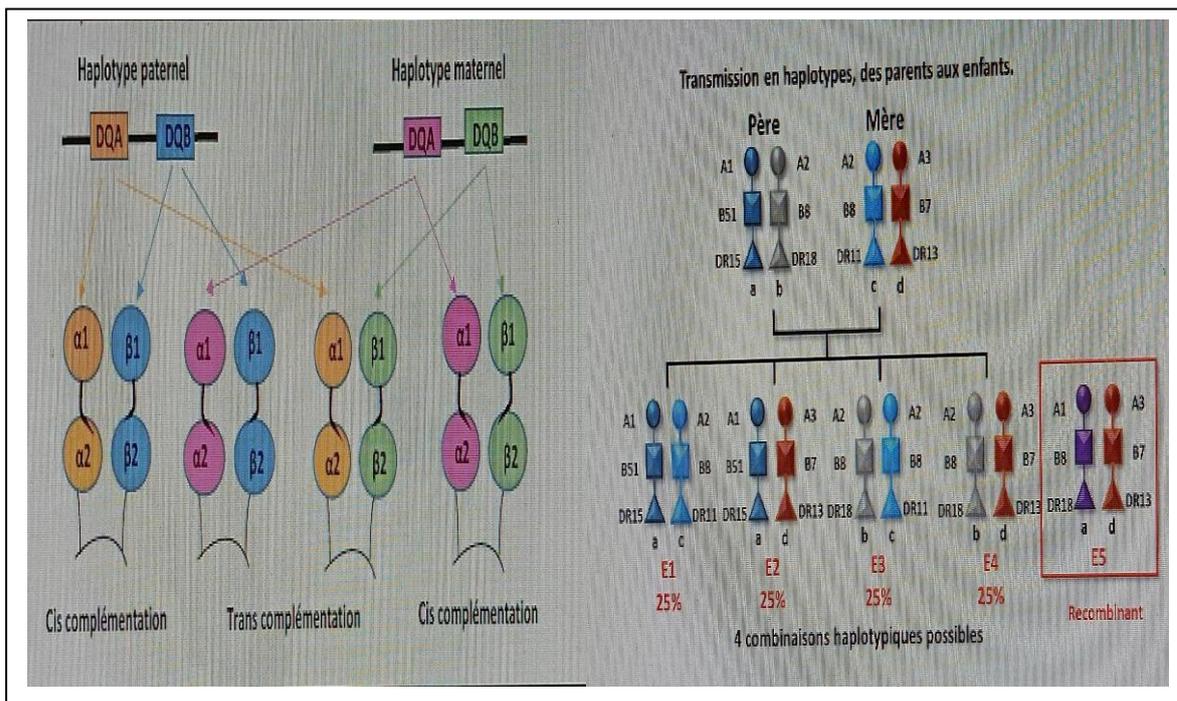


Figure N°19: Formation de molécules HLA-DQ par transcomplémentation.

5.4-Liaison des peptides aux molécules HLA de classe II

Le peptide s'associe au niveau de la cavité des molécules HLA de classe II par une liaison forte avec la chaîne principale du peptide, complétée par une interaction restrictive pour les chaînes latérales, formant des poches d'ancrage appelées par convention P1 à P9. Ces poches sont alignées sur la position des résidus composant la séquence du peptide. Par convention, le premier résidu en position N terminale interagit avec la poche P1. Classiquement, quatre à cinq poches participent à la liaison spécifique du peptide. La stabilité de la liaison du peptide dans la niche dépend des liaisons hydrogènes établies (Figure 20). La majorité des résidus polymorphes des molécules HLA de classe II se situent au niveau des poches d'ancrage. Ainsi, d'un allèle à l'autre, la spécificité de la liaison est fortement affectée. Chaque allèle possède des règles de liaison pour les peptides qui lui sont propres.

La structure des peptides associés aux molécules HLA de classe II semble très conservée d'un allèle à l'autre. Ainsi, le positionnement et l'espacement des chaînes latérales qui interagissent avec les poches d'ancrage mais surtout les chaînes principales des peptides sont quasi identiques.

De plus, l'espacement quasi-régulier des poches d'ancrage (P1, P4, P6, P7, P9) donne une contrainte supplémentaire au peptide : celle d'adopter une structure conservée en hélice s'approchant d'une structure polyproline de type I.[163]

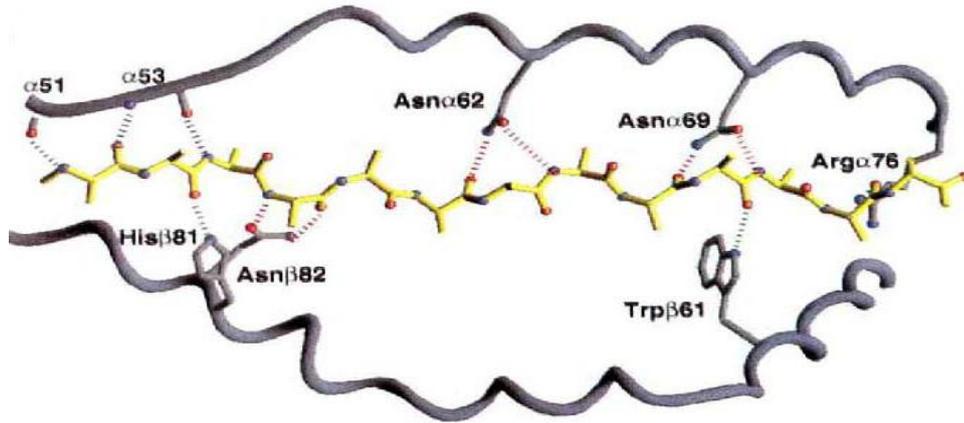


Figure N°20: Représentation de la niche peptidique de HLA-DR1 liant le peptide HA du virus de l'influenza représenté en jaune. Les liaisons hydrogènes sont représentées par des pointillés [164]

CONCLUSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La MC est la plus fréquente des maladies inflammatoires de l'intestin avec une prévalence en constante augmentation. Elle constitue un véritable problème de santé publique.

La MC est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten et dont une prédisposition génétique (HLA DQ2/DQ8) a été établie.

La maladie est le résultat de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Les gènes HLA-DQ2 et -DQ8 sont les principaux marqueurs génétiques. Toutefois, ces gènes sont nécessaires mais insuffisants pour le développement de la maladie. D'autres gènes sont impliqués mais leur contribution reste faible.

On retrouve deux pics de fréquence, l'un durant l'enfance, l'autre à l'âge adulte, mais les formes à révélation tardive sont en constante augmentation suite aux progrès des méthodes de dépistage. La prévalence se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. En Algérie, la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie. De même, l'intervention des facteurs environnementaux et génétiques dans le déterminisme de la maladie fait que les données épidémiologiques sont extrêmement variables.

Le diagnostic repose essentiellement sur la présence d'une atrophie villositaire de l'intestin grêle proximal et d'anticorps sériques spécifiques (antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium). Plusieurs anomalies biologiques peuvent être engendrées par cette maladie. Citons pour exemples une anémie par carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants, une hypoalbuminémie et une hypocalcémie. Le traitement est l'éviction à vie du gluten de certaines céréales (blé, seigle, orge). Le diagnostic précoce est essentiel pour prévenir les complications liées à la maladie cœliaque. Les principales complications de la maladie cœliaque sont l'association à d'autres maladies auto-immunes qui peuvent toucher tous les organes (thyroïde, pancréas, hypophyse ... etc.) et une augmentation du risque de cancer et en particulier de lymphome qui est 4 fois plus fréquent que dans la population générale.

La sprue réfractaire est définie par une atrophie villositaire symptomatique et persistante après un régime sans gluten bien suivi pendant plus de 6mois. On distingue : la sprue réfractaire clonale de type II qui est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité et la sprue réfractaire de type I qui est non clonal et dont le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

La sprue réfractaire type 1 est une complication rare de la maladie cœliaque dont le diagnostic ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes d'atrophie et la présence d'un lymphome invasif. Le pronostic dépend de la réponse au traitement médicale.

Malgré ses complications, qui constituent aussi un véritable problème de santé public, et malgré la richesse du tableau clinique ; en Algérie la MC est toujours diagnostiquée tardivement. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, notamment ceux qui sont liés aux parents et au corps médical. Si le dépistage de masse n'est pas à l'ordre du jour, il semble logique de préconiser un dépistage ciblé dans les groupes de malades à haut risque ou avec des symptômes évocateurs.

Avec le progrès en matière de connaissances sur cette maladie aux multiples visages, davantage recherches et études devront être menées dans notre région afin de mettre au point de meilleurs outils diagnostiques dispensant de la biopsie intestinale ; fort déplaisante ; adaptés à notre contexte et d'élaborer de nouvelles thérapeutiques pouvant remplacer le régime sans gluten souvent contraignant pour les enfants et leur parents.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

1. **T.Lamireau., H.Clouzeau.** Epidémiologie de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 : 61 ; e1-e4.
2. **N. Cerf-Bensussan.** La maladie coeliaque : axes de recherche du Xe congrès international. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2002 ; 3 : 176-177 .
3. **V.Verkae., N.Brousse.** Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 : 61 ; e13-e19.
4. **J.Schmitz., H.Garnier-Lengliné.** Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. *Archives de pédiatrie* 2008 : 15 ; 456-461.
5. **H.Rousset.** Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie coeliaque chez l'adulte. *Rev Méd Interne* 2002 : 23 ; 27-31.
6. **E.M.Tkoub.** Maladie coeliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008 : 48 ; S27-S31.
7. **P. Kocna., Z.vanickova., J. Hlavatà., K. Topinková.** Structure-Activity relationships of gliadin peptides in coeliac disease. Institute of clinical biochemistry and laboratory diagnostics, 1st. Medical faculty and general faculty. Hospital, Charles University. Prague, Czech Republic.
8. **Troncone. R., B. Jabri.** *Coeliac disease and gluten sensitivity.* *J Intern Med*, 2011. **269**(6): p. 582-90.
9. **Jonas.F., Ludvigsson L., Daniel.A., Leffler.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms ; *Gut*. 2013 Jan; 62(1):43-52.
10. **Aretaeus.** The Extant works of Aretaeus, the Cappadocian. 1856: Sydenham Society.
11. **Paveley.W.F.,** *From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease.* *Bmj*, 1988. 297(6664): p. 1646-9.
12. **Dicke. W.K., H.A.Weijers., J.H. Van De Kamer.** *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.* *Acta Paediatr*, 1953. (1): p. 34-42.
13. **Paulley., J.W.** *Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies.* *Br Med J*, 1954. **2**(4900): p. 1318-21.
14. **Meeuwisse., G.W.** *Diagnostic criteria in coeliac disease.* *Acta Paediatr. Scand.*, 1970. **59**: p. 461-463.
15. **Berger., E.** *[Allergic pathogenesis of celiac disease with studies of the splitting up of pathogenic antigens by enzymes].* *Bibl Paediatr*, 1958. **6**(67): p. 1-55.

-
16. **Chorzelski.T.P., et al.** *IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease.* Ann N Y AcadSci, 1983. 420: p. 325-340.
17. **Sollid.L.M., et al.** *Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer.* J Exp Med, 1989. 169(1): p. 345-50.
18. **Dieterich.W., et al.** *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.* Nat Med, 1997. 3(7): p. 797-801.
19. **Dubois. P.C., et al.** *Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression.* Nat Genet, 2010. 42(4): p. 295-302.
20. **Green. PH., Cellier. C., (2007).** Celiac disease *.N Engl J Med; 357:1731-43.*
21. **J.J. Baudon., A. Dabadie., J. Cardona., B. Digeon., J.L. Giniés., M. Larchet., C. Le Gall., B. Le Luyer., C. Lenaerts., C.Maurage., J.P. Merlin., A.Morali., J.F. Mougenot., O. Mouterde., J.P. Olives., D. Rieu., J. Schmitz :** Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) : Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France. Presse Med 2001 ; 30:107-11 © 2001 Masson, Paris.
22. **Rewers 2005.** Epidemiology of celiac disease : what are the prevalence ,incidence and progression of celiac disease? The American Gastroenterological Association,128 (4):47-51.
- 23.**DubeRostom., Sy R., Cranny . A., Saroojee. N ., Garety . C. (2005).**the prevalence of celiac disease in average risk and at risk a *systemic review Gastroenterology; 128:57-67.*
- 24.**Cataldo.F., Pitarrresi. N., Accomando. S., Greco.L. (2004).** Epidemiological and clinical features in immigrant children with celiac disease: an Italian multicenter study. *Dig 36:722-729.*
- 25.**Boudraa.G., Bessahraoui. M., Bouzeane, K.,Niar. S., Naceur . M., Bouchutara. A.,Benmensour. A., Touhami.M.(2008).**Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant *Liver Dis; de l' Est Algerien (1975-2007).Clin GastroenterolHepatol ; 13 :949*
26. **Boudraaet al, 2009** dans l'est Algérien.
- 27.**Mouterde (o). (2010/11),** *Medicine et Enfance* ,vol 30 N°. , page 42229.10ref.
- 28.**Vahedi.K., Bouhnik.Y., Matuchansky.C.** Maladie cœliaque de l'adulte.*Gastroenterol lin Biol 2001 :25 ; 485-94.*].
- 29.**polenko.i.,biemond. i., van leewen. A.,schreuder. i., khan P.M. ,guerrero.J., d'Amaro.j** .gluten sensitive enteropathy in spain: Genetic and environmental factors.in the genetics of coeliac disease : McConnel RB ed,1981.211-231.
- 30.**Rambaud. j-c., Modigliani.R.**l'intestingrêle,Physiologie ,physiopathologie et pathologie : *Excerpta Medica,1988.27-35.*
-

- 31.Lepers.S et al.** la maladie cœliaque de l'adulte : aspect nouveaux, *Rev Med interne* 2004 ;25 :22-34.
- 32.Cerf-Bensussan.N.,jabri.B.** La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine / Sciences* .2001.17 :1129-1138.
- 33.Jolivet. B (2002)** .Le gluten ; *Journal de pédiatrie et de puériculture* ; 3 :173-175.
- 34.Catherine Wanty.,Gregorini .A et al (2009/2011).**Maladie cœliaque de l'adulte ; *Rev français d'allergologie et d'immunologie clinique*2008 ; 48 :27-31.
- 35.Ivarsson. A ,Ludvigsson. JF., Green. PH(2014).**Environmental factors.in the genetics of coeliac disease: *McConnel RB ed;*,211-231.
- 36.Chamouard.P., Duclos.B., Baumann.R.** L'association maladie coeliaque - complexe majeur d'histocompatibilité et ses implications étiopathogéniques. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 1991; 15(3): 211-19., **Lawler.M.,Humphries.P., O'Farrelly.C., Hoey.H.** Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. *Gut*. 1994; 35 (9): 1226-32.
- 37.Olives.JP., Ghisolfi.J.** Données récentes sur la maladie cœliaque de l'enfant. *Ann Pediatr*1996 ; 43 : 224-31.
- 38.Mearin. ML.**Celiac disease among children and adolescents.*Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007; 37 (3): 86-105.
- 39.Farrell. RJ.**Infant gluten and celiac disease, too early too late, too much, too many questions.*Jama* 2005; 293: 2410-12.
- 40. Lindfors. k ., Ciacci. C .,Kurppa .k ., Lundin knut. E ,A .,Makharia. G,K ., Murray. J-A., verdu. E-f.,Kaukinen. K (2019).**Celiac Disease , *Nature Reviews disease Primers* ,5(01) :1-18.
- l'alternative privilégiée.[45]
- 41.Ackerman .Z., Eliakim .R., Stalnikowicz R. et al.** Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 (10) : 2099-102
- 42.Manno .M.** Maladie cœliaque. Module de formation. Hamilton : McMaster University ; 2005 ; 13 (6) : pp. 1-17.
- 43.Corrao .G., Corazza. GR., Bagnardi. V., et al.** Mortality in patients with celiac disease and their relatives. *Lancet*. 2001; 358: 356-61.
- 44.Rubio-Tapia .A., Murray. JA.** Classification and management of refractory celiac disease. *Gut*. 2010; 59(4): 547-57.

-
- 45.Daum.S., Cellier.C., Mulder.C.J.** Refractory celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19: 413-24
- 46.Abdulkarim. AS., Burgart. LJ., See J., et al.** Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2016-21.
- 47.Leffler. DA., Dennis. M., Hyett .B., et al.** Etiology and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 445-50.
- 48.Abdulkarim .AS., Burgart .LJ., See .J., et al.** Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2016-21.
- 49.Fine. KD., Meyer. RL., Lee. EL, et al.** The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1830-8.
- 50.Gale. J., Simmonds. PD., Mead. GL., et al.** Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 795-802.
- 51.Baer. AN., Bayless. TM.,Yardley .JH.** Intestinal ulceration and malabsorption syndrome. *Gastroenterology.* 1980; 79: 754-65
- 52.Meresse .B., Ripoché .J., Heyman .M., et al.** Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol.* 2009 ; 2 : 8-23.
- 53.Cellier .C., Delabesse. E., Helmer. C., et al.** Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet.* 2000;
- 54.Roshan. B., Leffler. DA., Jamma .S., et al.** The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a North American referral center. *Am J Gastroenterology.* 2001; 106: 923-28.
- 55.Gale .J., Simmonds. PD., Mead .GL., et al.** Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000.
- 56.Rubio-Tapia .A., Kelly .DG., Lahr .BD., et al.** Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology.* 2009; 136: 99-107
- 57.Daum. S., Ipczynski .R., Schumann. M., et al.** High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21: 66-70.
-

-
- 58. Biagi F., Lorenzini P., Corazza G.R., et al.** Littérature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35(8): 785-90.
- 59. Ashton-Key M., Diss T.C., Pan L.X., et al.** Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Am J Pathol.* 1997; 151: 493
- 60. Biagi F., Poggioli G., Mazzoni G., et al.** Intestinal strictures. *Lancet.* 1998 ; 352 : 352 (9131): 876. 395. Smedby KE, Akerman.
- 61. Smedby KE., Akerman M., Hidebrand H., et al.** Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy T cell lymphoma. *Gut.* 2005; 54: 54-59.
- 62. Deleeuw R.J., Zettl A., Klinker E., et al.** Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology.* 2007; 132(5): 1902-11
- 63. Felipe-Silva A., DeCampos FF., DeMedeiros RSS., et al.** Enteropathy associated T-cell lymphoma (type II): a Brazilian case report. *Autopsy and case report.* 2012; 2(2): 31-36.
- 64. Mention JJ., BenAhmed M., Begue B., et al.** Interleukin-15 a key to disturbed intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology.* 2003; 125: 730-45.
- 65. Hovengas S., De Graaf H., Joosten P., et al.** Enteropathy associated T-cell lymphoma presenting with hypereosinophilia. *Neth J Med.* 2003; 61(1): 25-27
- 66. Domizio P., Owen R.A., Shephred N.A., et al.** Primary lymphoma of the small intestine: a clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17(5): 429-42.
- 67. Daum S., Wahnschaffe U., Glasenapp R., et al.** Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy.* 2007; 39(5): 455-58.
- 68. Hadithi M., Altoma A., Oudejan S.J., et al.** The value of double – balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(5): 987-96.
- 69. Matsumoto T., Nakamura S., Essaki M., et al.** Double-balloon endoscopy depicts diminutive small bowel lesions in gastrointestinal lymphoma. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(1): 158-65.
- 70. Van., Meyenberg S.J., Meijerin M.R., Jacobs M.A., et al.** Enterolysis in refractory celiac disease: proposal and validation of a severity scoring system. *Radiology.* 2011; 259(1): 151-61.
-

-
- 71. Bagdi .E., Diss .TC., Munson .P., et al.** Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy associated Tcell lymphoma, ulcerative jejunoileitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood*. 1999 ; 94(1) : 260-64.
- 72. De Bruin .PC., Connolly .CE., Oudejans .JJ., et al.** Enteropathy associated Tcell lymphoma have a cytotoxic T-cell phenotype. *Histopathology*. 1997; 31(4): 313-17.
- 73. Malamut .G., Afchain .P., Verkarre. V., et al.** Presentation of a long – term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009; 136: 81-90
- 74. Howdle. PD., Jalal. PK., Holmes .GKT., et al.** Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJ Med*. 2003; 96: 345-53.
- 75. Neugut. AI., Jacobson. JS., Suh. S., et al.** The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 1998; 7: 343-51.
- 76. Swinson. CM., Slavin .G., Coles. EC., et al.** Coeliac disease and malignancy. *Lancet*. 1983; 1: 11-5.
- 77. Howdle .PD., Jalal .PK., Holmes .GKT., et al.** Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJ Med*. 2003; 96: 345-53
- 78. J. Askling., Linet. M., Gridley. G et al.** Cancer incidence in a population based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428-35.
- 79. Catassi .C., Bearzi .I., Holmes. GK., et al.** Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005; 128(S4): S79-S86.
- 80. Green . PHR., Fleischauer. AT., Bhagat .G., et al.** Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003; 115: 191-95.
- 81. Talamonti. MS., Goet . LH., Rao. S., et al.** Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg*. 2002 ; 137 : 564-750.
- 82. Zouhairi .ME., Verner. A., Charabaty .A., et al.** Small bowel adenocarcinoma. *Curr Treat Oncol*. 2008; 9: 388-399.
- 83. Tkoub. EM.,** maladie cœliaque de l'adulte. *Rev française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008 ; 48 :27-31.
- 84. Green. PHR ., Jabri. B .** Celiac disease. *Lancet* 2003 ; 362 :383-391.
- 85. Ferguson. C.** Fortnightly review: Celiac disease *BMJ* 1999; 34:150-151.
- 86. Anderson C.M.,** Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease: *Arch. Dis. Child.*, 1960. 35: 419-523.
-

-
- 87. Delbrel.X., Le-Bougeant. P., Etienne. G et al.** Maladie cœliaque et maladies auto-immunes ou maladies systémiques : à propos de six observations et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 2003 ; 154(4) : 197-204.
- 88. Sategna. Guidetti .C., Scaglione. N et al.,** Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001 ; 49 : 502_505.
- 89. Makharia.GK., Chalamalasetty.SB., KHadgawat. R et al.** Celiac disease : variation of presentations in adults. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 162-166 .
- 90. Green.PHR., Stavropoulos. S N., Panagi. SG et al.,** Characteristics of adult celiac disease in the USA : Results of a National Survey. *Am J Gastroenterol* 2001 ;96 :126-131.
- 91. QariFA.,** Clinical presentation of adult celiac disease in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23(12):1514-1517.
- 92. Mathieu. S., Stassen. A., Paquot.N et al.,** Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque. *Rev Med Liege* 2006 ; 61 (9) :637-642.
- 93. Benkirane.O. ,** La maladie cœliaque de l'adulte :étude rétrospective à propos de 22 cas. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse de médecine N°67 ; 2007.
- 94. Ch'ng.CL., Jones. MK., Kingham. JGC.,** Celiac disease and Autoimmune Thyroid disease. *Clin Med Res* 2007 ; 5 (3) :184-192.
- 95. Hakanen.M., Luotola.K., Salmi.J et al.,** Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 64:61-65
- 96. Volta. U., Ravaglia.G., Granito. A et al.,** Celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001 ; 64 :61-65
- 97. Kumar. V., Jarzbek –Chorzelska.M ., Sulej. J et al .,** Celiac Disease and immunoglobulin A Deficiency : How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9 (6) : 1295-1300)
- 98. Cataldo.F., Lio. D., Marino. Vet et al.,** IgG1 antiendomysium and IgA anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. *Gut* 2000; 47 :366-369.
- 99. Cataldo.F., Marino.V., Ventura. A et al.,** prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in celiac disease: an Italian multicenter study. *Gut* 1998; 42:362-365.
- 100. Lepers. S., Couignoux. S., Colombel.JF et al.,** La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 22-34.
-

-
- 101. Fernandez Salazar. Li., de la torre Ferra.N., Velayos Jiménez. B et al.,** Diagnostic problems in adults Celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100 :24-28.
- 102. Delbrel.X ., Le –Bougeant. P., Etienne. G et al.,** duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Cut* 2001 ; 49:502-505
- 103. Zitouni. M., Daoud. W ., kallel. M et al.,** Association entre lupus érythémateux systémique et maladie cœliaque : cinq cas. *Rev Rhum* 2004 ;71 :630-632.
- 104. Cazajousa.G. ,Mangoukaa. L., Zinga. E et al .,** Association d'une maladie cœliaque et d'une dermatomyosite ,chez l'adulte : a propos d'un cas . *Rev Rhum* 2006 ; 37 : 1233-123.
- 105. Bencheqroun. R., FLORENT. Ch., NAWAL. K et al.,** Une association rare : maladie de Crohn et maladie cœliaque. *Acta Endoscopica* 2003 ; 33 :385-388.
- 106. Malamut. G., Cellier. C.,** Maladie cœliaque de l'adulte. *EcycleMedChir. Gastro-entérologie* 2008 ;9-053-A-20.
- 107. Mariaud de serre. NP., Verkarre. V., Cellier. C et al.,** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire *Ann Pathol* 2001 ;21 :319-333.
- 108. Viala. F., Dubas. F.** MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE WHIPPLE. *Encycl Med Chir.Neurologie* 2006 ;17-170-A-40.
- 109. Malamut .G., Meresse. B., Cellier .C., Cerf Bensussan. N.** Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet? *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:635.
- 110. Haines .ML., Anderson .RP., Gibson. PR.** Systematic review: the evidence base for long-term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042-66.
- 111. Lohi .S., Maki. M., Montonen .J., Knekt. P., Pukkala .E., Reunanen. A et al.** Malignancies in cases with screening identified evidence of celiac disease: a long-term population- based cohort study. *Gut* 2009;58:643-7.
- 112. Van Koppen. EJ., Schweizer .JJ., Csizmadia. CGDS., Krom. Y., Hylkema HB et al.** Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009; 123:e582-8.
- 113. Rashtak. S., Murray. JA.** Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:768-81.
- 114. Husby .S., Koletzko. S., Korponay-Szabo. IR., Mearin .ML., Phillips .A., Shamir R et al.** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60
- 115. Malamut.G., C. Cellier.** (*Celiac disease*). *Rev Med Interne*, 2010. 31(6): p. 428-33.
-

-
116. **Chrétien.P.**, *Autoanticorps dans la maladie coeliaque*. Biologie médicale, 2011. 8(5): p. 0-3.
117. **Campisi.G., et al.** *Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children*. Dig Liver Dis, 2008. 40(2): p. 104-7.
118. **Bolotin. D., V. Petronic-Rosic.** *Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation*. J Am Acad Dermatol, 2011. 64(6): p. 1017-24; quiz 1025-6.
119. **Briani.C., et al.** *Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study*. J Neuroimmunol, 2008. 195(1-2): p. 171-5.
120. **Byrne.G., C.F. Feighery.** *Celiac Disease: Diagnosis*. Methods Mol Biol, 2015. 1326: p. 15-22.
121. **Franck PELLESTOR.** Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1), 38-46.
122. **Cerf-Bensussan.N., Jabri.B., Cellier.C., Patey.N., Brousse.N., Schmitz.J.**, Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie cœliaque.
123. **Wieser H.** Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 3-9. 4.
124. **Van de Kamer.J., Weijers.H.,Dicke.W.** An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr. Scand 1953. 42: 223-231.
125. **Halstensen.TS., Brantzaeg.P.** Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of D4+ alpha/beta Cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. Eur. J. Immunol. 1993. 23: 505-510.),
126. **Ensari.A., Marsh.M., Morgan.S., KJM.** Time-course of adhesion molecule expression in rectal mucosa of gluten-sensitive subjects after gluten challenge. Clin Exp Immunol 1993. 92: 303-307.
127. **Molberg.O., Mc Adam.SN., Sollid LM.** Role of tissue transglutaminase in celiac disease. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2000; 30:232-40.
128. **Greco.L., Corazza.G., Babron.M., Clot.F, Fulchignoni-Lataud.M et al.**, Genome search in celiac disease. Am J Hum Genet 1998. 62: 669-75.
129. **Lundin.K., Scott.H., Fausa.O., Thorsby.E., Sollid.L.** T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. Human Immunol 1994. 41: 285- 291.
-

130. Gale.L., Wimalaratna.H., Brotodiharjo.A., Duggan.J.M. Strongly associated with celiac disease. *Gut* 1997; 40: 492-496.
130. Gjertsen.H., Sollid.L., Thorsby.E., Lundin.K Scand. T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigen when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules. *J Immunol* 1994. 39: 567-574.
- 131.Cerf-Bensussan.N., Jabri.B., Cellier.C., Patey.N., Brousse.N., Schmitz.J. Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie coeliaque.
132. Maslowski.K.M., C.R. Mackay. *Diet, gut microbiota and immune responses*. *Nat Immunol*, 2011. 12(1): p. 5-9.
133. Hahn, A., et al. *Mesenteric lymph nodes are not required for an intestinal immunoglobulin A response to oral cholera toxin*. *Immunology*, 2010. 129(3): p. 427-36.
134. Magalhaes.J.G., I.Tattoli., S.E. Girardin, *The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens*. *Semin Immunol*, 2007. 19(2): p.106 - 15.
- 135.Cerf-Bensussan.N., et al. *A monoclonal antibody (HML-1) defining a novel membrane molecule present on human intestinal lymphocytes*. *Eur J Immunol*, 1987. 17(9): p. 1279-85.
136. Rocha.B., *The extrathymic T-cell differentiation in the murine gut*. *Immunol Rev*, 2007. 215(1): p. 166-77.
137. Lundqvist, C., et al., *Intra-epithelial lymphocytes. Evidence for regional specialization and extrathymic T cell maturation in the human gut epithelium*. *Int Immunol*, 1995. 7(9): p. 1473-87
138. Lambolez.F., H. Cheroutre.DN *TCR $\alpha\beta$ Intraepithelial T Cell Development in the Thymus*. 2016.
139. Bas.A., et al. *Aberrant extrathymic T cell receptor gene rearrangement in the small intestinal mucosa: a risk factor for coeliac disease?* *Gut*, 2009. 58(2): p. 189-95.
- 140.Forkel.M., J.Mjosberg., *Dysregulation of Group 3 Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016. 16(10): p. 73.
- 141.Cheroutre.H., F.Lambolez., D. Mucida. *The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes*. *Nat Rev Immunol*, 2011. 11(7): p. 445-56.
- 142.Iwasaki.A., B.L. Kelsall., *Unique functions of CD11b+, CD8[alpha]+ and double negative Peyer's patch dendritic cells*. *J. Immunol.*, 2001. 166(8):: p. 4884-4890.
143. Johansson.C., B.L. Kelsall. *Phenotype and function of intestinal dendritic cells*. *Semin Immunol*, 2005. 17(4): p. 284-94.

-
- 144. Bogunovic.M., et al.,** *Origin of the lamina propria dendritic cell network.* Immunity, 2009. 31(3): p. 513-25.
- 145. Rescigno.M., A. Di Sabatino.,** *Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease.* J Clin Invest, 2009. 119(9): p. 2441-50
- 146. Yoshida.M., al.,** *Human Neonatal Fc Receptor Mediates Transport of IgG into Luminal Secretions for Delivery of Antigens to Mucosal Dendritic Cells.* Immunity, 2004. 20(6): p. 769-783.
- 147. Niess.J.H., H.-C. Reinecker.,** *Dendritic cells in the recognition of intestinal microbiota.* Cellular Microbiology, 2006. 8(4): p. 558-564.
- 148. Faria.A.M., H.L. Weiner.,** *Oral tolerance.* Immunol Rev, 2005. 206(1): p. 232-59.
- 149. Apoil.P.A.,** *Bases immunologiques de la tolérance orale.* Revue Française d'Allergologie, 2013. 53(3): p. 239-242.
- 150. Coombes.J.L., et al.** *A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism.* J Exp Med, 2007. 204(8): p. 1757-64.
- 151. Moro.K., et al.,** *Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells.* Nature, 2010. 463(7280): p. 540-4.
- 152. Le Bourhis.L., et al.,** *Mucosal-associated invariant T cells: unconventional development and function.* Trends in immunology, 2011. 32(5): p. 212-218.
- 153. Kim.H.J., et al.,** *NKT cells play critical roles in the induction of oral tolerance by inducing regulatory T cells producing IL-10 and transforming growth factor beta, and by clonally deleting antigen-specific T cells.* Immunology, 2006. 118(1): p. 101-11
- 154. Monteiro.M., et al.,** *Identification of regulatory Foxp3+ invariant NKT cells induced by TGF-beta.* J Immunol, 2010. 185(4): p. 2157-63.
- 155. Grose.R.H., A.G. Cummins., F.M. Thompson.,** *Deficiency of VA24+/CD3+ (NK T) immunoregulatory cells in coeliac disease.* Gastroenterology, 2000. 118(4): p. A366-A367.
- 156. Hall.J.A., et al.,** *The role of retinoic acid in tolerance and immunity.* Immunity, 2011. 35(1): p. 13-22.
- 157. DePaolo.R.W., et al.,** *Co-adjuvant effects of retinoic acid and IL-15 induce inflammatory immunity to dietary antigens.* Nature, 2011. 471(7337): p. 220-4.
- 158. Klein.J., A. Sato.,** *The HLA system. First of two parts.* N Engl J Med, 2000. 343(10): p. 702-9.
- 159. Bjorkman. P.J.,** *MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions.* Cell, 1997. 89(2): p. 167-170.
-

- 160. Chang.C.H., et al.,** *Class II transactivator (CIITA) is sufficient for the inducible expression of major histocompatibility complex class II genes.* J Exp Med, 1994. 180(4): p. 1367-74.
- 161.Liu.J.,G.F. Gao.,** *Major histocompatibility complex: Interaction with peptides.* eLS, 2011.
- 162.Charron.D.J., V. Lotteau., P.Turmel.,** *Hybrid HLA-DC antigens provide molecular evidence for gene trans-complementation.* Nature, 1984. 312(5990): p. 157-9.]. Il s'agit du phénomène de trans-complémentation.
- 163. Jardetzky.T.S., et al.,** *Crystallographic analysis of endogenous peptides associated with HLA-DR1 suggests a common, polyproline II-like conformation for bound peptides.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. 93(2): p. 734-738.
- 164. Stern.L.J., et al.,** Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. *Nature* 368:215-221.
- 165. M.Marsh 1997.,** NatureMed 725-726.
- 166. Lucinda A. et al. Celiac disease:** clinical, endoscopic, and histopathologic review. Scottsdale, Arizona; Dallas, Texas; Washington, DC, USA 2012; 76,3.
- 167. Peter.H.R., Green. M.D., Christophe Cellier. M.D., Ph.D.** Celiac Disease. The New England journal of medicine 2007; 357:1731-1743, (17).

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire qui est, la gliadine du gluten, et survenant chez des patients génétiquement prédisposés (HLA DQ2/DQ8). C'est une maladie fréquente, touchant environ 1 % de la population. Elle compte parmi les intolérances les plus répandues au monde et apparaît aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les manifestations cliniques de la maladie sont diverses allant d'un tableau typique d'entéropathie avec diarrhée chronique et dénutrition, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, voire silencieuses. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'argument comportant des tests sérologiques, de l'histologie, étude génétique et sur la réponse à un régime sans gluten. Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique), et hépatiques (cytolyse, cirrhose). La maladie cœliaque est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes (diabète type I, thyroïdites) et surtout de cancer tout type confondu. Sur le plan digestif, les principales complications sont la colite microscopique et la sprue réfractaire, marquée par une résistance au régime sans gluten. Celle-ci peut s'accompagner d'une hyperlymphocytose intraépithéliale monoclonale (sprue réfractaire de type II), véritable lymphome cryptique dont le risque évolutif est le lymphome T invasif, qui complique une maladie cœliaque sur 1000. Le régime sans gluten à vie protège en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications. Le traitement repose sur l'éviction à vie du gluten alimentaire (blé, seigle, orge). Il permet de prévenir les complications néoplasiques telles que les adénocarcinomes et lymphomes du grêle.

Mots-clés : Maladie cœliaque, enfant, adulte, Immunopathologie, diagnostic, traitement.

ABSTRACT

Celiac disease (Gluten-related disorders) is a chronic inflammatory autoimmune enteropathy caused by a food antigen that is, gliadin of gluten, and occurring in genetically predisposed patients (HLA DQ2 / DQ8). It is a common disease, affecting about 1% of the population. Clinical manifestations of the disease are different from a typical table enteropathy chronic diarrhea and malnutrition, but it is increasingly recognized to atypical symptoms and rough or even silent. Diagnosis is based on the association of serological tests, duodenal biopsy and the response to a gluten free diet.

Complications of celiac disease are many and varied, nutritional, hematological (anemia), bone (osteoporotic fractures), gynecological (impaired fertility), cardiovascular (coronary artery disease and venous thrombosis), neurological (peripheral neuropathy), and hepatic (cytolysis, cirrhosis). Celiac disease is associated with an excess risk of autoimmune diseases (type I diabetes, thyroiditis) and especially cancer. On the digestive plan, major complications are microscopic colitis and refractory sprue, marked by resistance to gluten free diet. This can be accompanied by a monoclonal intraepithelial lymphocytosis (réactaire sprue type II), whose real cryptic evolutionary lymphoma risk is invasive T lymphoma complicating celiac disease in 1000. The gluten-free diet for life protects much of the occurrence of most of the complications and mortality associated with the correct complications. Treatment is based on the eviction Lifetime dietary gluten (wheat, rye, barley). It prevents the neoplastic complications such as adenocarcinoma and lymphoma of the small intestine.

Keywords: Celiac disease, child, adult, Immunopathology, diagnosis, treatment.

ملخص.

تتجه العناية حاليا إلى استبدال مفهوم الداء الزلاقي بمرض الامعاء الحساسة ضد الغلوتين، أو الإضطرابات الهضمية المتمثلة أساسا في عسر هضم مادة الجلوتين. داء يتوافق مع استجابة مناعية غير ملائمة لبروتينات الغلوتين، و تحدث هذه الاستجابة لدى أشخاص لهم استعداد وراثي، ويتعلق الامر على المستوى النسيجي بخلل على شكل فرط في الكريات اللمفاوية قد يصل احيانا الى ضمور زغابي شامل. ويستند التشخيص على مجموعة من الاختبارات المصلية، خزعة نسيجية وجينية وإستجابة جيدة لنظام غذائي خالي من الغلوتين. أعراض هذا المرض تتمثل في إضطرابات الجهاز الهضمي كسوء التغذية، (أمراض الدم) الأنيميا (والعظام) الكسور، (أمراض الجهاز اللتناسلي) ضعف الخصوبة، القلب والأوعية الدموية) أمراض الشرايين التاجية والجلطة الوريدية، عصبية) اعتلال الأعصاب المحيطية، والكبد) انحلال خلوي وتليف الكبد. ويرتبط الداء الزلاقي بالمخاطر المتزايدة لحدوث أمراض المناعة الذاتية، مثل النوع الأول من مرض السكري، الغدة الدرقية، وخاصة السرطان. على مستوى الجهاز الهضمي. مضاعفات كبيرة يمكن أن تحدث كالتهاب القولون المجهري وذرب الحرارة، التي تتميز بمقاومة لنظام غذائي خال من الغلوتين. ويمكن أن يصاحب خطر سرطان الغدد الليمفاوية. بنسبة واحد في الالف. نظام غذائي خال من الغلوتين مدى الحياة يحمي بقدر كبير من وقوع معظم المضاعفات والوفيات المرتبطة بالمضاعفات، ويستند العلاج على تجنب الغلوتين الغذائي مدى الحياة (القمح والجاودار والشعير، الذي يمنع المضاعفات الورمية مثل الغدية وسرطان الغدد الليمفاوية الأمعاء الدقيقة).

خلصت دراستنا النظرية إلى أن الداء البطني هو مرض شائع يمكن أن يصيب أي عمر؛ بعض الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي، يكون لديهم حساسية من العناصر الغذائية التي تحتوي على بروتين معين (غلوتين) لا يمكن علاجه. حتى يومنا هذا

الكلمات المفتاحية الرئيسية: الداء الزلاقي، الأطفال، الكبار، علم مناعة الأمراض، التشخيص، العلاج.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : MIHOUB ROMAÏSSA

NOUAR CHAIMA

Maladie Cœliaque (MC), Approche Théorique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

RÉSUMÉ

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire qui est, la gliadine du gluten, et survenant chez des patients génétiquement prédisposés (HLA DQ2/DQ8). C'est une maladie fréquente, touchant environ 1 % de la population. Elle compte parmi les intolérances les plus répandues au monde et apparaît aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les manifestations cliniques de la maladie sont diverses allant d'un tableau typique d'entéropathie avec diarrhée chronique et dénutrition, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, voire silencieuses. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'argument comportant des tests sérologiques, de l'histologie, étude génétique et sur la réponse à un régime sans gluten. Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique), et hépatiques (cytolyse, cirrhose). La maladie cœliaque est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes (diabète type I, thyroïdites) et surtout de cancer tout type confondu. Sur le plan digestif, les principales complications sont la colite microscopique et la sprue réfractaire, marquée par une résistance au régime sans gluten. Celle-ci peut s'accompagner d'une hyperlymphocytose intraépithéliale monoclonale (sprue réfractaire de type II), véritable lymphome cryptique dont le risque évolutif est le lymphome T invasif, qui complique une maladie cœliaque sur 1000. Le régime sans gluten à vie protège en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications. Le traitement repose sur l'éviction à vie du gluten alimentaire (blé, seigle, orge). Il permet de prévenir les complications néoplasiques telles que les adénocarcinomes et lymphomes du grêle.

Mots-clefs : Maladie cœliaque, enfant, adulte, Immunopathologie, diagnostic, traitement.

Encadreur : BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : ELOUAR IBTISSEM (Prof - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : LATRECHE ASMA (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).