

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID DE
TLEMEN**

**FACULTE DE MEDECINE Dr BENZERDJEB
BENAOUDA**



DEPARTEMENT DE MEDECINE

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention de diplôme de Doctorat en médecine

Thème

**Le profil évolutif des malades cœliaque sous
régime sans gluten**

Présenté par :

- Belhacène chahinez
- Si ali amel
- Belhachemi maroua

Sous la direction de : Dr ETChiali

Année universitaire 2018/2019

REMERCIEMENTS

Nous remercions le bon dieu qui nous a donné la force, le courage et la volonté à achevé et accomplir ce travail.

Nous s'adressons par nos sincères remerciements à notre encadreur de thèse , **DR. ETCHIALI**, pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail et de nous guider et diriger avec bienveillance et rigueur tout au long de cette année, pour sa disponibilité son dynamisme et ses conseils avisés, pour son implication dans nos corrections et pour le temps qu'elle nous a consacrées .encore mille merci.

En espérant que ce travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher maitre l'expression de notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont à l'équipe du « service de Gastro-Hepatho-Enterologie «CHU TLEMEN » pour leur aide.

Eternelle reconnaissance et gratitude à toutes nos familles, spécialement nos chers parents, pour leur amour, leur soutien constant, leur disponibilité, leur patience et encouragement inconditionnel. Merci de nous avoir permis de suivre ces études et de nous avoir offert une belle éducation. On prie le bon Dieu de veiller sur eux, et de les garder en bonne santé, en espérant qu'ils soient toujours très fiers de nous.

A tous nos amis de promotion 2012 / 2013, veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos respect le plus profond. Que Dieu tout puissant vous donne la force d'exercer votre profession avec dignité.

A tous les personnes qui nous ont aimés et respectés tout au long de notre vie estudiantine.

A tous les lecteurs de cette thèse, Pour l'intérêt que vous portez à notre travail.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études. A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERCI

SOMMAIRE

Liste des tableaux	07
Liste des figures	09
Liste d'abréviations	12
Première partie : Présentation de la maladie cœliaque	
I. Introduction	15
II. Définition	18
A. Qu'est-ce qu'un gluten	18
1. Classification	19
2. Définition et composition	19
B. Source naturelle du Gluten.....	20
C. A quoi sert le gluten.....	21
D. Maladie cœliaque, Intolérance, Hypersensibilité etallergie.....	22
III. Epidémiologie :.....	25
A. Emergence mondiale de la maladie cœliaque.....	26
B. Fréquence selon le sexe	27
C. Fréquence selon l'âge.....	27
D. Population à risque.	27
IV. Physiopathologie	27
A. Rappel sur le système immunitaire.....	28
B. Rappel sur la tolérance intestinale.....	30
C. Facteurs déclenchants de la maladie cœliaque.....	31
V. Manifestations cliniques.....	39
VI. Diagnostic.....	42
A. Diagnostic positif.....	42
1. L'anamnèse	42
2. Les éléments paracliniques.....	42
3. Sérologie.....	42
4. Histologie.....	49
a. Intestin grêle du sujet normal.....	49
b. L'aspect d'une muqueuse intestinales normale.....	50

c.	Diagnostic histologique de la maladie cœliaque.....	50
B.	Diagnostic différentiel	56
C.	Les nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque.....	56
1.	Qui tester ?.....	56
2.	L'importance des marqueurs sérologiques.....	57
3.	L'importance des prédispositions génétiques types HLA-DQ ₂ et DQ ₈	58
4.	L'importance des biopsies duodénales.....	58
VII.	Formes cliniques.....	59
A.	La maladie cœliaque typique.....	59
B.	La maladie cœliaque atypique	59
C.	La maladie cœliaque silencieuse	59
D.	La maladie cœliaque potentielle.....	59
VIII.	Complications	60
A.	Complications directes ou reliées.....	60
1.	Complications nutritionnelles	61
a.	Dénutrition	61
b.	Retard de la croissance et la petite taille.....	61
c.	Carences vitaminiques.....	61
2.	Complications hématologiques.....	62
a.	Anémies et autres manifestations hématologiques.....	62
b.	Hyposplénisme.....	62
3.	Complications osseuses.....	62
a.	Ostéoporose	62
b.	Rachitisme et ostéomalacie.....	62
B.	Complications indirectes et maladies associées.....	63
1.	Les troubles de la fécondité.....	63
2.	Accidents cardio-vasculaires.....	63
3.	Les neuropathies	63
4.	Les maladies auto-immunes	64
5.	Colite microscopique.....	64
6.	Hépatopathies.....	64
7.	Affections diverses.....	65
C.	Cancers et lymphomes.....	65
1.	Cancers digestifs	65
2.	Lymphomes.....	65
a.	Lymphome B.....	65
b.	Sprue réfractaire et lymphome cryptique.....	66
c.	Lymphome intestinal (EATL)	66
D.	Effet du régime sans gluten et mortalité.....	66
1.	Preuve de l'effet du régime sans gluten.....	66
2.	Mortalité.....	66
IX.	Pathologies associées.....	67
A.	Dermatite herpétiformes	67
B.	Diabète type 1.....	68

C.	Thyroïdite auto-immune.....	68
D.	Insuffisance surrénale ou maladie d'Addison.....	69
E.	Déficit en IgA.....	69
F.	Syndrome de Gougerot-Sjogren	69
G.	Hépatite auto-immune	70
H.	Maladie de Crhon	70
X.	Prise en charge.....	70
A.	Etapes.....	70
B.	Soutien psychologique.....	70
C.	Instauration du traitement.....	71
1.	But.....	71
2.	Qu'est-ce que le gluten ?	71
3.	Réglémentations.....	71
4.	De quels aliments faut-il se méfier ?	73
5.	Quels sont les aliments sans gluten ?	75
6.	Traitement complémentaire.....	76
D.	Suivi.....	77
E.	La résistance au RSG.....	78
F.	Maladie cœliaque réfractaire	79
G.	Principales complications liées à la non observance du RSG.....	79
H.	La sensibilisation des malades.....	80
I.	Les alternatives au RSG.....	83
1.	Thérapie en étude clinique.....	83
2.	Thérapie en étude pré-clinique... ..	86
XI.	Conclusion.....	89

Deuxième partie : Partie pratique

I.	Type d'étude.....	91
II.	Matériels et méthodes	91
III.	Techniques d'exploitation des résultats	91
1)	Recueil et enregistrement des données	91
2)	Analyse des données et application des testes statistiques	91
IV.	Résultats.....	91
1)	Résultats épidémiologiques.....	91
A.	Caractéristiques de la population étudiée.....	91
B.	Les résultats cliniques.....	96
C.	Les résultats paracliniques.....	101
D.	Pathologies associées.....	106
E.	Résultats des données Evolutifs	107
	Discussion.....	116

Conclusion121

Résumé122

Liste des tableaux

Partie Théorique :

Tableau 01: comparaison entre la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten non cœliaque et l'allergie au blé.

Tableau 2: principaux gènes non-HLA associés au développement de la Maladie Cœliaque .

Tableau 03 : principales manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte.

Tableau 04 : principales affections dont l'association à la maladie cœliaque est jugée .

Tableau 05 : Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque.

Tableau 6 : Classification de Marsh modifiée des lésions de l'intestin grêle induites par le Gluten.

Tableau 7 : Maladies comportant des modifications de la muqueuse très semblables à celles rencontrées dans la maladie cœliaque.

Tableau 8 : les principales complications de la maladie cœliaque.

Tableau 9 : Principales affections associées à la maladie cœliaque.

Tableau10 : Céréales, amidons et farines non autorisés dans un régime sans gluten.

Tableau 11 : Céréales, amidons et farines autorisés dans un régime sans gluten.

Partie pratique :

Tableau 1 : répartition de la population selon l'âge

Tableau 2 : répartition annuelle des malades cœliaques

Tableau 3 : répartition de la population selon le sexe

Tableau 4 : répartition de la population selon l'âge au moment du diagnostic

Tableau 5 : les antécédents personnels des malades cœliaques

Tableau 6 : Les antécédents familiaux des maladie auto-immunes

Tableau 7 : les signes généraux retrouvés chez les malades coeliaques

Tableau 8 : les signes digestifs retrouvés chez les malades coeliaques

Tableau 9 : les signes extra-digestifs retrouvés chez les malades coeliaques

Tableau 10 : les manifestations biologiques chez les malades cœliaques

Tableau 11 : aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale chez les malades cœliaques

Tableau 12 : aspects histologiques de la muqueuse duodénale chez les malades cœliaques

Tableau 13 : les résultats immunologiques chez les malades cœliaques

Tableau 14 : Diagnostic positif (selon les arguments immunologiques et histologiques)

Tableau 15 : les pathologies associées à la maladie cœliaque

Tableau 16 : les tranches d'âge dans notre échantillon étudié

Tableau 17 : la répartition de l'échantillon selon l'âge au moment du diagnostic

Tableau 18: l'évolution clinique des patients sous RSG

Tableau 19 : l'évolution endoscopique des patients sous RSG

Tableau 20 : degré d'assiduité au RSG

Tableau 21 : Les causes de la mauvaise observance au RSG

Tableau 22 : LES Difficultés au respect de RSG retrouvées chez nos malades cœliaques

Tableau 23 : comparaison du sexe ratio sur plusieurs études

Tableau 24: comparaison de l'âge moyen au moment du diagnostic sur plusieurs études

Tableau 25: Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie cœliaque

Tableau 26 : Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie coeliaque dans l'échantillon étudié

Liste des figures :

Partie théorique :

Figure 01 : Samuel Gee

Figure 02: Willem-Karel Dicke

Figure 03 : les différentes protéines de blé

Figure04 : structure polymérique de gluten.

Figure 05 : structure de gliadine

Figure 06 : modèle scientifique d'iceberg cœliaque

Figure 07 : prévalence de la maladie cœliaque dans les différents pays du monde

Figure 08 : les facteurs de risques de la maladie cœliaque

Figure 09:le système immunitaire intestinal

Figure 10 : le mécanisme de régulation de la réponse immunitaire intestinale

Figure 11 : les principaux gènes HLA et leur génotypes responsable de la maladie cœliaque

Figure 12 : fixation des peptides gluten sur la molécule HLA

Figure 13 : Mécanismes immunologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la Maladie Cœliaque.

Figure 14 :les formes de la maladie cœliaque

Figure 15 :les signes typiques de la maladie cœliaque.

Figure 16 : Schéma récapitulatif de la recherche d'anticorps lors du diagnostic de la maladie coeliaque l'AFSSAPS.

Figure 17: Biocard Celiac Test.

Figure 18 : Structure de la paroi digestive.

Figure 19 : a : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale ; b : maladie cœliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion.

Figure 20 : Aspect histologique de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque avérée, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c).

Figure 21 : Aspect histologique de la maladie cœliaque et étude phénotypique des LIE.

Figure 22 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque.

Figure 23 : Dermatite herpétiforme.

Figure 24 : Mentions d'étiquetage d'après l'AFDIAG.

Figure25 : Autocollant destiné aux restaurateurs sans gluten.

Figure 26 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie cœliaque

Partie Pratique :

Figure 1 : Histogramme des cas cœliaques selon l'âge

Figure 2 : Courbe de la répartition annuelle des malades cœliaques

Figure 3 :Diagramme en secteur de la répartition des patients en fonction du sexe.

Figure 4 : Histogramme de la répartition des effectifs en fonction de l'âge d'apparition des symptômes

Figure 5 : Histogramme présentant la répartition des antécédents personnels chez malades cœliaque

Figure 6 : Histogramme des antécédents familiaux des maladies auto-immunes

Figure 07 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes généraux.

Figure 8 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes digestifs.

Figure 9 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes extra-digestifs.

Figure 10 : Histogramme présentant les différents paramètres biologiques.

Figure 11 : Diagramme en secteur des différents aspects endoscopiques chez nos patients cœliaques

Figure 12 : Anneau du pourcentage des différents types histologiques.

Figure 13 : Histogramme de degré de positivité des différents anticorps

Figure 14 : Diagramme en secteur de la répartition des malades en fonction de la méthode du diagnostic positif.

Figure 15 : Histogramme de différentes pathologies associées à la maladie cœliaque.

Figure 16 : Histogramme des tranches d'âge de notre échantillon étudié

Figure 17 : histogramme de la répartition de l'échantillon selon l'âge au moment du diagnostic

Figure 18 : Histogramme de l'évolution des malades sous régime sans gluten

Figure 19 : Diagramme en secteur de l'évolution endoscopique des patients Sous RSG

Figure 20 : Diagramme en secteur du degré d'assiduité au RSG

Figure 21 : Histogramme de la non observance au RSG

Figure 22 : Histogramme des difficultés au respect du RSG retrouvées chez nos patients cœliaques

Liste d'abréviation :

MC : maladie cœliaque

IgE : immunoglobuline type E

IgA : immunoglobuline type A

IgG : immunoglobuline type G

PH : potentiel hydrogène

PRR1 :Pattern Recognition Receptors 1

TRL2:Toll Like Receptors2

NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain 2

GALT: tissu lymphoïde associé au tube digestif

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

HLA : antigènes des leucocytes humain

IL : Interleukine

INF : Interferon

TGF : facteur de croissance transformant

NK : Natural Killer

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

TCR : T Cell Receptor

TG : Transglutaminases

DT1 : diabète type 1

DID : diabète insulino dépendant

RSG : régime sans gluten

CBP : cholangite biliaire primitive

LTreg : lymphocytes T régulateurs

PTT : Taux de prothrombine

INR : International normalized ratio

IFI : Immuno fluorescence indirecte

ELISA : Enzyme linked immuno sorbent assay

AFSSAPS: Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé

AV : atrophie villositaire

DH : Dermite herpétique

LIE : Lymphocyte intra-épithélial

CE : Cellule épithéliale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ESPGHAN : The european society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition

EMA: Endomysium

HDL: High density lipoprotein

CBP: Cirrhose biliaire primitive

SIR: Standardized incidence ratio

EATL: enteropathy associated T cell lymphoma

AFDIAG : l'Association Française Des Intolérants au Gluten

NRCD : non-responsive celiac disease

tTG : transglutaminase

FQMC : la Fondation québécoise de la maladie cœliaque

SII : syndrome d'intestin irritable

SIBO : *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*(Pullulation bactérienne de l'intestin grêle)

MCR : maladie cœliaque réfractaire

AOECS : Association of European Celiac Society

AN-PEP : propyl-endopeptidase dérivé *d'Aspergillus niger*

EP-B2 : L'isoforme 2 de l'endoprotéase

Partie bibliographique

Introduction

L'alimentation est au centre de notre vie. C'est une pratique sociale indispensable à une bonne santé physique, psychique et affective. Alors, quand s'alimenter implique un régime sans gluten, quand la liste des aliments interdits se fait longue, quand une invitation chez des amis impose des contraintes d'organisation. Entre soulagement, contrainte, frustration et sentiment d'être davantage attentif à son corps, des personnes atteintes de la maladie cœliaque présentent toujours cet handicap pour s'alimenter⁽¹⁾

Parallèlement Le régime sans gluten est « à la mode » et beaucoup s'efforcent de le mettre en pratique en l'absence de toute indication médicale.⁽²⁾

Ce paradoxe met en évidence un réel déficit d'information sur le rôle thérapeutique et la portée d'un régime sans gluten.

ce dernier ainsi que les produits alimentaires spécifiquement formulés sans gluten, doivent donc être replacés dans leur juste contexte d'utilisation : le traitement de la maladie cœliaque.⁽³⁾

La maladie cœliaque est l'une des maladies digestives les plus fréquentes, mais elle demeure encore peu connue du grand public: c'est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune causée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten.⁽⁴⁾

Cet état chronique émergeant dès l'antiquité et la conséquence d'une agriculture intensive, la première description moderne et détaillée de la maladie a été faite en 1888, par un médecin pédiatre du St Bartholomew's Hospital de Londres, **Samuel Gee** (en) (1839-1911) a décrit cette maladie comme une maladie infantile chronique et souvent mortelle⁽⁵⁾. Il lui donne le nom de *coeliac affection*. Il la décrit comme l'apparition, chez l'enfant, de signes digestifs majeurs avec diarrhée chronique, fatigue extrême et troubles de la croissance. La cause alimentaire est recherchée dans les graisses, les aliments sources de glucides mais sans succès.⁽⁶⁾ Sans pouvoir déterminer la cause précise, Samuel Gee remarque les effets bénéfiques d'un traitement diététique avec un régime pauvre en aliments à base de farine.

Au début du siècle, **Frédéric Still** observe que les graisses sont bien mieux tolérées que les hydrates de carbone et montre, en 1918, l'effet particulièrement néfaste du pain chez les malades cœliaques.⁽⁵⁾

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale qu'un médecin hollandais, **Willem Karel Dicke**, fait le lien entre le blé et la maladie cœliaque. « Il s'occupe d'enfants dénutris, carencés et tristes, symptômes très caractéristiques de la forme classique de la maladie cœliaque » précise B. Jolivet. W.K. Dicke observe que l'état de santé des enfants s'améliore lors de la période de pénurie de blé aux Pays-Bas. Avec la réapparition des symptômes suite à la réintroduction de cette céréale, l'origine de l'intolérance au gluten ne laisse plus place au doute. En étudiant la composition du blé, W.K. Dicke et son équipe met en évidence le rôle majeur des protéines appelées gliadines.⁽⁷⁾

Grâce aux progrès de la médecine et notamment de la technique de la biopsie, la maladie cœliaque est ensuite caractérisée par des lésions de la muqueuse intestinale appelée atrophie villositaire. Cette particularité deviendra la base du diagnostic. Dans les années 1980, apparaissent les premiers tests dosant les anticorps anti-transglutaminase dont la présence révèle une réaction immunitaire anormale. Dix ans plus tard, la MC est classée parmi les



Figure 01 : Samuel Gee ⁽⁹⁾



Figure 02: Willem-Karel Dicke ⁽¹⁰⁾

Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements⁽¹¹⁾ montrant que le visage de la maladie cœliaque s'est considérablement modifié. Ainsi est-elle passée du statut de maladie rare touchant surtout l'enfant dans une présentation clinique classique à celui d'une des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde sous les traits d'une affection pouvant être diagnostiquée à tout âge et comprenant surtout des expressions atypiques (celles qui prédominent chez l'adulte). ⁽¹²⁾

Actuellement, le seul traitement scientifiquement prouvé pour la maladie cœliaque est l'adhérence perpétuelle stricte à un régime sans gluten. ⁽¹³⁾ Il permet une disparition rapide des symptômes cliniques et une amélioration du statut nutritionnel des patients.⁽¹⁴⁾

Dans cette étude nous nous proposons de comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie, d'étudier ces critères diagnostiques et d'évaluer l'effet du régime sans gluten sur les paramètres cliniques, biologique et histologique de la maladie cœliaque chez l'adulte.

Notre travail est consacré à l'étude rétrospective sur une population de 43 cas atteinte par la maladie cœliaque sous régime sans gluten provenant du service gastroentérologie qui s'étend de janvier 2007 au décembre 2018.

L'objectif de ce travail est :

- **Principalement** : décrire le profil épidémiologique, clinique, endoscopique et histologique des malades cœliaques sous régime sans gluten au niveau de service Gastroentérologie CHU Tlemcen.
- **Secondairement** :
 - L'estimation de la fréquence des malades cœliaques.
 - Rechercher les complications chez nos patients sous régime sans gluten.

Notre étude porté sur la maladie cœliaque vise à :

- Eduquer les patients sur la diététique de la maladie cœliaque.
- Rechercher les difficultés du non respect de régime sans gluten.
- Sensibiliser les patients de l'utilité du régime.

Présentation de la maladie cœliaque

I. Définition

Le mot cœliaque signifie littéralement l'abdomen. Cœliaque vient du mot latin **coeliacus**, qui vient du mot grec **koiliakos**. Koilia en Grec signifie l'abdomen. Aux Etats-Unis, la maladie est écrite «**celiac**» tandis qu'en Grande-Bretagne elle est écrite «**coeliac**». (15) Plusieurs autres dénominations sont utilisées commela cœliaquie, l'intolérance au gluten, la sprue non tropicale ou l'entéropathie de sensibilité au gluten. (16)

La Maladie Cœliaque (MC) (en anglais: coeliac disease)est une entéropathie inflammatoire chronique immunomédiée, polygéniques et multifactorielle secondaire à l'ingestion de gluten, ou plus précisément de gliadine, se développant chez des individus génétiquement prédisposés. (16)

En présence de maladie cœliaque, la réaction du système immunitaire aux protéines de gluten est anormale, ce qui déclenche une inflammation, qui se caractérise principalement par une atrophie villositaire intestinale et une infiltration inflammatoire de duodénum et jéjunum, régressive après exclusion alimentaire du gluten.(17)

A. Qu'est-ce que le gluten ?

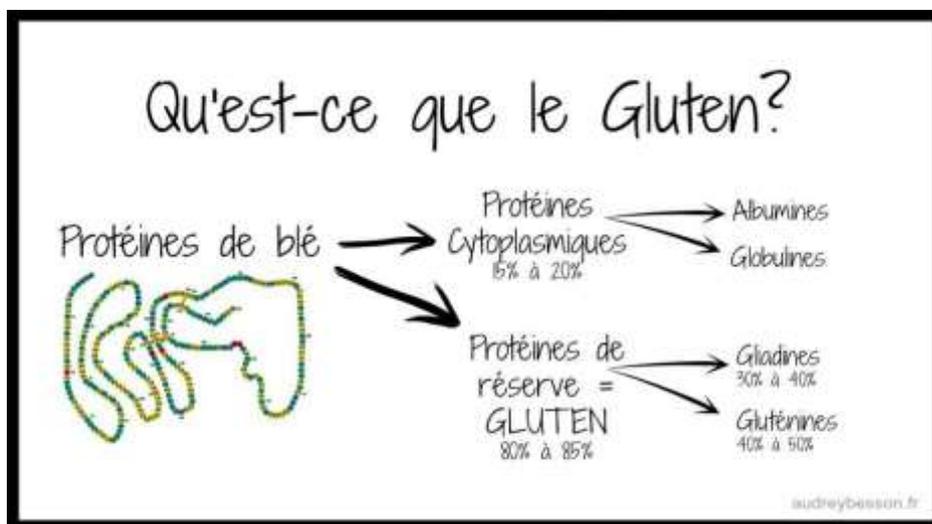


Figure 03 : les différentes protéines de blé (18)

1- Classification :

Les grains de céréales sont constitués d'un sucre, l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines dans lequel on trouve le gluten. Ils ont été classifiés par Osborne en 1907 en quatre groupes : albumine, globuline, gluténine et prolamine en fonction de leur solubilité. Les albumines sont solubles dans l'eau, les globulines sont solubles dans les solutions salines, les gluténines sont solubles dans des solutions acides ou basiques et les prolamines sont solubles dans l'éthanol. ⁽¹⁹⁾

2- Définition et composition :

Le mot gluten vient du latin « colle », en donnant les termes français « glu » et « agglutination ». C'est la masse protéique, élastique, et visqueuse qui reste après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres graminées. ⁽¹⁹⁾

D'après l'encyclopédie Larousse, le gluten est défini comme suit : « une partie protéique de la farine des céréales, substance visqueuse jouant un rôle dans le gonflement de la pâte lors de la fabrication du pain ». ⁽²⁰⁾

Le gluten proprement dit n'est pas présent dans les céréales, mais ce sont leurs protéines qui forment, en présence d'eau, un réseau visco-élastique de structure tridimensionnelle irréversible et qui est le véritable gluten. ⁽²¹⁾

Le nom « gluten » regroupe en réalité un ensemble de protéines complexes, également appelées **prolamines (gliadine)**, qui constituent la réserve protéique du grain, alors que **les gluténines (albumines et les globulines)** sont des protéines qui assurent un rôle de structure dans le grain. ⁽²²⁾

Les gluténines ne sont pas toxiques pour les malades cœliaques. La fraction toxique du gluten est représentée par la famille des prolamines caractérisées par une forte teneur en glutamine (37 à 56%) et en proline (15 à 30%).

Les prolamines sont le résultat de l'assemblage de deux groupes de polymères protéiques, les gliadines divisées en 4 groupes (α , β , γ , ω) et les gluténines que l'on distingue en deux groupes suivant qu'elles ont un haut poids moléculaire (HPM) : 65 à 90 kDa ou un bas poids moléculaire (BPM) : 30 à 50 kDa. ⁽²³⁾

Les gliadines sont riches en acides aminés proline et glutamine et ne sont pas intégralement dégradées dans le système digestif. ⁽²⁴⁾

Les monomères de gliadine (30 à 50 kDa), s'associent à des polymères de gluténines (les monomères étant liés entre eux par des ponts disulfures) via des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes, formant un réseau élastique.

La fraction toxique du gluten porte un nom différent selon la céréale dont elle est extraite. Les gliadines sont spécifiques du blé, leurs homologues portent des noms différents suivant la source céréalière dont elles sont issues : on les appelle sécalines dans le seigle, hordéines dans l'orge et avénines dans l'avoine. ⁽²³⁾

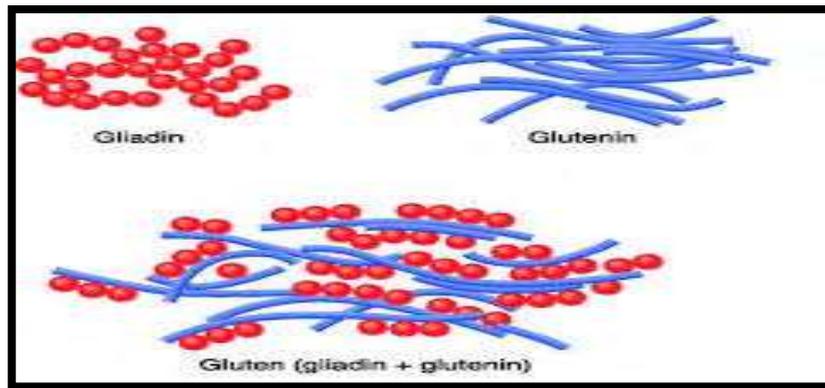


Figure04 : structure polymérique de gluten. (25)

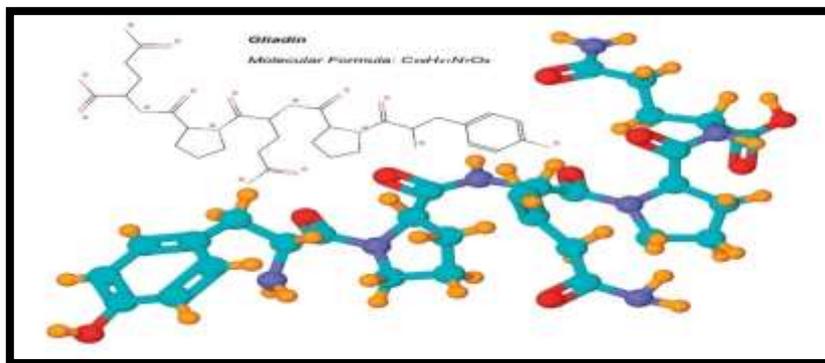


Figure 05 : structure de gliadine (18)

B. Sources naturelles de gluten

➤ **les céréales :**

Les céréales sont des plantes, pour la majorité de la famille des graminées : blé (ensemble de céréales appartenant au genre *Triticum*), orge (genre *Hordeum*), seigle (*Secale cereale* L.), avoine (*Avena sativa* L.), millet (terme générique désignant plusieurs espèces de poacées), maïs (*Zea mays* L.), sorgho (genre *Sorghum*), riz (genre *Oryza*) par exemple. Le blé noir ou sarrasin (*Fagopyrum esculentum* M.) est classé dans la famille des polygonacées. ⁽²⁶⁾

Céréales contenant du gluten :

quatre céréales contiennent du gluten :

- Les blés
- Le seigle
- Les orges
- L'avoine

Tous les hybrides de ces céréales contiennent également du gluten, notamment le triticale.
(27)

Cependant le gluten n'est pas contenu exclusivement dans les céréales, on le trouve aussi dans beaucoup d'autres produits alimentaires ou non. On peut donc trouver du gluten dans :

- Les baumes et le rouge à lèvres
- Le dentifrice et les bains de bouche
- Les mélanges d'épices
- Les produits industriels : plats préparés, produits surgelés
- Les produits allégés
- Les crèmes glacées
- Le chocolat
- Les fruits en tranches
- Les mélanges de thés et tisanes
- Les produits contenant du malt
- Les additifs alimentaires
- Les arômes
- Les colorants
- Les médicaments : abufène, allopurinol, biprofenid, clarithromycine, dihydron, flagyl, exacyl, ..

C. A quoi sert le gluten ??

« **Le gluten, un ingrédient de haute qualité** »

Les protéines végétales présentent un intérêt tant nutritionnel que fonctionnel pour l'alimentation humaine.

• **Les propriétés viscoélastiques**

Le gluten a une très grande importance dans le processus de panification : ses molécules forment un réseau continu élastique, extensible et imperméable aux gaz, qui va retenir les bulles de dioxyde de carbone issues de la dégradation des sucres par les levures. C'est ce phénomène qui provoque la levée de la pâte et l'aération de la mie. On appelle farines panifiables les farines qui, comme celle du blé, contiennent suffisamment de gluten pour que la pâte lève.

Le gluten est à l'origine de l'élasticité de la pâte malaxée ainsi que de la masticabilité des produits à base de céréales cuits au four.

Quand elles sont hydratées, les gliadines sont très extensibles et confèrent à la pâte son extensibilité, sa viscosité et sa plasticité. Les gluténines sont responsables de la ténacité et de l'élasticité de la pâte. Les sous-unités gluténines de haut poids moléculaires forment des polymères liés par des ponts disulfures qui contribuent à l'élasticité du gluten. (22)

Pendant le pétrissage, un réseau continu de protéines est créé, ce qui confère à la pâte sa force et son élasticité. En retenant les gaz produits pendant la fermentation, ce réseau de protéines permet au pain de lever et à la pâte de conserver sa forme. Ce sont ces deux fonctions du réseau de protéines qui confèrent au pain sa texture moelleuse. ⁽²⁸⁾

La force et l'élasticité du gluten dans la farine sont mesurées dans l'industrie de la boulangerie à l'aide d'un farinographe et d'un extensographe. ⁽²⁹⁾

- **Les propriétés nutritionnelles**

Le gluten a une forte teneur en glutamine et en proline et une faible teneur en lysine, en histidine et en arginine (des acides aminés basiques) donc Le gluten est déficient en un acide aminé essentiel, la lysine. Si le niveau d'au moins un de ces acides aminés essentiels est déficient, une partie des autres acides aminés, ne pouvant entrer dans la synthèse protéique par manque d'un élément essentiel, sera décomposée et excrétée, ce qui limite notamment la croissance des enfants et provoque des pertes d'azote alimentaire. ⁽³⁰⁾

Les protéines de blé offrent une haute valeur nutritionnelle en complément ou remplacement des protéines animales, soit comme seul ingrédient de base, soit combiné avec d'autres protéines végétales.

- **Action sur le cerveau**

Lorsque les protéines des céréales ne sont pas complètement dégradées, celles-ci franchissent la paroi intestinale et se retrouvent dans le système sanguin.

Ces peptides alors transformés en « peptides opioïdes » vont se comporter dans l'organisme comme certains dérivés morphiniques et se fixer sur les récepteurs biochimiques spécifiques à ces substances. En occupant et en saturant les récepteurs, les peptides provenant du gluten et de la caséine mal métabolisés, vont alors entraîner des dérèglements du comportement et favoriser le développement de maladies dégénératives et du système nerveux central.

Les peptides opioïdes franchissent d'autant plus aisément la barrière hémato-méningée qu'ils en augmentent la perméabilité et sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien. Ils perturbent l'apprentissage, l'affectivité, la socialisation. Surtout ils perturbent la trophicité et l'organisation cérébrale dans les premières années de vie et à la puberté, c'est-à-dire le positionnement des neurones et la multiplication des cellules gliales dans les différentes couches tissulaires.

☛ **Une molécule de gluten contient 16 molécules opioïdes** ⁽³¹⁾

D. Maladie cœliaque , Intolérance , hypersensibilité ou allergie

L'ingestion de produits contenant du gluten peut entraîner différents états pathologiques d'intensités variables, réactions adverses peuvent être des allergies ou des intolérances.

- a) **Les Allergies** : impliquent une réponse immunologique médiée le plus souvent par les immunoglobulines E (IgE) (on parle alors d'hypersensibilité immédiate) mais pas

toujours et nécessitent une exposition préalable à l'allergène. Elles peuvent se manifester sous différentes formes, selon le mode d'exposition et les symptômes qui en découlent. ⁽³²⁾

Elle est aggravée par l'exercice physique qui facilite l'absorption intestinale des antigènes (épitopes de gliadine et gluténine)

L'allergie se manifeste par des mécanismes connus et dont les symptômes sont : démangeaisons et gonflements au niveau du nez et de la gorge, éruptions cutanées, respiration sifflante, œdème de Quincke couplé à l'effort ou choc anaphylactique dans les cas les plus graves. ⁽²⁰⁾

b) L'Hypersensibilité au gluten (sensibilité non cœliaque) : Certains individus seraient atteints d'une « hypersensibilité au gluten » se manifestant par des troubles fonctionnels digestifs, similaires à la maladie cœliaque, et eux aussi améliorés par le régime sans gluten. Cependant on ne retrouve pas de réaction immunologique anormale vis-à-vis du gluten, ni de lésion intestinale, ce qui infirme le diagnostic de maladie cœliaque. ⁽³³⁾

c) L'intolérance : à un aliment réfère à une **réponse physiologique** qui n'implique pas l'activation du système immunitaire. Le plus souvent, l'intolérance apparaît lorsque l'organisme est incapable de métaboliser (digérer) un aliment ou l'un de ses composants. ⁽³⁰⁾

Elle peut impliquer des mécanismes enzymatiques, métaboliques, physiologiques ou psychologiques. ⁽³⁴⁾

Bien que l'intolérance alimentaire prenne généralement place au niveau du système digestif, les symptômes qui y sont associés ne se limitent pas toujours à des douleurs abdominales, des flatulences, des nausées ou de la diarrhée. En fait, des manifestations aussi peu spécifiques que la fatigue, l'irritabilité, un mal de tête et une éruption cutanée peuvent apparaître, ce qui rend d'autant plus difficile l'établissement du diagnostic. Pour cette raison, il est particulièrement complexe de déterminer la proportion de la population vivant avec une intolérance alimentaire. ⁽³⁰⁾

Les caractéristiques d'une intolérance alimentaire

-Sensation d'inconfort, surtout digestif, après consommation d'aliments.

-Ces aliments sont mal digérés par le corps, ce qui entraîne les symptômes. Le système immunitaire n'est pas impliqué.

-Les symptômes, en général, sont limités à la sphère digestive. Ils ne sont pas immédiats, mais fluctuants selon les jours, les repas, etc.

- L'intolérance n'est pas dangereuse. L'aliment peut être consommé en quantité faible ou occasionnellement. ⁽³⁵⁾

	Maladie cœliaque	Sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC)	Allergie au blé
Durée entre l'exposition au gluten et l'apparition des symptômes	Des semaines, voire des années	Quelques heures ou quelques jours	Réaction immédiate : en quelques heures Réaction retardée : plusieurs heures, un ou deux jours
Pathogénèse	Auto-immune (Immunité innée et adaptative)	Réaction immunologique jusqu'à présent inexpliquée	Formation d'IgE et d'IgE à médiation cellulaire
HLA	HLA DQ2/8 (env. 95% des cas)	Inexpliqué	-
Auto-anticorps	Positif (haute sensibilité et spécificité)	Négatif (à l'exception des anticorps anti-gliadine IgA et/ou IgG)	Positif
Entéropathie	Caractéristique	Néant ; éventuelle légère augmentation des LIE (Marsh 0-1)	Néant
Symptômes	Intestinaux et extra-intestinaux	Intestinaux et extra-intestinaux	Intestinaux et extra-intestinaux
Complications	Pathologies associées, complications à long terme	Aucune pathologie associée, complications à long terme inconnues	Aucune pathologie associée
Thérapie	Alimentation sans gluten à vie Les personnes souffrant de maladie cœliaque doivent définitivement bannir tout aliment contenant du gluten même si ceux-ci ne contiennent que des traces.	Alimentation sans gluten avec aménagements temporaires possibles Sans jamais aller au-delà d'une période de plus de un à deux ans Le seuil de tolérance variant chez les personnes souffrant de SGNC, la réintroduction du gluten doit être adaptée à chaque cas	L'exclusion temporaire d'aliments contenant du blé peut suffire La prescription de corticoïdes peut s'avérer nécessaire

Tableau 01: comparaison entre la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten non cœliaque et l'allergie au blé ⁽³⁶⁾

II. Epidémiologie :

☛ **La maladie cœliaque est l'une des intolérances les plus répandues au monde.**

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la maladie cœliaque est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'homme dans beaucoup de zones du monde. ⁽³⁷⁾

L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an. ⁽³⁸⁾

Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas. Des différences dans la prévalence de gènes de prédisposition et dans les modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie. ⁽³⁹⁾

la maladie cœliaque a été considérée comme une pathologie rare dans le monde, avec une prévalence inférieure ou égale à 1‰ (37). Cependant, les études récentes ont rapporté une prévalence beaucoup plus élevée et on l'estime maintenant que la maladie cœliaque peut affecter 10‰ de la population, y compris les adultes et les enfants. ⁽⁴⁰⁾

La prévalence de la maladie cœliaque varie d'un pays à l'autre en raison de facteurs génétiques et environnementaux. ⁽⁴¹⁾

Elle est représentée sous la forme d'un iceberg, la partie immergée représente le nombre total de cas non diagnostiqués dans une population donnée, à un moment précis, tandis que celle apparente, le nombre de malades diagnostiqués. ⁽⁴²⁾

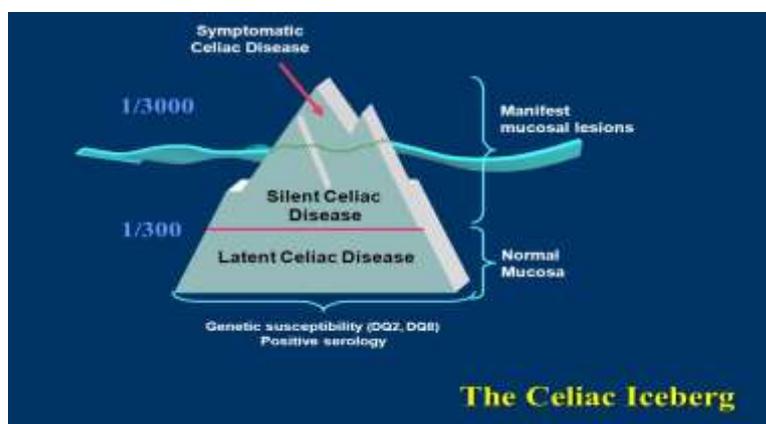


Figure 06 : modèle scientifique d'iceberg cœliaque ⁽⁴³⁾

Les études séroépidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués. ⁽⁴⁴⁾

A) L'émergence mondiale de la maladie cœliaque

La fréquence de la maladie coeliaque varie selon l'origine ethnique. En Europe et aux États-Unis, des études récentes ciblant la population générale font état d'une prévalence aux alentours de 1%, avec une variabilité entre les différents pays occidentaux.

Une augmentation de la prévalence est documentée dans de nombreux pays occidentaux. Une étude récente réalisée aux États-Unis indique qu'elle s'est multipliée 5 fois entre les années 1975 et 2010. ⁽⁴⁵⁾

La maladie cœliaque est fréquente aux pays de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Néanmoins, le diagnostic n'est pas toujours aisé vu le manque d'accès facile aux structures spécialisées ⁽⁴⁶⁾. On note ainsi une séroprévalence de 5,6%, la plus haute prévalence connue au monde, chez la population sahraouie marocaine ⁽⁴⁷⁾, une prévalence de 0.79–1.13% en Libye ⁽⁴⁸⁾, 0.64% en Tunisie et 0.53% en Égypte ⁽⁴⁹⁾. Au Moyen-Orient, on trouve une prévalence de 1.17% en Turquie, de 0.5 à 0.96% en Iran et 0.8% en Jordanie. ⁽⁵⁰⁾

Concernant l'Afrique intertropicale, la maladie a été rapportée dans la littérature surtout au Soudan et Djibouti ⁽⁵¹⁾. Ces études sont limitées à des séries de cas sans qu'il y soit de données sur la population générale ⁽⁵²⁾. En Amérique latine, la séroprévalence est estimée à 2,7% au Mexique, une prévalence de 0.34% au Brésil et de 0,6% en Argentine. ⁽⁵³⁾

Dans l'Est algérien, la prévalence de la maladie cœliaque en 2003 était de 1,4‰ à Guelma, 1,7‰ à Mila et 0,88‰ à Khanchela. La prévalence moyenne calculée sur les trois villes est au moins 1,33‰. ⁽⁵⁴⁾

A Oran, la prévalence de la maladie cœliaque symptomatique de l'année 2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09‰ ⁽⁵⁵⁾. Un enfant sur 250 est atteint de la maladie cœliaque.



Figure 07 : prévalence de la maladie cœliaque dans les différents pays du monde ⁽⁵⁶⁾

B) Fréquence selon le sexe :

Il existe une nette prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune ⁽⁵⁷⁾. Cette prédominance féminine comme pour les autres maladies auto-immunes n'a, à l'heure actuelle, aucune explication précise (58). Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme ⁽⁵⁹⁾. Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70 % des cœliaques diagnostiqués ^[60]. Les femmes sont plus atteintes que les hommes, à raison de 2 à 3 pour 1. ⁽⁶¹⁾

C) fréquence selon l'âge :

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, c'est-à-dire après l'introduction du gluten dans le régime alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les formes à révélation tardive (après 65 ans) ne sont cependant pas rares. ⁽⁶²⁾

D) population à risque :

- Histoire familiale (premier degré) 10- 20%
- Jumeaux identiques 85%
- Diabète de type 1, 3- 12%
- Syndrome de Down's 5- 12%
- Hypothyroïdie 7%
- Syndrome de Turner 2- 5
- Syndrome de William 9%
- Déficience en IgA 2- 8%
- Hépatite 12- 13%

III. Physiopathologie

La MC est une maladie chronique multifactorielle ⁽⁶³⁾. La physiopathogénie de la maladie cœliaque comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.



Figure 08 : les facteurs de risques de la maladie cœliaque ⁽⁶³⁾

A- Rappel sur le système immunitaire intestinal

La muqueuse intestinale est la couche la plus superficielle de la paroi du tube digestif. Il s'agit donc de la couche la plus sujette aux lésions, qui peuvent être de nature diverses nécessite donc une réponse immune rapide et efficace. L'intestin représente un écosystème reposant sur un trépied fonctionnel : la flore intestinale, la muqueuse intestinale et le système immunitaire intestinal qui agissent en synergie et en symbiose.

Le système immunitaire intestinal est un système complexe car il doit faire la distinction entre des antigènes commensaux (antigènes alimentaires, flore bactérienne) et des antigènes pathogènes (bactériens, viraux, parasitaires). La réponse immunitaire intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique.

∞ Premier niveau de défense : les barrières naturelles

La première ligne de défense est formée par les barrières naturelles que sont la peau et les muqueuses. Composées de cellules épithéliales très serrées, elles sont très imperméables. Ce bouclier est souvent renforcé par la présence de poils ou de cils et par nos sécrétions corporelles formant un film protecteur. Outre l'obstacle qu'elles représentent, plusieurs autres phénomènes physiques et chimiques concourent à éliminer les antigènes étrangers :

- Le mucus qui est séparé en 2 couches et recouvre la muqueuse digestive (rôle sécrétoire)
- Les cellules épithéliales intestinales forment une barrière physicochimique très efficace, facilement réparée en cas d'agression grâce à son renouvellement rapide à partir des cellules souches présentes au fond des cryptes en 2 à 5 jours, ⁽⁶⁴⁾
- Le pH acide,

- La formation de jonctions serrées intercellulaires, il s'agit de protéines transmembranaires qui permettent l'adhérence des cellules entre elles et empêchent le passage des micro-organismes,
- La formation de glycocalyx à partir de l'attachement de nombreuses mucines au niveau de la face apicale des cellules épithéliales, barrière semi-permanente diminuant l'accessibilité aux cellules épithéliales,
- La synthèse de peptides antimicrobiens comme les défensines qui ont la propriété de lyser les membranes bactériennes d'où un rôle dans la densité de la flore intestinale,
- Le péristaltisme qui diminue l'adhérence et évacue les pathogènes hors de l'intestin,
- Les cellules épithéliales avec l'expression de récepteurs de l'immunité innée : les PRR1 dont les TLR2 et les récepteurs NOD3 1 et NOD 2.

Dans la majorité des cas, ces barrières ainsi que la flore bactérienne saprophyte empêchent les agents pathogènes de pénétrer. Interviennent également à ce niveau les immunoglobulines A sécrétées.

☞ **Deuxième niveau de défense : la réponse adaptative intestinale**

On désigne sous le nom de GALT : c'est le système lymphoïde associé à l'intestin qui est composé :

- de lymphocytes diffus éparpillés à travers l'épithélium et la lamina propria
- de sites organisés tels que les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques drainants et les follicules lymphoïdes individuels.

Les plaques de Peyer sont constituées en surface de cellules épithéliales intestinales mais également de cellules M qui sont dépourvues de bordure en brosse et forment des replis cytoplasmiques où viennent se loger les lymphocytes T et B, les plasmocytes et les macrophages. Elles se comportent comme un filtre à antigène. Elles sont également composées d'un dôme sous épithélial riche en cellules dendritiques qui captent les antigènes et de follicules lymphoïdes qui sont le siège de la coopération entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T et B qui induisent et orientent la réponse immunitaire.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) sont des cellules du système immunitaire inné qui n'éliminent pas directement les agents infectieux. Les cellules tueuses naturelles éliminent les cellules dont la fonction est altérée, comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Par exemple, elles peuvent reconnaître les cellules n'exprimant plus le CMH de classe I. Cette situation est observée durant une infection virale, certains virus pouvant induire la diminution de l'expression du CMH de classe I pour éviter la reconnaissance par d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T CD8. Ce sont de grands lymphocytes qui possèdent des granules intra-cytoplasmiques et doués de propriétés cytotoxiques. ⁽⁶⁵⁾

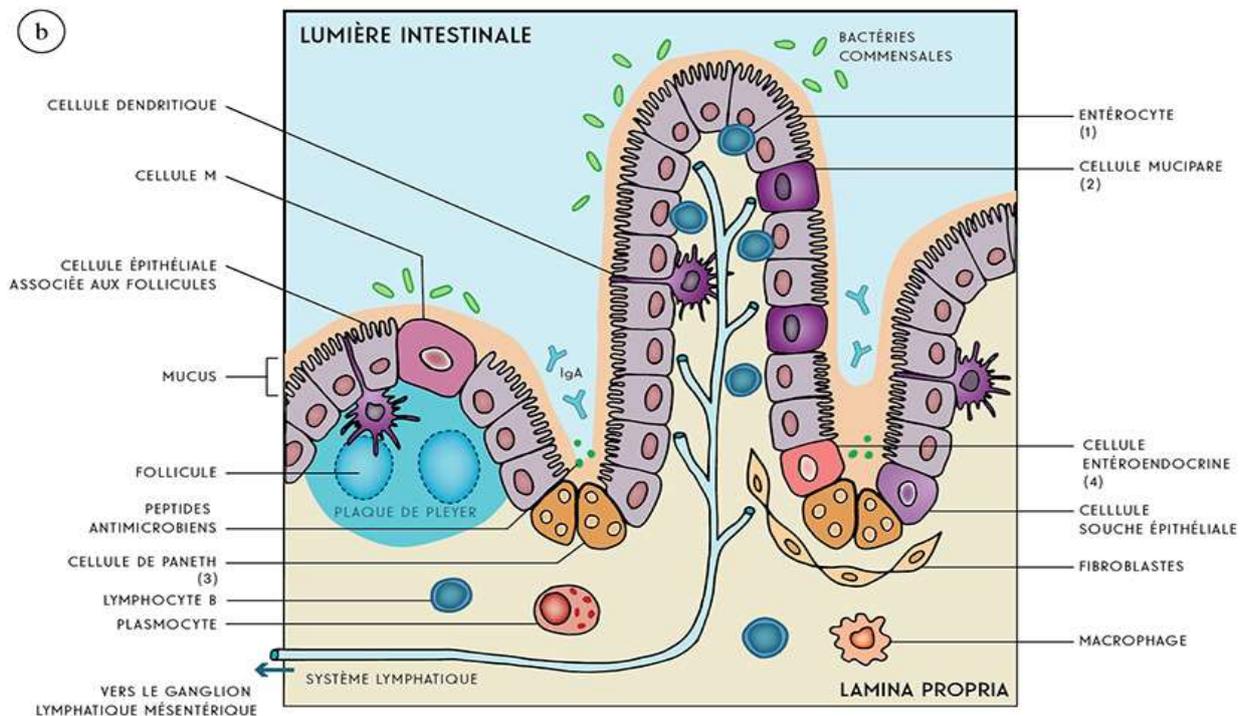


Figure 09: le système immunitaire intestinal ⁽⁶⁵⁾

B- Rappel sur la tolérance intestinale

La tolérance intestinale se définit comme le mécanisme physiologique de régulation de la réponse immunitaire conduisant à l'absence de réponse à un antigène. Il s'agit donc d'un état de non-réponse immunitaire, à la fois local et systémique, lors de l'ingestion d'antigènes alimentaires, en particulier protéiques. La muqueuse intestinale est exposée en permanence, et ce dès la période néonatale, à des quantités très importantes d'antigènes exogènes, d'origine microbienne ou alimentaire. Les principaux acteurs de la tolérance orale sont les lymphocytes T régulateurs qui sécrètent des cytokines immunosuppressives comme du TGF1 β et de l'IL-10. Les antigènes alimentaires et les bactéries commensales sont pris en charges par les cellules dendritiques de l'intestin où règne un environnement tolérogène. Elles présentent ensuite l'antigène aux lymphocytes T CD4+ naïfs présents dans la lamina

propria ou les plaques de Peyer. Cette présentation se faisant dans un environnement tolérogène les lymphocytes T CD4+ se différencient en lymphocytes T régulateurs naturels et T régulateurs inductibles qui, à leur tour, vont entretenir cet environnement immunosuppresseur en produisant du TGFβ, de l'IL-10 et de l'IL-35. Cette immunosuppression est spécifique de l'antigène reconnu par les LTreg. La recirculation des LTreg induits dans les ganglions mésentériques permet la diffusion systémique d'une tolérance acquise par voie digestive. ⁽⁶⁶⁾

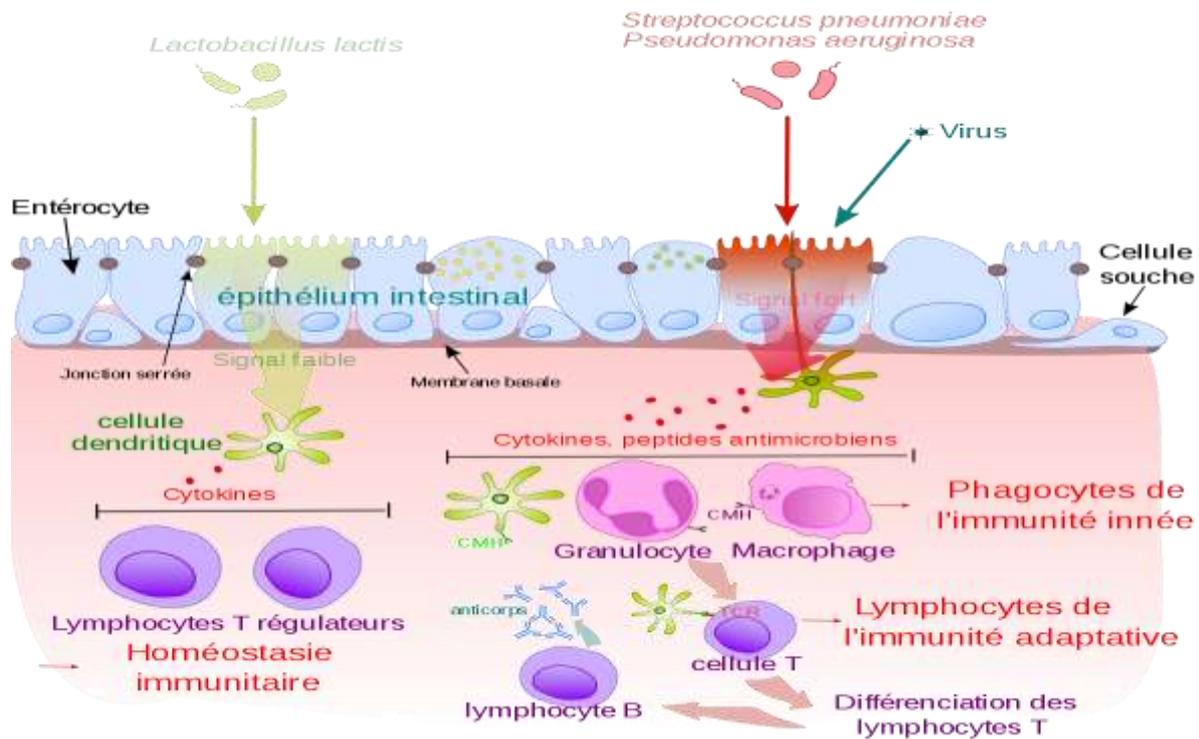


Figure 10 :le mécanisme de régulation de la réponse immunitaire intestinale ⁽⁶⁶⁾

C- facteurs déclenchant de la maladie cœliaque

✓ Génétiques

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Les études épidémiologique montrent que jusqu'à 20 % des parents du premier degré sont touchés par la maladie avec des taux de 75 à 80 % de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10 % pour les jumeaux dizygotes. ⁽⁶⁷⁾

Elle est en effet fortement associée avec les gènes situés sur le chromosome 6 en position 21.3 codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), HLADQ2 et HLA-DQ8. ⁽⁵⁹⁾

HLA-DQ est une molécule de classe II responsable de la présentation de peptides à partir de l'extérieur des cellules (par rapport aux molécules de la classe I qui présentent les peptides au niveau intracellulaire et les molécules de classe III qui codent pour des protéines du complément). HLA-DQ est composé d'un hétérodimère α/β codé par des gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétérodimère $\alpha\beta$ est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Plus de 95% des patients cœliaques partagent l'hétérodimère HLA DQ2, soit en configuration cis (codé par HLA-DR3-DQA1*0501DQB1*0201) , soit en configuration trans (codé par HLA-DR11-DQA1*0505 DQB1 0301/DR7DQA1*0201 DQB1 0202), et le reste des patients (5%) possède dans la majorité des cas un hétérodimère HLA DQ8 (codé par DQA1*0301-DQB1*0302) . ⁽⁶⁸⁾

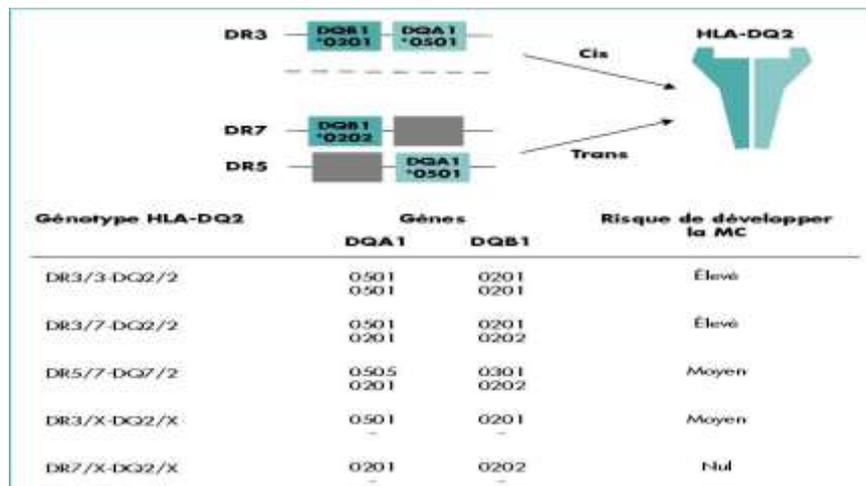


Figure 11 :les principaux gènes HLA et leur génotypes responsable de la maladie cœliaque ⁽⁶⁹⁾

L'effet du risque conféré par HLA DQ2 et HLA QD8 est estimé à 35% ⁽⁷⁰⁾ , et uniquement 4% des personnes porteuses développeront la maladie ⁽⁷¹⁾ ; Ce qui démontre que ces types de gènes HLA ne sont pas suffisants, même s'ils sont considérés comme nécessaires, pour induire le développement de la Maladie Coeliaque. D'autres gènes participent très probablement à cette susceptibilité génétique.

Des études d'identification des gènes candidats non HLA, lesquels ont été sélectionnés sur la base de la compréhension de l'immunopathologie de la Maladie Coeliaque, ont étudié parmi autres l'IFN- γ , FAS, TCR et TG2. Mais aucun lien n'a été identifié .Les variantes CD28-CTLA4-ICOS (2q33), codant pour la protéine 4 ont été les premiers gènes non-HLA

à avoir montré une association, par le biais d'études de lien génétique réalisées chez des familles à haut risque. Ces protéines jouent un rôle dans la régulation de la réponse des lymphocytes T. ⁽⁷²⁾

Des études génétiques de (GWAS : Genome-wide association study), ont confirmé le lien avec le loci 2q33, elles ont réussi aussi à identifier 13 nouvelles variantes avec un risque confirmé et 13 variantes potentielles. ⁽⁷³⁾

Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF- α et le TGF- β intervient aussi dans la maladie. Les interleukines IL-10, aux propriétés anti-inflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la maladie cœliaque que chez un individu sain. Ce facteur pourrait augmenter la gravité de la maladie.

Selon les mêmes auteurs, on arrive maintenant à expliquer 47% de l'héritabilité de la MC, mais avec une potentielle variabilité entre les populations en fonction de la prévalence ;40% reste toujours inexpliquée. ⁽⁷⁴⁾

Locus	Gène candidat	Fonction	Odds – ratio
3q25-3q26 IL12A	IL12A	Sous-unité d'IL12, régule la différenciation Th1	1,36(1,29_1,44)
3p21	CCR1, CCR2, CCR3 et CCR5	Recrutement des cellules immunitaires aux sites d'inflammation	1.30 (1.23 – 1.39)
12q24	SH2B3	Signalisation des lymphocytes T	1.23 (1.17-1.28)
2q33	CTLA4, CD28, ICOS	effet régulateur de la réponse des cellules T	1.14 (1.09-1.19)

Tableau 2: principaux gènes non-HLA associés au développement de la Maladie Cœliaque ⁽⁷⁴⁾

✓ **environnementaux**

Les facteurs environnementaux jouent clairement un rôle important dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. Des études ont proposé des facteurs de risque comme le mode d'alimentation des enfants, l'allaitement et l'exposition à certains virus (entérovirus et rotavirus pour le DT1 et la MC respectivement). ⁽⁷⁵⁾

Même si le mode d'allaitement et le moment d'introduction du gluten ont été prouvés sans effet préventif sur le développement de la Maladie Cœliaque ⁽⁷⁶⁾, le gluten est toujours considéré comme un facteur de risque potentiel (modification du microbiote intestinal, augmentation de la perméabilité intestinale). ⁽⁷⁷⁾

❖ fractions toxiques du gluten

Seules les gliadines sont susceptibles de déclencher la Maladie Cœliaque chez les sujets prédisposés. La gliadine est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous unités: alpha, bêta, gamma et oméga.

L'étude de la toxicité de ces 4 groupes in vitro et en culture organotypique, de celle de leurs fragments de plus petit poids moléculaire obtenus par digestion pepsique-trypsique a permis d'éclaircir les points suivants :⁽⁷⁸⁾

- les peptides toxiques ont un poids moléculaire d'au moins 5000 dalton
- ces peptides proviennent surtout des gliadines alpha et bêta ou seulement des gliadines alpha ; ceux des gliadines gamma et oméga étant plus faiblement ou très peu toxiques.

Les séquences toxiques des prolamines sont à la base des deux étapes majeurs dans la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque :⁽⁷⁹⁾

1) ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain n'a pas une prolyl-endopeptidase qui peut aisément couper les peptides du gluten riches en prolines.

2) les peptides du gluten riches en glutamine sont un substrat idéal pour la désamination par la transglutaminase tissulaire.

Sous l'effet toxique du gluten, les entérocytes de surface desquament dans la lumière intestinale. En compensation, la prolifération cellulaire augmente, les cryptes s'hypertrophient et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées.⁽⁸⁰⁾

❖ Modification de microbiote intestinal :

L'intestin humain recèle un grand nombre de micro-organismes commensaux qui sont complexes et dynamiques. Il y a des interactions importantes entre le microbiote intestinal, l'alimentation et le système immunitaire qui apparaissent contribuer à des phénotypes tels que l'obésité, maladie inflammatoire de l'intestin et la maladie cœliaque.⁽⁸¹⁾

Des études antérieures ont démontré que chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque, les bactéries qui peuplent l'intestin grêle varient constamment. Certaines bactéries intestinales sont capables de dégrader le gluten et pourraient donc protéger les personnes à risque de maladie cœliaque. Celles qui ne possèdent pas cette bactérie pourraient être plus susceptibles de développer les symptômes de la maladie.

Une publication d'une équipe espagnole qui ont évalué l'activité du microbiote via des analyses de selles chez des patients sains (16 avec un régime normal, 11 avec un régime sans gluten), des malades cœliaques (22 non-traités et 20 traités) et leurs parents au premier degré (71 avec un régime normal, 69 avec un régime sans gluten). Les résultats montrent une modification du métabolisme du gluten chez les patients souffrant de la maladie cœliaque,

suggérant une protéolyse supérieure du gluten liée à un fonctionnement anormal de la flore : augmentation des activités enzymatiques fécales gluténasique (protéolyse du gluten), tryptiques (protéolyse par la trypsine) et dirigées contre le peptide 33-mer (peptide immunogénique vis-à-vis duquel les malades cœliaques réagissent) ; accroissement des concentrations fécales en métabolites issus de la fermentation bactérienne dans le colon ; plus faibles concentrations en gluten dans les selles ; modification de groupes bactériens spécifiques du métabolisme du gluten (hausse des *Clostridium*, baisse des *Lactobacillus*).⁽⁸²⁾

Selon de nouvelles recherches de l'Université McMaster (Canada), les chercheurs ont identifié des espèces bactériennes capables de dégrader le gluten dans l'intestin grêle « d'individus cœliaques » ainsi que de personnes en bonne santé en isolant la bactérie pathogène *Pseudomonas aeruginosa* chez des « patients cœliaques » (uniquement trouvée dans leurs intestins), et des espèces du genre *Lactobacillus* chez les individus sains, et ils les ont transplanté dans l'intestin de souris ont été nourries avec un régime contenant du gluten .

En contact avec le gluten, les bactéries examinées produisaient des peptides.

Les chercheurs ont testé la réaction des peptides aux cellules immunitaires sanguines :

Ils ont observé que les peptides produits par *Pseudomonas aeruginosa* issus de patients ayant la maladie cœliaque étaient plus immunogènes (ils activaient des cellules immunitaires spécifiques du gluten) alors que Les *Lactobacillus* issus de personnes saines, sont capables de détruire ces peptides et diminuer ainsi la réaction immunitaire.⁽⁸²⁾

☛ **Le microbiote intestinal, désormais mis en cause dans la maladie cœliaque, serait responsable d'une protéolyse trop importante du gluten chez les patients souffrant de cette pathologie. Un déséquilibre entre les groupes bactériens.**⁽⁸³⁾

- **Autres :**

- L'allaitement maternel favorise la tolérance immunitaire par des facteurs immunomodulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle. Une épidémie de la 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, coïncidant avec la prolongation de l'allaitement maternel.⁽⁸⁴⁾

- Les infections intestinales sont, depuis longtemps, incriminées dans la survenue de la maladie cœliaque. Certains virus, notamment l'adénovirus et le rotavirus augmentent l'expression de l'HLA DQ et la concentration de la transglutaminase tissulaire d'une part, d'autre part, par l'altération de la barrière intestinale au cours des infections, favorisant le passage des protéines immunogènes.⁽⁸⁵⁾

- L'âge d'introduction du gluten, et la dose ingérée : une introduction avant l'âge de 3 mois et après l'âge de 6 mois en est un facteur favorisant.

✓ Immunologiques

La dérégulation immunitaire est une caractéristique de base de la pathogenèse de la maladie cœliaque,

↳ Anomalie de la perméabilité entérocytaire

Physiologiquement, l'épithélium intestinal constitue, grâce aux jonctions serrées inter-cellulaires, une barrière contre le passage de macro-molécules comme le gluten. Les antigènes protéiques sont absorbés par 2 voies. La majorité (jusqu'à 90 %) traverse l'épithélium par voie trans-cellulaire, et subit une dégradation lysosomiale intracellulaire permettant une conversion en fractions peptidiques non-immunogéniques. Les autres protéines sont transportées par voie paracellulaire, et induisent une réponse immunitaire antigène-spécifique aboutissant à un processus de tolérance immunitaire, probablement via une régulation modifiée des protéines des jonctions serrées inter-cellulaires. ⁽⁴⁷⁾

Lorsque survient un dysfonctionnement dans ce processus, comme dans la MC, les gliadines sont dégradées par les protéases intestinales en peptides immunogènes, dont le principal est le peptide 33-mer (il est formé de 33 acides aminés) issu des α -gliadines du blé. ⁽⁸²⁾ Ces peptides vont être absorbés par endocytose ou transport paracellulaire. Dès cet instant, leur reconnaissance par les cellules épithéliales de l'intestin entraîne la synthèse d'IL-15, augmentant la perméabilité intestinale. Cette production d'IL-15 est une réaction de l'immunité innée. D'autres facteurs comme les infections virales, peuvent augmenter la perméabilité intestinale. ⁽⁸⁶⁾

Récemment, il a été montré que la régulation anormale d'un peptide, la zonuline, impliqué dans la régulation des jonctions serrées, pourrait être en partie responsable de l'augmentation de la perméabilité intestinale observée lors des phases précoces de la MC et pourrait expliquer l'augmentation significative de l'incidence de certaines maladies auto-immunes associées à la MC non traitée. ⁽⁸⁷⁾

↳ Mécanisme d'action de la transglutaminase 2

Après avoir traversé les cellules épithéliales, les antigènes se retrouvent au niveau de la lamina propria, le chorion. Les peptides vont y être métabolisés par une enzyme, la transglutaminase tissulaire de type 2 (TGt2), qui désamide les acides aminés glutamine chargé positivement en acide glutamique chargé négativement, ce complexe généré possède une plus grande affinité avec les molécules HLA DQ2 ou DQ8 des cellules présentatrices d'antigène et stimule de façon répétitive les lymphocytes T CD4 du chorion. L'immunisation ainsi obtenue persiste toute la vie. ⁽⁸⁸⁾

↳ La fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA

Après action de la transglutaminase de type 2 le gluten déamidé présente de nouvelles charges négatives qui vont interagir préférentiellement au niveau de la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 qui renferme des acides aminés chargés positivement.

la molécule HLA DQ8 fixe un acide aminé proline dans sa poche P1 tandis que la poche P1 de la molécule HLA DQ2 accueille un acide aminé glutamine. Des différences sont également à noter au niveau des poches P4 et P9.

Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ayant une grande affinité pour fixer les acides aminés proline et glutamine constitue la raison pour laquelle les peptides du gluten s'y lient préférentiellement et explique la très forte relation génétique avec la maladie cœliaque. ⁽⁸⁹⁾

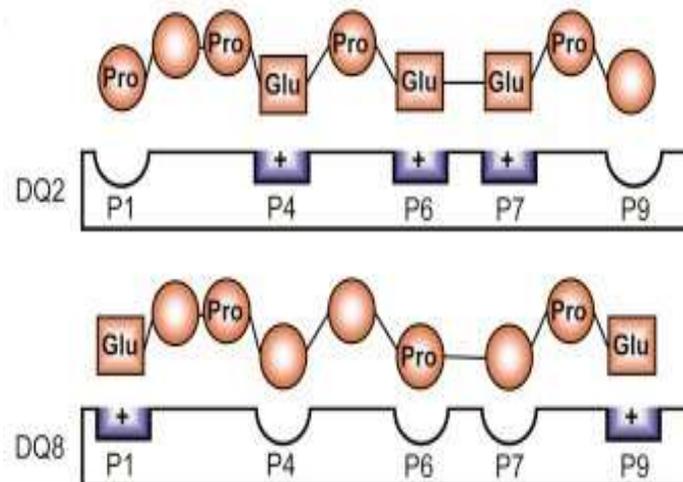


Figure 12 : fixation des peptides gluten sur la molécule HLA ⁽⁸⁹⁾

↳ La réponse immunitaire adaptative

Les cellules dendritiques migrent dans les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques pour présenter les peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T spécifiques du gluten, Les lymphocytes T spécifiques au gluten ainsi activés migrent dans la lamina propria et vont en réponse sécréter des médiateurs proinflammatoires : l'interféron γ (IFN γ), l'IL-21 et le TNF α .

Les IL-15 sont également produites par les macrophages de la lamina propria après qu'ils aient été stimulés par des cytokines comme l'IFN γ et l'IL-21. C'est un mécanisme de l'immunité adaptative. L'augmentation de la concentration en IL-15 active la multiplication des lymphocytes intra-épithéliaux, notamment les Natural Killer T (NKT) et leur activation. Ils vont alors reconnaître les entérocytes et les éliminer via des perforines, dont la sécrétion est stimulée par l'IL-15. Cette dernière exerce également un effet anti-apoptotique sur les NKT. ⁽⁹⁰⁾

Ainsi, on observe une augmentation de l'expression du HLA-E, ces molécules exprimées à la surface des entérocytes sont reconnues par les lymphocytes Natural Killer qui sont

responsable de la lyse cellulaire, ce qui conduit à la voie cytotoxique avec la sécrétion de cytokines proinflammatoires et à la lyse des cellules épithéliales intestinales.

Egalement les cytokines agissent sur les fibroblastes qui vont s'activer et sécréter des métallo protéinases qui vont déstructurer la matrice extracellulaire et provoquer l'hypertrophie des cryptes.

↳ **La réponse immunitaire humorale**

Parallèlement dans les organes lymphoïdes secondaires il y a une coopération lymphocytes T-lymphocytes B qui aboutit à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs

Il y a également activation des lymphocytes B, générant une réponse humorale suite à une coopération lymphocytes T-lymphocytes B qui aboutit à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps dirigés contre les gliadines, les transglutaminases et l'endomysium type : IgA et d'IgG anti-gliadine, anti-endomysium et antitransglutaminase de type 2. L'endomysium est un tissu conjonctif entourant le muscle lisse, les cibles des anticorps anti-endomysium sont en réalité les transglutaminase tissulaires de l'endomysium. ⁽⁹⁰⁾

Ces anticorps se lient à leurs récepteurs sur les cellules présentatrices d'antigènes ou restent libres dans la lumière intestinale ce qui contribue à l'inflammation et aux manifestations extra-intestinales par dépôts de complexes immuns dans les tissus.

Il a récemment été démontré que les patients ayant une maladie cœliaque sur-expriment le récepteur CD71 à la transferrine à la surface des entérocytes au pôle apical sous l'effet de l'IL-15, ce récepteur fixe les IgA anti-gliadine ce qui contribue à l'augmentation de la perméabilité intestinale au gluten. ⁽⁸⁸⁾

L'aboutissement de cette cascade impliquant réponses immunitaires innées et adaptatives est la destruction progressive des entérocytes et donc des villosités intestinales qui s'atrophient et la persistance d'un état inflammatoire de l'intestin grêle. De plus en plus de lymphocytes vont s'infiltrer dans l'épithélium et les cryptes, glandes exocrines sécrétant des enzymes vont s'hypertrophier. ⁽⁹⁰⁾

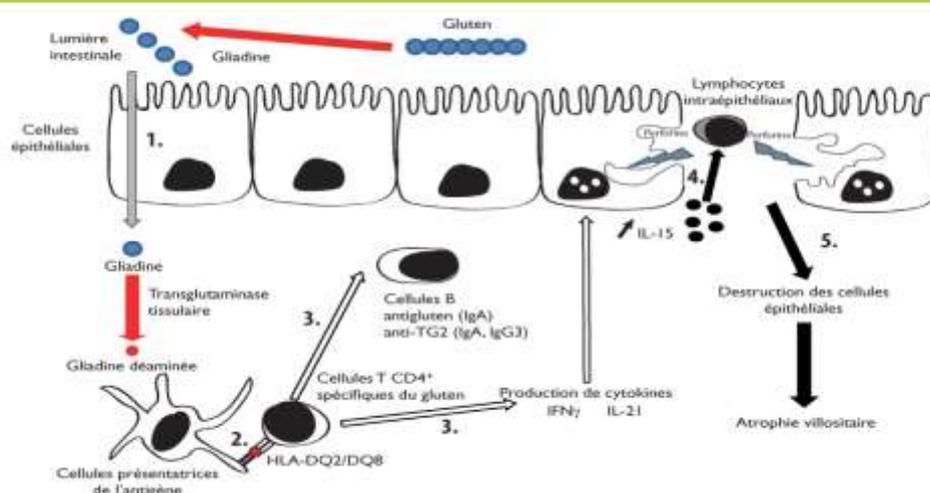


Figure 13 : Mécanismes immunologiques aboutissant à la destruction des villosités intestinales au cours de la Maladie Cœliaque.⁽⁷⁴⁾

IV. manifestation clinique

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge.⁽⁹¹⁾

L'intolérance au gluten est une maladie protéiforme dont les manifestations cliniques sont très variées. Quatre phénotypes de la maladie sont identifiés : la forme classique, forme latente, forme silencieuse, et porteur sain. (Figure 14)

- ***L'iceberg cœliaque***

La maladie cœliaque a un spectre de manifestations cliniques très large, depuis la forme asymptomatique jusqu'à la forme évoluée, menaçant le pronostic vital, avec diarrhée majeure, malnutrition protéinoénergétique sévère et complications carencielles multiples. Cette forme grave représente moins de 5 % des formes chez l'adulte. La présentation classique associée à des degrés divers de diarrhée chronique, amaigrissement, anémie et asthénie. Elle est devenue rare. Actuellement, les modes de présentation les plus fréquents sont extradiigestifs, avec des manifestations hématologiques, ostéoarticulaires ou neurologiques prédominantes. Enfin, la maladie cœliaque peut être dénuée de toute expression clinique, avec seulement des anomalies biologiques (hypoferritinémie ou macrocytose ou hypertransaminasémie) ou même totalement silencieuse, sans la moindre anomalie clinicobiologique. Cette forme de maladie cœliaque peut être découverte à l'occasion d'une biopsie duodénale systématique ou lors d'un dépistage sérologique dans un groupe à risque, par exemple les patients atteints de diabète de type 1.

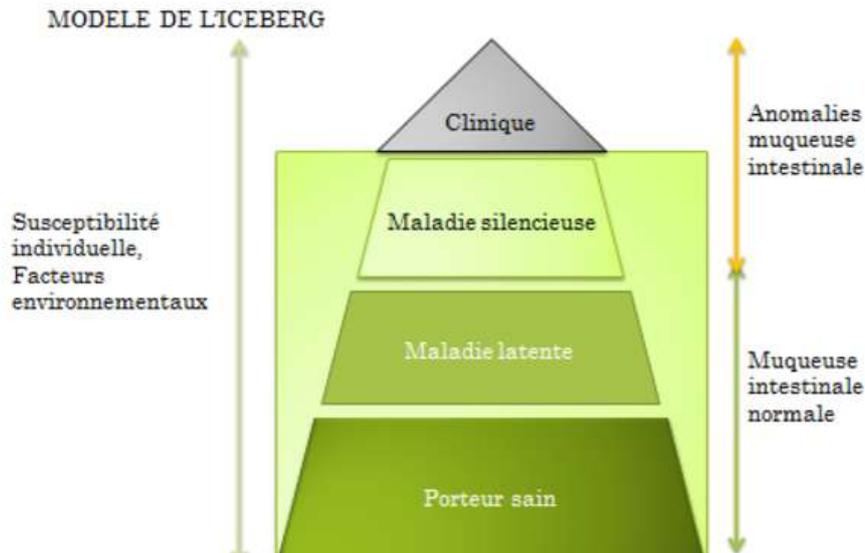


Figure 14 : les formes de la maladie cœliaque ⁽⁹²⁾

La **Figure 14** montre qu'il existe un continuum entre la forme symptomatique, correspondant histologiquement à une atrophie villositaire (stade Marsh 3), les formes silencieuses (la maladie existe sur les plans histologique et immunologique, mais son expression clinique est minimale ou absente) et les formes latentes (aucun signe, histologie normale ou simple hyperlymphocytose intraépithéliale). La proportion de formes diagnostiquées au stade paucisymptomatique dépend de la qualité de la prise en charge. Par exemple, une hypoferritinémie isolée, une hypertransaminasémie modérée inexpliquée, une stérilité prolongée devraient dans tous les cas faire débiter des explorations, au minimum sérologiques. ⁽⁹²⁾

- **Symptômes de la maladie cœliaque**

Les symptômes de cette maladie varient en fonction des individus touchés. Ils ne sont pas spécifiques de cette maladie, mais correspondent à une atteinte chronique de l'intestin grêle. Les symptômes les plus courants sont des symptômes digestifs avec diarrhée et perte de poids. En revanche, l'appétit est conservé, voire augmenté. Les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont plus rares.

On observe assez fréquemment un syndrome carenciel : l'anémie, présente dans 70 % des cas, est généralement due soit à une carence en fer, soit à une carence en folates simple, soit associée à une carence en vitamine B12. Les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent aussi être associés à cette maladie (hypocalcémie, ostéomalacie). Des carences en vitamine K sont également possibles, entraînant des troubles de la coagulation. Enfin, une hypoalbuminémie est possible et peut entraîner une entéropathie exsudative ainsi que des œdèmes des membres inférieurs. ⁽⁹³⁾

Le tableau 03 : résume les principales manifestations cliniques de la MC.

Symptômes typiques (fréquence en %)	Manifestations atypiques
Diarrhée chronique (53-80 %)	Secondaires à la malabsorption
Asthénie (61-79 %)	Petite taille
Amaigrissement (41-70 %)	Ostéopénie, douleurs osseuses
Distension abdominale (18-70 %)	Fausses-couches récurrentes
Douleurs abdominales (26-50 %)	Stéatose hépatique
Constipation (3-33 %)	Douleurs abdominales récurrentes
Nausées/vomissements (18-32 %)	Flatulence
Œdèmes (5-32 %)	Anémie ferriprive
Retard de croissance (6-19 %)	Crampes, tétanie
	Alopécie
	Indépendantes de la malabsorption
	Hypoplasie de l'émail dentaire
	Ataxie
	Hypertransaminasémie inexpliquée
	Aphose buccale récurrente
	Myasthénie
	Psoriasis
	Polyneuropathie

Tableau 03 : principales manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'adulte. ⁽⁹⁴⁾



Figure 15 : les signes typiques de la maladie cœliaque. ⁽⁹⁵⁾

V. Diagnostic

A. Diagnostic positif

Le diagnostic définitif de la maladie cœliaque repose sur la combinaison des données cliniques, biologiques, sérologiques et histologiques.

1. L'anamnèse :

Une anamnèse bien conduite s'intéresse aux éléments suivants :

- Les antécédents familiaux
- Les signes cliniques : cités précédemment
- Les habitudes alimentaires : étiquetage des aliments contenant du gluten.

2. Les éléments paracliniques :

Les éléments à rechercher et les examens à effectuer pour le diagnostic de la maladie cœliaque sont :

- les électrolytes;
- le calcium, le magnésium ;
- les albumines, les protéines;
- le cholestérol et le bêta-carotène;
- la formule sanguine complète;
- le dosage de la vitamine B12, l'acide folique;
- le bilan martial;
- le PTT, l'INR;
- l'examen des selles (graisseuses et malodorantes) pour la recherche de gras ou
- une collecte de 72 heures des selles pour le dosage quantitatif des gras fécaux;
- le test de tolérance au D-xylose peut révéler une malabsorption des hydrates de carbone;
- La pierre angulaire du diagnostic est l'endoscopie haute avec une biopsie du duodénum^[96].

3. La sérologie :

Grâce à la connaissance de mécanismes physiologiques de la maladie cœliaque, de nombreux marqueurs biologiques ont été découverts dans le but de dépister et diagnostiquer la MC, et suivre son évolution chez les patients sous RSG.

➤ Les principaux tests sérologiques

i. Les anticorps anti-réticulines

Les anticorps anti-réticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans la maladie cœliaque, au début des années 1970^[97]. Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre, puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60% seulement des cas de maladie cœliaque non traitée^[98].

Puisqu'il existe des tests plus sensibles, ce test ne doit pas être utilisé à des fins de dépistage [99].

ii. Les anticorps anti-gliadines

Ils ont été mis en évidence par Berger dès 1958 [100], et sont recherchés par différentes techniques. L'apparition de méthodes ELISA (Enzyme Linked immunoSorbent Assay) a permis de considérer la recherche de ces anticorps comme le test de première intention en cas de suspicion de maladie coeliaque, l'utilisation de gliadine purifiée permettant d'obtenir des résultats reproductibles. Ces dosages ont également permis d'ouvrir la voie au dépistage de la maladie dans les groupes à risque. Les résultats supérieurs à 10 unités arbitraires sont généralement considérés comme positifs [101].

Chez une vaste majorité de patients atteints d'intolérance au gluten, on trouve des taux élevés d'anticorps anti-gliadine dans les sécrétions intestinales, la salive et le sérum.

La recherche des IgG anti-gliadine est un test sensible mais peu spécifique ; des résultats faux-positifs ont été décrits dans de nombreuses pathologies, comme la mucoviscidose, les gastro-entérites infectieuses, l'intolérance aux protéines de lait de vache et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif [102], alors que la recherche des IgA est un test plus spécifique mais moins sensible [101]. Le dosage unique des anticorps de type IgA produit inévitablement des faux négatifs chez des individus présentant un déficit en IgA. Le dosage des IgG est donc justifié pour ne pas passer à côté de la maladie coeliaque chez des patients [103].

Les IgA anti-gliadine se normalisent rapidement, en 2 à 6 mois après mise sous régime sans gluten, les IgG quant à elles, peuvent rester positives pendant une année. Les IgA constituent donc un test de choix pour contrôler l'observance du régime [104].

En cas de suspicion de maladie coeliaque, la sensibilité du dépistage est de 60 à 90% avec une spécificité de l'ordre de 80 à 100% lorsque les IgA et IgG sont détectés en parallèle. Cependant, leurs performances peuvent varier d'un laboratoire à l'autre du fait des différences méthodologiques.

La valeur prédictive positive des anticorps anti-gliadine type IgA est de 28 à 100%

La valeur prédictive négative des anticorps anti-gliadine type IgA est de 65 à 100%.

La valeur prédictive positive des anticorps anti-gliadine type IgG est de 20 à 95%.

La valeur prédictive négative des anticorps anti-gliadine type IgG est de 41 à 88% [105].

Le recours aux anticorps anti-gliadine reste préconisé en cas de déficit en IgA (2 à 3% des cœliaques) et chez les patients de moins de 18 ans [106].

iii. Les anticorps anti-endomysium

Les anticorps anti-endomysium, décrits initialement par Chorzelski en 1983, avaient d'abord été associés à la dermatite herpétiforme [107], leur nom provenait de la partie conjonctivale des fibres musculaires lisses appelée endomysium. On les a ensuite retrouvés chez les patients atteints de maladie coeliaque, et l'auto-antigène contre lequel ils sont dirigés a récemment été mis en évidence, il s'agit de la transglutaminase tissulaire [108].

La plupart des études ont souligné l'extrême spécificité des anticorps antiendomysium tout en notant une sensibilité légèrement inférieure à celle des anticorps anti-gliadine, ce manque de sensibilité pouvant être lié au mode de détection par immunofluorescence indirecte sur coupe d'oesophage de singe. Les anticorps anti-endomysium détectés sur le cordon ombilical humain ont une sensibilité équivalente et une spécificité supérieure à celle des anticorps antiendomysium détectés sur oesophage de singe ^[109] et sont moins onéreux. Les sérums donnant lieu à une fluorescence à une dilution supérieure ou égale à 1/5 sont généralement considérés comme positifs.

L'examen exige un personnel qualifié et des coupes de bonne qualité, ce qui le rend couteux et peu utilisable en routine à des fins de dépistage systématique. En outre, la méthode d'immunofluorescence indirecte est en partie subjective et sa qualité peut fortement varier d'un laboratoire à l'autre ^[110].

Ils représentent cependant le marqueur le plus fiable pour la détection de la maladie coeliaque. En effet, la sensibilité de ce test est supérieure à 90% et sa spécificité est de 100% chez les adultes ^[101] malgré une remise en cause de la sensibilité en cas d'atrophie villositaire partielle, condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient ces anticorps à taux significatifs ^[111] et, d'autre part, dans les formes frustes ou asymptomatique de la maladie ^[112]. Leur négativité ne permet pas d'exclure un diagnostic d'intolérance au gluten si les autres tests sérologiques sont positifs ^[113].

En outre, les anticorps anti-endomysium d'isotype IgA disparaissent généralement 3 à 12 mois après l'instauration du régime strict sans gluten et sont un bon marqueur des écarts importants ou répétitifs au régime, mais un mauvais marqueur des écarts discrets et rares ^[114].

La valeur prédictive positive des anticorps anti-endomysium type IgA est de 98 à 100%. La valeur prédictive négative des anticorps anti-endomysium type IgA est de 80 à 95% ^[105].

iv. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaires

En 1997, Dieterich démontra que l'antigène endomysial était en fait la transglutaminase tissulaire ^[115], et présenta les premiers résultats obtenus avec un test sérologique par technique ELISA capable de mesurer des anticorps antitransglutaminase chez les patients atteints de maladie coeliaque. Dès 1999, la plupart des kits ELISA pour le dosage des anticorps anti-transglutaminase ont fourni de bonnes corrélations avec le dosage des anticorps anti-endomysium ^[108].

Toutefois, des discordances sporadiques entre anticorps antitransglutaminase et anticorps anti-endomysium ont été révélés régulièrement et ont amené à des recherches plus poussées sur la nature des anticorps antitransglutaminase.

Dans la maladie coeliaque on rencontre au moins deux types d'anticorps dirigés contre les domaines 1 et 4 de la transglutaminase tissulaire. Le choix de l'antigène utilisé pour la préparation des plaques ELISA est donc crucial. La transglutaminase tissulaire d'origine animale (cobaye) a quant à elle été remplacée par la transglutaminase humaine purifiée ou

recombinée, ce qui améliore la spécificité du test. Les titres supérieurs à 8 UI sont considérés comme positifs ^[116].

La technique ELISA présente l'avantage d'une réalisation facile à mettre en œuvre, permettant une automatisation des dosages, d'une quantification en unités arbitraires, et elle n'est pas sujette aux variations d'une lecture pouvant être subjective ^[117].

Les dosages des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgG a été décrit comme ayant une faible sensibilité (23%) ^[108] mais une bonne spécificité ^[118].

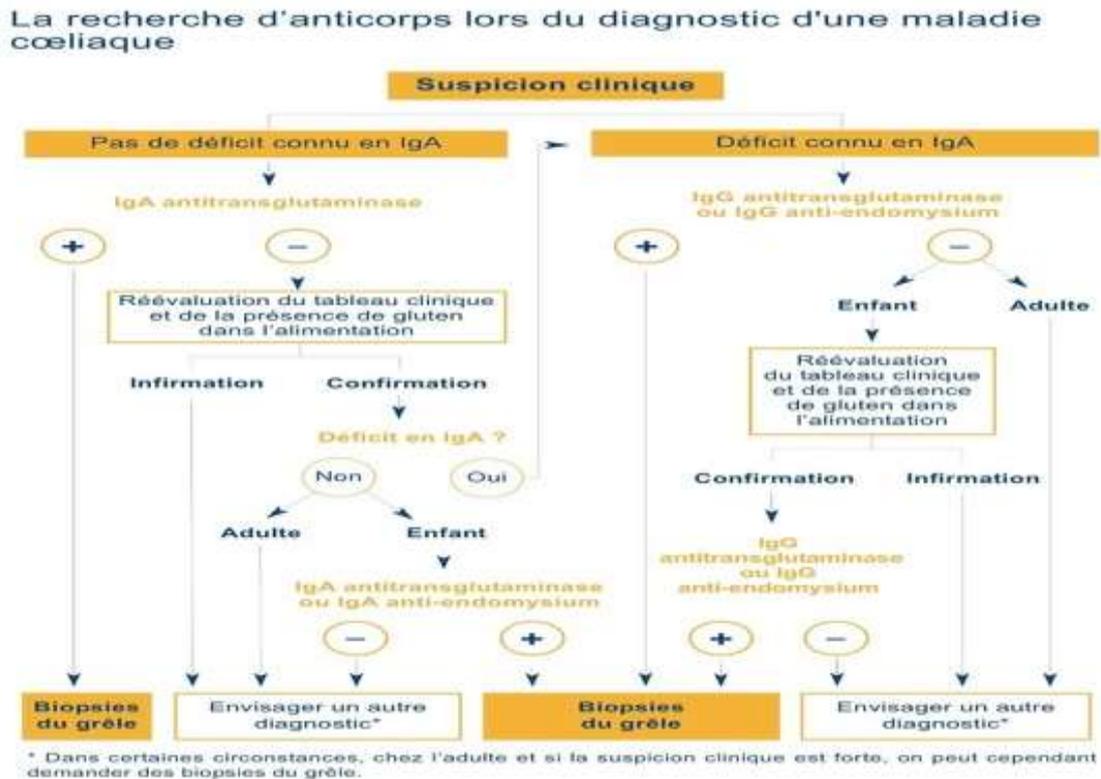
De nombreux essais réalisés ont souligné l'excellente sensibilité de ces tests, associés à une bonne corrélation avec la présence d'anticorps anti-endomysium. De ce fait, un certain nombre d'auteurs proposent, pour le dépistage de la maladie coeliaque, le dosage des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA utilisant de la transglutaminase humaine en première intention, avec pour les résultats positifs, une vérification par la recherche des anticorps anti-endomysium d'isotype IgA. Ce protocole permettrait de cibler au mieux les indications de biopsie duodénojunale, acte qui reste incontournable pour le diagnostic définitif, mais dont les indications doivent être sérieusement pesées.

Tableau 05 : Tests sérologiques de dépistage de la maladie coeliaque ^[119]

ANTIGÈNE	TYPE D'ANTICORPS	TEST	SENSIBILITÉ, % (INTERVALLE)	SPÉCIFICITÉ, % (INTERVALLE)
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	97 (95-100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
Peptide déamidé de la gliadine	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

ELISA– essai immunoenzymatique, IgA–immunoglobuline A, IgG–immunoglobuline G, IFA–épreuve d'immunofluorescence.

Figure 16 : Schéma récapitulatif de la recherche d'anticorps lors du diagnostic de la maladie coeliaque l'AFSSAPS. [120]



➤ **Test rapide : BIOCARD Celiac Test**

Biocard™ Celiac Test est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la maladie coeliaque à partir d'une goutte de sang .

Le test Biocard™ Celiac Test peut être utilisé comme une aide au diagnostic de la maladie coeliaque mais le diagnostic final doit être confirmé par un médecin. Pendant un régime alimentaire sans gluten, le niveau d'auto-anticorps de la maladie coeliaque va diminuer. La quantité d'anticorps de la maladie coeliaque deviendra indétectable au plus tard 6 mois après un changement de régime. Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un régime sans gluten. Ainsi le Biocard™ Celiac Test est un bon outil pour surveiller l'effet d'une alimentation sans gluten .

Le test nécessite seulement 1 goutte (10µl) de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt et il peut être effectué et évalué en environ 5 minutes. Le prélèvement est pratiquement indolore.

○ **Contenu**

- 01 pochette en aluminium contenant un boîtier test, une pipette et un sachet dessicant .
- 01 lancette stérile (CE 0344)
- 01 tube plastique contenant un petit tube capillaire en verre de 10 microlitres
- 01 lingette imbibée d'alcool
- 01 pansement

01 flacon clair contenant 0,5 ml de liquide de dilution pour 0l'échantillon
01 mode d'emploi.

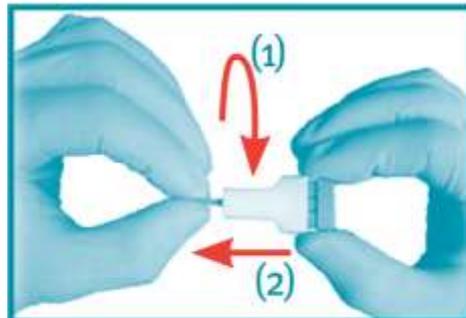


Figure 17: Biocard Celiac Test
[121]

Mode d'emploi :

Le matériel requis pour le test doit être stocké à température ambiante. Avant de prendre l'échantillon de sang, préparez tous les constituants du test comme la lancette, la lingette imbibée d'alcool, le pansement. Ouvrez le tube en plastique à fond conique et enlevez précautionneusement le petit tube capillaire en verre. Ouvrez le flacon contenant le liquide en dévissant le bouchon et le placer verticalement dans l'orifice situé à l'arrière de la boîte.

- ① Tourner le capuchon protecteur coloré de 2 tours complets.



- ② Tirer sur le capuchon coloré pour l'enlever.
- ③ Massez doucement le bout du doigt puis nettoyez-le avec une lingette alcoolisée. Patientez jusqu'à ce que le doigt soit sec.
- ④ Placer la lancette le long de l'ongle (à environ 2 mm), et appuyer sur le bouton poussoir coloré.



⑤ Pressez jusqu'à ce qu'une goutte de sang sorte du bout du doigt. Ouvrez le tube en plastique et enlevez précautionneusement le capillaire en verre. Tenez le capillaire horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

⑥ Placez le capillaire rempli dans le tube contenant le tampon et fermez le tube avec le capuchon. Agitez le tube plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du capillaire soit mélangé complètement avec le tampon.



⑦ Enlevez à nouveau le capuchon du tube et prélevez plusieurs gouttes de l'échantillon dilué à l'aide de la pipette. Placez la pipette à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (S) du boîtier test. Après avoir déposé les 3 gouttes, ne plus toucher ni déplacer le boîtier test pendant 2 minutes.



Notez qu'un résultat positif peut-être lu dès que les lignes du test et de contrôle sont clairement visibles, ce qui a lieu dans la majorité des cas en moins de 2 minutes. Si le

résultat du test est imprécis ou difficile à lire après 5 minutes, attendez encore 5 minutes et lisez à nouveau le résultat. Ne lisez pas le test après plus de 10 minutes.

○ **Interprétation du test :**

Le résultat est positif si deux lignes rouges claires ou foncées (une ligne-test et une ligne-contrôle) apparaissent dans la zone de lecture médiane.



Le résultat est négatif si une seule ligne rouge (ligne-contrôle) apparaît dans la zone de lecture médiane .



Si aucune ligne ne se forme, vous n'avez probablement pas suivi les instructions ou bien le test est défectueux. Répétez dans ce cas l'opération avec un nouveau test.

Positif: Le test indique qu'il y a des anticorps IgA antitransglutaminase dans le sang examiné. La détection de ces anticorps indique avec une probabilité très élevée la maladie coeliaque.

Négatif: Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La maladie coeliaque peut pratiquement être éliminée. Si les douleurs gastro intestinales persistent, une recherche médicale plus avancée est nécessaire. ^[122]

4. Histologie :

a) Intestin grêle du sujet normal

L'anatomie microscopique de l'intestin grêle normal est parfaitement adaptée à la fonction d'absorption des nutriments. Cette grande surface d'absorption est due à sa longueur et aux modifications structurales qui l'augmentent telles que les plis circulaires, les villosités intestinales et les microvillosités. Elle est alors évaluée à 200 m².

La paroi du duodénum est formée de dehors en dedans, de quatre tuniques : une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculuse et une séreuse. A faible grossissement, la séreuse n'est pas visible. La tunique séreuse est formée par le péritoine qui, entourant l'intestin, se continue avec les deux feuillets du mésentère. La tunique musculaire est formée d'une couche superficielle de fibres longitudinales et d'une couche profonde de fibres circulaires. La sous-muqueuse est formée par du tissu cellulaire lâche. La muqueuse présente des villosités intestinales et des plis circulaires. Ces plis sont développés au niveau du jéjunum, ils mesurent 1 cm de haut et forcent le chyme,

constitue d'aliments partiellement digères, a tourner sur lui-même dans la lumière. Grâce a cela, le mouvement du chyme est ralenti et l'absorption des nutriments est complète.^[123]

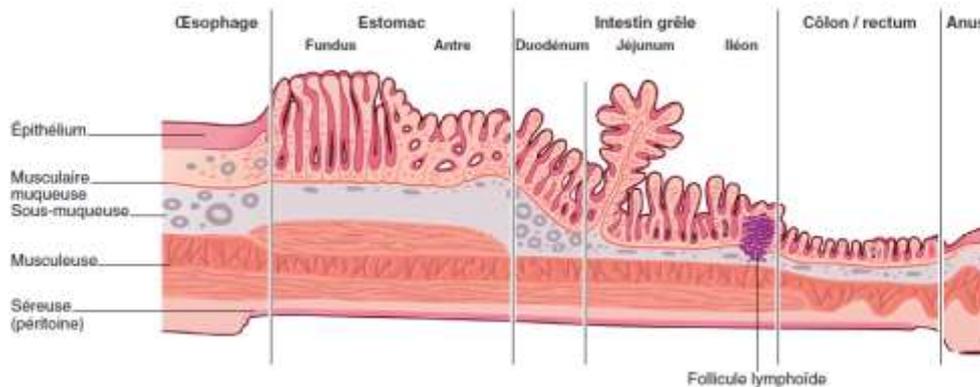


Figure 18 : Structure de la paroi digestive. ^[124]

b) L'aspect d'une muqueuse intestinale normale

Une muqueuse intestinale normale se caractérise par des villosités longues et des cryptes profondes. Les villosités mesurent 300 à 500 μ et occupent les $\frac{3}{4}$ de la hauteur totale de la muqueuse. Les glandes sont tubuleuses et la population lymphocytaire peu dense. Le nombre des lymphocytes intraépithéliaux est de 20 à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales. Ces lymphocytes intra-épithéliaux sont majoritairement CD8+. Ils expriment à leur surface plusieurs molécules dont CD3+, CD2+ ou le TCR $\alpha\beta$. A proximité d'un follicule lymphoïde, le relief villositaire est pauvre ou absent ^[125].

c) Diagnostic histologique de la maladie cœliaque

Les sujets qui ont une sérologie positive et les patients ayant une symptomatologie évocatrice de la maladie cœliaque nécessitent des biopsies de la partie proximale de l'intestin grêle .

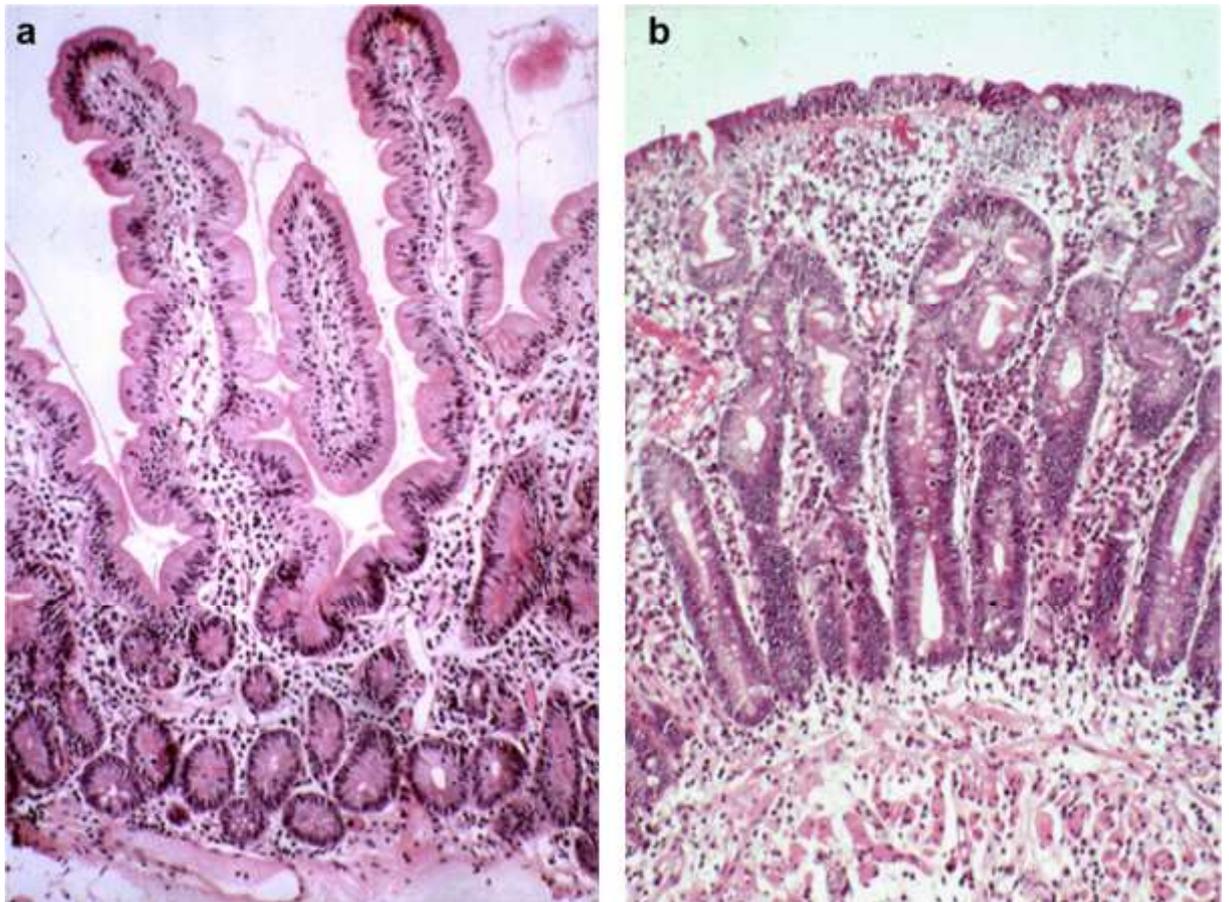
Les lésions histologiques caractéristiques d'une maladie cœliaque non traitée sont :

❖ L'atrophie villositaire totale ou subtotale avec des villosités rudimentaires ou absente

Elle représente le critère histologique majeur de la maladie coeliaque active. La quantification de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités et des cryptes. L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes-villosités. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois. Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. La classification de Marsh est la plus utilisée. Elle comporte cinq types. En pratique, dans la gradation des

AV au cours de la MC (lors du diagnostic ou dans le suivi), seuls les types II et III de Marsh sont couramment utilisés ^[126].

L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses. L'AV peut être plus ou moins étendu le long de l'intestin grêle et de degré variable au moment du diagnostic. L'AV semble toujours présent et plus marquée au niveau du duodénum qu'au niveau du jéjunum et est donc le plus souvent accessible à une endoscopie oeso-gastroduodénale classique. La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au degré d'atrophie. Bien que pathognomoniques, les lésions d'AV ne sont pas spécifiques de la MC ^[126].



**Figure 19 : a : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale ;
b : maladie coeliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes,
augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion**
^[126].

L'ancienne classification de MARSH :

- Stade 0 : pré-infiltratif : muqueuse normale.
- Stade 1 : infiltratif : hyper-lymphocytose intra épithéliale
- Stade 2 : infiltratif-hyperplasique : précèdent : l'hypertrophie cryptique, l'augmentation de l'activité mitotique et l'infiltration lymphoïde du chorion.
- Stade 3 : atrophique-hyperplasique : maladie cœliaque classique.
- Stade 4 : atrophie-hypoplasique : atrophie villositaire totale + hypoplasie cryptique : maladie cœliaque très évolutive réfractaire au RSG.

Tableau 6 :

Classification de Marsh modifiée des lésions de l'intestin grêle induites par le Gluten^[127,128]

Stade 0	Muqueuse pré-infiltrée; jusqu'à 30% des patients avec une dermatite herpétiforme (DH) ou avec une ataxie liée au gluten ont des biopsies de l'intestin grêle apparemment normales
Stade 1	Augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) à plus de 30 pour 100 entérocytes
Stade 2	Hyperplasie des cryptes. En plus de l'augmentation des LIE, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités. Ces modifications peuvent être induites par un challenge au gluten, mais peuvent également être présentes chez 20% des patients non traités avec une dermatite herpétiforme et une maladie coeliaque
Stade 3	Atrophie villositaire: A, partielle; B, subtotale; C, totale. Ce stade correspond à l'aspect dit classique de la maladie coeliaque et s'observe chez 40% des patients avec une DH. En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et donc classés comme cas subcliniques ou silencieux. Cette lésion, bien que caractéristique, ne suffit pas pour le diagnostic de la maladie coeliaque car elle se rencontre aussi dans le cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant, de réaction du greffon contre l'hôte, d'ischémie chronique de l'intestin grêle, de sprue tropicale, de déficits en immunoglobulines et autres maladies immunes et de rejet de greffons

❖ **L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intraépithéliaux :**

Le nombre normal de LIE est inférieur à 30 pour 100 cellules épithéliales (CE) (30 %) (40 % pour Ferguson et Murray; < 25 % pour Hayat et al.). A l'état normal, les LIE de l'intestin représentent une population hétérogène de lymphocytes T mémoires (90 % CD45RO+) dont 20 % contiennent des granules cytotoxiques (TiA1 et granzyme B) et 60 % expriment des marqueurs natural killer comme le CD94. Leur adhésion aux CE s'effectue grâce à l'expression pour 90 % d'entre eux, de l'intégrine α Eb7 ou CD103 (HML1), ligand de la ECadhérine impliquée dans la formation des jonctions serrées. Il existe trois populations distinctes de LIE. Les trois-quarts des LIE sont de phénotype CD3+ CD8+ et expriment le récepteur Tab (TCRab) ; moins de 15 % sont CD3+ CD4- CD8- et expriment le TCRgd ; et moins de 10 % sont CD7+ mais n'expriment ni le CD3 en surface (sCD3e-), ni les TCR. Enfin, contrairement aux lymphocytes T du chorion et aux lymphocytes T circulants périphériques, les LIE CD3+ CD4+ sont minoritaires.

Dans la MC, l'augmentation des LIE (40 à 150 pour 100 CE), est considérée comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic. Les LIE sont augmentées dès les premiers stades histologiques de la MC, avant l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh). Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations de LIE présentes à l'état normal avec une augmentation quasi spécifique de la population de LIE exprimant le récepteur T TCRgd (> à 20 pour 100 CE, N < 10). L'augmentation des LIE TCRgd est également observée dans la dermatite herpétiforme, les MC asymptomatiques (MC silencieuses), chez les patients atteints de MC devenus tolérants au gluten et chez les sujets sains apparentés partageant l'haplotype HLA-DQ2. Il peut être utile de réaliser une quantification du nombre de LIE exprimant le TCRd sur une biopsie pour appuyer le diagnostic de MC dans les cas difficiles sans AV mais cela nécessite d'avoir des biopsies congelées.

En pratique, l'étude phénotypique des LIE par un examen immunohistochimique avec les anticorps CD3 et CD8 est utile soit pour conforter le diagnostic notamment lorsqu'il y a une interprétation des lésions est difficile, par exemple du fait d'une mauvaise orientation et/ou de critères histologiques incomplets, soit au cours d'une aggravation de la maladie ^[126].

❖ **L'altération de l'épithélium de surface :**

En cas d'atrophie villositaire totale, les cellules de la surface épithéliale sont cuboïde, basophile avec un cytoplasme vacuolisé. Les entérocytes sont dédifférenciés, tassés les uns contre les autres. Les noyaux sont disposés irrégulièrement avec parfois une pseudo-stratification. On peut retrouver une diminution de la taille des entérocytes dans les stades avancés de la maladie cœliaque ^[129].

❖ **L'hyperplasie des cryptes de Lieberkühn :**

Il s'agit de la première modification architecturale, induite par les facteurs de croissance tels que l'hépatocyte growth factor et le keratinocyte growth factor qui sont libérés par les cellules mésenchymateuses et par la lymphocytose intraépithéliale.

Les cryptes sont allongées et tortueuses, comportant plusieurs mitoses. La densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes, des lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles ^[129].

❖ **L'épaississement de la membrane basale sous-épithéliale :**

Lorsqu'elle mesure plus de 10 µm, elle réalise un aspect de sprue collagène. Cette dernière a été mise en évidence dans 36% des cas d'une série de maladie coeliaque de l'adulte et sa fréquence serait associée à une longue durée d'évolution de la maladie ^[129]. Ces altérations sont plus sévères au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle car c'est une partie qui est probablement exposée à une concentration plus élevée au gluten.

En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et donc classés comme cas subcliniques ou silencieux. Ces lésions, bien que caractéristiques, ne suffisent pas pour le diagnostic de la maladie coeliaque car elles sont retrouvées aussi dans la lombliose sévère, l'ischémie chronique de l'intestin grêle, la sprue tropicale, les déficiences en immunoglobine et autres maladies auto-immunes et en cas rejet de greffons ^[130,131].

D'autres lésions ont été décrites en association avec l'atrophie villositaire comme la gastrite lymphocytaire retrouvée chez 39% des malades coeliaques non traités ^[132].

Ainsi, la biopsie intestinale représente un élément clé dans le diagnostic de la maladie coeliaque. En effet, tous les auteurs sont unanimes sur le critère histologique de diagnostic qui est l'atrophie villositaire totale ou partielle associée à une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30% ^[133].

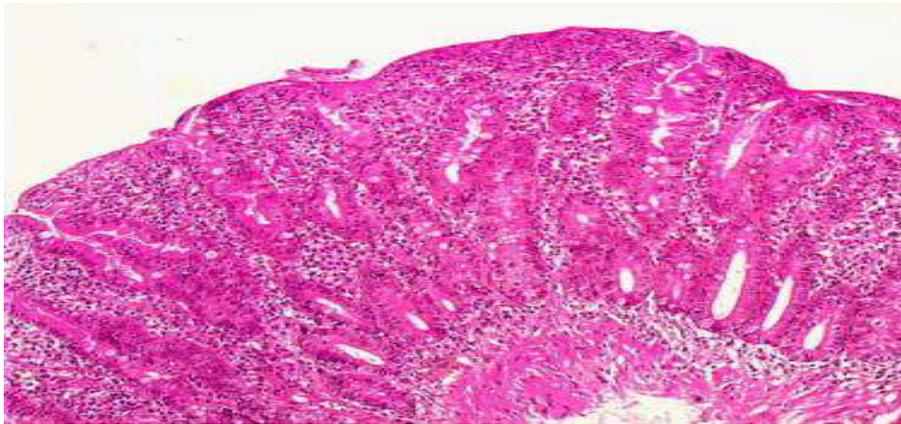


Figure 20 : Aspect histologique de la muqueuse intestinale dans la maladie coeliaque avérée, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c). ^[134]

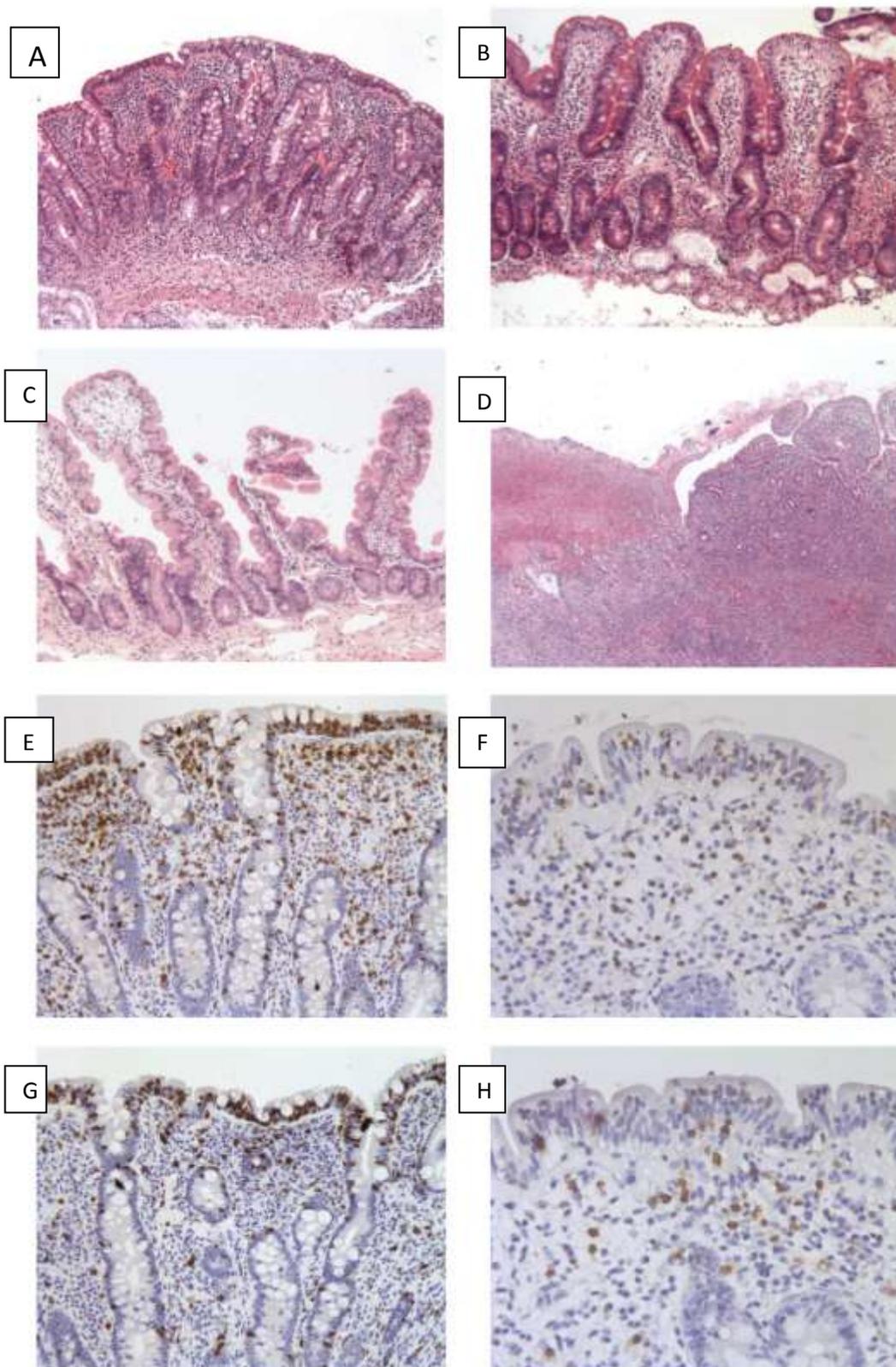


Figure 21 :

Aspect histologique de la maladie coeliaque et étude phénotypique des LIE. A. MC avec atrophie villositaire subtotale (HES, $\times 50$). B. MC avec atrophie villositaire partielle (HES, $\times 50$). C. MC traitée avec relief villositaire normalisé (HES, $\times 50$). D. SR II compliquée de jéjunite ulcéreuse (HES, $\times 25$). E-H. Étude immunohistochimique des LIE avec les anticorps anti-CD3 (E et F, $\times 100$) et les anticorps anti-CD8 (G et H, $\times 100$) d'une MC avec phénotype normal des LIE CD3+ et CD8+ (E et G) et d'une SR de type 2 avec perte du CD8 comparé au CD3 (F et H) ^[135].

B. Diagnostic différentiel

En faisant le diagnostic de la maladie cœliaque, de nombreuses maladies doivent être éliminées car elles présentent des modifications histologiques très proches de celles de la maladie cœliaque (tableau 3).

Tableau 7 : Maladies comportant des modifications de la muqueuse très semblables à celles rencontrées dans la maladie cœliaque ^[136] :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sprue tropicale<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Entéropathie liée au VIH<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Déficits immunitaires combinés<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lésions causées par les radiations<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Chimiothérapie récente<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Maladie du greffon contre l'hôte<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ischémie chronique<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lamblia<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Maladie de Crohn<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Gastroentérite éosinophile<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Syndrome de Zollinger–Ellison<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Entéropathie autoimmune<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Entéropathie liée à un lymphome à cellules T<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sprue réfractaire<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sprue collagène |
|--|

C. Les nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque (ESPGHAN 2012) ^[137]

1. Qui tester?

- Les enfants et les adolescents, dont les symptômes ne peuvent pas être expliqués autrement
- Douleurs abdominales chroniques, coliques abdominales, météorisme
- Diarrhées chroniques ou intermittentes
- Retard de croissance
- Anémie par carence martiale
- Nausées et vomissements
- Echec de traitement conventionnel d'une constipation chronique
- Perte pondérale
- Fatigue chronique
- Petite taille
- Retard pubertaire
- Aménorrhée
- Stomatite aphteuse récidivante
- Exanthème typique d'une dermatite herpétiforme
- Fractures répétitives/ostéopénie/ ostéoporose

- Tests hépatiques pathologiques
 - Les enfants et adolescents à risque élevé de cœliaque, sans symptômes
- Diabète de type I
- Syndrome de Down
- Thyroïdites autoimmunes
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Williams
- Déficience en IgA
- Hépatites auto-immunes
- Apparentés de 1er degré

2. L'importance des marqueurs sérologiques

- L'analyse d'anticorps spécifiques à la cœliaque constitue la première étape du diagnostic de la maladie cœliaque. Pour le premier dépistage, l'analyse des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG-IgA) ou des anticorps anti-endomysium (EMA-IgA) est recommandée.
- La quantification des IgA totales est recommandée, car en présence de la maladie cœliaque, la déficience totale en IgA est plus fréquente et peut provoquer des résultats faussement négatifs. Dans ce cas, il faut analyser des anticorps de type IgG, qui sont cependant moins spécifiques.
- Les anticorps anti-transglutaminase tissulaires et les anticorps anti-gliadine désaminée se déterminent par la technique ELISA, les anticorps anti-endomysium par immunofluorescence: ces derniers dépendent donc de l'expérience de l'examineur. Plus le laboratoire d'analyse a d'expérience, plus, pour les anticorps anti-endomysium, la sensibilité sera meilleure et par conséquent également la valeur prédictive positive.
- Les anticorps anti-gliadine désaminée peuvent, dans des situations équivoques, améliorer la spécificité des analyses sérologiques (surtout chez les enfants de moins de 2 ans).
- Anticorps anti-gliadine (IgG et IgA): en raison de leur modeste sensibilité et spécificité, l'analyse des anticorps antigliadine n'est plus recommandée.
- Les tests rapides actuellement disponibles dans le commerce se basent sur une détermination des anticorps antitransglutaminase tissulaires (idéalement, avec détermination concomitante des IgA), sans analyse quantitative. Un résultat pathologique du dépistage devrait être confirmé par une prise de sang veineuse avec analyse quantitative des tTG-IgA.
- L'interprétation de tests sérologiques pathologiques étant multifactorielle et potentiellement épineuse, l'évaluation par un gastroentérologue pédiatre est recommandée pour ces enfants, avant de retenir le diagnostic de maladie coeliaque.

3. L'importance des prédispositions génétiques: typage HLA-DQ2 et HLA-DQ8

- La grande majorité (> 95%) des malades coeliaques est porteuse de HLA-DQ2 et/ ou HLA-DQ8.
- L'absence de prédisposition génétique rend l'existence d'une maladie coeliaque improbable (valeur prédictive négative élevée).
- Dans les populations à incidence basse (par exemple dépistage de malades asymptomatiques), une maladie coeliaque sera être exclue avec une grande probabilité en l'absence de prédisposition génétique.
- Dans les populations à incidence élevée (par exemple malades à présentation clinique typique et avec anticorps massivement élevés), l'absence de prédisposition génétique soulèvera de sérieux doutes sur le diagnostic (et l'on devra songer à le vérifier, notamment par des biopsies et une charge au gluten).

4. L'importance des biopsies duodénales

Jusqu'à présent, les biopsies duodénales étaient considérées comme le gold standard du diagnostic de la coeliaque. Cette maxime est à reconsidérer suite à l'avènement des nouveaux outils de diagnostic en sérologie et par typage HLA, afin de diminuer le nombre d'investigations coûteuses et invasives.

Le groupe d'expert de l'ESPGHAN est cependant d'avis que sous certaines conditions, la probabilité d'un diagnostic correct est tellement élevée que la nécessité de biopsies

peut être discutée. Dans ces cas, les prémisses suivantes devraient être respectées:

- Anamnèse et présentation cliniques typiques («strong clinical suspicion»).
 - Anticorps anti-transglutaminase tissulaires (tTG-IgA) : élévation >10 x la norme (Cette valeur numérique dépend de la méthode d'analyse et de l'équipement utilisé: Le cut-off recommandé de > 10 fait actuellement l'objet d'une étude européenne multicentrique).
 - Anticorps anti-endomysium (EMA-IgA) pathologiques (déterminés dans un deuxième spécimen sanguin, afin d'éviter d'éventuelles confusions de tube).
 - Mise en évidence d'une prédisposition génétique (HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs).
- L'absence de prédisposition génétique soulèvera de sérieux doutes sur le diagnostic et rendra indispensables des biopsies.

Approche diagnostique de la maladie cœliaque

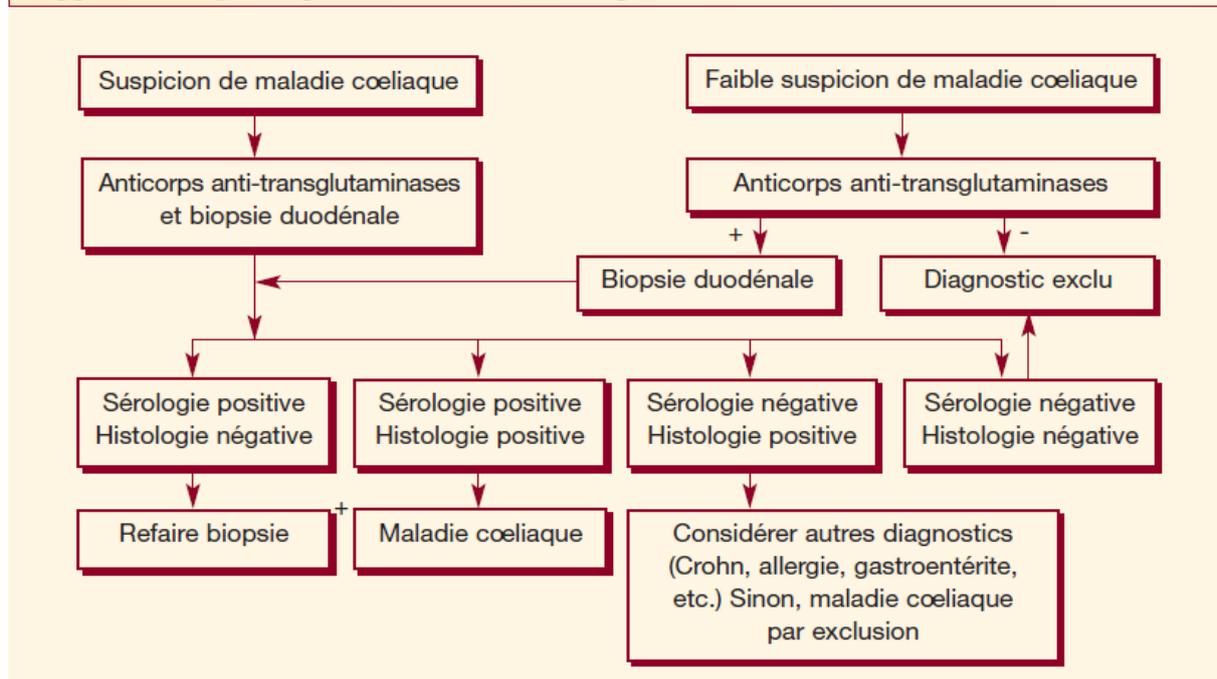


Figure 22 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque ^[138] .

VI. Formes cliniques

A. La maladie cœliaque typique

Les formes typiques apparaissent de manière précoce, en général à quelques mois du début du sevrage, avec les symptômes de malabsorption intestinale : diarrhée chronique, arrêt de la croissance, inappétence, vomissements et distension abdominale (ballonnements).

B. La maladie cœliaque atypique

Les formes atypiques se manifestent tardivement avec des symptômes principalement extraintestinaux comme l'anémie avec carence en fer, l'augmentation des transaminases hépatiques, les douleurs abdominales récurrentes, l'hypoplasie de l'émail dentaire, la dermatite herpétiforme ou une petite taille à l'âge scolaire due à un retard dans la croissance osseuse de l'enfant.

C. La maladie cœliaque silencieuse

Les formes silencieuses diagnostiquées sur des sujets apparemment sains, suite à un contrôle occasionnel. Plusieurs cas sont silencieux seulement en apparence, en réalité après le début du traitement, on enregistre une amélioration du bien-être psychique et physique.

D. La maladie cœliaque potentielle

On définit comme potentiels, les cas qui présentent des marqueurs sérologiques positifs et une biopsie intestinale normale. Les patients ayant une maladie cœliaque potentielle, s'ils sont soumis à un régime libre peuvent développer au fil du temps une lésion intestinale

évidente. Une grande fréquence de maladie coeliaque est relevée sur les sujets affectés de pathologies auto-immunitaires (surtout le diabète insulino-dépendant et la thyroïdite), syndromiques (syndrome de Down, syndrome de Turner et syndrome de Williams) ou avec une insuffisance d'IgA sériques. [139]

VII. Complications

Les complications de la maladie coeliaque sont nombreuses et diverses, nutritionnelles (retard de croissance chez l'enfant, dénutrition, carences vitaminiques), hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique), et hépatiques (cytolyse, cirrhose). La maladie coeliaque est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes (diabète type I, thyroïdites) et surtout de cancer (cancer des voies digestives supérieures, carcinome hépatocellulaire, lymphomes). 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 hyper lymphocytose intraépithéliale monoclonale (sprue réfractaire de type II), véritable lymphome cryptique dont le risque évolutif est le lymphome T invasif, qui complique une maladie coeliaque 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. [140]

A. Complications directes ou reliées

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. Elles sont en règle prévenues par le RSG et une fois constituées, très améliorées, voire guéries, par le régime (Tableau4).

Tableau 8 : les principales complications de la maladie coeliaque [140] :

Principales complications de la maladie coeliaque.

Complications nutritionnelles	Amaigrissement, dénutrition Retard de croissance (enfant), petite taille Carence en vitamine K Fractures, ostéoporose, ostéomalacie
Complications hématologiques	Anémie ferriprive, hypoferritinémie Anémie macrocytaire, macrocytose Hyposplénisme
Complications endocriniennes	Retard pubertaire, ménopause précoce,

	Aménorrhée, infertilité, fausses couches
Complications neurologiques	Neuropathie périphérique, ataxie, épilepsie Anxiété, dépression, troubles du comportement démence
Complications cardiovasculaires	Thromboses veineuses Coronaropathies
Complications digestives	Colite microscopique Sprue réfractaire Lymphomes EATL Lymphomes B Cancers digestifs, carcinomes hépato-cellulaires
Complications diverses et/ou maladies associées	Hépatopathies Maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite...etc.)

1. Complications nutritionnelles

a. La dénutrition

C'est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui, car apanage de formes évoluées, avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypoalbuminémie et complications carencielles multiples. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous RSG et de compléter en vitamines et minéraux.

b. Le retard de croissance et la petite taille

Le retard staturo-pondéral est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée, de la MC chez l'enfant. La croissance se normalise rapidement après l'instauration du RSG, et les coeliaques ayant suivi le RSG pendant l'enfance ont une taille adulte normale. L'absence de normalisation de la croissance par le RSG doit faire rechercher et traiter un déficit en hormone de croissance. Les coeliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée (près de 10 cm) par rapport à une population contrôle.

c. Carences vitaminiques

Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des coeliaques, et des observations d'accidents hémorragiques

majeurs ont été rapportées. Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B induit par la suppression des céréales alimentaires sous RSG.

2. Complications hématologiques

a. L'anémie et autres manifestations hématologiques

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des coeliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, puis si la carence n'est pas corrigée, anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques. Par ailleurs, la MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.

b. Hyposplénisme

L'hyposplénisme est observé chez 30 % des coeliaques. Il est reconnu sur l'hémogramme par la présence de corps de Howel Jolly et une hyperplaquettose. Il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque.

3. Complications osseuses

a. L'ostéoporose

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-coeliaques (3,4 % vs 0,2 %). Il existe également une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic. Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie. L'ostéoporose peut être observée chez un patient coeliaque asymptomatique. Ainsi, Matysiak- Budnik et al. ont mis en évidence dans leur série de 42 patients asymptomatiques la présence dans 57 % des cas d'anomalies de la densité minérale osseuse. Une fois dépistée, l'ostéoporose doit être traitée. En effet, chez l'adulte, le RSG permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas. La poursuite du RSG est importante pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, ce d'autant qu'un déficit acquis pendant cette période est irréversible.

b. Rachitisme et ostéomalacie

Il s'agit de complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui dans des contextes particuliers. La présentation sous forme d'une myopathie des racines, isolée, est particulièrement trompeuse.

B. Complications indirectes et maladies associées

Seront rapporté ici les pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi et l'effet bénéfique du RSG non démontré. Nous les avons signalées dans un chapitre précédent (Que génère la maladie coeliaque). Nous allons les reprendre dans un autre cadre avec plus de précision d'informations.

1. Les troubles de la fécondité

Les patientes coeliaque non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire. Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les coeliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15 % vs 6 %), de diminution de la fertilité (1,9 vs 2,5 naissances), de petit poids de naissance. La pathogénie de ces troubles est inconnue. Le RSG, chez la femme adulte, diminue le taux de fausses couches spontanées et la fréquence des naissances d'enfant de petit poids. Il n'existe pas d'étude comparative de la fécondité de femmes coeliaques diagnostiquées dans l'enfance ayant poursuivi ou non le RSG à l'âge adulte, mais les données observées chez la femme adulte suggèrent que celles ayant maintenu le RSG ont un risque moindre d'hypofécondité, même si elles ont des enfants plus tard, comparativement aux femmes récemment diagnostiquées.

2. Accidents cardiovasculaires

Les coeliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale. Cela est observé alors même que le pourcentage de fumeurs est inférieur à celui de la population générale. La cholestérolémie est souvent abaissée, mais surtout sur la fraction HDL. Une hyperhomocystéinémie est trouvée plus fréquemment (20 % vs 5 % dans la population générale) et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté. Le risque de thrombose veineuse est aussi augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée.

3. Les neuropathies

Six à 10 % des coeliaques développent des complications neurologiques. Ces complications doivent faire éliminer une étiologie carencielle, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie. Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leucoencéphalopathie multifocale. L'ataxie cérébelleuse, probablement d'origine auto-immune (présence d'anticorps antiganglioside), est habituellement d'évolutivité faible. La comitialité est la plus fréquente des complications neurologiques, souvent associée dans le cadre du syndrome de calcifications cérébrales, surtout dans les populations d'origine italienne. Inversement, il n'est pas exceptionnel de découvrir une MC en cas d'épilepsie réfractaire au traitement conventionnel et la MC est dix fois plus fréquente en cas de comitialité comparativement à la population générale. La neuropathie périphérique revêt une expression clinique variable et est peu ou pas améliorée objectivement par le RSG. Enfin, les troubles cognitifs et les manifestations psychiatriques peuvent avoir une évolution progressive éventuellement fatale. Au total, la diversité des complications neurologiques et leur mauvaise réponse au RSG font que la responsabilité de la MC dans leur déterminisme est discutée. Un danger

potentiel chez les malades neurologiques est de faire le diagnostic de MC par excès (par exemple sur la seule positivité des anticorps antigliadine) et de conseiller sans preuve un RSG inutile et contraignant.

4. Maladies auto-immunes

Quinze à 25 % des coeliaques, soit cinq à dix fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre maladie auto-immune : essentiellement diabète insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive etc. Inversement, la MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population de diabétiques insulino-dépendants ou de patients atteints de thyroïdite. La prévalence de la MC chez les patients diabétiques insulino-dépendants est de 3 à 8 %. L'exposition au gluten chez des coeliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité. Le RSG semble avoir un effet protecteur : le risque de développer une maladie auto-immune est multiplié par deux chez les patients qui ne suivent pas le RSG. En revanche, le RSG ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie auto-immune constituée.

5. Colite microscopique

La colite microscopique est définie par une diarrhée hydrique associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec hyperlymphocytose intra-épithéliale, avec (colite collagène) ou sans (colite lymphocytaire) épaississement de la membrane basale sous-épithéliale. Elle doit être distinguée de la présence en excès de lymphocytes parfois observée dans le côlon au cours d'une MC banale. Le diagnostic de colite microscopique est souvent fait chez un patient respectant le régime mais dont la diarrhée persiste, cette situation imposant la pratique d'une coloscopie avec biopsies multiples. Avoir une MC multiplie par huit le risque de développer une colite microscopique. Une fois constituée, la colite microscopique évolue pour son propre compte et n'est pas améliorée par le RSG. Elle est en revanche, sensible au budésonide, avec un risque élevé de corticodépendance.

6. Hépatopathies

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC. D'une part, l'hypertransaminémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune. L'élévation isolée, généralement modérée, des transaminases est l'atteinte hépatique la plus fréquente, retrouvée chez près de 50 % des MC non traitées. Inversement, 10 % des élévations chroniques inexplicables des transaminases seraient dues à une MC. L'élévation des transaminases est l'expression d'une dysfonction hépatique modérée avec à l'histologie une hépatite réactionnelle non spécifique ou « hépatite coeliaque », se normalisant après six à 12 mois de RSG. Le mécanisme physiopathologique est inconnu (rôle de la malabsorption et malnutrition chronique, pullulation microbienne intestinale, augmentation de la perméabilité intestinale, inflammation chronique intestinale). Dans de rares cas, il existe une hépatopathie plus sévère au diagnostic caractérisé par une hépatite chronique et parfois une cirrhose. De façon surprenante et parfois controversée, une amélioration de la fonction hépatique a également été décrite sous RSG dans ces formes sévères avec régression de l'ascite, de l'ictère ce qui a permis d'éviter une transplantation hépatique dans trois cas rapportés sur quatre avec régression de la fibrose à l'histologie. En cas de persistance des perturbations des tests hépatiques, malgré un RSG bien suivi, après avoir éliminé une mauvaise observance du régime, une ponction biopsie hépatique est à envisager afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Ainsi, la MC est retrouvée chez 3 à 7 % des patients ayant une cirrhose biliaire primitive (CBP), 3 à 6 % une

hépatite auto-immune et 2 à 3 % une cholangite sclérosante primitive (CSP). Lors de ces maladies, contrairement aux formes précédentes, il n'y a généralement pas d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG.

7. Affections diverses

La MC est également associée à d'autres affections rares qui ne peuvent être reconnues comme des complications, notamment l'hémorragie pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, la pancréatite aigüe, certaines formes de cardiomyopathie, l'hyperplasie nodulaire régénérative etc.

C. Cancers et lymphomes

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée. Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG. De même, les coeliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps. Enfin, chez l'adulte symptomatique, le RSG bien suivi et prolongé au moins cinq ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les lymphomes.

1. Cancers digestifs

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la MC sont les carcinomes de l'oesophage et de l'oropharynx (standardized incidence ratio [SIR] respectivement de 2,3 et 4,2), l'adénocarcinome du grêle, le cancer du côlon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas. En revanche, le risque de cancer du sein est diminué (SIR 0,3). L'augmentation très particulière de l'incidence des cancers des voies digestives supérieures a fait évoquer la responsabilité de la carence en vitamine A.

2. Lymphomes

Le risque relatif de lymphome dans la population coeliaque est augmenté de trois à 80 selon les études. Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal (enteropathy-associated T cell lymphoma [EATL]), qui est une complication très particulière. Le risque individuel d'EATL est de l'ordre d'un pour 1000, et l'incidence annuelle d'un cas pour 10 000. Nous avons regroupé dans ce paragraphe la sprue réfractaire car elle peut être l'expression initiale d'un lymphome cryptique.

a. Lymphomes B

La MC est associée à un sur-risque de lymphomes B non hodgkiniens, de localisation intestinale ou non. Le risque de maladie de Hodgkin est aussi augmenté, mais non celui de leucémie lymphoïde chronique. Le sur-risque de lymphome, globalement de l'ordre de cinq sur un, tend à diminuer depuis les années 1990. Ce sur-risque est partagé par les parents du premier degré non coeliaques, ce qui suggère une forte participation génétique .

b. Sprue réfractaire et lymphome cryptique

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime et serait observé dans 1 à 5 % des maladies cœliaques de l'adulte. Il impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T, bilan comprenant une endoscopie digestive haute avec biopsies, une coloscopie totale, une tomодensitométrie abdominale, un PET-Scan. L'entéroscopie poussée et la vidéocapsule peuvent compléter ces examens. Si cette recherche est négative, et, a fortiori, s'il existe une jéjuno-iléite ulcérée, il faut, pour classer la sprue réfractaire, analyser les lymphocytes intraépithéliaux par immuno-marquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du récepteur TCR. Dans la sprue réfractaire de type I, les lymphocytes intraépithéliaux sont normaux. Dans la sprue réfractaire de type II, ils sont anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome cryptique. Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif et la survie est de 44 % à cinq ans, alors que le pronostic de la sprue réfractaire de type I est bien meilleur, avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie de 93 % à cinq ans. Le mauvais pronostic de la sprue réfractaire de type II justifie le recours à des traitements agressifs, corticoïdes, thiopurines, ciclosporine, infliximab, cladribine, jusqu'à la greffe de moelle .

c. Le lymphome T intestinal (EATL)

Le lymphome T intestinal constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il est plus fréquent chez l'homme et autour de 60 ans. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Le diagnostic peut être difficile (cf supra), et parfois nécessiter une coelioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire de grêle. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 %.

D. Effet du régime sans gluten et mortalité

1. Preuves de l'effet du régime sans gluten

Les complications de la MC sont diversement prévenues et améliorées par le RSG. Comme indiqué plus haut, il existe un très large éventail dans l'efficacité du RSG depuis les troubles de la croissance staturale, que le RSG prévient et corrige, jusqu'à la sprue réfractaire de type II qui peut se développer et progresser vers le lymphome T malgré un régime parfaitement suivi. Les éléments de preuve en faveur de l'efficacité du RSG d'une complication à l'autre sont souvent modestes, car portant sur la comparaison d'observations faites chez des coeliaques suivant le RSG versus des coeliaques ne suivant pas le régime. Or il s'agit de populations différentes, par exemple concernant le pourcentage de fumeurs, la qualité du suivi médical, le respect des prescriptions non diététiques.

2. Mortalité

Une grande étude de cohorte italienne ayant inclus plus d'un millier de patients a montré que la surmortalité observée dans la MC prédominait au cours des trois premières années suivant

le diagnostic et était l'apanage des patients ne suivant pas, ou suspects de ne pas suivre le RSG. Cette donnée constitue le meilleur argument en faveur du bénéfice du RSG à long terme, lorsqu'on vient d'établir le diagnostic de MC chez un patient donné. Un problème encore non résolu, car les données sont contradictoires, est celui de l'intérêt du RSG chez les sujets asymptomatiques.

↳ Conclusion

Les complications de la MC font toute sa gravité. Le RSG permet de prévenir la majorité de ces complications, et un patient suivant rigoureusement et définitivement le régime doit être considéré comme ayant une espérance de vie normale. Il ne faut toutefois pas méconnaître qu'un tel patient justifie une surveillance médicale prolongée pour vérifier le suivi du RSG (enquête alimentaire, anticorps), l'évolution lésionnelle (ferritinémie, biopsie) et l'ostéodensitométrie, et reste exposé au développement de maladies associées, telles que certaines maladies auto-immunes [140].

VIII. Pathologies associées

Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients coeliaques. On estime que 15 à 25% des malades coeliaques développeront une autre maladie auto-immune [141].

Les affections les plus souvent associées à la maladie coeliaque sont représentées dans le tableau suivant (tableau 9) :

Tableau 9 : Principales affections associées à la maladie coeliaque [142]
Maladies auto-immunes et dysimmunitaires Dermate herpétiforme Diabète de type 1, thyroïdite auto immune, maladie d'Addison Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique Déficit en IgA Néphropathie à IgA
Maladies immuno-allergiques Atopie et asthme ; maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux
Syndromes malformatifs Trisomie 21 Syndrome de Turner Cardiopathie congénitale

A. Dermate herpétiforme

La dermatite herpétiforme a longtemps été considérée comme une dermatose associée à la maladie coeliaque, mais elle correspond en fait à une des traductions cliniques de

l'entéropathie au gluten. En effet, les deux maladies surviennent sur le même terrain génétique, les lésions cutanées répondent au régime sans gluten et les souris NOD HLA DQ8 transgéniques, modèles d'entéropathie au gluten développent une dermatite herpétiforme. Il existe cependant des dermatites herpétiformes avec histologie duodénale normale, mais dans ces cas une lymphocytose intra-épithéliale peut être induite par une exposition au gluten et l'atrophie villositaire peut apparaître secondairement [143].

Elle est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses qui sont localisées au niveau des bras, des jambes, du tronc, du cou et du cuir chevelu. Ces lésions cutanées répondent au régime sans gluten ou au traitement par dapsoné. Environ 2% des maladies coeliaques sont associées à des lésions cutanées de dermatite herpétiforme [141].



Figure 23 : Dermatite herpétiforme [144].

B. Diabète type I

L'association du DT1 avec une MC complique le suivi du régime et la surveillance de la glycémie, car il y a alors deux contraintes diététiques et le RSG peut induire des hypoglycémies (un diabète instable et parfois le signe d'une MC méconnue).

Une piste de recherche pour le traitement du DT1 est une greffe de cellules sécrétant l'insuline dans le foie, mais nous explorons d'autres sites d'implantation tels que la voie intramusculaire. C'est actuellement l'objet d'un protocole, en recherche clinique [145].

C. Thyroïdites auto-immunes

La maladie coeliaque de l'adulte est parfois associée à une dysthyroïdie. Ces maladies sont fréquemment associées aux antigènes HLA B8 et HLA DQ3 en comparaison avec la population générale, ce qui implique que cette association serait probablement d'origine auto-immune. Le régime sans gluten est parfois suffisant pour entraîner la guérison du trouble thyroïdien [146].

D. L'insuffisance surrénale ou maladie d'Addison

Cette maladie est due à la lente et progressive destruction des deux glandes surrénales, situées au-dessus des reins, ce qui provoque la disparition du cortisol, l'hormone du stress, indispensable à la vie. Cette destruction auto-immune est appelée 'rétraction' car les glandes s'atrophient.

Les patients sont bronzés tout au long de l'année (mélanodermie), ils sont fatigués, ils peuvent présenter des troubles digestifs, des nausées, ils maigrissent, ont une tendance à l'hypotension et une appétence particulière pour le sel.

Le diagnostic repose sur la biologie : glycémie basse, anomalies de la numération/ formule sanguine, tendance à l'hyponatremie (baisse du sodium) et l'hyperkaliémie (hausse du potassium).

Le dosage des hormones surrénaliennes dans le sang montre une cortisolémie effondrée et la diminution de l'aldostérone.

Cette insuffisance surrénale peut être d'origine tuberculeuse, mais en cas de maladies auto-immunes dans la famille, notamment une MC ou une hypothyroïdie, on s'orientera vers une cause auto-immune, surtout si la personne est jeune et de sexe féminin. On cherchera la présence d'Ac anti-surrénaux, et les groupes tissulaires HLA-B8 et -DR3 qui sont des facteurs de susceptibilité.

Une insuffisance surrénale aiguë peut entraîner la mort. C'est un diagnostic d'urgence qui doit être présent à l'esprit des médecins. Nous recommandons aux patients suivis pour une insuffisance surrénale de détenir une carte d'Addisonien, précisant leur traitement, leur permettant, en cas de problème, d'être placé sous cortisol (hydro-cortisone).

Ces insuffisances surrénales sont trompeuses car elles se traduisent souvent par des signes de gastro-entérite. Les patients doivent prendre à vie deux hormones, l'hydrocortisone et la fludrocortisone, ne jamais arrêter leur traitement, doubler la dose en cas de stress et éviter les diurétiques ainsi que les laxatifs ^[145].

E. Déficit en IgA

L'IgA joue un rôle clé dans l'immunité muqueuse et la présence d'un déficit en IgA sérique (<1,8mg/l) prédispose à la survenue de manifestations auto-immunes ^[147].

La prévalence de la maladie coeliaque parmi les patients ayant un déficit en IgA est de 15%. Chez ces patients, le dépistage de la maladie coeliaque par les IgA antiendomysium ou les IgA anti-transglutaminase n'est pas possible en raison du faible taux circulant d'IgA. On recommande donc de doser les IgA chez tout patient suspect de maladie coeliaque à la recherche d'un déficit en IgA prédisposant à cette pathologie. S'il existe un déficit en IgA, il faut doser les IgG anti-endomysium et les IgG anti-transglutaminases ^[148].

F. Syndrome de Gougerot- Sjögren

Ces deux maladies sont associées avec la présence du génotype HLA DQ2, c'est la raison pour laquelle elles peuvent survenir toutes les deux chez le même individu. Parmi les patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren, un certain nombre présente des signes digestifs (nausées, vomissement, ballonnements) qui étaient attribués au syndrome de Gougerot-Sjögren, cependant, il a été mis en évidence l'existence de maladie coeliaque pauci-symptomatique chez ces patients pouvant rendre compte de ces symptômes ^[146].

G. Hépatite auto-immune

L'atteinte hépatique est fréquente au cours de la maladie cœliaque. Dès lors, une maladie cœliaque doit être systématiquement recherchée, par un dosage des anticorps anti-endomysium, chez tout patient ayant une cytolysé chronique d'origine inexpliquée, même en l'absence de tout symptôme et doit faire partie du bilan étiologique de la cirrhose surtout en cas d'enquête négative ^[149].

H. Maladie de crohn

La maladie coeliaque et la maladie de Crohn sont deux maladies digestives chroniques d'étiopathogénie complexe, leur association chez un même malade est rare, posant un problème diagnostique et étiopathogénique ^[150].

IX. La prise en charge

A. Etapes

Pour prendre en charge un malade cœliaque il faut :

- Réaliser un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, pour rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto-immunes associées et de complications.
- Instaurer un régime sans gluten.
- Prendre en charge les complications.
- Mettre le patient en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et le motiver à s'intégrer dans des associations locales de soutien.
- Instaurer un suivi médical régulier à court puis à long terme en proposant une nouvelle visite avec le patient après les 2 à 3 mois qui suivent l'instauration d'un régime sans gluten par un gastro-entérologue; et après un an le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sera réalisé et puis la durée des contrôles sera en fonction de la clinique et des résultats des bilans de retentissement.
- Organiser un dépistage sérologique chez les apparentés.

B. Soutien psychologique

Le diagnostique de la MC et l'imposition d'un RSG à vie peuvent entrainer un traumatisme psychique chez les patients soit à jeune âge soit à un âge adulte. Cette restriction alimentaire provoque beaucoup de problèmes aux patients surtout dans les sociétés non cultivées.

Bien que les plus jeunes ne ressentent pas vraiment de différence, du moins dans les premières années de leur vie, les enfants plus grands et les adolescents ont souvent un sentiment d'exclusion. La restriction alimentaire empêche le patient de s'intégrer normalement dans la société notamment en lui privant le droit de partager les mêmes repas aux autres et de lui obliger de penser souvent à sa nourriture avant les sorties organisées ou les camping quel que soit son âge. L'information et l'éducation des malades et de leur famille sont indispensables. Il est crucial d'expliquer au patient l'importance du suivi strict du régime sans gluten, même en l'absence de symptômes, et les risques encourus en cas de mauvaise observance du régime.

L'adhésion des malades aux associations est encouragée. En France, il s'agit de l'Association Française Des Intolérants au Gluten (AFDIAG) dont la vocation est de soutenir, informer et défendre les malades cœliaques et les personnes atteintes d'une dermatite herpétiforme. Elle offre aux patients un soutien psychologique, indispensable en particulier dans la phase initiale de la maladie lors de la mise en place du régime sans gluten.

Au niveau mondial, nous pouvons retrouver la *Canadienne Cœliaque Association*, et *Coeliac UK* qui proposent les mêmes services que l'AFDIAG. Ainsi, parallèlement aux médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé, ces associations ont un rôle de soutien, d'écoute et de conseil très important des patients. Nous notons, de plus, une meilleure observance du régime chez les familles membres d'associations ainsi qu'une plus grande implication dans le combat vis-à-vis de cette maladie car elles y sont plus formées. Il est donc très important en cas de maladie cœliaque de se rapprocher de ces associations.

C. Instauration du traitement

1. But

Il n'existe pas de traitement définitif contre la maladie cœliaque. Le seul traitement possible est la diète sans gluten à vie. L'adoption à vie d'un RSG permet le plus souvent de faire disparaître complètement les symptômes, de traiter les carences et de prévenir d'éventuelles complications⁽¹⁵⁵⁾.

Dans la grande majorité des cas, les tissus de la paroi intestinale reviennent à la normale sous un régime strict sans gluten. Les symptômes cutanés (dermatite herpétiforme) disparaissent également lorsque la diète est entreprise. Cette guérison s'opère généralement en quelques semaines, mais peut prendre de 2 à 3 ans. Il est exceptionnel que les symptômes persistent malgré plusieurs mois de diète sans gluten

2. Qu'est ce que le gluten ?

Le gluten (du latin glu - colle), est un mélange de protéines élastique et visqueux qui se trouve dans plusieurs céréales, dont le blé, l'orge, le kamut, l'avoine, l'épeautre l'avoine et le seigle. ⁽¹⁵²⁾

3. Règlementations

Le règlement européen 41/2009 (JOUE 21/01/09) précise les nouvelles règles de composition et d'étiquetage des produits alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten (maladie cœliaque). En prenant en compte les deux seuils de 20 mg/kg et 100 mg/kg de produits finis, cette nouvelle législation est conforme aux normes adoptées en juillet 2008 par la Commission du Codex alimentarius après plusieurs années de discussion et le développement d'une méthode de mesure fiable (Elisa R5 Mendez). Pour la première fois, elle concernera les produits diététiques comme les produits de consommation courante. ⁽¹⁵³⁾

«Teneur du gluten » au-dessous de 20 mg/kg

Comme le souhaitent les associations d'intolérants au gluten européennes, la limite de 20 mg/kg de produit fini a donc été choisie par le législateur pour tous les produits désormais étiquetés « sans gluten ». « C'est la limite de contamination que nous demandons déjà aux entreprises qui apposent notre logo de l'épi barré, sous certaines conditions », précise Catherine Remillieux-Rast, vice-présidente de l'**Association Française Des Intolérants Au Gluten (AFDIAG)**. Dans la nouvelle législation, il s'agit à la fois des produits dont les ingrédients sont fabriqués à partir de blé, seigle, orge, avoine et l'ensemble des espèces de Triticum susceptibles de contenir du gluten mais aussi des autres denrées alimentaires dans lesquelles ont été substitués ces ingrédients. « Elle concerne à la fois les produits d'alimentation courante comme les produits diététiques et permettra d'harmoniser l'ensemble des réglementations européennes, ce qui n'est pas le cas pour le moment », indique Catherine Remillieux-Rast. ⁽¹⁵³⁾

Le gluten faisait déjà partie de la liste des allergènes définie dans la nouvelle **réglementation européenne sur l'étiquetage des denrées alimentaires préemballées**. « Mais jusqu'à maintenant, on a vu fleurir sur les emballages alimentaires des inscriptions du type « traces de » ou « peut contenir », ce qui n'était pas satisfaisant pour les cœliaques qui ont besoin d'avoir une information fiable », souligne Catherine Remillieux-Rast. Sur un plan réglementaire, ce type d'allégation pouvait aussi s'avérer problématique : si le produit contient systématiquement des traces de gluten, celles-ci deviennent par voie de conséquence un ingrédient à part entière de la recette. ⁽¹⁵³⁾

« Très faible teneur en gluten » au-dessous de 100 mg/kg

Afin de prendre en considération certains procédés technologiques mais aussi les contraintes économiques importantes dans la fabrication des aliments, le règlement 41/2009 introduit un deuxième seuil de 100 mg/kg de produit fini, avec l'étiquetage « très faible teneur en gluten ». Cette mention ne pourra être utilisée que sur les produits finis dont l'un ou plusieurs des ingrédients ont été fabriqués à partir de blé, seigle, orge, avoine et l'ensemble des espèces de Triticum susceptibles de contenir du gluten. C'est par exemple le cas des produits diététiques contenant de l'amidon de blé. ⁽¹⁵³⁾

Dernier point, la nouvelle réglementation précise dans son article 3, paragraphe 6 que les indications «très faible teneur en gluten» ou «sans gluten» doivent figurer « à proximité du nom sous lequel le produit est vendu. ». « Ce n'était pas le cas jusqu'à présent, ce qui ne facilitait pas la vie des cœliaques quant à la lecture des étiquetages en linéaires de supermarchés », commente Catherine Remillieux-Rast. ⁽¹⁵³⁾

La nouvelle législation sera effective à partir du 1er janvier 2012 ,

En France, on estime que l'intolérance au gluten touche 1% de la population. Seulement 10 à 20% des malades sont aujourd'hui diagnostiqués avec les risques de complications graves pour ceux qui ne le sont pas encore (ostéoporose, lymphomes...). ⁽¹⁵³⁾

Si le gluten se cache un peu partout, dans les produits céréaliers à base de blé mais aussi dans des produits plus inattendus comme la crème fraîche allégée et le chocolat, il existe bon nombre de produits qui, fort heureusement sont dépourvus de gluten. ⁽¹⁵⁴⁾

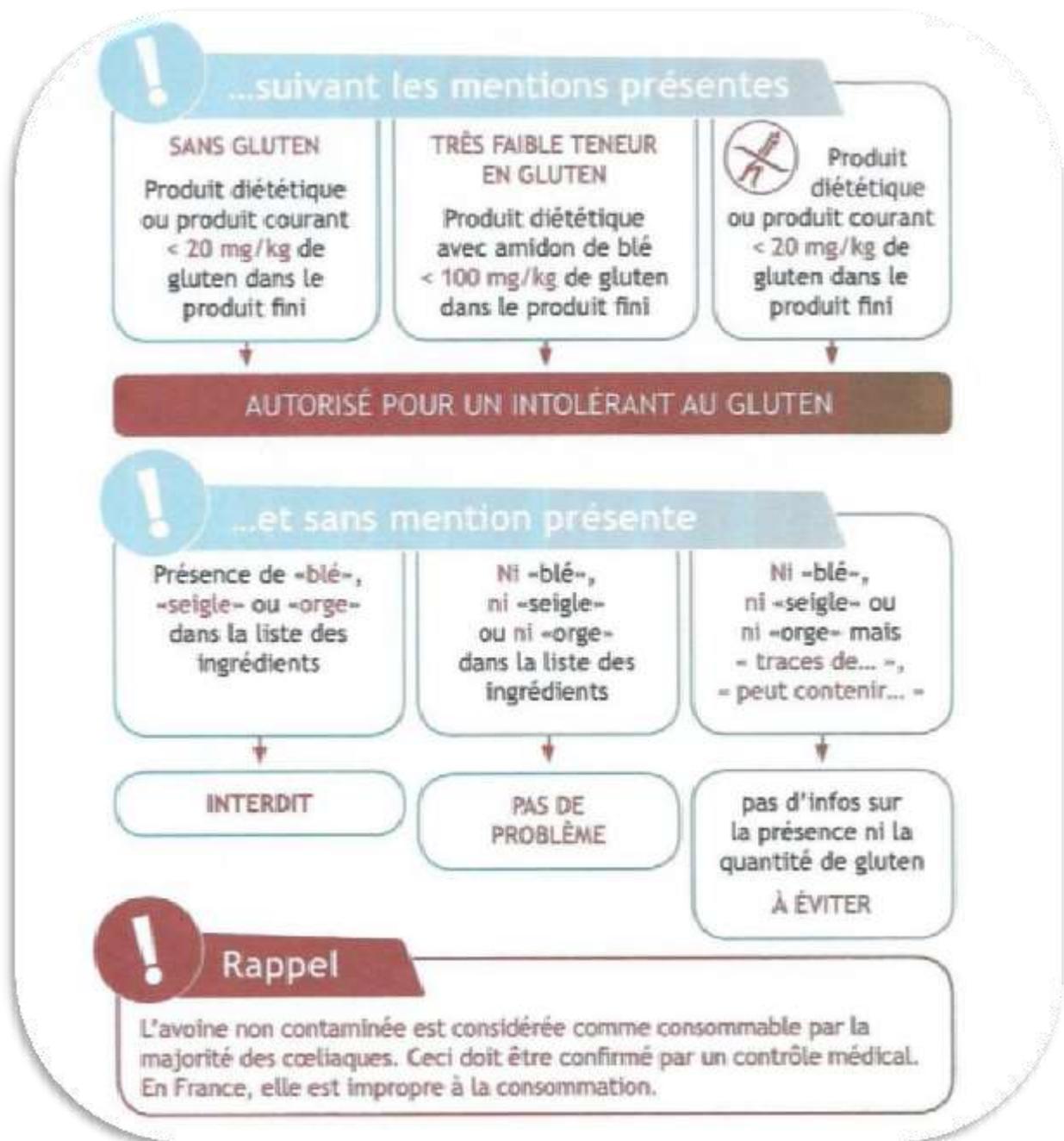


Figure 24 : Mentions d'étiquetage d'après l'AFDIAG

4. De quels aliments faut-il se méfier ?

Spontanément, quand on parle de gluten, on pense au pain, à la farine et aux pâtes. Mais le gluten est présent presque partout : dans les biscuits, les viennoiseries, le muesli, les gâteaux, les pizzas, la semoule, les biscuits apéritif, les produits panés (poisson, cordon bleu, pomme dauphine, etc). Mais aussi une multitude de produits industriels insoupçonnés : thé aromatisé, vinaigrette allégée, saucisses, charcuteries, plats préparés, soupes, sauces, bouillons cube, chocolat en poudre, fromages à tartiner ou en cubes, bières et poudre pour boisson, panachés, etc.

Par ailleurs, sur les étiquettes alimentaires, le gluten est souvent indiqué dans la liste des ingrédients des produits industriels. Comme il peut se cacher derrière d'autres termes comme ceux-ci : arômes, malt, amidon, protéines végétales, matières amylacées, agents antiagglomérants, épaississants, liant protéinique végétal, matières grasses allégées, capsules ou gélules glutinisées, sirop de glucose, dextrose, maltodextrine, etc.

Vos choix doivent donc impérativement s'orienter vers des aliments bruts (fruits, légumes, viande, poisson, laitages, etc.) que vous cuisinerez vous-même, pour en maîtriser la composition.

Tableau 10 : Céréales, amidons et farines non autorisés dans un régime sans gluten

Avoine, son d'avoine, sirop d'avoine
Boulgour
Couscous
Emmer
Epeautre
Farine à blé dur
Farine complète
Farro
Germe de blé, amidon de froment, farine de son
Gluten, farine de gluten
Kamut
Malt, extrait de malt, aromate à base de malt, sirop de malt
Orge
Seigle
Semoule (blé dur)
Son
Triticale (hybride entre le blé et le seigle)
Tout aliment contenant du blé

Il est important de savoir que le gluten se dissimule très souvent dans :

- la charcuterie
- le sucre glace
- le chocolat
- les poivres moulus, mélanges d'épices et assaisonnements
- les sauces : ketchup, mayonnaise, moutarde
- les plats surgelés
- les soupes (notamment en conserve ou en sachet),
- les produits allégés
- les médicaments

5. Quels sont les aliments sans gluten ?

Voilà la liste des aliments sans gluten, bruts et 100% naturels qui vous permettront de conserver le plaisir de préparer de délicieux repas sans gluten.

- **Les féculents**

Pour remplacer le blé et ses dérivés comme les pâtes, il existe de nombreuses alternatives comme les pommes de terre, la patate douce, l'igname, le maïs, le riz, le millet, le sarrasin ou encore les légumineuses (légumes secs). Ces dernières sont de parfaites alliées du régime "no glu" car en plus d'être dépourvues de gluten, elles apportent des protéines végétales, fibres, vitamines et minéraux. Les légumineuses regroupent les lentilles (blondes, corail, brunes et vertes) ainsi que les lentillons, les haricots secs, les pois cassés et entiers ainsi que les fèves, le lupin et le soja.

- **Les farines**

Parmi les farines sans gluten, on compte la farine de riz, de sarrasin, de châtaigne, de millet, de maïs, de pois chiche, de soja, de coco et de quinoa. La fécule de pomme de terre et de maïs, de même que l'arrow-root sont également dépourvues de gluten. Ces produits sont les solutions parfaites pour préparer tout type de préparations sans gluten : pain, crêpes, cakes, pizzas, muffins, pâtes à tartes sucrées et salées, sauces, pâtes maison, crème desserts, etc.

- **Les fruits et les légumes**

Lorsqu'ils sont achetés bruts, non cuisinés, tous les fruits et les légumes sont dépourvus de gluten. Les fruits et les légumes préparés (en poêlées ou en plats préparés par exemple) sont en revanche à fuir.

- **La viande, le poisson et les œufs**

Les protéines animales telles que les poissons, les coquillages et les crustacés, la viande et les œufs, s'ils sont consommés bruts, ne contiennent pas la moindre trace de gluten. Ces aliments font partie intégrante du régime sans gluten. Méfiez-vous en revanche des préparations panées, en sauce, marinées, etc. : dès lors que ces produits sont préparés industriellement, ils y a fort à parier que du gluten se glisse dans le produit.

- **Les laitages**

Parmi les desserts, si les crèmes, les entremets et les flans sont à bannir, de même que la plupart des préparations industrielles, les laitages simples et nature comme les yaourts, le fromage blancs, les petits-suisses et la faisselle sont dépourvus de gluten.

- **Les produits sucrants**

Les produits sucrants ne contiennent pas de sucre, pourvus qu'ils soient naturels comme le sucre, le miel, le sirop d'agave, le xylitol (sucre de bouleau), le fructose et même les confitures. Attention toutefois au sucre glace et à tous les produits allégés en sucre. ⁽¹⁵²⁾

Tableau 11 : Céréales, amidons et farines autorisés dans un régime sans gluten

Amarante
Arrow-root (marante) (dictame)
Avoine (pur)
Farine de noix
Fécule de pomme de terre
Farine d'haricots
Farine de soja
Farine de sorgho
Farine de teff
Farine Montana
Maïs
Millet
Pois chiche
Quinoa
Riz de toutes sortes (riz complet, blanc, doux, sauvage, jasmin, basmati, riz gluant, riz poli, son de riz)
Sarrasin
Tapioca (manioc)

6. Traitements complémentaires

La maladie cœliaque est une maladie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale qui se manifeste par une perte du poids suite a la non absorption des nutriments et de même celle des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes.

L'intensité de ces carences est dépendante de l'ancienneté et de l'intensité des lésions. Ainsi, il est très rare de trouver des carences chez les jeunes enfants. Il n'en est pas de même pour les enfants plus âgés ou les adolescents qui pourraient être porteurs de la maladie depuis plusieurs années déjà.

Une supplémentation en Fer, Calcium, Folate et Vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale de mise en place du régime sans gluten. Le médecin doit prévoir un bilan nutritionnel à la recherche des carences afin de mettre en place un traitement substitutif (bilan martial, dosages vitamine B12, folates, zinc, magnésium, albumine, préalbumine, calcium, vitamine D). ⁽¹⁵⁶⁾

❖ *Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose*

L'ostéoporose et l'ostéomalacie sont plus fréquentes chez les malades cœliaques que les non cœliaque. Il existe également une augmentation du risque fracturaire c'est pourquoi le principe du traitement des complications osseuses chez les patients cœliaques est le régime sans gluten strict qui à lui seul permet d'obtenir une normalisation de la minéralisation osseuse en 1 à 2 ans après l'introduction du régime. Plus tôt le régime sans gluten est instauré dans l'évolution du déficit osseux au cours de la maladie cœliaque, plus rapide et plus complète est la normalisation de la masse osseuse. Des apports adéquats en calcium (**1500mg/j**) doivent être assurés, et en cas d'apports insuffisants, une supplémentation en calcium doit être instaurée. Il faut aussi rechercher un éventuel déficit en vitamine **D** et le traiter. ⁽¹⁵⁷⁾

Dans certains cas de déminéralisation osseuse sévère, il est nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complet et de discuter un traitement complémentaire par les biphosphonates

D. le suivi

Le patient atteint de la MC doit faire l'objet d'un suivi régulier et à long terme pour surveiller la conformité au RSG, l'évolution des signes et symptômes de la MC (résiduels et nouveaux), la normalisation des anticorps (biopsie de contrôle au besoin) et pour surveiller l'apparition d'autres troubles auto-immuns. ⁽¹⁵⁸⁾

1. TESTS SÉROLOGIQUES : Un bon indicateur de la conformité du RSG?

Les tests sérologiques sont-ils nécessaires pour le suivi d'un patient atteint de la MC ?

Le taux des anticorps anti-tTG doit être mesuré à une fréquence plus régulière au début de la maladie. Il importe cependant de savoir que le test n'a pas une bonne sensibilité pour donner des résultats positifs en cas d'exposition faible ou peu fréquente au gluten. Des marqueurs non invasifs plus précis des lésions de la muqueuse seraient souhaitables et sont actuellement à l'étude chez les enfants et les adultes atteints de la MC qui suivent un RSG. ⁽¹⁵⁸⁾

2. NÉCESSITÉ D'AUTRES BIOPSIES OU AUTRES ANALYSES/EXAMENS

Doit-on faire des biopsies de suivi?

Chez les adultes, certains gastro-entérologues effectuent systématiquement des biopsies de suivi pour confirmer que l'atteinte intestinale est bien disparue alors que d'autres ne le font pas et le proposent qu'après 5 ans en cas de disparition de signes de malabsorption cliniques et biologiques ou lorsque les anticorps sont normalisés ou en voie de l'être. Toutefois, il est possible de les répéter dans certains cas, s'il y a persistance de symptômes et/ou d'élévation

des anticorps après au moins 12 mois de RSG, afin de rechercher d'autres causes (ex. : colite microscopique, pullulation bactérienne de l'intestin grêle, etc.).

3. AMÉLIORATION DES SYMPTÔMES OU NON ?

Dans quel délai les symptômes peuvent-ils s'améliorer?

L'amélioration clinique peut être observée en quelques jours jusqu'à quelques semaines, mais cela est très variable, tout comme le rythme de normalisation de la muqueuse intestinale.

Et parfois le RSG strict ne provoque pas les résultats escomptés et là il faut voir si c'est une simple résistance au RSG ou c'est une MC réfractaire au RSG. ⁽¹⁵⁸⁾

E. Résistance au régime sans gluten (non-responsive celiac disease - NRCD)

La résistance au RSG peut être observée et elle peut être définie par la persistance des symptômes, des signes, ou des résultats des examens biologiques compatibles avec la MC active malgré au moins 12 mois de RSG.

Cette situation justifie une enquête approfondie en raison des conséquences thérapeutiques et pronostiques potentielles. Il convient en premier lieu de remettre en cause le diagnostic initial de maladie cœliaque et éliminer les autres causes d'atrophie villositaire.

Il faut ensuite s'assurer de la conformité au RSG strict. L'ingestion de gluten, volontaire ou non, serait la principale cause de NRCD. L'augmentation persistante des taux sériques d'IgA-tTG ou d'autres marqueurs est un indicateur de l'exposition au gluten. Inversement, des résultats normaux aux tests sérologiques n'excluent pas l'exposition continue au gluten puisque les tests ne seraient pas suffisamment sensibles pour détecter de faibles niveaux d'ingestion de gluten. Il faut alors référer le patient à une diététiste-nutritionniste possédant une expertise de la MC pour établir les sources d'erreurs possibles dans le suivi du RSG et à un organisme de soutien tel que la Fondation québécoise de la maladie cœliaque (FQMC).

Par la suite, il est indispensable de contrôler l'évolution de la muqueuse intestinale par des biopsies. Si les biopsies duodénales sont normales, les symptômes sont susceptibles d'être causés par la présence d'autres maladies, telles que la colite microscopique, le SII, des allergies ou intolérances alimentaires (ex. : intolérance au lactose, transitoire ou permanente), une insuffisance pancréatique exocrine, un SIBO, etc. Une diététiste-nutritionniste sera également en mesure d'accompagner le patient qui présente des symptômes gastro-intestinaux associés à ces autres pathologies.

Une persistance des anomalies histologiques caractéristiques de la MC active pourrait révéler une MC réfractaire. Avant de poser ce diagnostic, surtout chez un patient dont la

sérologie était négative, il faut bien évaluer les autres causes possibles de l'atrophie villositaire. La MC réfractaire est un diagnostic d'exclusion.

F. MC réfractaire (MCR)

La MCR est définie comme une persistance de signes et symptômes de malabsorption avec une atrophie villositaire malgré un RSG strict suivi depuis plus de 12 mois chez un patient avec MC confirmée et en l'absence d'autres causes d'atrophie villositaire ou de complications malignes.

On peut classer la MC réfractaire en 2 types :

- ✓ **Type 1 (MCRI):** Phénotype LIE normal, associé à des symptômes sévères et une malabsorption. L'espérance de vie ne se serait pas fortement réduite.
- ✓ **Type 2 (MCRII):** Phénotype anormal des LIE, avec une population monoclonale de cellules T aberrantes. Les patients atteints de MCR-II ont un moins bon pronostic, principalement à cause des complications nutritionnelles et du risque de lymphome T.

Il n'ya aucun traitement de choix pour la MCR. Les symptômes sont presque toujours graves et nécessitent une association de traitements, en plus du RSG strict : une supplémentation nutritionnelle par voie parentérale et des thérapies pharmacologiques alternatives telles que le budésone ou la prednisone, l'azathioprine ou le purinethol, les anti-TNF et la cladribine. ⁽¹⁵⁸⁾

G. Principales complications liées à un mauvais suivi du régime sans gluten

La non observance au RSG soit de façon volontaire ou par inadvertance peut être asymptomatique au début mais elle entraîne certainement des complications ; on note principalement :

- l'ostéoporose
- l'anémie
- carences nutritionnelles multiples
- la MC réfractaire
- troubles gynécologiques et obstétricaux : l'accouchement prématuré, infertilité, retard de croissance intra-utérine, ménopause précoce...
- lymphomes et adénocarcinomes digestifs.

H. Sensibilisation des malades

L'éducation thérapeutique est primordiale dans cette maladie. Le patient doit être sensibilisé aux risques de contamination et apprendre de nouvelles méthodes de cuisine.

1. Revoir ses pratiques de vie, ses recettes

- Ne pas fariner les viandes ou les poissons avant leur cuisson ;
- Ne jamais utiliser de la panure ou de la chapelure ordinaire ;
- Ne pas fariner les moules à gâteau ou à tarte. Utiliser de préférence des moules en silicone qui ne nécessitent pas d'être chemisés ;
- L'utilisation de céréales ou de farines portant la mention « naturellement sans gluten » est autorisée. Si le sarrasin et l'avoine ne sont pas étiquetés « sans gluten » ou « naturellement sans gluten », ils peuvent avoir été contaminés avant l'ensachage ;
- Toujours vérifier en faisant ses courses l'absence sur la liste des ingrédients des produits, des céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge) : flocons de pommes de terre, fonds de sauces, plats cuisinés...
- Attention aux sauces industrielles : vinaigrette, mayonnaise et moutarde. Vérifier leur composition ;
- Utiliser un plan de travail et des ustensiles de cuisine réservés pour la préparation des plats sans gluten ou bien nettoyer les ustensiles standards. Le gluten est éliminé par un nettoyage classique ;
- Ne pas utiliser les mêmes appareils que pour les repas standards : grille-pain, machine à pain, bien nettoyer le four, les casseroles avant utilisation pour enlever toute trace antérieure de gluten ;
- Préparer d'abord les plats sans gluten pour éviter la contamination ;
- Ne pas mettre en contact un aliment sans gluten avec un aliment en contenant ;
- Pour conserver un aliment ou un plat sans gluten il faut le recouvrir d'un film hermétique ;
- Dans un four pour qu'un aliment sans gluten puisse cuire sans danger à côté d'un aliment contenant du gluten il faut qu'il soit protégé ou bien le cuire sur la grille supérieure ;
- Compléter l'apport en fibres (réduit par le régime) en consommant du riz, du maïs, des pommes de terre et des légumes.

La contamination : Un aliment sans gluten qui entre en contact avec des ingrédients comportant du gluten devient inconsommable lorsqu'il arrive dans une assiette. Cette contamination dite croisée peut survenir accidentellement en cuisine. ⁽¹⁶³⁾

2. Eviter les pièges

- Le gluten n'est pas détruit par des températures élevées, il n'est donc pas éliminé lors de la cuisson des aliments ;
- La mention « BIO » apposée sur les produits biologiques ne signifie pas qu'il n'y a pas de gluten ;
- La consommation de gluten, même en petite quantité, a des conséquences pour les personnes intolérantes ;
- En cas de doutes sur un produit, ne pas le consommer. ⁽¹⁶³⁾

3. Les restaurants sans gluten

Il ne faut pas que le patient s'interdise d'aller manger au restaurant. Sortir sans gluten est le guide des restaurants sans gluten en France disponible sur internet il suffit d'en trouver un près de chez lui. Mais l'inscription sur ce site ne requiert aucune évaluation de la qualité des plats proposés. Il faudra donc prendre quelques précautions :

- Il vaut mieux que le patient téléphone afin de prévenir qu'il mangera sans gluten
- Il vaut mieux éviter les crêperies, souvent elles proposent des crêpes au sarrasin, donc sans gluten, mais elles les cuisent sur la même plaque que les crêpes normales
- Il faut privilégier les plats sans sauce, les viandes grillées, les légumes ou le riz, les poissons grillés...
- Pour les salades il faut vérifier les ingrédients car des croutons sont vite ajoutés, pour l'assaisonnement mieux vaut choisir de l'huile et du vinaigre séparément car les sauces salades toutes prêtes peuvent contenir du gluten
- Faire attention aussi aux plats cuisinés à la sauce soja, aux soupes, qui peuvent contenir de la farine, aux mayonnaises qui ne sont pas maison, au chocolat, au poivre en poudre, à la purée en flocons, aux fromages persillés type Roquefort® (à noter que la marque Roquefort Société est sans gluten car la quantité de gluten présente dans les moisissures est en dessous des seuils de tolérance pour un cœliaque), au faux crabe (type surimi, tarama), aux levures, aux épaississants, aux yaourts, aux feuilles de riz qui ne sont pas toutes 100% à base de riz, au vinaigre de malt...⁽¹⁶³⁾



Figure25 : Autocollant destiné aux restaurateurs sans gluten⁽¹⁶³⁾

Les intitulés ci-dessous présents sur une carte de restaurant sous-entendent que les plats contiendront du gluten :

- Gratin : il peut être fait avec de la chapelure ;
- Béchamel : la sauce béchamel contient de la farine ;
- Meunière : entouré de farine et sauté dans du beurre ;

- Escalope milanaise : panée ;
- Marinade : peut contenir des épices ou de la sauce soja ;
- Daube, sauté de..., fricassée de... : ces plats souvent en sauce peuvent être liés à la farine ou bien avec un fond de sauce contenant du gluten ;
- Frit : avant d'être frits les aliments sont roulés dans la farine ;
- Croquettes de..., galettes de ..., croustillants de ... : souvent panés ou entouré de farine ;
- Bricks : souvent à la farine de blé.

Egalement l'AFDIAG référence les restaurateurs comme « Restaurateur proposant des plats sans gluten ». [Figure 34] Pour cela les restaurateurs doivent télécharger un questionnaire puis le renvoyer au siège de l'AFDIAG qui les contactera pour fixer un rendez-vous pour une visite de contrôle du restaurant en vue de vérifier :

- l'origine de toutes les matières premières utilisées pour la préparation des plats sans gluten
- l'organisation générale en cuisine (conditionnement des aliments sans gluten, les contaminations possibles lors de la préparation, de l'utilisation des instruments de cuisine)
- la connaissance sur la maladie coéliqua (symptômes, régime, informations données aux clients)

Ces visites de contrôle peuvent être réalisées soit par le délégué départemental bénévole soit par le laboratoire Eurofins.

Le laboratoire Eurofins, spécialisé dans l'hygiène et la sécurité des aliments et partenaire de l'AFDIAG propose également de réaliser des audits des restaurants.

Une fois la visite de contrôle effectuée, elle devra être validée par la Commission Restaurant de l'AFDIAG et le restaurateur recevra un autocollant annuel à apposer sur sa vitrine permettant de se faire repérer facilement par les intolérants au gluten

Le restaurateur sera référencé sur le site internet de l'AFDIAG comme « Restaurateur proposant des plats sans gluten » et sur le magazine trimestriel AFDIAG Infos

Chaque année pour obtenir le renouvellement un questionnaire de suivi sera envoyé. ⁽¹⁶³⁾

4. Approvisionnement des produits sans gluten

Internet et les commerces de proximité se développent pour faciliter l'achat des produits sans gluten au plus grand nombre .

5. Mon panier sans gluten

monpaniersansgluten.com est une e-boutique qui propose tous les mois un panier composé d'une sélection d'ingrédients, issus de producteurs français et européens, et d'un livret de recettes et conseils réalisé par des diététiciens et des nutritionnistes. Il s'agit d'une manière de diversifier son alimentation sans gluten en trouvant sur ce site des produits non commercialisés en supermarchés comme des corn flakes sans gluten, de la semoule de millet, de la farine de riz blanc, de riz complet, de châtaigne, de poids cassés, de l'amidon de maïs, de la poudre de bambou... ⁽¹⁶³⁾

6. Les boulangeries

Les boulangeries commencent à s'adapter à la demande en proposant des pains sans gluten, surtout à Paris. Ils sont souvent préparés sur commande en raison du prix élevé et du goût et de la texture parfois désagréable. En effet le pain sans gluten est dur et assez plat. Toutefois on est en droit de se demander si la fabrication de ce pain respecte bien les consignes pour qu'il soit totalement sans gluten. Il nécessite en effet que la boulangerie se munisse d'un

four réservé à la cuisson du pain sans gluten, de même qu'un plan de travail. Il faut entreposer les pains et les pâtisseries sans gluten à l'écart des autres qui contiennent du gluten. ⁽¹⁶³⁾

7. Les industriels, les grandes marques

Ils étoffent sans cesse leur gamme, communiquent à l'aide de publicités à la télévision, exemple avec Gerblé® sans gluten qui fait appel à un célèbre tennisman.

Un industriel qui fabrique des produits sans gluten peut faire la demande auprès de l'AFDIAG pour apposer le logo « épi de blé barré dans un cercle ». Pour cela il doit signer un contrat de licence avec l'AFDIAG, fournir pour chaque produit un bulletin d'analyse en gluten résiduel dans le produit fini conforme par la méthode ELISA R5 Mendez à renouveler tous les ans. Enfin un audit, selon le cahier des charges de L'AOECS (Association of European Celiac Society), sera à réaliser sur chaque lieu de fabrication des produits sans gluten portant le logo. De plus l'industriel devra s'acquitter d'une redevance annuelle calculée en fonction de son chiffre d'affaire.

Prenons l'exemple de la marque Fleury Michon®. Elle met à disposition des consommateurs sur son site internet un moteur de recherche composé d'une liste d'allergènes. Le consommateur peut ainsi cliquer sur « sans gluten » pour visualiser tous les produits disponibles dans la marque qui ne contiennent pas de gluten. Le site joue la transparence et met à disposition des fiches sur chacun de ses plats avec la liste des allergènes présents, la liste de tous les ingrédients et la fiche nutritionnelle complète du produit. ⁽¹⁶³⁾

I. Les alternatives au régime sans gluten

L'importance de développer des thérapeutiques alternatives à la diététique pour le traitement de la maladie cœliaque se justifie par le nombre de diagnostic croissant pour cette pathologie, par les difficultés de l'observance du régime sans gluten et ses inconvénients que ce soit en termes de goût ou du coût élevé de ces produits.

Aujourd'hui nous bénéficions d'un large éventail de thérapies en étude cliniques ou précliniques.

1. Thérapies en études cliniques

❖ Nouvelle variété de blé et modification génétique

La culture des nouvelles espèces de blé génétiquement modifiées qui ne contiennent pas de gluten (en 2013 une équipe a obtenu l'autorisation d'en produire 500 kg pour lancer un essai clinique dans un hôpital espagnol)

l'utilisation des espèces déjà existantes avec moins des propriétés antigéniques par exemple utiliser un blé tétraploïde à la place d'héxaploïde qui possède plus d'épitope. ⁽¹⁵⁹⁾

❖ Glucocorticoïdes de faible biodisponibilité

Les glucocorticoïdes doivent leurs effets à l'induction d'une immunosuppression. Alors que quelques effets transitoires importants limitent leur utilisation dans le traitement de maladies au long cours comme la maladie cœliaque, il peut être possible d'utiliser une forme active localement au niveau de la muqueuse intestinale. Un candidat sérieux est le budésone, un glucocorticoïde qui possède une faible biodisponibilité orale pour limiter ses effets systémiques. Cependant un inconvénient des formulations orales actuelles de

budésonide est qu'elles sont conçues pour traiter les maladies de l'intestin inférieur les faisant ainsi peu convenable pour la maladie coeliaque. Ainsi pour avoir un meilleur bénéfice thérapeutique, une nouvelle formulation est requise.

❖ **Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse intestinale**

➤ **Thérapie orale enzymatique pour la digestion du gluten**

A cause de sa haute concentration en proline le gluten est résistant à une digestion complète par les enzymes digestives humaines. La conséquence est que des oligopeptides de haut poids moléculaire persistent dans le lumen de l'intestin grêle déclenchant la cascade inflammatoire de la maladie coeliaque. Le but de cette thérapie orale par les enzymes est d'inactiver les peptides du gluten immunogènes restant dans l'intestin complétant ainsi l'action des enzymes digestives humaines. L'enzyme la plus étudiée est une protéase de la famille des propyl-endorpeptidases. Ces enzymes sont résistantes aux protéases digestives et leur pH optimum est compatible avec celui retrouvé dans l'estomac.

AN-PEP est une propyl-endorpeptidase dérivé d'*Aspergillus niger* qui accélère la dégradation du gluten dans les modèles de digestion *in vivo* en le coupant en tout petits fragments, au niveau d'un acide aminé proline, qui échappent aux lymphocytes. Ce peptide a été évalué chez des patients coeliaques suivant strictement le régime sans gluten et il apparaît qu'il offre un profil de sécurité intéressant mais les améliorations cliniques ne sont pas encore démontrées.

L'isoforme 2 de l'endorpeptase B (EP-B2) extraite de graines d'orge en germination peut rapidement lyser les peptides du gluten au niveau d'une glycine dans les conditions de pH gastro-intestinal. De premières études ont démontré que EP-B2 aide à la digestion du gluten tant dans l'estomac de rat que dans ceux des macaques sensibilisés au gluten.

Etant donné que les propylendorpeptidases et l'endorpeptase EP-B2 ont des rôles complémentaires dans la protéolyse des peptides de la gliadine, une stratégie évoquée est d'administrer une combinaison des deux enzymes. Ainsi ALV003 est un mélange entre l'EP-B2 de l'orge et la propyl-endorpeptidase de *Sphingomonas capsulata*. La phase I des études cliniques avec des échelles de doses a démontré que toutes les doses testées de ce mélange ne possédaient aucun effet indésirable sérieux ni de réaction allergique. La phase II indique qu'ALV003 atténue les lésions de la muqueuse intestinale chez les patients coeliaques suivant un régime sans gluten.

Un autre peptide STAN 1 suit actuellement des études cliniques de phase 2 qui montrent qu'il atténue l'induction des lésions de la muqueuse intestinale et la réponse immunitaire au gluten. ⁽¹⁶⁰⁾

➤ **Séquestration luminale du gluten par des polymères**

Il s'agit d'un autre moyen pour éviter le contact entre le gluten et la muqueuse intestinale pour éviter son effet toxique sur la lamina propria. Le polymère BL-7010 emprisonne le gluten en formant un complexe pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production de protéines inflammatoires. Ce polymère a été testé *in vitro* et sur des modèles animaux qui ont montré qu'il permet d'éviter l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux et

l'atrophie villositaire. Il est non absorbable et possède un bon profil de sécurité pour l'usage animal. Aujourd'hui ce polymère est testé en étude de phase II.

❖ Modulation de la perméabilité intestinale

Plusieurs études ont montré que la gliadine peut causer directement des dysfonctionnements de la barrière épithéliale lors de sa reconnaissance avec le récepteur CXCR3 qui régule la fonction des jonctions serrées. Les lésions épithéliales de la maladie coeliaque sont responsables d'une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale donc d'une diminution de sa fonction barrière qui se traduit par l'augmentation du passage de la gliadine dans la lamina propria. Une protéine impliquée dans cette barrière est la zonuline. Pour pénétrer dans la lamina propria la gliadine se lie aux récepteur CXCR3. Le gluten induit une augmentation de l'expression de la zonuline et par conséquent une augmentation de la perméabilité intestinale. C'est pourquoi les antagonistes de la zonuline ont été proposés comme future thérapie de la maladie coeliaque. Le larazotide acétate (AT-1001) est un octapeptide dérivé de la zonuline de *Vibrio cholerae* qui inhibe localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale. *In vitro* cette molécule empêche le désassemblage de jonctions serrées de l'intestin et bloque la translocation de la gliadine. Dans les modèles animaux il normalise le taux de protéines des jonctions serrées et diminue le recrutement des macrophages induit par la gliadine. Récemment une étude clinique de phase II a étudié l'efficacité et la sécurité du larazotide acétate chez les patients présentant toujours des symptômes malgré un régime sans gluten bien suivi. La dose de 0,5 mg a amélioré les symptômes et réduit le nombre de jour où le patient se sentait symptomatique ressentant des douleurs abdominales ou des migraines et de la fatigue. ⁽¹⁶¹⁾ Ces résultats seront réévalués dans de prochaines études.

❖ Vaccination

Les chercheurs australiens testent un vaccin contre la maladie coeliaque chez des patients atteints de la forme génétique de la maladie. Un vaccin promettant d'aider à renforcer la résistance au gluten des personnes atteintes de maladie coeliaque vient d'entrer en essai de phase 2 après que les premiers tests ont révélé que l'injection était sans danger et bien tolérée. Nexvax2, du laboratoire ImmusanT Inc. doit permettre de rétablir progressivement la tolérance au gluten chez *"les patients qui présentent la forme génétique de la maladie appelée HLA-DQ2, ce qui correspond à 90 % des patients"* a indiqué le Dr Jason Tye-Din, responsable de recherche sur la maladie coeliaque et gastro-entérologue au Royal Hospital de Melbourne (Australie). ⁽¹⁶²⁾

Huit ans après le début du test, cet essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo débutera au Centre d'essais cliniques du Royal Hospital de Melbourne (Australie) mais ce projet international envisage de s'étendre à 150 personnes basées également en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis.

Ce vaccin constitué de plusieurs des peptides les plus immunogènes du gluten est actuellement en évaluation. Comme les épitopes reconnus du gluten ne sont pas les mêmes en fonction que le patient présente un haplotype HLA DQ2 ou DQ8, il faudra réaliser deux vaccins différents en fonction de l'haplotype HLA des patients, un adressé aux patients coeliaques HLA DQ2 et un autre pour les patients HLA DQ8. La phase I a montré que le mélange était bien toléré chez les sujets HLA DQ2 sans manifestations cliniques d'une éventuelle intolérance au gluten. ⁽¹⁶¹⁾ Une phase II nous en dira prochainement plus sur

l'efficacité de ce vaccin notamment s'il va induire une tolérance des lymphocytes T spécifiques du gluten dans la muqueuse intestinale.

❖ **Blocage de l'infiltration de la muqueuse par les lymphocytes**

Le Vercirnon est un antagoniste du récepteur CCR9 exprimé sur les lymphocytes T et B et sur lequel se fixe une chimiokine ayant pour effet de ramener les lymphocytes activés dans la muqueuse intestinale. En étude pour le traitement de la maladie de Crohn, on s'est aperçue qu'il induit une tolérance orale au gluten en diminuant l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes T.

❖ **L'ankylostome :**

Necator americanus possède la capacité de supprimer la sécrétion d'IFN γ induite par le gluten, d'IL 17 et d'IL 23 et augmente l'expression des cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF β chez les patients coeliaques.

Une étude menée sur 12 patients coeliaques inoculés par *Necator americanus* montre que la thérapie par les helminthes induit une tolérance au gluten, améliore la qualité de vie, réduit l'inflammation intestinale, l'expression d'IFN γ et augmente le nombre de lymphocytes T régulateurs. (47) Cette étude montre que l'infestation des patients avec l'ankylostome leur permettent de tolérer des doses de gluten sans que les villosités intestinales ne s'atrophient encore davantage.

Les patients inoculés avec *Necator americanus* et recevant une dose de 1 gramme de gluten n'ont pas montré de déclin du ratio cryptes /villosités (profondeur des cryptes sur hauteur des villosités). De plus une diminution du taux d'IgA anti transglutaminsase 2 après une exposition à 3 grammes de gluten a même été observée. (161)

Il a été admis qu'une nouvelle étude de cette approche thérapeutique devrait être menée chez des patients présentant une exposition occasionnelle au gluten. Cependant, quelques effets secondaires associés à cette thérapie, comme une anémie, doivent être anticipés.

2. Thérapies en études précliniques

❖ **Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine**

Il s'agit d'une stratégie encore hypothétique qui consiste à inhiber la translocation de l'IgA anti-gliadine qui se fixe sur le récepteur CD71 à la transferrine par des anticorps anti CD71. Mais cette voie n'a pas encore été explorée, elle le sera certainement dans les projets futurs.

❖ **Probiotiques aidant à la protéolyse du gluten**

Les bactéries de la flore intestinale ont démontré leur rôle immunologique important dans le développement de pathologies du GALT, dans la polarisation de la réponse immunitaire et dans la colonisation par les bactéries pathogènes. Des anomalies de la flore intestinale ont été mises en évidence chez les patients cœliaques suivant un régime sans gluten. D'où la suggestion de mettre en place une thérapie basée sur les probiotiques dans la maladie cœliaque.

Les résultats d'études menées *in vitro* ont montré que diverses bactéries comme *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ont la capacité d'hydrolyser la gliadine du gluten en

cassant la liaison proline/glutamine en les transformant en d'autres peptides moins immunogènes et soulageant ainsi les symptômes. Cependant cela n'a pas encore montré un effet sur la perméabilité intestinale. ⁽¹⁶¹⁾

❖ Inhibiteurs de la transglutaminase 2

L'activité catalytique de déamidation du gluten par la transglutaminase 2 est une étape essentielle pour une bonne présentation antigénique des peptides de la gliadine au système HLA. L'inhibition de cette enzyme est une thérapie potentielle qui pourrait donc atténuer la réponse inflammatoire dans la maladie coeliaque. Un nombre important de classes de molécules qui pourraient inhiber la Tg2 a été développé incluant des inhibiteurs irréversibles qui possèdent une structure de thiadiazole, d'époxyde, de dihydroisoxazole ou de thienopyrimidines. Pour le moment l'inhibiteur le plus évalué est le 3-bromo-4,5-dihydroisoxazole.

La Tg2 est une des neuf transaminases homologues qui catalyse les modifications post-traductionnelles des résidus glutamine sur les peptides cibles ou les protéines. Donc la conception d'un inhibiteur de Tg2 doit minimiser la réactivité avec d'autres isoformes de la transglutaminase. Une inhibition de la Tg1 provoquerait des dysfonctionnements de la barrière cutanée, une inhibition de la Tg3 serait responsable d'un risque accru de carcinome des cellules basales.

Deux inhibiteurs irréversibles ont été étudiés : R281 et R283. Le résultat est qu'ils sont capables de diminuer la sécrétion d'IL-15 et de diminuer la prolifération des cellules des cryptes.

❖ Inhibiteurs d'HLA

La présence de l'HLA DQ2 ou DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes est le facteur génétique le plus significatif dans la prédisposition d'un individu à la maladie coeliaque bien que la présence de ces haplotypes n'est pas suffisante pour le développement de cette maladie. L'inhibition de la fixation du gluten sur les molécules d'HLA DQ2 ou DQ8 représente une stratégie potentielle pour réduire la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides ont été synthétisés pour cibler la molécule HLA DQ2 comme un analogue du gluten dans lequel les résidus proline sont remplacés par des azidoprolines mais les ligands ont montré une efficacité limitée dans la réduction de l'activation des cellules T. Les ligands ont beau être 50 fois plus fins que le plus fin des peptides du gluten, cela demeure toujours insuffisant pour atténuer l'activation des cellules T.

L'application de cette méthode à tous les patients coeliaques nécessiterait de développer aussi des inhibiteurs de l'haplotype HLA DQ8 puisque les peptides liés par ces 2 molécules n'ont pas la même structure.

❖ Contrôler la réponse inflammatoire

Il s'agit d'induire la suppression des lymphocytes T spécifiques du gluten par une thérapie basée sur les anticorps. Deux études ont évalué l'efficacité de l'anticorps monoclonal infliximab pour traiter les patients avec une maladie coeliaque réfractaire et une amélioration histologique a été constatée dans ces 2 études. ⁽¹⁶¹⁾ Mais encore d'autres études sont nécessaires pour démontrer l'utilité des anticorps anti TNF.

Les anticorps anti-IFN γ , la cytokine pro-inflammatoire dominante produite lors de l'exposition au gluten par les cellules T, peut aussi être utile dans le traitement de la maladie coeliaque.

Enfin une autre stratégie est d'inhiber le corécepteur CD3 du lymphocyte T par des anticorps anti-CD3. Cette approche a déjà été évaluée pour le traitement de la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse et le diabète de type 1 c'est pourquoi il se peut qu'elle offre un profil intéressant pour le traitement de la maladie coeliaque.

La raison pour laquelle l'utilisation potentielle de cette approche est réservée est le fait que les cellules T effectrices des patients coeliaques deviennent résistantes à la suppression par les cellules T régulatrices.

❖ Cibler les lymphocytes B

En plus de supprimer les lymphocytes T spécifiques au gluten les thérapies ciblant les lymphocytes B spécifiques ont un bon potentiel pour le traitement de la maladie coeliaque. De précédentes études (161) ont démontré un avantage clinique en inactivant les cellules B avec des anticorps anti CD-20 dans le contexte d'autres troubles HLA associés incluant la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque et le diabète de type 1. Comme les cellules B jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie coeliaque, puisque des cellules B spécifiques au gluten et à la transglutaminase 2 ont le pouvoir de présenter les peptides aux lymphocytes T, le récepteur CD-20 fait une cible attirante. Mais pour l'instant les approches ont été en grande partie infructueuses.

❖ Inhibition de l'IL-15

L'IL-15 joue un rôle critique dans la pathogénèse de la maladie coeliaque. Sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires conduisent à la dérégulation des lymphocytes intra-épithéliaux qui mène à l'atrophie villositaire. Dans un modèle de souris transgéniques qui sur-expriment l'IL-15 dans la lamina propria, les anticorps qui ciblent l'IL-15 ont empêché la constitution des lésions intestinales ce qui en fait une thérapie intéressante pour les patients coeliaques. (160) En utilisant des biopsies de l'intestin proximal de patients coeliaques, les anticorps anti IL-15 ont annulé la surexpression des molécules MICA par les cellules épithéliales induite par le gluten et ont neutralisé l'apoptose des entérocytes. De plus les anticorps anti IL-15 ont montré une réduction de la réponse immunitaire adaptative. (161) Toutes ces observations suggèrent que la thérapie par les anticorps anti IL-15 peut être bénéfique chez les patients coeliaques.

❖ Inhibition de protéases pro-inflammatoires : Elafin

L'Elafin est une sérine protéase qui, administrée chez les patients coeliaques, empêche l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux. De plus elafin a montré des propriétés antagonistes de la transglutaminase 2 *in vitro* qui pourraient ainsi diminuer l'antigénicité du gluten. (160) Mais ce peptide est encore en phase de découverte. Des recherches seront menées pour élucider son mode d'action ou rechercher d'autres inhibiteurs.

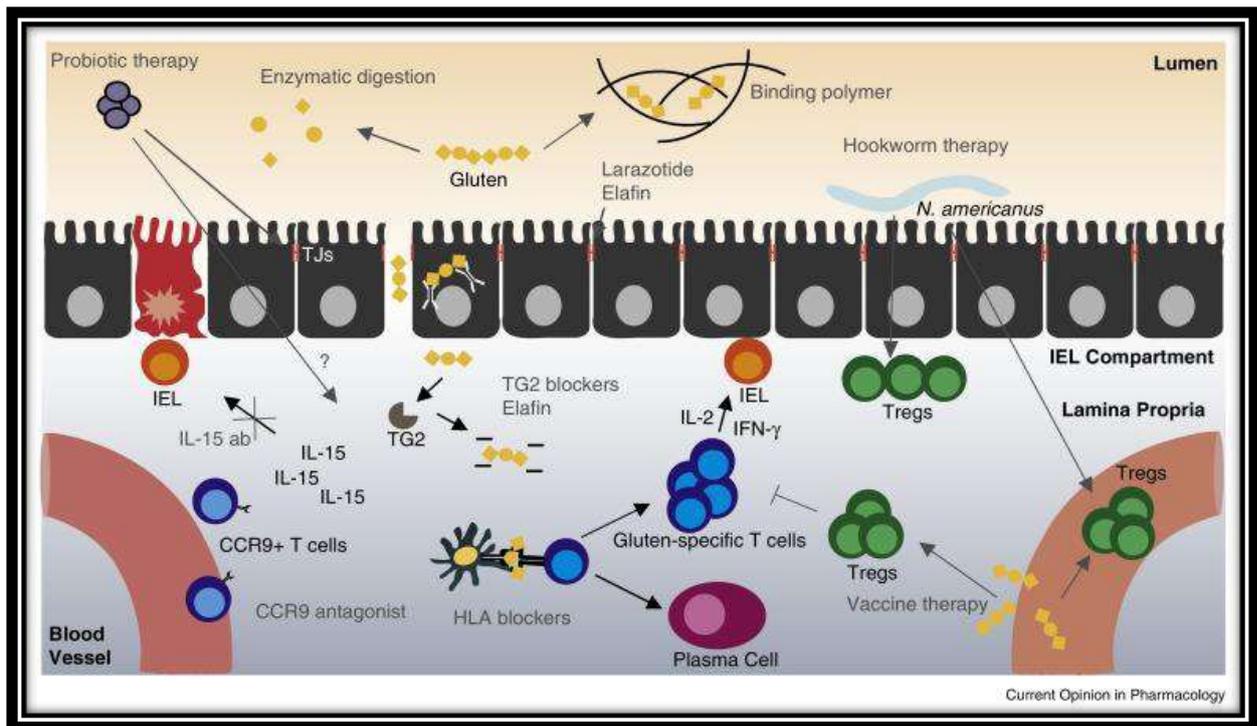


Figure 26 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie coeliaque

X. Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten survenant à tout âge chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA DQ2-DQ8). Son étiopathogénie est complexe, multifactorielle et ses manifestations cliniques sont variées.

Le profil clinique de la maladie coeliaque chez l'adulte a changé au cours de la dernière décennie, avec la mise en évidence d'une prévalence élevée de la maladie liée à l'existence de formes cliniques atypiques avec des manifestations extradigestives. L'apparition d'un nombre très important des formes asymptomatiques ou peu symptomatiques posent un problème de dépistage et du bénéfice attendu. Le RSG à vie reste le seul traitement efficace pour une bonne amélioration clinique, biologique, immunologique et surtout histologique et pour éviter toute complication maligne associée à la MC principalement la sprue réfractaire clonale et les lymphomes T.

Partie pratique

I. Type d'étude

Notre étude est rétrospective portant sur 43 patients atteints de MC qui ont été hospitalisés au sein du service gastro-hépatologie CHU Tlemcen, sur une période de 12ans depuis janvier 2007.

- **L'objectif principal :**

Décrire le profil évolutif des malades cœliaque sous régime sans gluten au niveau de service Gastroentérologie CHU Tlemcen.

- **Les objectifs secondaires :**

- L'estimation de la fréquence des malades cœliaques.
- Rechercher les complications chez nos patients sous régime sans gluten.
- Décrire les caractéristiques cliniques , paraclinique endoscopique, histologiques immunologiques et thérapeutiques de la population étudiée .

II. Matériel et méthodes

1) Population étudiée :

a. Critères d'inclusions :

Nous avons inclus tous les patients atteints de MC diagnostiqués au cours d'une hospitalisation au service HGE du CHU Tlemcen.

b. Critères d'exclusion :

- Tout malade n'est pas atteint de cette maladie.
- Patients : âge inférieur à 16 ans.
- Patients diagnostiqués en ambulatoire.

2) Paramètres d'étude :

Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives des patients.

Nous étions limités dans notre étude par :

- Impossibilité de réaliser certains bilans notamment immunologiques par manque de moyens.
- Absence d'un suivi régulier de certains patients qui sont perdus de vue.

III. Techniques d'exploitation des résultats

1) Recueil et enregistrement des données

Les données sont recueillies sur les fiches uniformisées établies à partir d'un questionnaire : (Voir annexe 01)

La validation des données retranscrite sur le questionnaire s'est faite sur la base de la consultation des différents documents médicaux du malade mis à notre disposition.

2) Analyse des données et application des tests statistiques

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

L'analyse descriptive des variables se fait par le calcul des fréquences des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion.

A. Résultats épidémiologiques :

a) Caractéristiques de la population étudiée :

➤ Répartition annuelle des malades cœliaque :

La répartition annuelle des 43 cas de la maladie cœliaque recensés de 2007 au 2019 est représentée par :

L'année	Nombre d'hospitalisations	Nombre de malades cœliaques hospitalisés	Fréquence d'hospitalisation
2007	–	04	Imprécise
2008	–	02	Imprécise
2009	898	03	0.33%
2010	1387	05	0.36%
2011	1133	04	0.35%
2012	1385	06	0.43%
2013	1900	10	0.52%
2014	2435	05	0.20%

2015	601	01	0.16%
2016	1550	02	0.13%
2017	837	01	0.11%
2018	587	00	00%
2019	En cours	00	Imprécise

Tableau 2 répartition annuelle des malades cœliaques

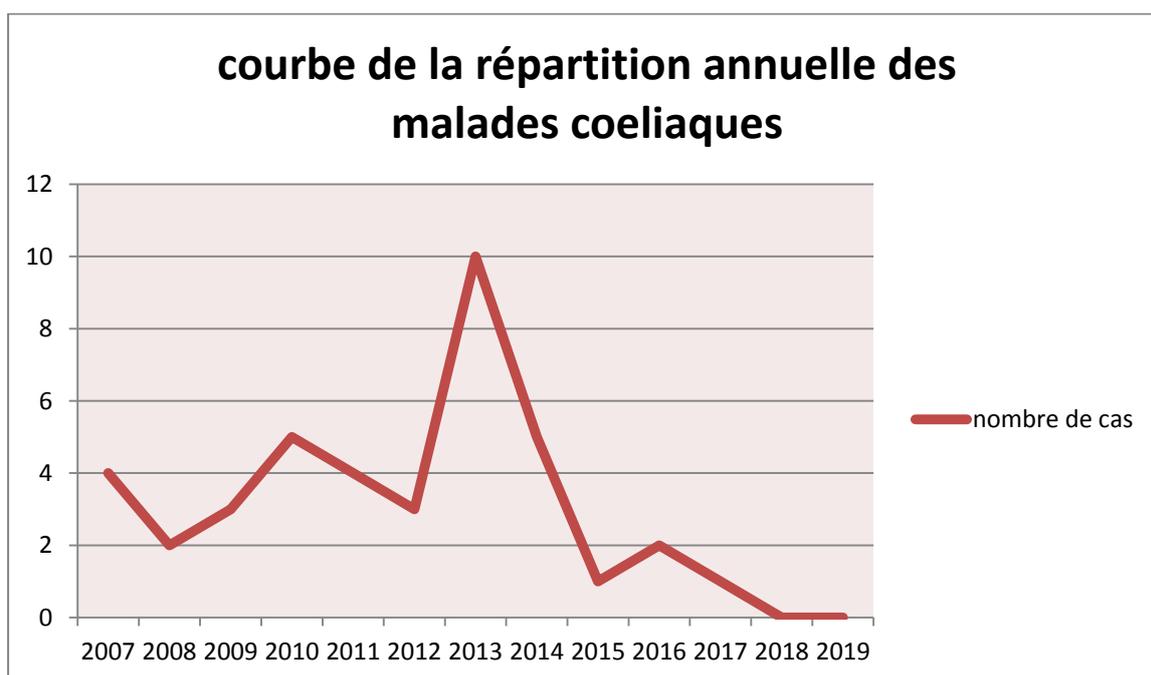


Figure 2 : Courbe de la répartition annuelle des malades cœliaques

43 cas de malades cœliaques ont été hospitalisés au niveau du service GHE chu Tlemcen durant la période d'étude (2007-2019) avec un nombre qui se diffère d'une année à une autre.

Avant 2014 on note que le nombre des patients hospitalisés était élevé avec un pic de fréquence en 2013 (23.25%) puis on remarque une nette diminution des hospitalisations ce qui explique le diagnostic en ambulatoire des patients.

➤ **Age :**

L'âge des malades recensés varie entre 17 ans et 65 ans. Avec une moyenne d'âge de 31.69 ans.

Dans cet échantillon 79.06% des malades sont âgés entre [17-35] ans, 16.27 % âgés entre [36-45] ans et seulement 4.65% étaient âgés entre [46-65] ans.

Age	16-25ans	26-35 ans	36-45 ans	46-55ans	56-65ans
Nombre de cas	14	20	07	01	01

Tableau 1 : répartition de la population selon l'âge

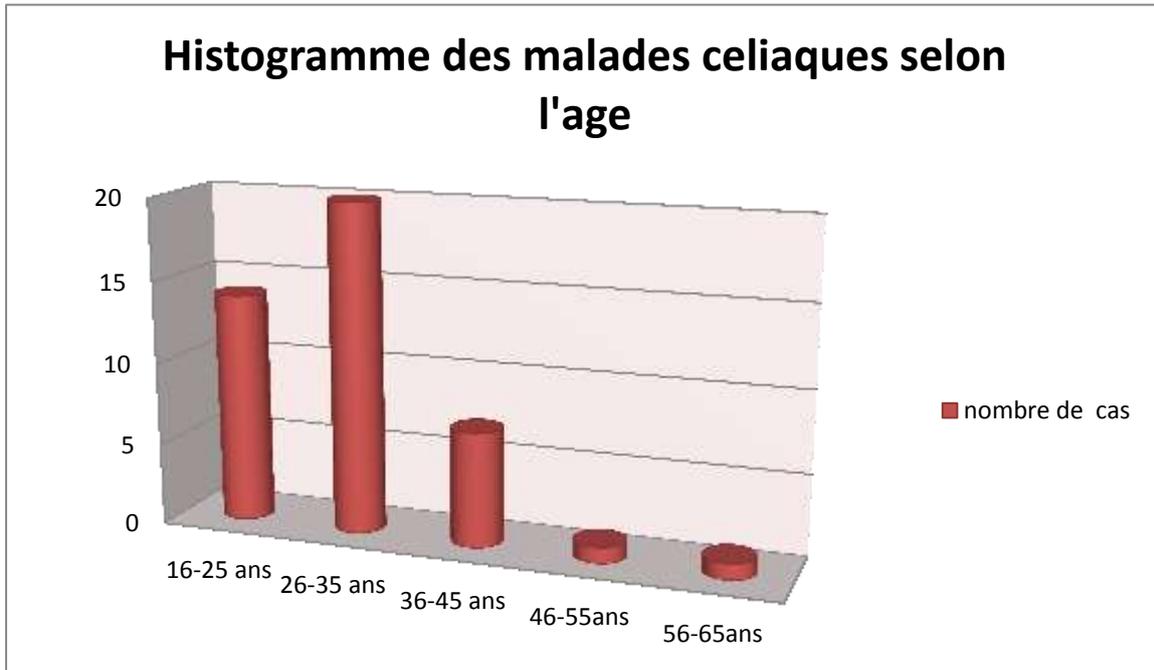


Figure 1 : Histogramme des cas cœliaques selon l'âge

➤ **Selon le sexe :**

sexe	Femmes	Hommes	Total
Effectifs	33	10	43
Fréquence(%)	76.7%	23.25%	100%

Tableau 3 : répartition de la population selon le sexe

- Dans notre série, 33 patients étaient des femmes soit 76.7% et 10 patients étaient des hommes soit 23.25%.

On remarque une nette prédominance féminine.

Un sexe-ratio F/H de 3.3.

Diagramme en secteur de la répartition des patients en fonction du sexe.

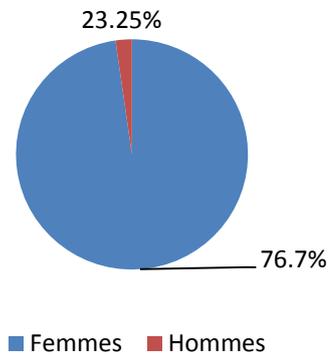


Figure 3 : Diagramme en secteur de la répartition des patients en fonction du sexe.

➤ Age au moment de diagnostic :

Age	0-10 ans	11-20ans	21-30ans	31-40ans	41-50ans	50-60ans
Effectifs	18	17	05	02	00	01

Tableau 4 : répartition de la population selon l'âge au moment du diagnostic

- Les âges de nos patients au moment du diagnostic varient entre 2ans et 60ans.
Age moyen du diagnostic : $14.67 \approx 15$ ans
Pique de fréquence : entre 0 et 10ans

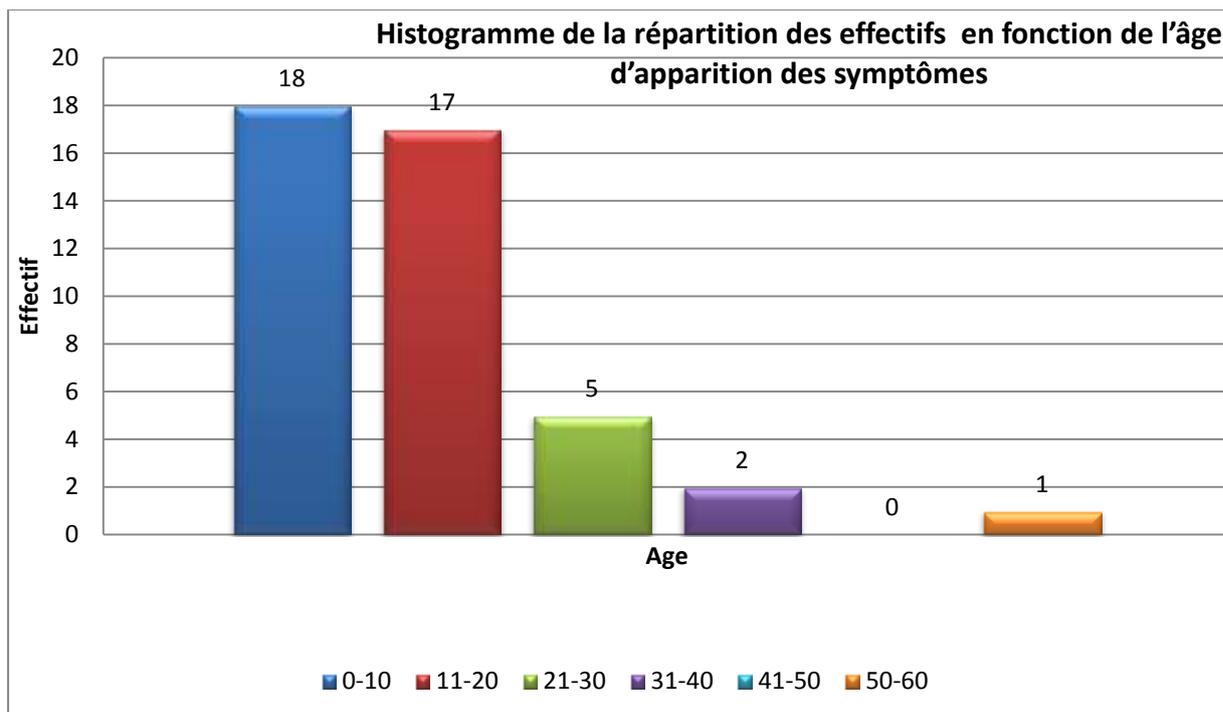


Figure 4 : Histogramme de la répartition des effectifs en fonction de l'âge d'apparition des symptômes

B. Les résultats cliniques :

a) Antécédents :

➤ Personnel :

Pathologie	Diabète type 1	Thyroïdite auto immune	Anémie de Biermer	Rhumatisme articulaire aigue	Arthrite juvénile idiopathique
Nombre de cas	05	01	02	02	03

Tableau 5 : les antécédents personnels des malades cœliaques

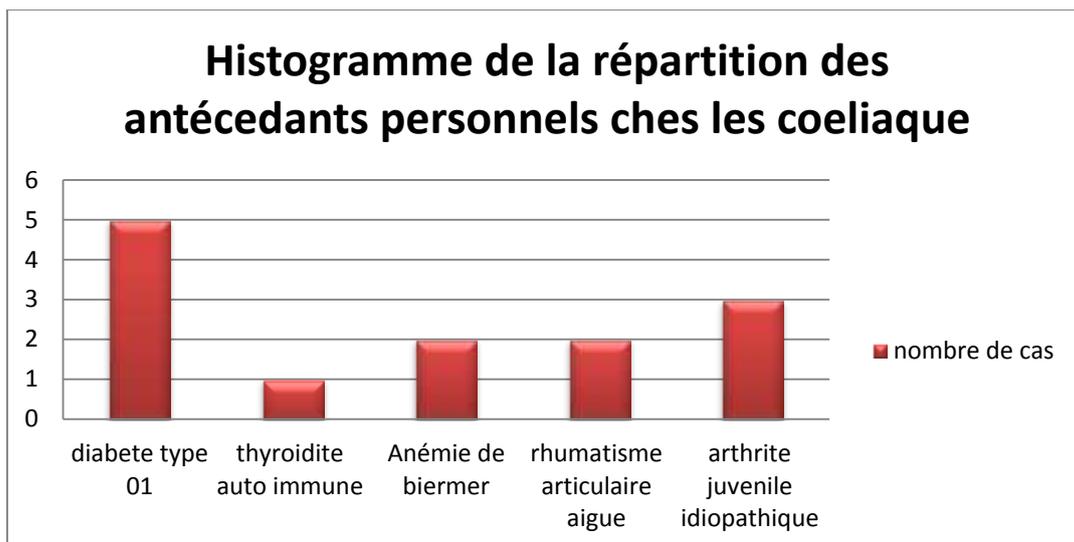


Figure 5 : Histogramme présentant la répartition des antécédents personnels chez malades cœliaque

➤ **Les antécédents familiaux des maladie auto-immunes:**

pathologie	diabète	Maladie cœliaque	hypothyroïdie	Goitre
Nombre de cas	16	02	01	03

Tableau 6 : Les antécédents familiaux des maladie auto-immunes

Les antécédents familiaux de MAI qui ont été recherchés dans notre série sont les suivantes :

La présence de Diabète chez 37.2% (16 cas)

Maladie cœliaque est notée chez 4.65% des patients (02 cas)

L'hypothyroïdie et goitre ont été tous les deux retrouvés dans environ 9.3% des cas.

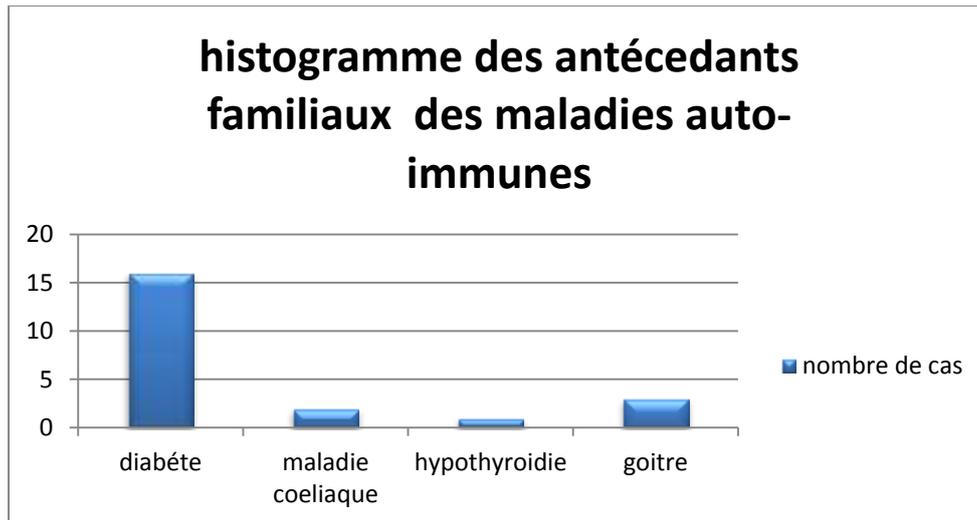


Figure 6 : Histogramme des antécédents familiaux des maladies auto-immunes

➤ **Antécédents familial de maladie cœliaque :**

Nous avons soulevé 02 cas familiaux :

- Une maman et sa fille
- Un frère et sa sœur

b) Signes cliniques

❖ **Signes généraux :**

Signes généraux	Nombre de cas	pourcentage
AEG (amaigrissement)	16	37.2%
Asthénie	05	11.66%
Anorexie	03	06.97%

Tableau 7 : les signes généraux retrouvés chez les malades coeliaques

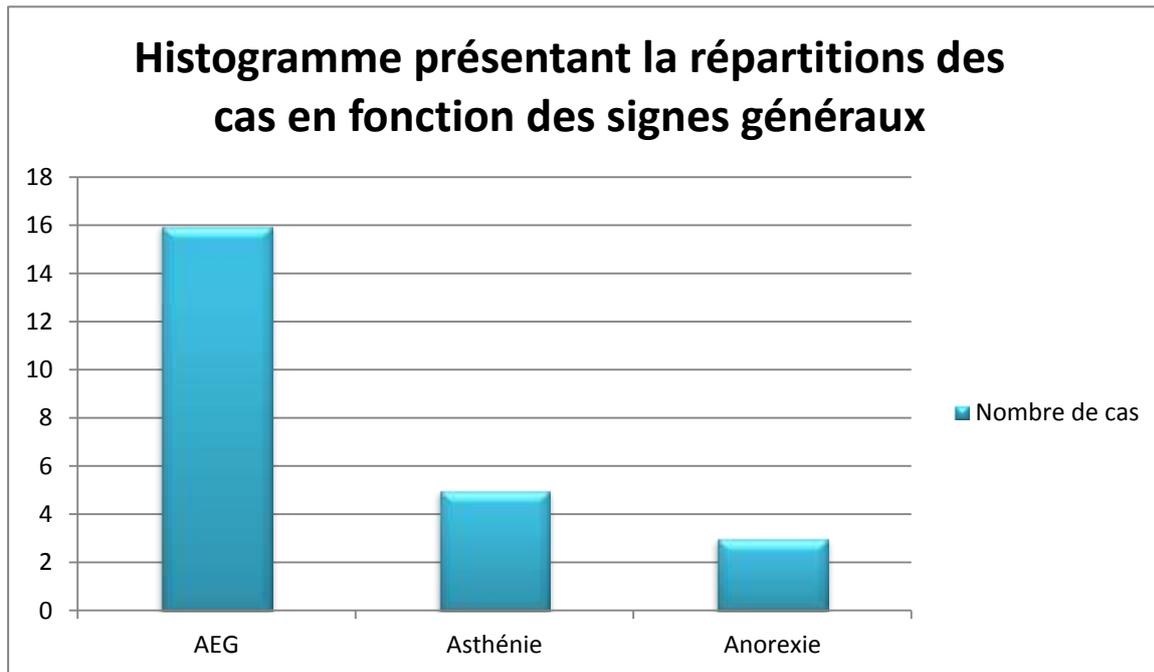


Figure 07 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes généraux.

❖ **Signes digestifs :**

Signes	Diarrhée	Ballonnement abdominal	Alternance Diarrhée/constipation	Vomissements	Douleur abdominale	Constipation
Effectifs	27	06	03	05	16	02
Pourcentage %	62.79%	13.95%	06.97%	11.62%	37.2%	04.65%

Tableau 8 : les signes digestifs retrouvés chez les malades coeliaques

- Chez 43 patients ; on a trouvé une prédominance des troubles de transit soit 74.41% ; représentés essentiellement par des diarrhées chroniques 62.79%, les douleurs abdominales également souvent retrouvées soit 37.2%.

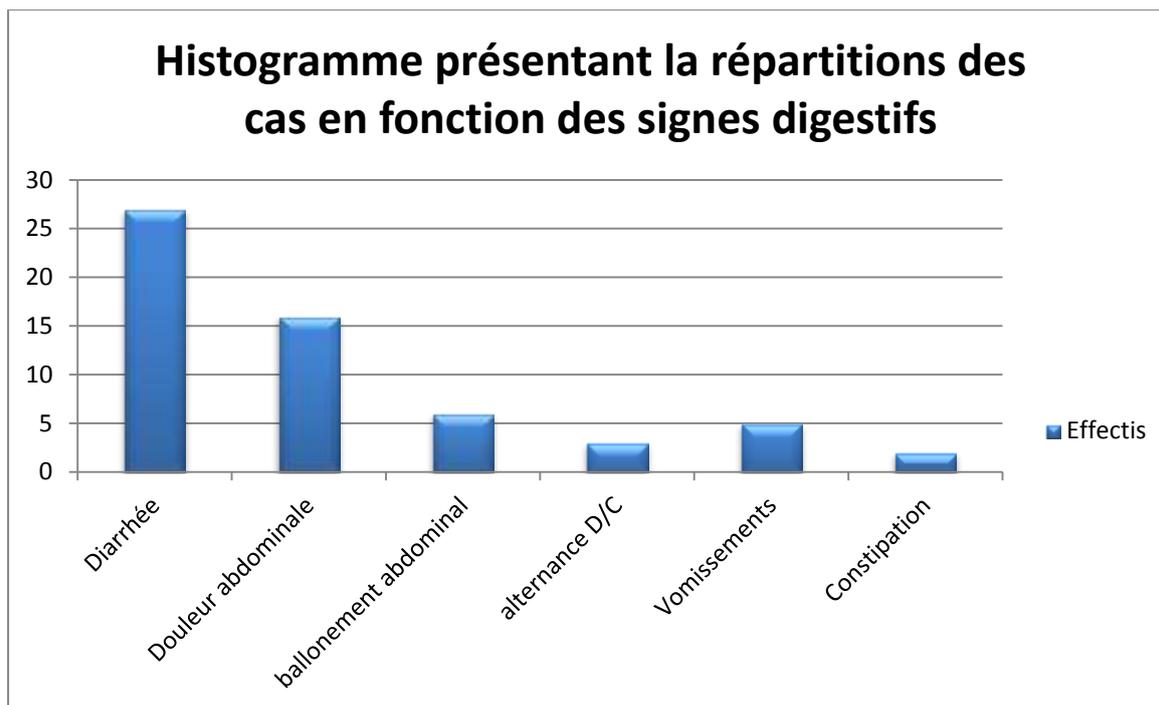


Figure 8 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes digestifs.

❖ **Signes extra-digestifs :**

Signes	signes Ostéo-articulaires	Signes hématologiques	Signes obstétricaux	Retard staturo-pondéral	Troubles de phanères	Troubles cutanés	Signes gynécologiques
Effectifs	04	19	01	02	02	01	04
Pourcentage	09.30%	44.18%	02.31%	04.65%	04.65%	02.32%	09.30%

Tableau 9 : les signes extra-digestifs retrouvés chez les malades coeliaques

- 04 de nos patients présentent des signes ostéo-articulaires soit 09.30%, représentés par :
 - Douleurs osseuses lombo-coxygienne.
 - Ostéopénie.
 - Ostéomalacie.

Un Syndrome anémique retrouvé chez 19 patients, soit 44.18%.

05 patients présentent des signes gynéco-obstétricaux, soit 11.61% ; dont : 2.32% des avortements et 09.30% des irrégularités du cycle.

Des troubles cutanés : perlèche chez seulement un patient et panamiens représentés exclusivement par la chute de cheveux chez 02 cas de nos patients, soit 04.65%.

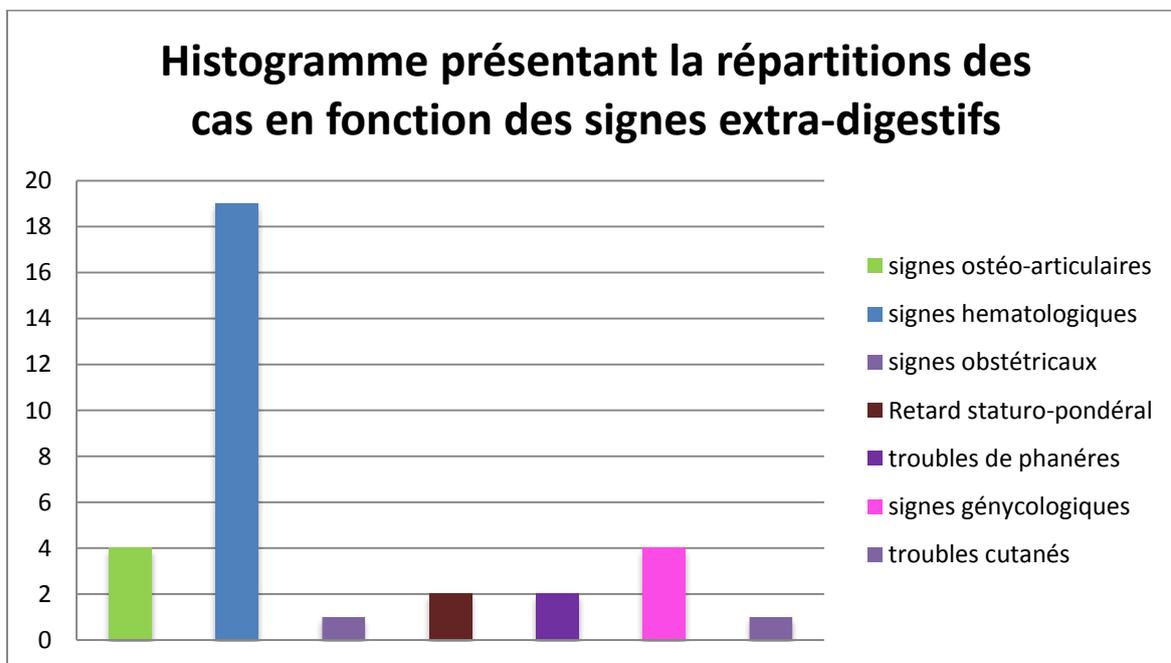


Figure 9 : Histogramme présentant la répartition des cas en fonction des signes extra-digestifs.

C. Les résultats paracliniques

1) Les données biologiques

Signes	Anémie	Hypo-calcémie	Hypo-albuminémie	Hypo-cholestérolémie	TP bas
Effectifs	29	17	17	13	02
Pourcentage	67.44%	39.53%	39.53%	30.23%	04.65%

Tableau 10 : les manifestations biologiques chez les malades cœliaques

- Anémie : retrouvée chez 29 patients soit 67.44% ; dont 89.47% hypochrome microcytaire et 10.52% normochrome macrocytaire.
Hypo-albuminémie : retrouvée chez 17 patients soit 39.53% , absente chez 31 patients.

Hypo-calcémie : retrouvée chez 17 cas de nos patients soit 39.53%.

Hypocholestérolémie : présente chez 13 patients soit 30.23%, tandis que 30 patient présent un bilan lipidique normal.

TP bas : n'est retrouvé que chez 02 patient soit 4.65%.

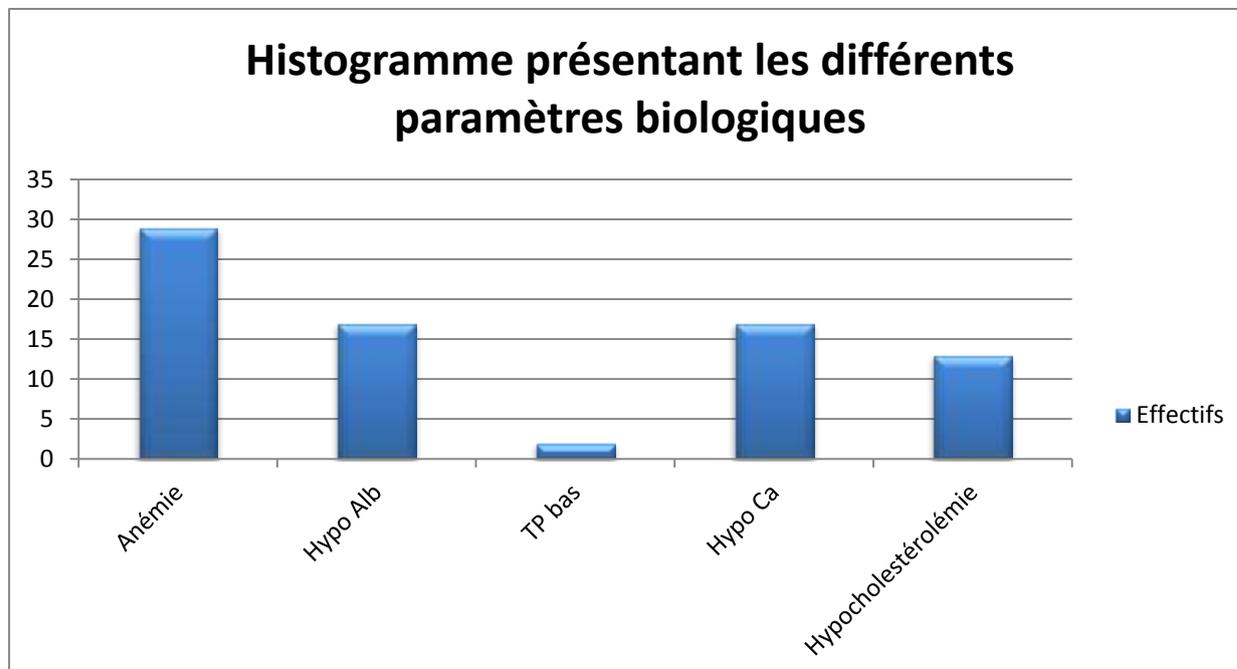


Figure 10 : Histogramme présentant les différents paramètres biologiques.

2) Données endoscopiques

Aspect endoscopique	Aspect normal	Aspect hachuré	Raréfaction des plis duodénaux
nombre de cas	8	06	16
Pourcentage	26.66%	20%	53.33%

Tableau 11 : aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale chez les malades cœliaques

- Les signes endoscopiques évocateurs d'AV sont le suivantes :
- Une diminution du plissement valvulaire chez 16 cas (53.33%)
- Un aspect hachuré chez 06 cas (20%)
- Un aspect endoscopique normal est observé dans chez 08 cas et cela ne doit pas faire récuser la pratique de biopsies.

Diagramme en secteur des différents aspects endoscopiques

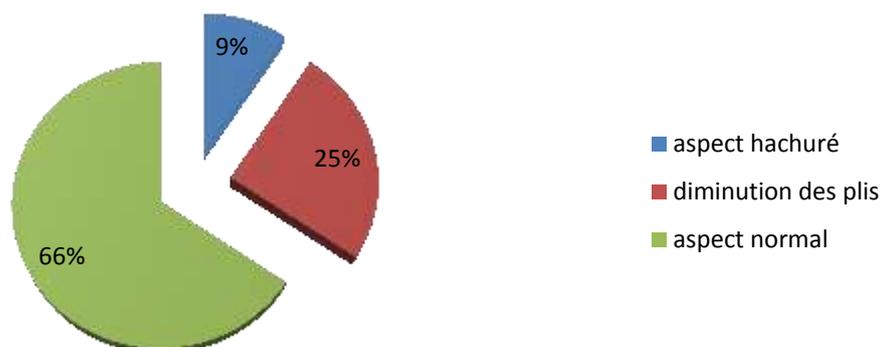


Figure 11 : Diagramme en secteur des différents aspects endoscopiques chez nos patients cœliaques

3) Données histologiques

Stade histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
Total V	05	12,82
Subtotal IV	12	30,7
Partielle III	14	35,7
Partielle II	8	20,51

Tableau 12 : aspects histologiques de la muqueuse duodénale chez les malades cœliaques

- Les stades histologiques retrouvés sont les suivants :
 - Atrophie villositaire type V dans 05 cas soit 12.82%.
 - Atrophie villositaire type IV dans 12 cas soit 30.7%
 - Atrophie villositaire type III dans 14 cas soit 35.7%.
 - Atrophie villositaire type II dans 08 cas soit 20.51%.

- Autres anomalies histologiques rencontrées :
 - Gastrite antrale chronique dans 06 cas.
 - Gastrite fundique chronique dans 02 cas.
 - Duodénite sub aigue dans 12 cas.
 - Bulbite erosive dans un seul cas.

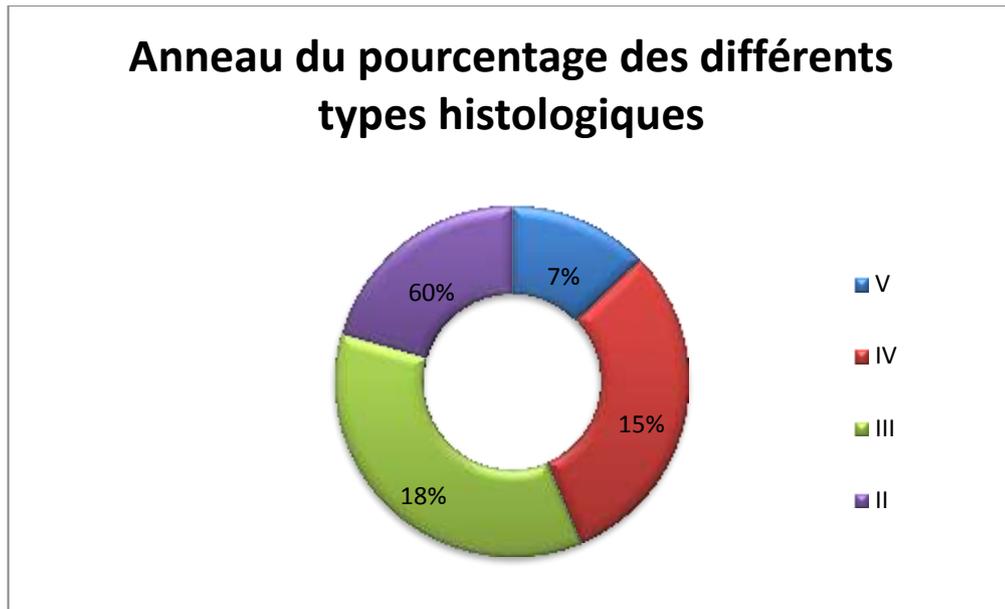


Figure 12 : Anneau du pourcentage des différents types histologiques.

4) Données immunologiques

Auto Ac	Nombre de cas
AGA IgA	07
AEM IgA	04
ATG	11

Tableau 13 : les résultats immunologiques chez les malades cœliaques

- 15 patients ont bénéficié des bilans immunologiques, dont les résultats sont les suivants :
 - 11 cas : ATG positif
 - 07 cas : AGA IgA positif
 - 04 cas : AEM IgA positif

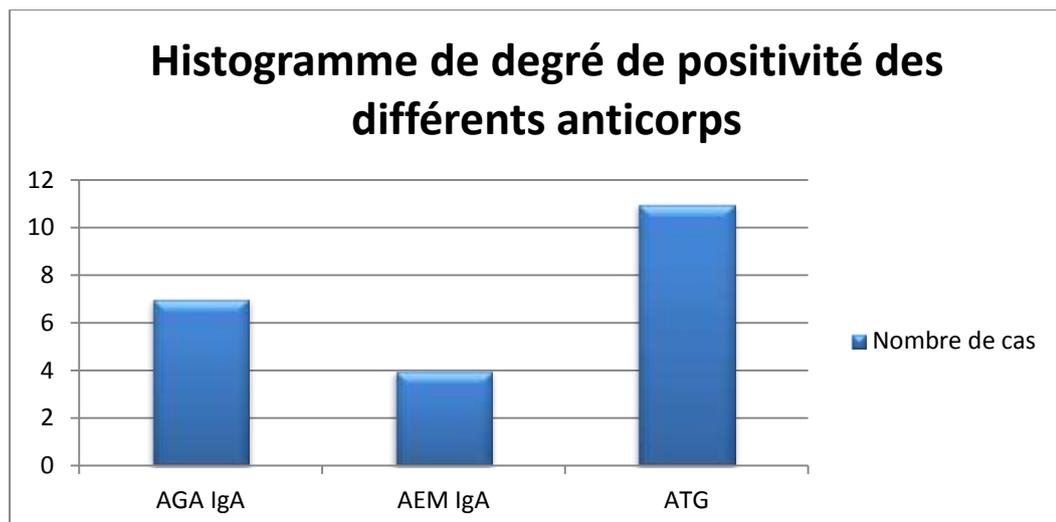


Figure 13 : Histogramme de degré de positivité des différents anticorps

❖ **Diagnostic positif (selon les arguments immunologiques et histologiques)**

Type d'examen	Immunologie	Histologie	Immunologie+Histologie
Effectifs	03	30	10
Pourcentage	6.97%	69.76%	23.25%

Tableau 14 : Diagnostic positif selon les arguments immunologiques et histologiques

- Pour poser le diagnostic positif de la maladie cœliaque deux types d'examens ont été effectués ; Sérologie et Endoscopie, dont les résultats sont les suivants :
 - 30 cas (69.76%) avaient un examen histologique positif avec un bilan immunologique négatif.
 - 03 cas (06.97%) avaient un bilan immunologique positif avec un examen histologique d'aspect normal.
 - 10 cas (23.25%) avaient les 2 examens positifs.

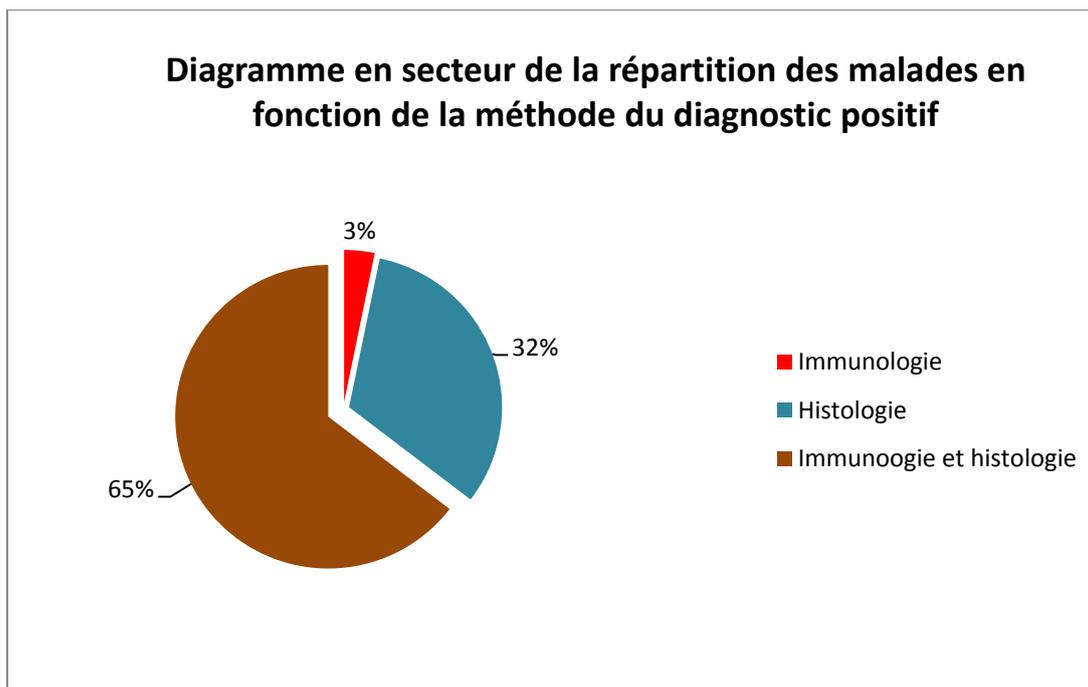


Figure 14 : Diagramme en secteur de la répartition des malades en fonction de la méthode du diagnostic positif.

D. Pathologies associées :

Pathologies	Nombre de cas	Pourcentage %
Dermite herpétiforme	02	4,65
Diabète type I	03	6,97
Goitre	03	6,97
Stéatose hépatique	01	2,32
Cytolyse hépatique	01	2,32
Pathologie non spécifiques		
Myome utérin	01	2,32
ACFA	01	2,32
TBC péritonéale	01	2,32
MC isolée	30	69.76

Tableau 15 : les pathologies associées à la maladie cœliaque

- Dans 30.25 % des cas; nous avons noté, une association morbide à la maladie cœliaques, ces associations sont représentées essentiellement par :
 - Atteinte dermatologique : la dermite herpétiforme est retrouvée dans 02 cas soit 04.65%.
 - Atteintes endocriniennes :
 - ✓ le DT1 est retrouvé dans 03 cas soit 06.97%
 - ✓ Le goitre est retrouvé dans 03 cas soit 06.97%
 - Atteintes hépatiques :
 - ✓ Stéatose Hépatique est retrouvé dans un seul cas soit 02.32%

- ✓ Cytolyse hépatique est retrouvé également dans un seul cas soit 02.32%
- Atteinte gynécologique : Le myome utérin est retrouvé dans un seul cas soit 02.32%
- Atteinte cardiologique : ACFA est n'retrouvée que chez un seul patient soit 02.32%
- Pathologies infectieuses : TBC péritonéal retrouvé chez un seul patient soit 02.32%.

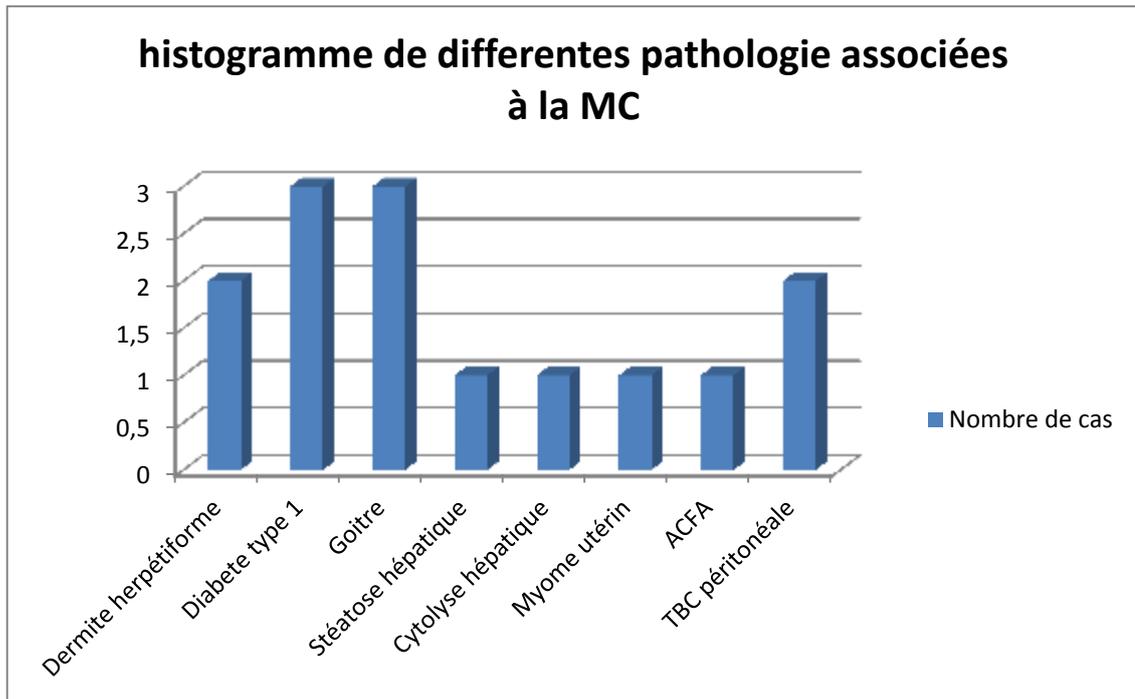


Figure 15 : Histogramme de différentes pathologies associées à la maladie cœliaque.

↳ **Conclusion :**

Au total le diagnostic de la MC a été porté chez nos patients sur :

- Des données clinique et biologique du syndrome de malabsorption.
- Données immunologiques.
- Atrophie villositaire des études histologiques.
- Association à des maladies auto-immunes.

E. Résultats des données évolutifs

Le profil évolutif des malades cœliaques sous régime sans gluten repose sur l'évaluation des paramètres cliniques biologiques et histologiques. Dans notre étude, nous étions limités à 10 patients.

1- Selon l'âge

AGE	16-25 ans	26-35 ans	36-45 ans	46-55 ans	56-65 ans
Nombre de cas	02	04	02	01	01
Pourcentage	20%	40%	20%	10%	10%

Tableau 16 : les tranches d'âge dans notre échantillon étudié

- Les âges des 10 patients varient entre 17 ans comme âge minimal et 56 ans comme âge maximal avec un pic de fréquence entre 26 et 35 ans (40%).

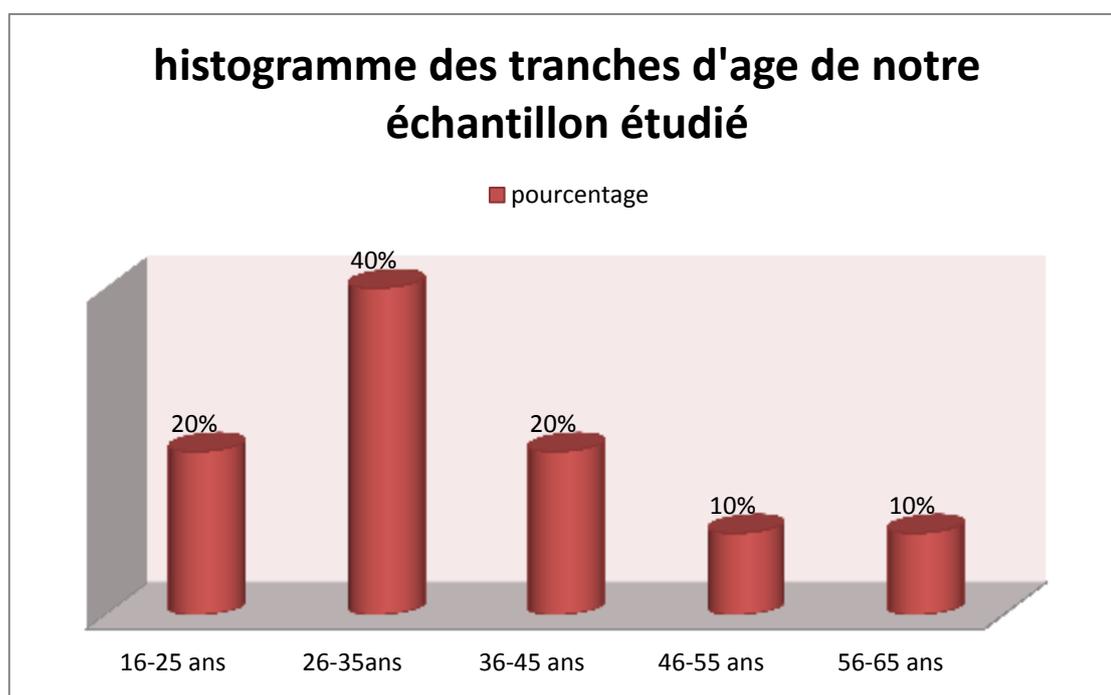


Figure 16 : Histogramme des tranches d'âge de notre échantillon étudié

2- Selon l'âge au moment du diagnostic

Age	0-10 ans	11-20 ans	21-30ans
Le nombre de cas	05	02	03

Tableau 17 : la répartition de l'échantillon selon l'âge au moment du diagnostic

- L'âge de survenue de la maladie chez les malades recensés est compris entre 2 et 30 ans, avec une distribution de 50% de survenue de cette pathologie à un âge entre 0 et 10 ans.

- Les patients sont mis sous RSG dès que la maladie est diagnostiquée.
- l'âge de diagnostic entre 11 et 20 ans représente 20%.
- l'âge de diagnostic entre 21 et 30 ans représente 30%

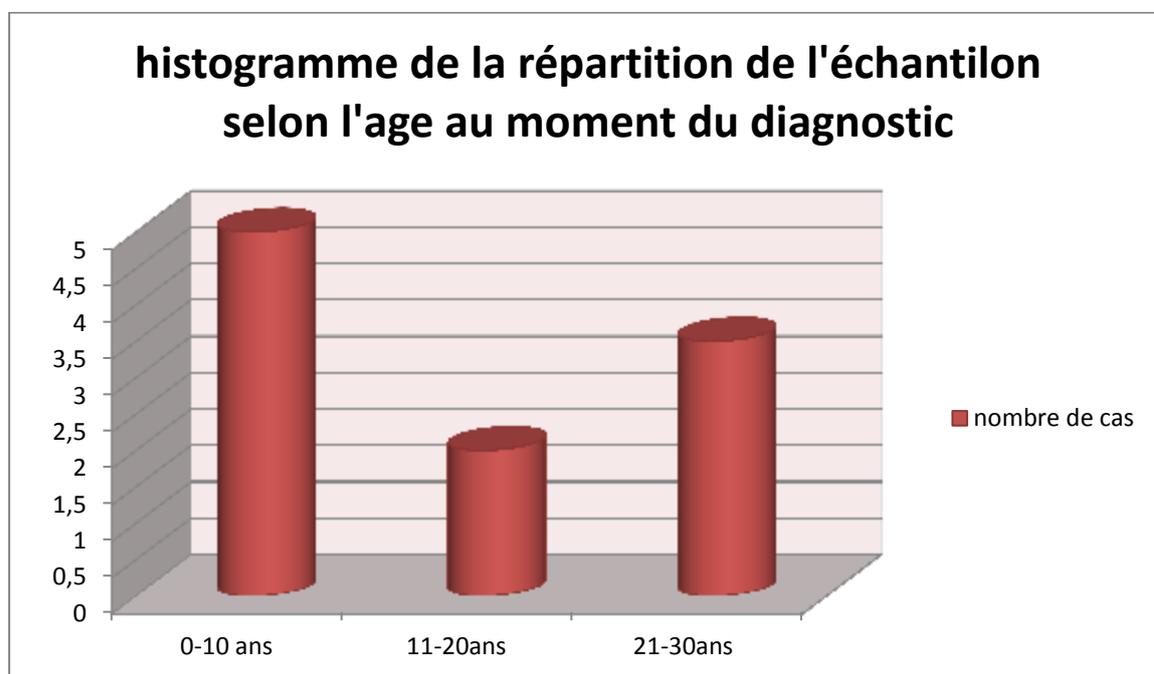


Figure 17 : histogramme de la répartition de l'échantillon selon l'âge au moment du diagnostic

3- Selon le sexe

Les 10 patients sont de sexe féminin

4- Clinique

Evolution	Bonne	Mauvaise	Imprécise
Nombre de cas	06	02	02

Tableau 18 : l'évolution clinique des patients sous RSG

- L'évolution clinique a été marquée par :
 - Une bonne évolution chez 06 patients (60%) basée sur : la normalisation du transit, une gaine pondérale et disparition des signes cliniques en rapport avec l'anémie(pâleur, asthénie ..).
 - Une mauvaise évolution chez 02 patients (20%) basée sur la persistance de l'amaigrissement, la douleur abdominale et le syndrome anémique.
 - Une évolution imprécise chez 02 patients (20%) basée sur la réapparition périodique des signes cliniques de la MC suscités entrecoupées par des rémission de quelques mois.

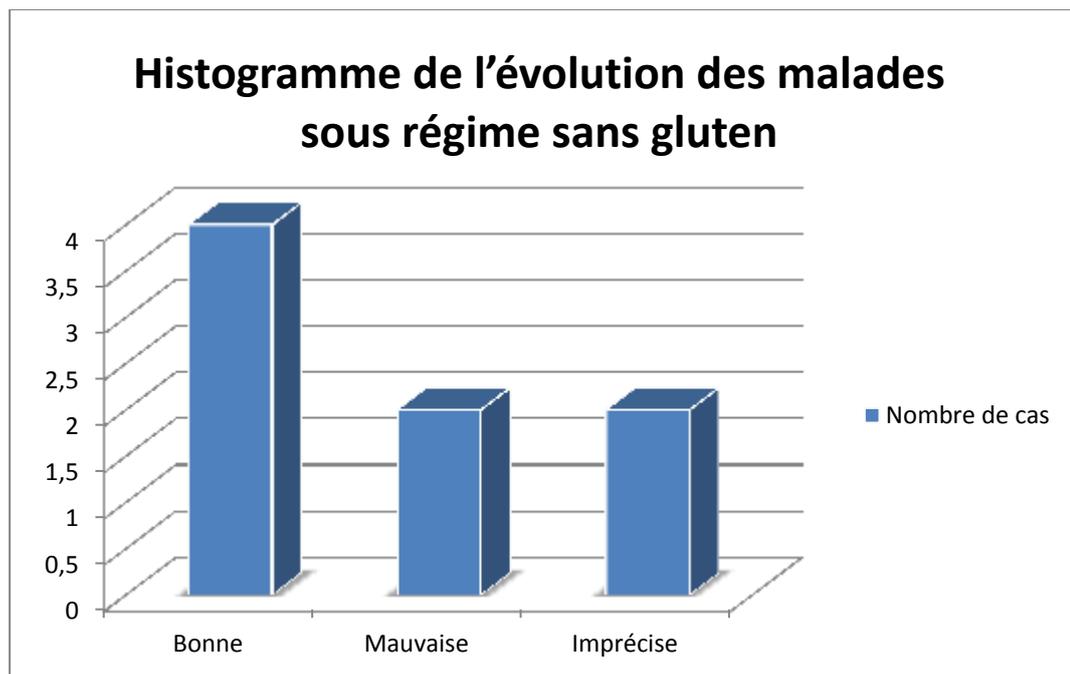


Figure 18 : Histogramme de l'évolution des malades sous régime sans gluten

5- Paraclinique

❖ Biologie :

On a demandé à nos patients de faire les bilans suivants :

- FNS.
- Ionogramme sanguin.
- Calcémie.
- Protidémie.
- Bilan hépatique.

Résultats :

Normalisation du bilan biologique chez 07 de nos patients, 05 parmi eux avaient en parallèle une bonne évolution clinique.

03 cas présentent une anémie microcytaire hypochrome.

Ionogramme sanguin perturbé chez seulement un seul patient, qui présente aussi une hypocalcémie modérée.

❖ Endoscopie :

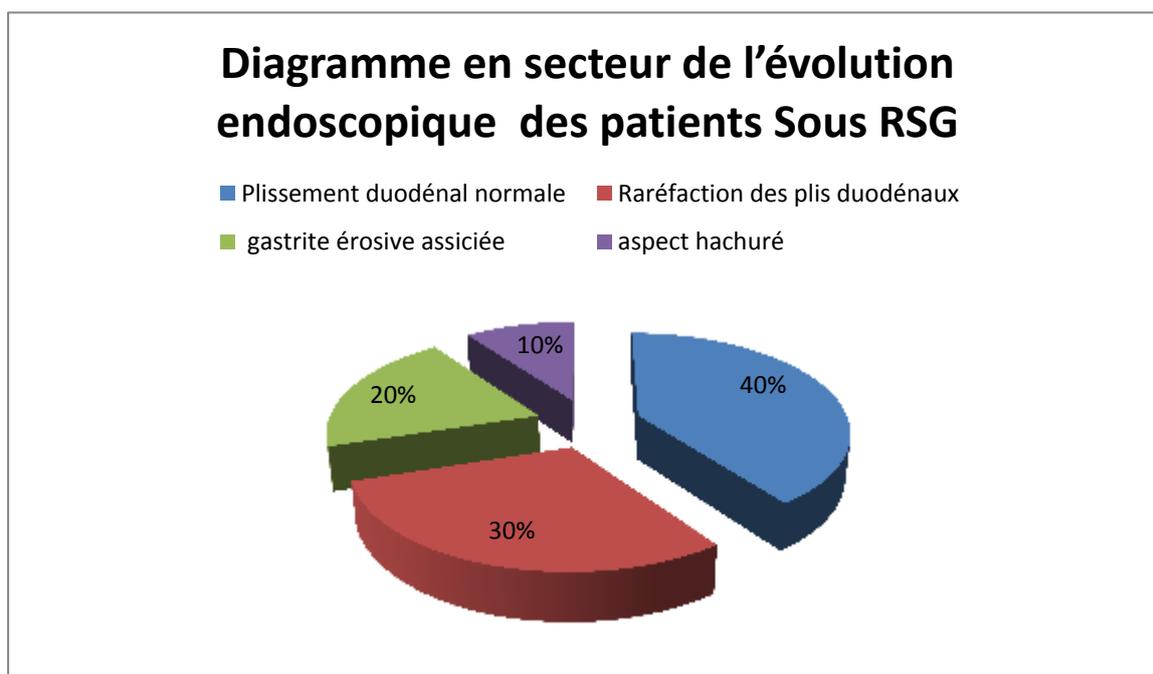
Aspect endoscopique	Plissement duodéal normal	Raréfaction des plis duodénaux	Gastrite érosive associées	Aspect hachuré
Nombre de cas	04	03	02	01
Pourcentage %	40%	30%	20%	10%

Tableau 19 : l'évolution endoscopique des patients sous RSG

- Les 10 patients avaient bénéficié d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodéno-jéjunales.

Les aspects endoscopiques retrouvés sont les suivants :

- Une raréfaction des plis duodénaux dans 03 cas (30%).
- Un aspect hachuré dans un seul cas (10%)
- gastrite érosive associée dans 02 cas (20%).



- L'endoscopie était normale dans 04 cas (40%).

Figure 19 : Diagramme en secteur de l'évolution endoscopique des patients Sous RSG.

❖ **Histologie :**

Le contrôle histologique n'est pas toujours de mise ; ses indications sont limitées, notamment devant des formes qui ne s'améliorent pas, même sous RSG bien conduit.

Nous avons été amenés à réaliser une biopsie duodénale de contrôle chez 10 patients :

- Les résultats sont favorables chez 04 d'entre eux , cette amélioration est marquée par un passage d'un stade a un autre.
- 05 de nos patients ont gardé le même aspect histologique.
- Le dernier patient a présenté une évolution défavorable en passant du stade IV au stade V.

F. Observance du RSG

Le régime sans gluten (RSG) constitue à l'heure actuelle le seul traitement de la maladie coeliaque (MC), dans cette partie on a basé sur l'évaluation du taux d'observance du RSG et déterminer les facteurs associés à la non observance, et pour cela on a préparé le questionnaire (voir annexe 02)

Résultats :

➤ **Assiduité au régime**

Réponse au régime	Bonne	Moyenne	Mauvaise
Nombre de cas	07	01	02
Pourcentage	70%	10%	20%

Tableau 20 : degré d'assiduité au RSG

- A travers notre étude, nous avons constaté une corrélation importante entre le suivi rigoureux du régime, et l'évolution favorable des patients.
- 07 patients suivent correctement leur régime, tandis que 02 n'ont pas modifié leurs habitudes alimentaires.

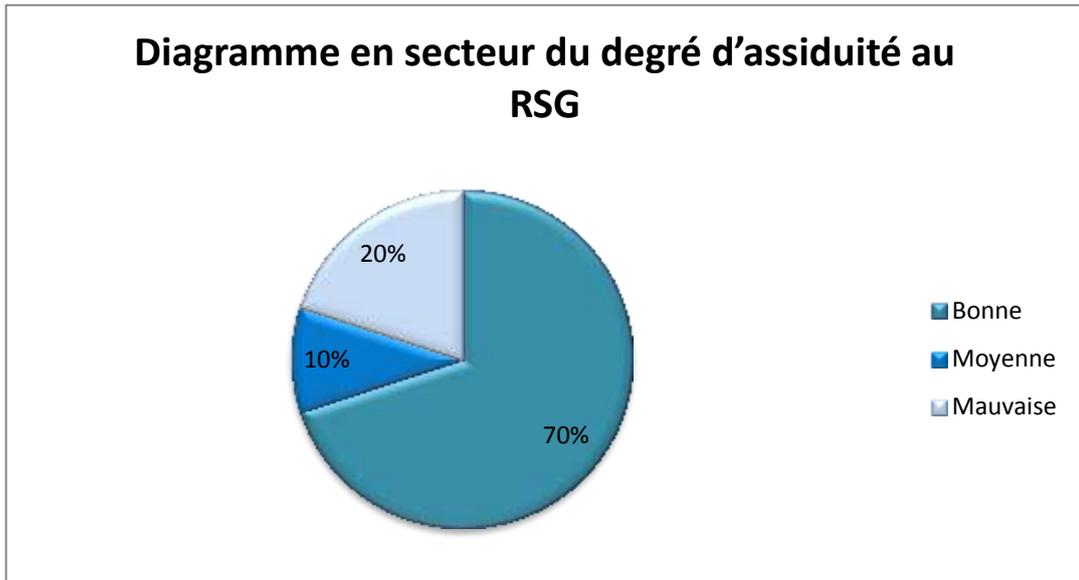


Figure 20 : Diagramme en secteur du degré d'assiduité au RSG.

➤ **Les causes de la mauvaise observance au RSG**

La cause	Nombre de cas
Interruption volontaire du RSG	02
Manque de qualité gustative des produits sans gluten	03
Education nutritionnelle lacunaire	02

Tableau 21 : Les causes de la mauvaise observance au RSG

Chez nos 10 patients on remarqué une mauvaise observance au régime dans 03cas qui était accordée à :

- Interruption volontaire du RSG (02 cas)
- Manque de qualité gustative des produits sans gluten (03 cas)
- Education nutritionnelle lacunaire (02 cas)

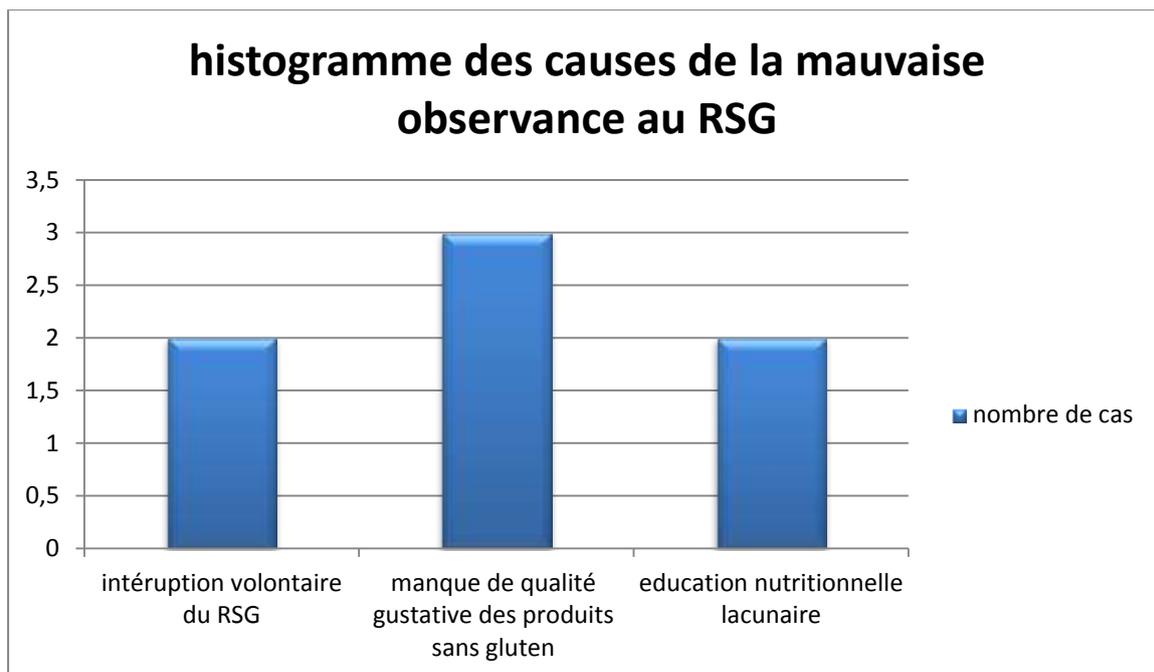


Figure 21 : Histogramme de la non observance au RSG

➤ **LES Difficultés au respect de RSG retrouvées chez nos malades cœliaques**

Les difficultés		Nombre de cas
niveau économique bas (cherté des produits alimentaires sans gluten)		08
Niveau social bas	Entourage familial non coopérant	01
	Non disponibilité des produits alimentaires sans gluten	05
	Non respect des consultations de contrôles	03
		09

Tableau 22 : LES Difficultés au respect de RSG retrouvées chez nos malades cœliaques

- Parmi les causes de la mauvaise observance au RSG rencontrées chez nos patients sont :
 - Les 08 malades ont réclamé la cherté des produits.
 - Non respect des consultations de contrôles chez 03 cas .
 - Sans oublier la non disponibilité des produits sans gluten réclamée par 06 patients.

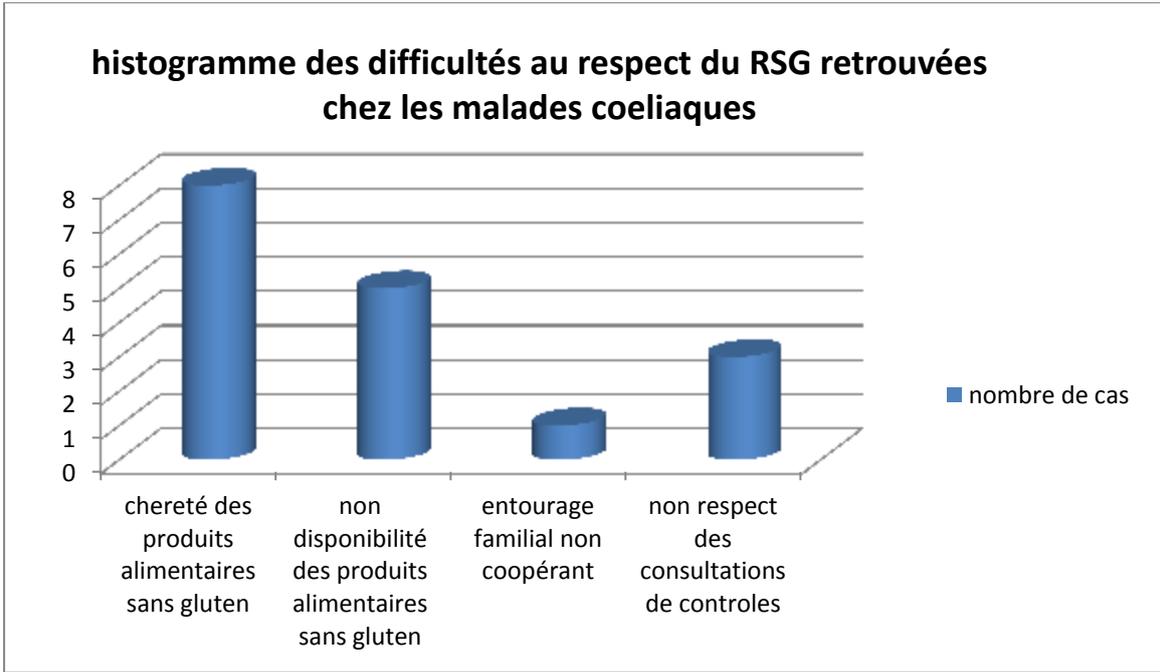


Figure 22 : Histogramme des difficultés au respect du RSG retrouvées chez nos patients cœliaques

Discussion

La Maladie Cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire chronique secondaire à l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés.

Dans ce chapitre nous proposons d'analyser les résultats de notre série à la lumière des données de la littérature internationale, et de les comparer à d'autres séries, afin de déterminer le profil évolutif de nos patient cœliaque sous RSG, et de faire ressortir les aspects cliniques paraclinique de toute la population étudiée

Notre travail est consacré à l'étude rétrospective sur une population de 43 cas atteinte par la maladie cœliaque mis sous régime sans gluten qui ont bénéficié d'une hospitalisation au niveau du service gastroentérologie depuis janvier 2007.

I. Données épidémiologiques

Un nombre énorme d'études a récemment prouvé que la maladie cœliaque est l'un des désordres perpétuels les plus communs affectant l'homme dans beaucoup de zones du monde. (37)

1. Le sexe :

Le sexe-ratio F/M dans notre série est de 3,3. Dans d'autres séries, nous remarquons aussi une prédominance féminine :

Série	Pourcentage féminin	Sexe ratio
Notre série	76.7%	3.3
Maroc 2014-2016(CHU Mohamed VI de Marrakech.)	63.82%	1.7
Maroc (centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat.)	77%	3.4

Tableau 23 : comparaison du sexe ratio sur plusieurs études

2. L'âge au moment du diagnostic :

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, c'est-à-dire après l'introduction du gluten dans le régime alimentaire, soit à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les formes à révélation tardive (après 65 ans) ne sont cependant pas rares.

Le diagnostic de la maladie cœliaque peut se faire à n'importe quelle tranche d'âge. Dans notre série, l'âge de diagnostic en moyenne est de 15ans.

série	Nombre de cas	Age moyen de diagnostic
Notre série	43 cas	14.67 ans
Maroc (CHU Mohamed VI de Marrakech.)	47 cas	31.8ans
Maroc (centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat.)	110 cas	32.1 ans

Tableau 24 : comparaison de l'âge moyen au moment du diagnostic sur plusieurs études

- Dans notre échantillon de 10 patients la tranche d'âge la plus fréquente est celle qui s'étend de 26 à 35 ans (40%).

3. Répartition annuelle des malades cœliaques :

De Janvier 2007 à decembre 2018, nous avons colligé 34 cas de patients ayant hospitalisés au niveau de service de GHE CHU Tlemcen ce qui présente en moyenne de 3.3 cas par an.

II. Données cliniques et paraclinique

1. Le diagnostic positif

a. Manifestations cliniques

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge.(88)

Les symptômes de cette maladie varient en fonction des individus touchés. Ils ne sont pas spécifiques de cette maladie, mais correspondent à une atteinte chronique de l'intestin grêle. Les symptômes les plus courants sont des symptômes digestifs avec diarrhée et perte de poids. En revanche, l'appétit est conservé, voire augmenté. Les douleurs abdominales, les nausées et les vomissements sont plus rares.

on observe assez fréquemment un syndrome carenciel : l'anémie, présente dans 70 % des cas, est généralement due soit à une carence en fer, soit à une carence en folates simple, soit associée à une carence en vitamine B12. Les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent aussi être associés à cette maladie (hypocalcémie, ostéomalacie). Des carences en vitamine K sont également possibles, entraînant des troubles de la coagulation. Enfin, une hypoalbuminémie est possible et peut entraîner une entéropathie exsudative ainsi que des œdèmes des membres inférieurs. (89)

Dans notre série, notre constat est comme suit :

- Les troubles de transit occupent la 1ère place, avec un pourcentage de 74.41%

- Un syndrome anémique dans 44.18%.
- Un ballonnement abdominal dans 13.95% des cas.
- Retard staturo-pondérale dans 4.65%

Les signes cliniques	NOTRE SERIE	Série Maroc 2014-2016
Troubles de transit	74.41%	76.57%
Syndrome anémique	44.18%	27.65%
Ballonnement abdominale	13.95%	42.55%
Retard saturo-pondérale	4.65%	76.59%

Tableau25 : Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie cœliaque

Dans notre échantillon de 10 patients sous RSG on a constaté :

- Une bonne évolution clinique et paraclinique dans 06 cas (60%)
- La persistance des signes cliniques et paraclinique chez les 04 patients restants est représenté par :
 - Un syndrome anémique chez 2 cas
 - Retard staturo pondérale chez un seul cas
 - La douleur abdominale chez un seul cas
 - Une hypocalcémie chez un seul cas

Signe cliniques	Syndrome anémique	Retard staturo pondéral	Douleur abdominal	Hypocalcémie
Nombre de cas	2	1	1	1

Tableau 26: Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie coeliaque dans l'échantillon étudié

b. les associations morbides

Les affections décrites en association avec la maladie cœliaque sont nombreuses, auto immunes ou inflammatoires, Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développeront une autre maladie auto-immune.

Dans notre série la dermite herpétiforme est retrouvée dans 02 cas , 01 cas de cytolyse hépatique, 01 cas de stéatose hépatique, 03 cas de DT1 , 03 cas de goitre ,et des pathologies non spécifiques représenté par 01 cas d'ACFA et 01 cas de TBC péritonéale.

Aucune complication (lymphome T avéré, jéjunolite ulcéreuse, sprue collagène, cavitation ganglionnaire mésentérique) n'est retrouvées chez nos malades.

c. le diagnostic sérologique

Chez notre population le bilan immunologique était demandé et fait seulement a titre diagnostique par manque de moyens des patients

Dans notre travail, Les AC anti transglutaminases tissulaires ont été dosés avec un résultat positif chez 11 patients,

Les AC anti endomysium sont positifs chez 04 patients, et les AGA IgA positifs chez 07 patients.

d. Diagnostic histologique

C'est la plaque tournante du diagnostic. C'est un élément d'une importance capitale puisqu'il permet d'affirmer ou d'infirmer une pathologie à vie .

Dans notre série, 39 de nos patients ont bénéficié d'une FOGD avec biopsie duodénale. Dont les résultats on note une prédominance estimée à 35.7 % des cas qui ont l'aspect endoscopique de la muqueuse type III, 30.7% des cas qui ont l'aspect type IV , 20.51% des cas étaient représenté par un aspect type II.

Dans notre échantillon de 10 patients les résultats des biopsies histologiques sont les suivants :

- Les résultats sont favorables chez 04 d'entre eux , cette amélioration est marquée par un passage d'un stade a un autre.
- 05 de nos patients ont gardé le même aspect histologique.
- Le dernier patient a présenté une évolution défavorable en passant du stade IV au stade V.

III. Prise en charge

1. Bilan de retentissement

La prise en charge passe par la réalisation d'un bilan de retentissement, à la recherche de troubles pouvant nécessiter un traitement médicamenteux (anémie, malabsorption ...). Dans notre série, nous avons noté l'anémie ferriprive dans 02cas , qui ont été mis sous traitement martial, et une malabsorption dans un seul cas sous supplémentassions calcique.

2. Le régime sans gluten

Il n'existe pas de traitement définitif contre la maladie cœliaque. Le seul traitement possible est la diète sans gluten à vie. L'adoption à vie d'un RSG permet le plus souvent de faire disparaître complètement les symptômes, de traiter les carences et de prévenir d'éventuelles complications.

La mauvaise observance est probablement la cause la plus fréquente de la non réponse au régime sans gluten. Elle est rapportée chez environ 50% des patients cœliaques adultes.

L'élément principal dans cette situation est de motiver le patient quant à l'importance du régime sans gluten et de l'adresser à une consultation diététique

➤ les causes du non observance du RSG :

Chez nos 10 patients on remarqué une mauvaise observance au regime dans 03cas qui était accordée à :

- Interruption volontaire du RSG (02 cas)
- Manque de qualité gustative des produits sans gluten (03 cas)
- Education nutritionnelle lacunaire (02 cas)

➤ Les difficultés du respect du RSG retrouvées chez les malades cœliaques :

- Parmi les causes de la mauvaise observance au RSG rencontrées chez nos patients sont :
 - Les 08 malades ont réclamé la cherté des produits.
 - Non respect des consultations de contrôles chez 03 cas .
 - Sans oublier la non disponibilité des produits sans gluten réclamée par 06 patients.

Conclusion

Connue depuis l'Antiquité, la maladie cœliaque toucherait aujourd'hui entre 0,5 et 1% de la population occidentale, selon les estimations.

La maladie peut se déclencher à n'importe quel moment de la vie et se manifester par des symptômes très divers : diarrhées chroniques, perte de poids, vomissements, fatigue, problèmes articulaires, atteintes neurologiques...

La forme clinique classique est la plus rencontrée. Elle est dominée par sa symptomatologie digestive riche.

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

La prise en charge repose, non seulement sur l'éviction du gluten de l'alimentation, sans omettre de corriger les différentes carences nutritionnelles par une supplémentation en fer, acide folique, vitamine D, vitamine B12, VitamineK, calcium, potassium ou magnésium selon les cas, mais aussi d'un suivi très rapproché des familles ayant un malade cœliaque, tout en leur offrant un soutien psychologique.

En effet, toutes les études actuelles montrent que le régime sans gluten est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la MC. En l'absence aujourd'hui d'autres formes de traitement, il faut éduquer parfaitement les malades et les convaincre de l'utilité du régime.

Si sur le plan théorique le principe du traitement est simple, le suivi de ce régime à vie est en pratique difficile, et ses difficultés découlent essentiellement de la mauvaise observance qui est surtout liée au caractère contraignant du régime, la non disponibilité des produits sans gluten (comme les gâteaux, les pâtes...), le prix élevé des céréales dépourvus de gluten, l'éducation nutritionnelle lacunaire...

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), dans un premier temps, une enquête alimentaire approfondie spécialisée à la recherche d'une mauvaise observance du RSG (ses causes et ses difficultés). Une fois la mauvaise observance du régime écartée, un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'AV, des maladies associées ou d'éventuelles complications malignes.

Il est indispensable que la prise en charge du malade l'accompagne dans toute la durée de sa maladie par des consultations systématiques annuelles ou bisannuelles qui seules permettent une conformité satisfaisante au régime, au mieux attestée par la négativité des tests sérologiques.

Résumé

la maladie coeliaque est une maladie auto-immune chronique déclenchée par la consommation du gluten, survient chez des patients génétiquement prédisposés.

cette intolérance au gluten se caractérise par une atrophie des villosités de la muqueuse intestinale entraînant une panoplie des manifestations cliniques digestives et extra-digestives. Et seul le régime sans gluten permis une nette amélioration clinique et histologique de meme immunologique c'est pourquoi l'interet de notre étude était de rechercher les difficultés de non respect de RSG et éduquer les patients sur les diététiques de cette maladie.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le profil évolutif des malades coeliaques sous RSG. C'est une étude rétrospective étalée sur une période allant de janvier 2007 à décembre 2018 et intéressant 43 malades coeliaques adultes. l'age moyen de nos patients est entre 21 et 40 ans. l'age moyen de diagnostic est 15ans. une prédominance féminine de 76,7% était observée. le maitre symptome du tableau clinique était représenté par la diarrhée chronique dans 62,79% des cas, suivie du ballonnement abdominal 13,95% et d'alternance diarrhée/constipation 6,97%. Les manifestations extradigestives étaient dominées par l'anémie dans 44,18% des cas. L'aspect endoscopique le plus observé était la raréfaction des plis dans 53,33% ds cas. La lésion histologique prédominante était l'AV subtotale qui était objectivée dans 35,7% des cas. Le diagnostic positif était posé dans 69,96% des cas par des donnés histologiques. L'évolution sous RSG était favorable dans 50% des cas, alors que ceux qui ont mal évolué ne suivaient pas leur régime correctement à cause des contraintes sociaux.

Enfin le régime sans gluten reste l'unique arme thérapeutique pour une meilleur évolution clinique, histologique et immunologique ce qui exige aux patients une bonne observance de celui ci a long terme.

Summary

Celiac disease is a chronic autoimmune disease triggered by gluten consumption, occurs in genetically predisposed patients.

This intolerance to gluten is characterized by atrophy of the villi of the intestinal mucosa causing a panoply of clinical manifestations digestive and extra-digestive. And only the gluten-free diet allowed a clear clinical and histological improvement of the same immunological reason why the interest of our study was to look for the difficulties of non respect of RSG and to educate the patients on the dietetics of this disease.

The objective of this work is to update the evolutionary, epidemiological, clinical and diagnostic profile of celiac patients. This is a retrospective study over a period from January 2007 to March 2019 and involving 43 adult celiac patients. The average age of our patients is between 21 and 40 years old. The average age of diagnosis is 15 years. A female predominance of 76.7% was observed. The main symptom of the clinical picture was chronic diarrhea in 62.79% of cases, followed by abdominal bloating 13.95% and alternating diarrhea / constipation 6.97%. Extradigestive manifestations were dominated by anemia in 44.18% of cases. The most observed endoscopic appearance was the rarefaction of folds in 53.33% of cases. The predominant histological lesion was subtotal AV, which was objectified in 35.7% of cases. The positive diagnosis was made in 69.96% of the cases by histological data. The evolution under RSG was favorable in 50% of the cases, and among those who had badly followed their mode the predominant cause was the social problems.

Finally, the gluten-free diet remains the only therapeutic weapon for a better clinical, histological and immunological evolution which requires the patients a good observance of this one in the long term.

ملخص

مرض الزلاقي مرض المناعة الذاتية المزمن, يصيب أشخاص لديهم استعداد وراثي و يكون بسبب تناول الغلوتين.

هذه الحساسية للغلوتين تحدث أضرار في بطانة الأمعاء الدقيقة مما يتسبب في ظهور مجموعة من الأعراض ذات علاقة بالجهاز الهضمي أو أجهزة أخرى في جسم الانسان. و يبقى اتباع حمية ملائمة هو الحل الأنجع من أجل تحسن حالة المريض لذلك أردنا من خلال هذه الدراسة أن نستبين الصعوبات التي تمنع المريض من اتباع حميته و كذا تلقينه المعلومات اللازمة بخصوص هذا الموضوع.

الهدف من هذه الدراسة هو الإحاطة بتطور الجوانب الوبائية، السريرية و التشخيصية لمرض الزلاقي لدى الشخص البالغ عبر دراسة استرجاعية لثلاث وأربعين حالة مرضية، تمت معابقتها خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2007 و مارس 2019 . متوسط السن لدى مرضانا يقع في الفترة الممتدة بين 21 و 40 سنة مع وجود هيمنة واضحة لدى الجنس الأنثوي (76,7% . الأعراض السريرية المهيمنة هي الإسهال المزمن (62,79%) ثم آلام البطن بنسبة (13,95%) يليهما تناوب الإسهال و الإمساك 6,97% . شكلت آلام العظام والمفاصل أهم الأعراض الغير مضمية 44,18%.المظهر التنظري الباطني الملاحظ في أغلبية الحالات هو نذرة الثني العجفي 53,33%. بين الفحص النسيجي ضمور زغابي شبه كلي عند 35,7% من الحالات. اعتمد التشخيص الاجابي على المعطيات النسيجية عند 35,7% من مرضانا. بعد وضع المرضى تحت حمية غذائية بدون غلوتين، شمل التطور الاجابي 50% في حين الذين لم يتمكنوا من اتباعه فكان بسبب تردي الأوضاع الاجتماعية

في الأخير يبقى الاتباع الدائم لحمية غذائية خالية من الغلوتين العلاج الوحيد لتحسن الحالة الصحية للمريض لذا يتوجب اتباعها على المدى البعيد

Annexes

Annexe 01 :

FICHE D'EXPLOITATION DE LA MALADIE COELIAQUE

Nom et prénom :

.....
.....

Age :

.....
.....

Sexe :

.....
.....

Adresse :

.....
.....

Tél :

.....
.....

Période d'hospitalisation :

.....
.....

Les signes d'appels :

- | | | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| - Trouble de transit | <input type="radio"/> | - Vomissement | <input type="radio"/> |
| - Stagnation pondérale | <input type="radio"/> | - Pâleur cutanéomuqueuse | <input type="radio"/> |
| - Retard staturo-pondéral | <input type="radio"/> | - Ralentissement de croissance SP | <input type="radio"/> |
| - Cassure de la courbe pondérale | <input type="radio"/> | - Diarrhée chronique | <input type="radio"/> |

ATCD :

- Personnels
 - Allaitement maternel
 - Age d'introduction de farine
 - Age de dentition
 - Fracture
 - Sd hémorragique
 - Retard psychomoteur
 - parasitose intestinale
 - Aftose buccale
- Familiaux
 - Cas similaires dans la fratrie
 - Consanguinité

Histoire de la maladie :

- Age de début.
- Signes cliniques :

- Trouble du transit
 - ✓ Diarrhée
 - ✓ Constipation
 - ✓ Alternance diarrhée constipation
 - ✓ Selles pâteuses
- Ballonnement abdominale
- Douleurs abdominales
- Vomissement
- Perte de poids
- Œdème
- Pâleur CM
- Anorexie
- Asthénie
- Trouble de l'humeur
- Apathie
- Prurit
- Dermatite herpétiforme

Examen clinique :

- Poids :
- Taille :
- Distension abdominale
- Dénutrition
- Troubles phanériens
- Signes articulaires
- OMI
- Troubles neurologiques
- Signes de déshydratation
- Ex cutané
- Etat bucco-dentaire

Examens complémentaires :

- NFS : Hb VGM CCMH
- GB PLQ
- VS : - Protidémie : - Lipidémie : - Ferritinémie :
- Ionogramme : Calcémie : Phosphorémie :
- Urée : - Créat :
- TP : - TCK :
- Ac anti gliadine IgA : IgG :
- Ac anti réticuline IgA : IgG :
- Ac anti transglutaminase :
- L'âge osseux :
- Biopsie jéjunale faite le :
- Histologie :
- Rx thorax :
- Echographie abdominale :
- Coproculture :
- Test régime sans gluten :
- Test régime-réintroduction de gluten :

Traitement :

- Régime sans gluten depuis :

- Transfusion :
- Fer :

Evolution :

- Normalisation du transit :
- Amélioration de comportement :
- Rattrapage staturo-pondéral :
- Réparation histologique :
- Rechute :

Annexe 02 : Questionnaire :

1-Au cour de votre maladie, avez vous subit de complications? :

- Anémie
- Ostéomalacie
- Ulcération intestinale
- Sténose du grêle
- Jéjunite
- Lymphome du grêle
- Adénocarcinome
- Stérilité
- Croissance ralentie chez l'enfant

2- Suivez-vous le régime sans gluten?:

- Oui
- Non

Si oui, vous suivez un régime:

- Stricte
- Moyen
- Léger

3- Quel est le degré de difficulté du régime?:

- Faible
- Moyen
- Fort

4- Assiduité vis à vis du régime:

- Bonne
- Moyenne
- Mauvaise

5- Qui vous a prescrit le régime?:

- Médecin
- Nutritionniste
- Autres:

6-Est - ce que le régime vous a apporté une amélioration?: *

- Oui
- Non

7- Consultez- vous un médecin ou un nutritionniste?:

- Oui
- Non

8-Si oui, quelle est la fréquence de la consultation?:

- 1 fois/ 3 mois
- 1 fois/ 6 mois
- 1 fois / ans

9- Quelles sont les difficultés que vous rencontrez?:

- Alimentation hors domicile difficile
- Prise en charge
- La cherté des produits sans gluten
- Difficulté de préparation des plats sans gluten

10-La disponibilité des produits sans gluten sur le marché:

- Rare
- Disponible

11- Trouvez vous un manque de variétés de produits sans gluten?:

- Oui
- Non

Références

- (1) <http://www.psychologies.com/Nutrition/Equilibre/Bio-et-autres/Articles-et-Dossiers/Le-regime-sans-gluten/Vivre-la-maladie-coeliaque>
- (2) G. Malamut et C. Cellier / « Bien diagnostiquer l'intolérance au gluten » - AFDIAG www.afdiag.fr
- (3) HAS – « Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque ; diagnostic et observance du régime sans gluten. » (2007)
- (4) www.afdiag.fr
- (5) Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN, editor. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific; 1992. pp. 136–191
- (6) Samuel Gee, « *On the coeliac affection* », St Bartholomew's Hospital Reports, n° 24, 1888, p. 17-20
- (7) Donald d kasarda celiac disease , Cambridge university press 2000 (isbn 0- 512- 40214-X) p 1008- 1022 .
- (8) Daniel Leffler, « *Celiac Disease Diagnosis and Management* », JAMA, vol. 306 « 14 », 12 octobre 2011, p. 1582-1592)
- (9) Samuel Jones Gee. Photograph by G. Jerrard, 1881.G. Jerrard
- (10) (Mulder C van Berge-Henegouwen G, « *Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet* », Gut, vol. 34, n° 11, 1993, p. 1473–5
- (11) Freeman HJ. Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. World J Gastrointest Pharmacol Ther;4 :108-112 .2013
- (12) El Yaouti, 2010
- (13) Maryniewinsky, 2008
- (14) Pietzak MM. Gastroenterology. 2005.
- (15) THOMPSON, 2008
- (16) Celiac disease. New Engl J Med 2007 (357)
- (17) Celiac disease : From pathogenesis to novel therapies.Gastroenterology 2009 (137)
- (18) <https://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/presentation-et-histoire/>
- (19) Georgia Malamut et Christophe Cellier, « *Maladie coeliaque* », La Revue du Praticien, vol. 65, décembre 2015, p. 1299-1300.)
- (20) www.larousse.fr/dictionnaires/francais/gluten/37276
- (21) Pierre Feillet, *Le grain de blé: Composition et utilisation*, INRA, Quae, 7 avril 2000

- (22) Charbonnier, L., Jos, J., Mougenot, J. F., Mossé, J., DEMARTEAU, C., SALLANTIN, M., & HUET, J. (1980). Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten. *Reproduction Nutrition Développement*, 20(4B), 1369-1377
- (23) Shewry, P. R., Halford, N. G., Belton, P. S., & Tatham, A. S. (2002). The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 357(1418), 133-142
- (24) Leonard, M. M., & Vasagar, B. (2013). US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and experimental gastroenterology*, 7, 25-37.
- (25) Fasano, A. (2011). Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*, 91(1), 151-175)
- (26) www.larousse.fr/encyclopedie/divers/c%C3%A9r%C3%A9ales/32306
- (27) [www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches_pratiques/ Allergene alimentaire](http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches_pratiques/Allergene_alimentaire)
- (28) WWW. Blé canadien - Analyse scientifique de la qualité des récoltes et des exportations
- (29) « "Farinograph". », Wheat Quality and Carbohydrate Research. North Dakota State University., 22 septembre 2014
- (30) N. M. Edwards, S. J. Mulvaney, M. G. Scanlon et J. E. Dexter, « *Role of Gluten and Its Components in Determining Durum Semolina Dough Viscoelastic Properties* », *Cereal Chemistry Journal*, vol. 80, n° 6, novembre 2003, p. 755–763
- (31) www.sante-nutrition.org/les-effets-du-gluten/
- (32) Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., ... & Bardella, M. T. (2015). Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(23), 7110-2
- (33) Biesiekierski JR, Muir JG, Gibson PR. « Is gluten a cause of gastrointestinal symptoms in people without celiac disease? » *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(6):631-8.
- (34) Food Allergy Research and Education (FARE). Food Allergy Facts and Statistics for the U.S. <http://www.foodallergy.org/facts-and-stats?> (consulté le 7 avril 2015)
- (35) Crowe, S. E. New insights on gluten intolerance
- (36) <https://www.drschaer.com/fr/institute/a/definition-sensibilite-au-gluten-non-coeliaque>
- (37) CATASSI et FASANO, 2008 ; ROSTAMI et VILLANACCI, 2009
- (38) Lohi S, et al., 2007 Increasing prevalence of coeliac disease over time.

- (39) Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*; 128:S57-S67 (2005)
- (40) MENDOZA et Mc GOUGH, 2005 ; LERNER, 2010
- (41) JADOUL, 2003
- (42) West J, Logan RFA, Hill PG et Khaw KE. The iceberg of celiac disease: What is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(1): 5962.
- (43) OLIVES JP, La maladie coeliaque, Post'U, 2013, Pages 13-20
- (44) Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology*; 128: S47-S51 (2005)
- (45) Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2158-63.
- (46) Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive diseases*. 2015;33(2):141-6
- (47) Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001;58(6):402-6.
- (48) Alarida K, Harown J, Ahmida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of antitransglutaminase antibodies. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(9):688-91
- (49) Hariz MB, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007;19(8):687-94.
- (50) Saberi-Firouzi M, Omrani GR, Nejabat M, Mehrabani D, Khademolhosseini F. Prevalence of celiac disease in Shiraz, southern Iran. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2008;14(3):135.
- (51) Ibrahima D, Thierry C. Celiac disease: a challenging disease uneasy to diagnose in SubSaharan Africa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2013;2(8):753-6.
- (52) Julio C. Bai, Carolina Ciacci , Gino Roberto Corazza, Michael Fried, Carolina Olano, Mohammad Rostami-Nejad, et al. celiac disease. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. 2016.

- (53) Pratesi R, Gandolfi L, Garcia S, Modelli I, Lopes de Almeida P, Bocca A, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009.
- (54) BENATALLAH, 2009
- (55) BOUDRAA et al., 2008
- (56) Mustalahti et al., The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Annals of Medicine* 2010 Dec;42(8):587-95.
- (57) Dixit R, Lebwohl B, Ludvigsson JF et al. Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59(7) :3025-6
- (58) Tajuddin T, Razif S, Dhar R et al. Clinical presentation of adult coeliac disease. *Ir Med* 2011; 104:20-22.
- (59) Pinkhasov RM, Wong J, Kashanian J et al. Are men shortchanged on health? Perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the United States. *Int J Clin Pract* 2010; 64(4):475-87
- (60) Megiorni F, Mora B, Bonamico M et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:997-1003
- (61) Wingren CJ, Agardh D, Merlo J. « Sex differences in coeliac disease risk: a Swedish sibling design study » *Dig Liver Dis*. 2012;44(11):909-1
- (62) Volta U, Caio G, Sanghellini V et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in a Italian referral center. *Gasroenterology*. 2014 ; 14 :194-8.
- (63) Bertrand, 2006.
- (64) Stetdman A, Nigro G, Sansonetti P. Le dialogue microbiote-cellules souches: un élément clé pour la régénération intestinale. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 983–990. [CrossRef] [EDP Sciences] [PubMed] [Google Scholar]
- (65) ABREU M T, *Nature Reviews Immunology*, February 2010, Volume 10, Pages 131-144
- (66) JABRI B, SOLLID LM., Tissue-mediated control of immunopathology in celiac disease, *Nature reviews immunology*, December 2009, Volume 9, Pages 858-869
- (67) Tjon JM-L, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010;62(10):641-51
- 68/ Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for*

the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.

(69) https://www.jle.com/en/revues/hpg/edocs/la_maladie_celiaque_un_modele_detude_de_linflammation_intestinale_et_de_la_lymphomagenese_t_268442/article.phtml

(70) Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nature genetics*. 2008;40(4):395-402

(71) Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(1):190-5.

(72) van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(3):323-39.

(73) Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42(4):295-302.

(74) Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nature genetics*. 2015;47(6):577-8

(75) Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports*. 2014;14(8):1-8.

(76) Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(3):507-13.

(77) Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1770-80.

(78) BOUSFIHA A.A . Aspect immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant. Thèse de doctorat en médecine. Rabat 1990 N°290

(79) Mouterde et al., 2008

(80) Lerner, 2010

(81) Murphy SF, Kwon JH, Boone DL. Novel players in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep*; 14 :146-152 (2012)

(82) Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives. Caminera A, et al. *Br J of Nutr*. 2015;114:1157–67.

- (83) BOUSKET A. la maladie cœliaque, du diagnostic a sa prise en charge: un nouvel espoir thérapeutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Toulouse 2015 N°2063
- (84) Gale L, Wimalasatna H, Brotodiharjo A, Duggan J.M Strongly associated with celiac disease. *Gut*. 1997; 40: 492 – 496
- (85) Molbergo, MC Adam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J. Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 232 – 40
- (86) Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., & Núñez, C. (2015). The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of autoimmunity*, 64, 26-41
- (87) Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk of autoimmune disorders in celiac patients. *Gastroenterology* 1999;117:303-10.)
- (88) SOLLID LM, JABRI B, Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders, *Current Opinion in Immunology*, December 2011, Volume 23, Issue 6, Pages 732–73
- (89) MERESSE B, MALAMUT G, CELLIER C et al, La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T, *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, Mai-Juin 2006, Volume 13, numéro 3, Pages 223-235)
- (90) Godat, S., Velin, D., Aubert, V., Nydegger, A., Schoepfer, A. M., & Maillard, M. H. (2013). Maladie cœliaque: état des lieux. *Rev Med Suisse*, 9, 1584-9
- (91) Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*;119:355.e9-14 (2006)
- (92) <https://almaconsult-paris.com/nutrition/356-2.html>
- (93) Modigliani et al., 1995
- (94) <https://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/98711/iconosup/GCB-05-2001-25-5-0399-8320-101019-ART6-TAB1>
- (95) <https://slideplayer.fr/slide/9161533/>
- (96) Françoise Melançon, MD.La maladie coeliaque : un diagnostic difficile à avaler, *Le Clinicien* 2008 ;1-3.
- (97) Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ Antireticulin antibodies in childhood celiac disease, *Lancet* 1971; 2: 681-2.
- (98) Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R,Matuchansky C, Andre C, Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease followed-un in the Paris area *Gastroenterol Clin Biol*, 1996; 20:931-7.

- (99) Mohsin Rashid , MD MEd FRCP(C) , Jennie Lee, Tests sérologiques dans la maladie coeliaque, *Le Médecin de famille canadien*, janvier 2016 ; e13.
- (100) Berger E, Zur allzegischen pathogenese der cöliakie, *Bibliotheca Paediatrica*, 1958: 1-55.
- (101) Ferreira M, Davies SL, Bulter M et al, Endomysial antibody : is it the best screening test celiac disease ?, *Gut* 1992; 33: 1633-7.
- (102) Uibo O, Uibo R, Kleimola V et al. , Serum IghA antigliadin antibodies in adult population sample, High prevalence without celiac disease, *Dig Dis Sci*, 1993: 38; 2034-7.
- (103) Cataldo F, Marico V, Bottaro G et al, Celiac disease selective immunoglobulin A deficiency, *J Pediatr*, 1997; 131: 303-308.
- (104) Valetta EA and Mastella G, Adherence to gluten free diet and serum antigliadin antibodies in celiac disease digestion *Digestin*, 1990; 47: 20-23.
- (105) Fasano A, Catassi C., Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum, *Gastroenterology*, 2001, 120: 636-651.
- (106) Hill ID, What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?, *Gastroenterology*, 2005, 128: S25-32.
- (107) Chorzelski TP, et al IgA class endomysium antibodies (IgA EMA) in dermatitis herpetiformis and celiac disease, *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1980; 420: 324-325.
- (108) Dietrich W, Laag E, Volta U et al. , Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease, *Gastroenterology*, 1998; 115: 1317-21.
- (109) Volta U, Molinaro N, Defrancheski L et al IgA anti endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening, *Dif Dis Sci*, 1995; 40: 1902-5.
- (110) Murray JA Herlin J, Mitros F et al, Serologic testing for celiac disease in the United States : result of a multilaboratory comparison study *Clin Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 584-7
- (111) Rostami K, Kerckharet J, Thiemessen R et al Sensitivity of endomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease : disappointing in clinical practice, *Am J* 1999; 94: 888-894.
- (112) Tursi A, Brandimarte G et al., Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease, *Am J GastroEnterol* 2001; 96: 1507-10.
- (113) Hussain SBI, Abdulhaleem Y, Reebye R et al Does a negative anti endomysial antibody excluded celiac disease *Am J Gastroenterol* 2001; 96: S106.
- (114) Matuchansky C, Morin MC, Vahedi K, Bouhnik Y Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte

Lettre hépato Gastroentérologue. 1996 ; 6 : 274-9

(115) Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*; 3:797-801

(116) Stern M. Working group on serologic for celiac disease. A comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 513-9.

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

(118) Koronay-Szabo IR, Dahlbom I et al. Elevation of IgA antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for celiac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567-71.

(119) Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12) :2520-4.

(120). Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. janvier 2007.

(121) <http://www.biocardtest.it/ceeliac-test/>

(122) http://www.autotest-sante.com/medias/fichiers/notice_autotest_gluten_biocard_ceeliac_test_rapide_domicile.pdf

(123) www.informationhospitaliere.com/anatomie-1176-intestin-grele.html. [Online]

(124) LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE
© CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014
Partie II : Chapitres de synthèse - Chapitre 9 : Histologie digestive - Page 3/5

(125) Kutlu T, Brousse N, Rambaud C et al. Numbers of T cell receptor $\alpha\beta$ but not of TCR $\gamma\delta$ intra-epithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long term normal diet. *Gut* 1993 ; 34 : 208-14

(126) V. Verkane, N. Brousse. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 :61 ; e13-e19.

(127) Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.

(128) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.

- (129) Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000 ; 24 (4) : 436-46
- (130) Bai J, Zeballos E, Freid M et al. Recommandations pratiques de la WGOOMGE. *Maladie coeliaque*. 2005
- (131) Wahab PJ, Meijer JW, Dumitra D et al. Celiac disease: more than villous atrophy. *Rom J Gastroenterol* 2002 ; 11 : 121-127
- (132) 82. Niemla S, Karttunen T, Kerola T et al. Ten year follow-up study of lymphocytic gastritis: further evidence on helicobacter pylori as cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis. *J Clin Pathol* 1995 ; 48 :1111-6
- (133) Mme ARBAI SOUMAYA . *Maladie coeliaque : Synthèse de la littérature*. 2015
- (134) FREEMAN HJ, CHOPRA A, CLANDINI MT et al, Recent advances in celiac disease, *World Journal of Gastroenterology*, May 2014, Volume 17, Pages 2259-2272.
- (135) Virginie Verkarre, Nicole Brousse , *Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque et de ses complications La Lettre de l'Hépatogastroentérologue • Vol. XV - n° 6 - novembre-décembre 2012 | 259*
- (136) *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Maladie coeliaque* Avril 2012 , page 17
- (137) Susanne Schibli, Johannes Spalinger et Andreas Nydegger , *Mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la maladie coeliaque (ESPGHAN 2012) , Recommandations , Paediatrica , Vol. 24 No. 1 2013 , pages 8 et 9*
- (138) Jean-Daniel Baillargeon, MD, FRCPC , *La maladie coeliaque Y avez-vous pensé? , journée de gastroentérologie , le clinicien avril 2006 , page 93*
- (139) <https://www.schaer.com/fr-fr/a/quelles-sont-les-formes-cliniques-de-la-maladie-coelique>
- (140) J.Cosnes,I.Nion-Larmurier.Les complications de la maladie coeliaque.*Pathologie Biologie* 2013 ;61 :e21-e26
- (141) NION-LARMURIER.I, COSNES.J, *Maladie coeliaque, Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009, Volume 33, Pages 508-517.
- (142) MALAMUT G, CELLIER C, *Maladie coeliaque, La Revue de Médecine Interne*, 2010.
- (143) Reunala TL *Dermatitic herpetiformis Clin Dermatol*, 2001 ; 19 :728-36
- (144) <http://blog.schaer.com/lesplaisirssansgluten/wp-content/uploads/sites/7/2018/06/dermatite-herpetiforme-schar.jpg>

- (145) Pr. Marie-Christine Vantyghem , Les maladies endocriniennes parfois associées à la maladie cœliaque, colloque du « Grand-Nord » Lille, 25 janvier 2014 , page 3,4.
- (146) Mlle Kerfal Amal, Profil épidémiologique et prise en charge de la maladie coeliaque de l'adulte à l'hôpital Mohamed V Meknes , 2012 , page 85-86 .
- (147) Woof JM, Kerr MA The function of immunoglobulin A in immunity J pathol. 2006; 208(2): 270-82
- (148) Cataldo F, Lio D, Marino V, Piccarrelli A et al IgG1 antiendomysium and IgG anti tissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency gut 2000, 47: 366-69
- (149) A.Ben Mohamed , A.Khsiba M.Medhioub , S.Ben Amor M.L.Hamzaoui , M.M.Azzouz , L'atteinte hépatique au cours de la maladie coeliaque , La revue de médecine interne, Volume 38, Supplement 2, December 2017, Page A152
- (150) R. Goubraim ,I. Benelbarhdadi, F. Z. Ajana, W. Essamri , R. Afifi, M. Benazzouz, A. E. Essaid , Association maladie coeliaque et maladie de Crohn : à propos d'une observation , Acta Endoscopica September 2012, Volume 42, Issue 4, pp 190–193
- (151) www.afdiag.org: site de l'Association Française Des Intolérants Au Gluten.
- (152) www.cuisineaz.com/articles/qu-est-ce-que-le-regime-sans-gluten-2040.aspx
- (153) www.processalimentaire.com/ingredients/les-aliments-sans-gluten-devront-contenir-moins-de-20-mg-kg-dans-le-produit-fini.-7467?sso0=1
- (154) www.cuisineaz.com/articles/quels-sont-les-aliments-sans-gluten-2041.aspx
- (155) www.cuisineaz.com/articles/quels-sont-les-aliments-sans-gluten-2041.aspx
- (156) <http://thesesante.ups-tlse.fr/948/1/2015TOU32063.pdf>
- (157) <http://www.google.dz/search?sourceid=chrome&ie=UTF-8&q=these+de+maladie+coeliaque+chu+tlemcen>
- (158) www.fqmc.org/professionnels-de-la-sante/suivi-3
- (159) LEFIEF A, Du blé sans gluten, c'est possible, 23 mai 2013, [en ligne]. Disponible sur : <http://nutrition.aujourd'hui.com/info/du-ble-sans-gluten-cest-possible-24217.asp> (Consulté le 10/10/2015)
- (160) MCCARVILLE JL, CAMINERO A, VERDU EF, Pharmacological approach in celiac disease, *Current Opinion in Pharmacology*, December 2015, Volume 25, Pages 7–12
- (161) PLUGIS NM, KHOSLA C, Therapeutic approach for celiac disease, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, June 2015, Volume 29, Issue 3, Pages 503-521
- (162) www.topsante.com/medecine/allergies/allergie-alimentaire/maladie-c-liaque-l-espoir-d-un-vaccin-629108
- (163) pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e02c87cd-8e73-4587-87ae-7a0d33b3b09f