
Maladie cœliaque

Encadreur : *Docteur CHABANE SARI Nacera*

Chef département : *Docteur KHELIL*

Responsable des internes : *Professeur MESLI*

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou-Bakr BELKAID Tlemcen

FACULTÉ DE MEDECINE

Département : médecine



**MEMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME
DE DOCTORAT EN MEDECINE**

**MALADIE COELIAQUE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT
DANS UNE POPULATION PEDIATRIQUE EHS BOUDGHEN**

Présenté par :

-KADA MOSTEFA Amina Imene

-AMARA Wafae

-BOUDIA Lamisse Bouchra

-NACEUR ibtissem

SOUS LA DIRECTION DE:

DR. CHABANE SARI NACERA

Année universitaire : 2018 / 2019

DEDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il

Faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse...

A ALLAH



*Tout puissant
Zui m'a inspiré
Zui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A nos très chers pères



Aucune dédicace, ne pourrait exprimer avec fidélité, la profonde affection, l'estime et le respect que nous vous portons.

Vos encouragements, vos prières et vos innombrables sacrifices ont été pour nous d'une grande aide.

Aujourd'hui, nous déposons entre vos mains le fruit de votre dévouement ainsi que l'expression de notre amour et notre respect envers vous.

Que Dieu vous donne une longue vie pleine de santé et de sérénité.

A nos très chères mères



Auxquelles nous devons tout. Vous nous avez toujours aidés et encouragés tout au long de nos études.

Votre amour, votre bonté, votre générosité extrême ainsi que votre soutien sont sans limites.

Vous êtes et vous serez toujours pour nous le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour notre éducation et notre formation.

Que Dieu tout puissant, vous protège et vous assure une bonne santé et longue vie.

A nos très chers frères



*Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que nous
avons pour vous et notre gratitude.*

*Nous vous dédions ce travail avec tous nos vœux de joie, de
santé, et de prospérité.*

Merci pour vos précieuses aides à la réalisation de ce travail.

A nos très chères sœurs



A notre fraternité qui nous sommes très chère.

*Avec notre grand amour et toute notre tendresse, nous vous
souhaitons un avenir plein de joie, de réussite et surtout de
santé.*

*Nous vous dédions ce travail en vous souhaitant beaucoup de
bonheur et de succès.*

*A nos meilleures amies
HADDOUNCHE Khadidja et MEDJMAJ Fatima*



*En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en
témoignage de notre amitié.*

*Nous vous exprimons par ce travail toute notre affection et nous
espérons que notre amitié restera intacte et durera pour
toujours.*

*A toute personne ayant consacré un moment pour
nous aider, nous conseiller, nous encourager ou
simplement nous sourire.*

Remerciements



*Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, Le Tout Puissant et
Le Miséricorde dieux, de nous avoir donné la santé, la volonté et la
patience pour mener à terme notre formation de Doctorant en
médecine.*

A notre encadreuse
Dr CHAABANE SARI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en participant à la réalisation de notre travail.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.


Veuillez agréer, Cher Docteur, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude

A tous nos Amis, particulièrement ceux de la promotion 2012|2013, avec qui nous avons passés les meilleurs moments de nos vie.

A toutes les personnes qui nous ont aimées et respectées tout au long de notre vie d'étudiante.

A tous les malades cœliaques

Merci...

A decorative scroll graphic with a blue outline and grey shading on the rolled-up ends, framing the central text.

*Liste des abréviations,
Tableaux et figures*

LISTE DES ABREVIATIONS

AEM	Auto-anticorps anti-endomysium
AGA	Autoanticorps antigliadine
AOES	Association Of EuropeanCoeliacSocieties
ARA	Auto-anticorps anti-réticuline
ATG	Auto-anticorps anti-transglutaminase
AV	Atrophie villositaire
BJ	Biopsie jéjunale
CD4	Clusters de différenciation 4
CHU	Centre hospitalier universitaire
LIE	Lymphocyte intra-épithéliaux
HE	Hématéine-Eosine
DPG	Anticorps anti-peptide déamidé de gliadine
ELISA	Enzyme LinkedImmunoSorbentAssay
ESPGAN	European Society for PediatricGastroenterology, and Nutrition
HDL	High densitylipoprotein
HLA	Humanleukocyteantigen
IGA	Immunoglobuline A
MC	Maladie cœliaque
NFS	Numération de la formule sanguine
RSG	Régime sans gluten
SE	Sensibilité
SP	Spécificité
SRT	Sprue réfractaire de type I
AFDIAG	L'association Française des Intolérants au gluten

LISTE DES FIGURES

Figure1 : Le modèle d'iceberg.

Figure2 : Division de l'intestin primitif.

Figure3: Anatomie du duodénum.

Figure4 : Physiologie de la digestion.

Figure 5 : Les étapes de la digestion.

Figure 6 : Les tuniques du tube digestif.

Figure 7: La nouvelle carte mondiale de la maladie cœliaque.

Figure 8 : Facteurs impliqués dans la maladie cœliaque.

Figure 9 : HLA-DQ de la classe II.

Figure 10 : Immunogénétique de la maladie cœliaque.

Figure 11 : Schéma simplifié du fonctionnement de la réponse immunitaire en réponse à la présence de gliadine.

Figure 12: Processus physiopathologiques de la maladie cœliaque.

Figure 13 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque.

Figure 14: 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.

Figure15: Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale.

Figure16: Le système de classification Marsh des villosités intestinale utilisé pour identifier la maladie cœliaque.

Figure 17 : Processus immunologique de la maladie cœliaque.

Figure 18 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.

Figure 19 : Logo « sans gluten » de l'AFDIAG.

Figure 20 : Modifications histologiques au cours de la maladie cœliaque.

Figure 21 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie cœliaque.

Figure 22 : Répartition des fréquences.

Figure23: Répartition annuelle des malades cœliaques.

Figure24 : La répartition des malades par tranche d'âge selon l'âge de diagnostic.

Figure25 : Diagramme en secteur de la répartition des enfants sous RSGen fonction du sexe.

Figure26: Histogramme de la répartition des effectifs en fonction du motif de consultation.

Figure27: Histogramme de répartition des effectifs en fonction des résultats anatomopathologiques de BDJ chez les enfants mis sous régime sans gluten (classification de Marsh).

Figure28: Histogramme de répartition des effectifs en fonction des résultats de la sérologie cœliaque.

Figure29: Histogramme des résultats en fonction de l'indication du RSG.

Figure30: Histogramme de répartition des dossiers selon les pathologies associées à la maladie cœliaque.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de la maladie cœliaque dans différents pays d'Europe.

Tableau 2 : Les céréales et leurs pourcentages de prolamines.

Tableau 3 : Manifestations de la maladie cœliaque.

Tableau 4 : Symptômes frustes pouvant révéler une mc.

Tableau 5 : Maladies associées à la mc.

Tableau 6 : Sensibilité et spécificité des dosages sériques d'anticorps utilisés pour le diagnostic de la maladie cœliaque. D'après Ferreira.

Tableau 7 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie cœliaque ou d'atrophie villositaire.

Tableau 8: Formes de la maladie cœliaque.

Tableau 9 : Diagnostic différentiel.

Tableau 10 : Liste des aliments sans gluten.

Tableau11 : Comparaison de la fréquence, de la gravité de complications et affections reliées à la maladie cœliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten.

Tableau 12 : Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque.

Tableau13 : Distribution des fréquences.

Tableau14 : Répartition selon les tranches d'âge

Tableau15 : Répartition de l'échantillon selon le sexe.

Tableau16 : Répartition de l'échantillon selon le motif de consultation.

Tableau17 : Répartition de l'échantillon selon le grade de l'atrophie villositaire.

Tableau18 : Répartition des effectifs en fonction du résultat de la sérologie cœliaque.

Tableau19 : Modalités de l'indication du RSG.

Tableau20: Répartition des malades selon les pathologies associées à la maladie cœliaque.

TABLE DES MATIERE

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION/OBJECTIFS	22
II. INTERET DE LA QUESTION	24
1-Rôle du clinicien	24
2-Rôle du biologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque	24
3-Rôle de l'anatomo-pathologiste	25
4-Rôle du médecin traitant dans la sensibilisation	26
III. LIMITES DE LA QUESTION	27
1-Formes atypiques	27
2-Difficultés de régime sans gluten	28
IV. PRESENTATION DE LA MALADIE	30
1-Définition	30
2-Historique	30
V. RAPPES	33
1-Rappel embryologique	33
2-Rappel anatomique	35
a. Configuration externe	35
b. Vascularisation	36
3-Rappel physiologique	37
4-Rappel histologique	41
VI. EPIDEMIOLOGIE	42
1-Fréquence de survenu	42
2-Age de survenu	43
3-Sexe et race	44
4_ Repartition géographique	44
VII. PHYSIOPATHOLOGIE	45
1_Systeme HLA	46
2-Le gluten	48
3_Repense Immunitaire	52
a-Réponse immunitaire adaptative	52
b-Réponse immunitaire innée	54
4-Autres facteurs déclenchant	58
a. Les infections intestinales virales	58
b. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée	58
VIII. HISTOPATHOLOGIE DE LA MALADIE CŒLIAQUE	59
IX. FACTEURS DE RISQUE	62

1. Facteurs génétique	62
2. Facteurs nutritionnels	63
3. Facteurs environnementaux	64
4. Facteurs infectieux	65
X. DIAGNOSTIC	67
1-Clinique	67
A. Circonstances de découverte	67
B. Signes digestifs	68
a. La diarrhée	68
b. Les douleurs abdominales	69
c. Autres signes digestifs	69
C. Signes extra-digestifs	69
a. Signes généraux	69
b. Syndrome anémique	70
c. Signes cutanéomuqueux	70
d. Signes neuropsychiques	70
e. Retard staturo-pondéral	70
f. Œdèmes des membres inférieurs	71
D. Pathologies associée	72
2-paraclinique	74
A-Diagnostic sérologique	75
a. Les anticorps anti-gliadine (AGA)	76
b. Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA)	76
c. Les auto-anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG)	79
d. Les anticorps anti-gliadine déamidés	78
B-Diagnostic histologique	79
a. L'atrophie totale avec des villosités rudimentaires	80
b. L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intraépithéliaux	82
c. L'altération de l'épithélium de surface	83
d. L'hyperplasie des cryptes de Lieberkühn	84
e. L'épaississement de la membrane basale sous-épithéliale	84
C-La classification de Marsh	85
D-Diagnostic par traitement d'épreuve	89
XI. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	91
XII. FORMES DE LA MALADIE COELIAQUE	93
XIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	94
XIV. COMPLICATIONS	98
1-Complications directes ou reliées	98
A. Complications nutritionnelles	98
a. La dénutrition	98
b. Le retard de croissance et la petite taille	98
c. Les carences vitaminiques	99

B. Complications hématologiques	99
a. L'anémie et autres manifestations hématologiques	99
b. L'hyposplénisme	99
C. Complications osseuses	99
a. L'ostéoporose	99
b. Rachitisme et ostéomalacie	99
2-Complications indirectes et maladies associées	100
A. Les trouble de la fécondité	100
B. Accidents cardiovasculaires	100
C. Maladies auto-immunes	100
D. Hépatopathies	100
E. Affections diverses	100
3. Les complications néoplasiques	100
XV. PRISE EN CHARGE	103
1-Régime sans gluten	103
2-Perspectives thérapeutiques	120
A. Thérapies en études cliniques	121
a. Nouvelle variété de blé et modification génétique	121
b. Glucocorticoïdes de faible biodisponibilité	121
c. Détoxification du gluten et prévention des lésions de la muqueuse	122
d. Modulation de la perméabilité intestinale	123
e. Vaccination	124
f. Blocage de l'infiltration de la muqueuse par les lymphocytes	125
g. L'ankylostome	125
B. Thérapies en études précliniques	126
a. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine	126
b. Probiotiques aidant à la protéolyse du gluten	126
c. Inhibiteurs de la transglutaminase	127
d. Inhibiteurs d'HLA	127
e. Contrôler la réponse inflammatoire	128
f. Cibler les lymphocytes	129
g. Inhibition de l'IL-15	129
h. Inhibition de protéases pro-inflammatoires	130
3-Soutien du malade cœliaque	131
A. Le gastro-entérologue	132
B. Le diététicien ou le médecin nutritionniste	132
C. Le pharmacien	132
D -L'association Française des Intolérants au gluten : AFDIAG	133

PARTIE PRATIQUE

I. PROBLEMATIQUE	136
II. OBJECTIFS	136
III. MATERIELS ET METHODES	137
1-Type d'étude	137
2-Période d'étude	137
3-Population étudiée	137
IV. FICHE D'EXPLOITATION	138
V. METHODOLOGIE	140
1-Collecte des données	140
2-Analyse des données	140
3-Considérations déontologiques et éthiques	140
RESULTATS	141
DISCUSSION	157
CONCLUSION	162
RESUME	165
XVI.BIBLIOGRAPHIE	167

A decorative blue scroll frame with rounded corners and a vertical strip on the left side. The text 'Partie théorique' is centered within the frame in a 3D, italicized font.

Partie théorique

I. Introduction :

La maladie cœliaque parfois appelée « Intolérance au gluten » ; est une maladie auto-immune caractérisée par une atrophie villositaire de l'intestin grêle.

La maladie cœliaque est une entéropathie chronique secondaire à une intolérance permanente aux différentes protéines du gluten contenues dans les céréales (Blé, seigle, orge, avoine). Les malades atteints sont génétiquement prédisposés.

Dans sa forme typique, elle est caractérisée par des diarrhées chroniques, et un syndrome carenciel secondaires à une malabsorption de certains nutriments (Fer, vitamines, calcium ...). [1]

Mais dans la majorité des cas, le diagnostic passe à côté du fait de la diversité des symptômes (Digestifs et extradigestifs), des formes atypiques, et des formes silencieuses.

Il est important de ne pas confondre la maladie cœliaque avec :

- ❖ l'allergie au gluten, qui entraîne des symptômes d'allergie sans souffrir des dommages mesurables à l'intestin.
- ❖ la sensibilité non cœliaque au gluten (Entité controversée).

Longtemps, on a cru que la maladie cœliaque est une maladie infantile rare. Il y'a **20 ans** encore la prévalence allait de **1/1000** à **1/2000**. Ces chiffres s'appuient sur l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie cœliaque. Grace à l'identification des anticorps de la maladie cœliaque et au développement des protocoles de dépistage ces dernières années, il s'avère que la maladie cœliaque est bien plus répandue qu'on ne le pense. En France, **1%** de la population est potentiellement concernée.

En Algérie, on ne dispose pas une étude de prévalence mais la fréquence semble tout aussi élevée. [2]

La thérapeutique par le régime sans gluten à vie est certes contraignante, mais efficace, à la fois sur les symptômes cliniques et sur la diminution des complications à long terme. Il est à noter la découverte récente d'une enzyme capable de dégrader la partie toxique de la gliadine.

En Algérie la maladie cœliaque est diagnostiquée tardivement. Les parents mettent suffisamment de retard avant de se rendre au médecin, qui lui-même ne peut demander des examens spécifiques qu'après plus de deux consultations. Le coût et la prise de conscience du niveau économique des populations lui imposent cette limite. Ce retard ne peut avoir que des conséquences sérieuses sur l'équilibre de l'état de santé du patient. Ces conséquences peuvent aller d'une simple malnutrition jusqu'au retard de croissance et à des troubles affectant les capacités cognitives de l'enfant. [2]

Objectifs :

Vu l'importance de la maladie cœliaque sur le plan fréquence et conséquence du retard diagnostique, nous avons estimé utile de réaliser une synthèse de la littérature actuelle la concernant. Nous espérons préparer un document auquel les professionnels de la santé peuvent se référer pour s'informer en rétrospectif sur cette pathologie.

Notre mémoire s'articule sur trois chapitres :

- Le premier chapitre s'appuie sur une partie bibliographique concernant les notions générales de la maladie cœliaque.
- Le deuxième chapitre fera la lumière sur la méthodologie utilisée dans notre recherche.
- Le dernier chapitre servira à exposer les résultats de notre recherche et à la discussion de ces résultats suivie par une conclusion générale.

II. Intérêt de la question :

1-Rôle du clinicien :

Faire un interrogatoire détaillé avec le malade (Si adulte) ou avec l'entourage (si un enfant) et axé sur les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, familiaux...

Un examen clinique complet, basé sur un examen de l'appareil digestif, rajoutons l'examen des autres appareils pour voir les signes ou les maladies associés à la maladie cœliaque.

Orienter le malade vers un confrère si ça dépasse les compétences du médecin (Vers un gastro-entérologue par exemple).

2-Rôle du biologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque :

Les tests sérologiques sont très utiles pour confirmer les soupçons d'une maladie cœliaque. Le diagnostic précoce est essentiel pour prévenir les complications liées à la maladie cœliaque.

Leur intérêt est de répondre aux questions souvent posées par les généralistes et aux difficultés auxquelles ils font face lorsqu'ils prescrivent des tests sérologiques pour la maladie cœliaque et fournir des conseils pratiques pour aider à interpréter les résultats des tests.

Pour dépister la maladie cœliaque, le dosage de l'anticorps immunoglobuline A (IgA) anti-transglutaminase tissulaire est le test de choix. Il faut mesurer le taux sérique d'IgA totale afin d'écarter un déficit sélectif en IgA et d'éviter les faux négatifs. Les patients dont le test sérologique est positif doivent être recommandés à un gastro-entérologue pour subir des biopsies de l'intestin grêle par endoscopie afin de confirmer le diagnostic. Le typage des antigènes des leucocytes humains DQ2 et DQ8 peut aider à écarter le diagnostic. Un régime sans gluten ne doit pas être entrepris avant que le diagnostic de maladie cœliaque soit confirmé.

-
- Si les anticorps anti-transglutaminase sont positifs, il y'a une forte probabilité de maladie cœliaque, donc on oriente le patient pour faire une fibroscopie oeso-gastroduodénale+ biopsie.
 - Si les anticorps anti-transglutaminase sont négatifs, on doit doser les anticorps anti-gliadines.

Faire une fibroscopie oeso-gastroduodénale si le diagnostic est incertain, et envoyer les biopsies chez un anatomopathologiste pour confirmer histologiquement la maladie cœliaque.

3-Rôle de l'anatomopathologiste :

L'anatomopathologie vise à identifier toute modification morphologique d'un tissu biologique, qu'elle soit liée à une pathologie inflammatoire, dégénérative, génétique, tumorale, ou autre. Cette modification sera évaluée à l'œil nu, donc de manière macroscopique, et de manière microscopique, via des méthodes d'histopathologie.

Le but principal de l'anatomo-pathologie sera, quant à elle, d'établir ou de confirmer, voire rectifier un diagnostic. Diagnostic qui, dans un premier temps, aura d'abord été évoqué par l'examen clinique, les données de la biologie et par l'imagerie.

- ✓ Elaborer le diagnostic par la démarche anatomo-clinique : les lésions sont analysées et décrites dans un compte-rendu, puis l'anatomopathologiste doit intégrer l'ensemble des faits morphologiques et des renseignements cliniques pour, en conclusion du compte-rendu, affirmer un diagnostic ou proposer une hypothèse diagnostique.
- ✓ Poser la classification détaillée de la maladie cœliaque.
- ✓ préciser le pronostic en apportant des éléments utiles.

-
- ✓ Evaluer l'effet des thérapeutiques : les examens anatomo-cytopathologiques sont renouvelés au cours d'un traitement afin de juger de la disparition, de la persistance ou de l'aggravation des lésions.

4-Rôle du médecin traitant dans la sensibilisation :

- **Les sujets génétiquement prédisposés mais non atteints de la maladie cœliaque :**

Chez les sujets génétiquement prédisposés, un évènement déclenchant peut induire une sensibilisation par un mécanisme non élucidé.

Ce peut être une infection virale ou bactérienne : la responsabilité d'un rotavirus a été mise en cause, avec un possible effet protecteur du vaccin.

Chez l'enfant, l'introduction trop précoce du gluten dans le régime alimentaire du nourrisson, mais cela reste largement discuté, d'autres études suggérant qu'une introduction plus tardive du gluten pourrait être aussi un facteur de risque.

L'allaitement maternel est au contraire, un facteur protecteur.

Ces facteurs peuvent influencer chez l'enfant l'acquisition ou la perte de la tolérance au gluten.

- **Les sujets atteints de la maladie cœliaque :**

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

Le régime doit être expliqué par une diététicienne spécialisée, avec adhésion à une association de malades, pour obtenir conseils nécessaires et liste des produits sans gluten, y compris les excipients de médicaments qui en contiennent.

Le régime sans gluten peut être difficile à comprendre pour certains, et c'est le rôle du médecin traitant de bien expliquer les bases de ce régime, ses avantages, ses inconvénients...

Il faut préciser que le régime sans gluten doit être préconisé à vie car il prévient en partie le risque de la survenue de lymphome.

-Il faut contrôler l'efficacité du régime et le bon suivi par l'observation de l'amélioration clinique et biologique. Les signes cliniques sont améliorés après **1 à 3** mois de régime. Les signes biologiques et osseux (déminéralisation) après un an.

Après **6 à 24** mois de régime, on observe la régression des anomalies à la biopsie (atrophie villositaire) et la négativation des anticorps spécifiques. La normalisation complète de la biopsie est cependant rare et il persiste fréquemment un infiltrat de lymphocytes dans les villosités.

III-Limites de la question :

1-Formes atypiques :

-**La forme active** de la maladie est caractérisée par la présence de symptômes intestinaux ou extra-digestifs, d'une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes et d'auto-anticorps circulants.

-**Les formes atypiques**, faites de symptômes extra-digestifs ou digestifs mais non péciifiques, sont les plus fréquentes.

On estimerait à moins de **30%** le taux de diagnostic des malades cœliaques. Actuellement on considère qu'au début de son évolution, la maladie cœliaque ne s'exprime peu, voire pas du tout sur le plan clinique. [3].

En dehors des formes cliniquement **actives** avec atteinte muqueuse, il faut individualiser au moins deux autres entités : d'une part la MC dite « latente » et d'autre part la MC dite « silencieuse ».

-La maladie cœliaque « **latente** » précède le diagnostic de maladie cœliaque active.

Pendant cette phase l'histologie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale (Marsh 0-1) et les anticorps spécifiques sont présents dans le sang.

L'apparition progressive de symptômes et de lésions intestinales signe le passage à la forme active de la maladie.

-Entre les deux, la maladie cœliaque **silencieuse** est caractérisée par la présence d'auto anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques chez des sujets HLA Q2 ou DQ8, mais asymptomatique. Cependant un interrogatoire minutieux révèle souvent déjà des signes cliniques frustrés.

Il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se déclencher à tout âge. [3].

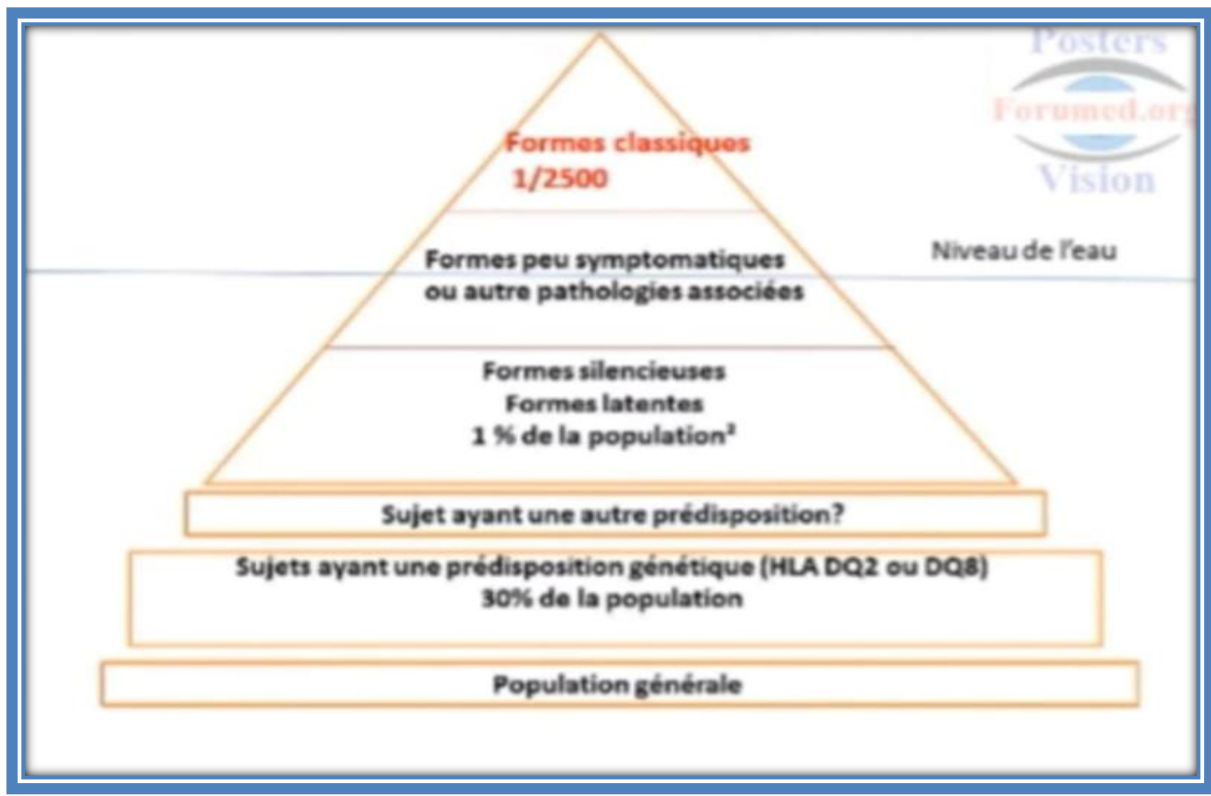


Figure1 : Le model de iceberg.

2-Difficultés du régime sans gluten :

La gestion de la maladie cœliaque confirmée est le régime sans gluten pendant toute la vie. Tandis que ceci semble comme un traitement simple, il est souvent difficile que les patients se conforment à cette restriction diététique. Son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades ainsi que pour les parents, diététiciens et médecins qui les suivent. [4].

-
- ❖ Selon BOWER, les émotions communes aux malades cœliaques pendant qu'elles luttent pour s'adapter à une nouvelle manière de la consommation incluent :
 - peur de la perte de style de vie et des aliments.
 - crainte de manger quelque chose qui les rendra malades.
 - frustration en trouvant la bonne aide médicale.
 - difficulté de trouver les aliments appropriés.
 - difficulté dans la lecture et le déchiffrement des étiquettes.

 - ❖ Selon BENATALLAH (2009), la série de problèmes rencontrés quotidiennement par les malades cœliaques Algériens a concerné essentiellement :
 - la non disponibilité et diversité des produits sans gluten ;
 - la cherté de ces produits ;
 - la mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché Algérien les rendant de faible palatabilité ;
 - la fabrication de galette ou de pain sans gluten, tout en substituant la farine de blé par celle de riz ou de maïs, donne des produits moins légers et peu appréciés par les cœliaques ;
 - le manque d'organismes spécialisés pour l'information des malades et leurs familles sur les détails de leur maladie et la diététique appropriée (aliments interdits et recettes non coûteuses des aliments autorisés)
 - une insuffisance de motivation et de sensibilisation des industriels et investisseurs nationaux pour la fabrication de produits sans gluten.

IV. Présentation de la maladie :

1-Définition de la maladie cœliaque :

La maladie cœliaque ou « hypersensibilité permanente au gluten » est une maladie auto-immune déclenchée par une protéine contenue dans le gluten appelée « Gliadine » chez un individu prédisposé génétiquement.

Lorsque la muqueuse de l'intestin grêle vient en contact avec le gluten, une réaction immunitaire anormale se produit et détruit progressivement la paroi intestinale, comme si le gluten ingéré était considéré comme un antigène. Elle entraîne un syndrome de malabsorption de certains nutriments.

L'intolérance au gluten est une maladie qui ne guérit pas, la personne atteinte doit éliminer totalement le gluten de l'alimentation à vie.

2-Historique :

La maladie cœliaque est la conséquence des changements environnementaux associés à la civilisation humaine il y'a **10 000ans**, de l'agriculture dans le croissant fertile et l'introduction des céréales dans l'alimentation humaine.

-Aratée de Cappadoce, à la fin du premier siècle après Jésus-Christ, décrit à Rome les manifestations typiques de la maladie, diarrhée chronique, distension abdominale, cachexie progressive et reconnaît l'origine intestinale (cœliaque) de la maladie en lui donnant son nom.[5]

-Francis Adams, en **1856**, a montré les caractéristiques cliniques) de la maladie cœliaque (Diarrhées et syndrome de malabsorption avec des recommandations pour le traitement.

-Samuel Gee un « pédiatre anglais à l'hôpital pour enfant de Great Ormond Street à Londres », en **1888** lui donne le nom de « Coeliac

affection » et a fourni la première description moderne clinique de la maladie cœliaque chez les enfants, notant que le trouble peut survenir à tout âge et suggéré que l'alimentation pourrait finalement à la guérison.

-Haas, aux états unis, en **1924** a publié des résultats montrant une amélioration des troubles avec un régime à base de bananes, un traitement populaire depuis des décennies.

-William Dicke, aux pays bas, en **1950**, a reconnu le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (collectivement appelées Gluten) et il a fourni des preuves cliniques et précliniques de l'effet thérapeutique spectaculaire d'un régime sans gluten (à ce jour l'unique traitement de la maladie) par exclusion de toutes les farines de froment, le seigle, l'orge, et l'avoine, et substituées par les amidons de maïs et les farines de riz.

-Paulley, au Royaume uni, en **1954**, détaillait les changements pathologiques liés à la maladie cœliaque dans l'intestin grêle à partir de spécimens chirurgicaux de patients atteints de stéatorrhée. [5]

-Booth et Dowling, dans la première conférence de la maladie cœliaque en **1969**, ont donné une définition sur laquelle tous les participants se sont mis d'accord : « La maladie cœliaque est un syndrome de malabsorption avec une biopsie de grêle anormale réversible sous régime sans gluten ».

-La société Européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition (ESPGAN), en **1970** a proposé des critères stricts de la maladie donnés par Meuwlisse :

1. Syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse sous régime normal.
2. Guérison clinique avec réparation des lésions histologiques sous régime sans gluten.
3. Rechute clinique et/ou histologique après réintroduction du gluten.

-Waker Smith, en **1990**, a attiré l'attention sur le fait que ce dernier critère n'était pas dépourvu de risque, et il nécessite plusieurs biopsies.

-Trier, en **1991**, définit la maladie cœliaque comme « Une maladie chronique dans laquelle il y'a une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse du grêle avec altération de l'absorption des nutriments par le grêle atteint, cette lésion s'améliore après l'exclusion du blé, l'orge, seigle, l'avoine. Cette définition spécifie que la sévérité de la malabsorption dépend de la longueur atteinte du grêle et suggère ainsi que la présentation clinique varie de la forme sévère à la forme latente ou silencieuse en passant par des formes pauci-symptomatique.[5]

-Au cours de ces dernières années, de nouvelles données ont émergées sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque y-compris des nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelle option du traitement.

-The journal of expérimental médecine, en **2012**, Une étude publiée révèle que deux protéines n'appartiennent pas à la famille de gluten.[6]

Ces deux molécules appelées ATIs (Alpha amylase enzyme inhibitors) qui sont capables de se fixer sur les récepteurs qui normalement reconnaissent des molécules pathogènes et stimulent le système immunitaire inné à produire des médiateurs de l'inflammation. Elles jouent un rôle important dans la défense contre les agents pathogènes. [6].

V. Rappels :

1-Rappel embryologique :

L'appareil digestif se développe à partir de l'intestin primitif. L'endoderme est à l'origine des épithéliums (qui bordent la lumière des différents segments du tube digestif), des dérivés glandulaires et des organes lymphoïdes; le mésenchyme intra-embryonnaire situé autour de l'intestin primitif est à l'origine des constituants musculaires et conjonctifs des parois. [7]

L'intestin primitif se compose alors de trois parties que l'on distingue comme suit :

- L'intestin primitif antérieur, dans sa partie céphalique, appelée intestin pharyngien, tapisse la lumière de la région branchiale. Il est à l'origine de la cavité buccale et du pharynx avec leurs dérivés glandulaires et lymphoïdes ainsi que du diverticule respiratoire. Dans sa partie caudale, l'intestin primitif antérieur est à l'origine de l'œsophage, de l'estomac, d'une partie du duodénum, du foie et des voies biliaires et du pancréas.
- L'intestin primitif moyen est à l'origine de la partie terminale du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, du cecum, de l'appendice et d'une grande partie du colon (segment ascendant et $\frac{2}{3}$ du colon transverse).
- L'intestin primitif postérieur est à l'origine du reste du colon ($\frac{1}{3}$ distal du colon transverse, colon descendant, colon sigmoïde), du rectum et du canal anal par division de la région du cloaque.[8]

-Développement du duodénum :

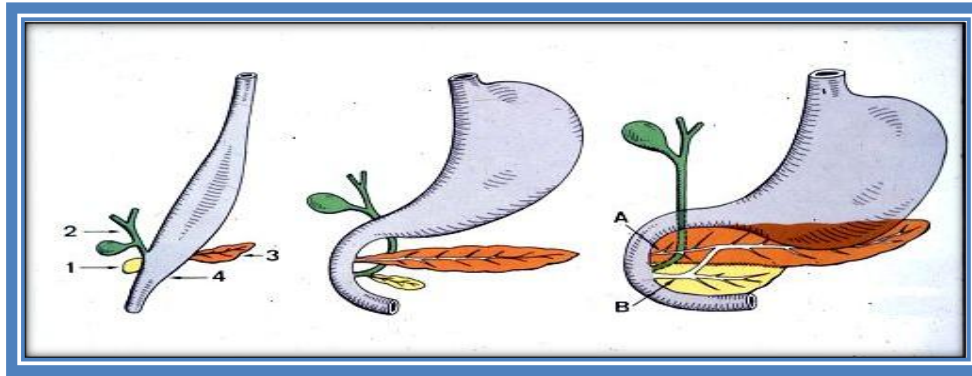


Figure2 : Division de l'intestin.

Le duodénum est constitué de deux segments de part et d'autre de l'ébauche hépatique :

- ❖ La portion située en amont du bourgeon hépatique dérive du segment le plus distal de l'intestin primitif antérieur ;
- ❖ La portion située en aval du bourgeon hépatique dérive du segment proximal de l'intestin primitif moyen.

La forme en « U » du duodénum résulte d'une part à la fois du développement de l'ébauche hépatique et de la rotation de l'estomac qui entraînent un décalage vers la droite du cadre duodénal et d'autre part de la croissance de la tête du pancréas.

En raison de la modification de position des mésos suite à la rotation de l'estomac, le méso duodénum se retrouve plaqué contre la paroi postérieure de la cavité péritonéale et ses feuillettes finissent par fusionner avec le péritoine. Le duodénum devient ainsi un organe rétro péritonéal sauf pour une courte portion qui fait suite au pylore.[9]

2-Rappel anatomique :

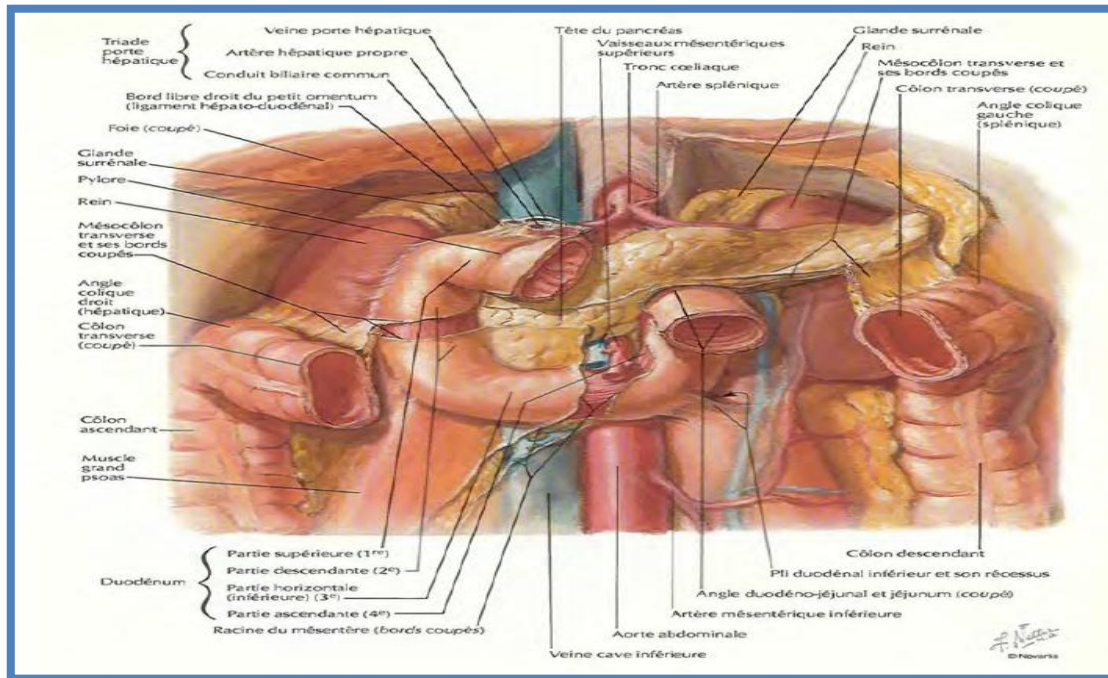


Figure3 : Anatomie du duodénum.

Le duodénum est le segment initial et l'un des 3 segments de l'intestin grêle en forme de C et localisé en profondeur, avec 25 à 30 cm de longueur et 4 cm de calibre il se situe entre le pylore et l'angle duodéno-jéjunal (angle de Treitz).

Le duodénum constitue la partie fixe de l'intestin grêle. Les canaux excréteurs en provenance du pancréas et de la voie biliaire arrivent au niveau de ce segment.

a. Configuration externe :

Le duodénum est un anneau ouvert en haut et à gauche, le cadre duodénal, divisible en 4 segments séparés par des angles plus ou moins aigus :

***D1** (partie supérieure) : il fait suite au pylore, sur le flanc droit de L1. Il est oblique vers le haut et la droite, légèrement en arrière. Il se coude ensuite vers le bas avec un angle aigu, le genu superius de 80° .

***D2** : c'est un segment vertical, descendant sur le flanc droit du rachis. Il s'étend de L1 à L4 et reçoit les canaux biliaires et pancréatiques au niveau de la grande caroncule (= sphincter d'Oddi). Il se coude avec un angle de 90° , le genu inferius.

***D3** : c'est une portion horizontale pré-vertébrale qui décrit une courbe concave en arrière. Entre D3 et D4 l'angulation est très peu marquée, il ne s'agit pas d'un angle à proprement parler mais seulement d'une courbe.

Le segment D3 est compris dans une pince aorto-mésentérique (aorte en arrière et racine du mésentère (AMS et VMS) en avant)

***D4** : c'est la partie ascendante terminale du duodénum, sur le bord latéral gauche du rachis, de L4 à L2. Il se termine par un angle aigu ouvert vers le bas avec la première anse jéjunale, l'angle duodénojéjunal ou angle de Treitz, en rapport avec le muscle qui s'y fixe : le muscle de Treitz ou muscle suspenseur du duodénum. Cet angle se trouve en regard du flanc gauche de L2. [10].

b.Vascularisation :

Dépend des arcades vasculaires pancréatico-duodénales qui sont alimentées :

- En haut par la gastroduodénale.
- En bas par la mésentérique supérieure.

Cette arcade est donc une connexion entre le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure. Les veines sont parallèles aux artères et se jettent directement dans la veine porte en haut et dans la veine mésentérique supérieure. [10].

3- Rappel physiologique :

L'appareil digestif est constitué du tube digestif (La bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le colon et le rectum) et des glandes digestives (glandes salivaires, foie, la vésicule biliaire, pancréas).

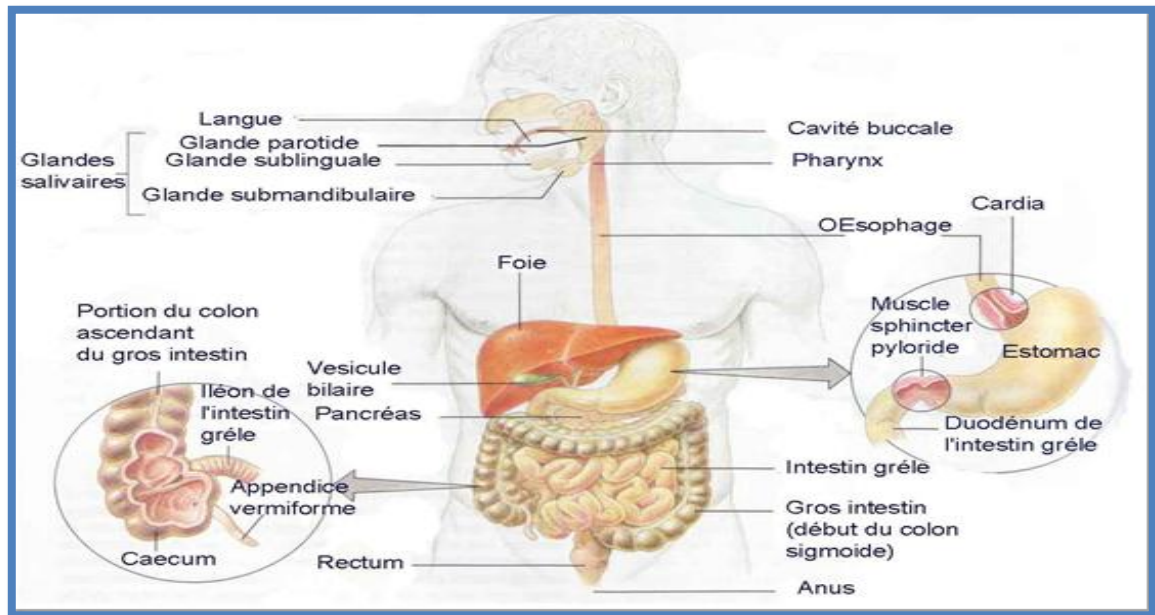


Figure4: physiologie de la digestion

Il a pour fonction d'emprunter au monde extérieur des substances alimentaires, de les rendre assimilables, d'en absorber la plus grande partie et d'expulser la portion inutilisée.[11]

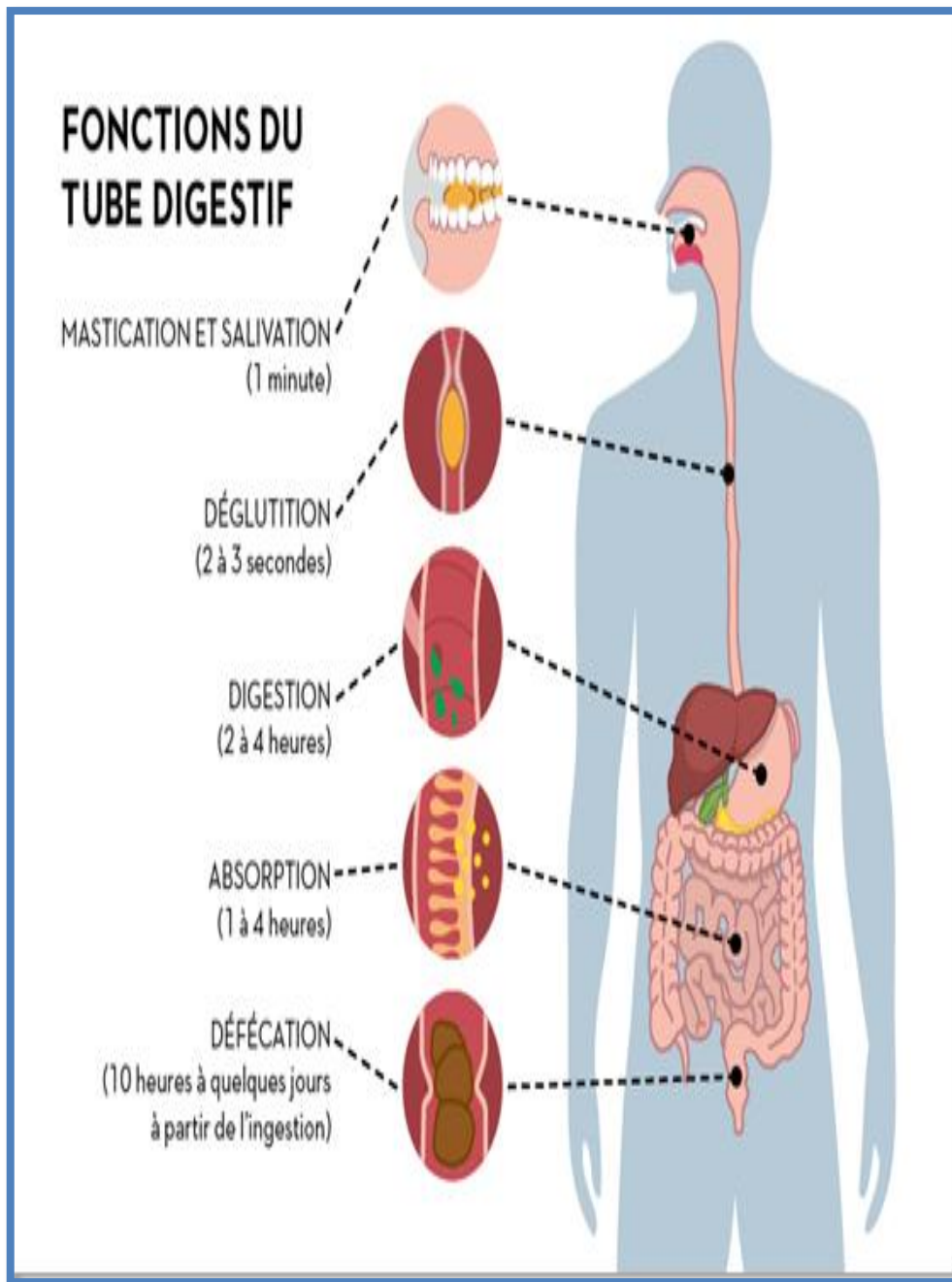


Figure 5 : les étapes de la digestion

Les organes qui accomplissent collectivement cette fonction forment le système digestif qui remplit 5 rôles : [12]

- 1) L'ingestion
- 2) Le péristaltisme qui propulse la nourriture le long du tube digestif

-
- 3) La digestion
 - 4) L'absorption
 - 5) La défécation

❖ L'intestin grêle:

Est un organe creux, en forme de tube, qui est relié à l'estomac par le pylore et au gros intestin par la valvule de Bauhin. Constituant environ les trois quarts de l'appareil digestif, il forme la partie la plus longue du tube digestif.

On lui décrit ainsi 3 portions:

1- Le duodénum : long de **25cm**, il coiffe la tête du pancréas

2-Le jéjunum : qui est la portion la plus longue et qui représente plus de la moitié de la longueur totale de l'intestin grêle.

3- L'iléon : représente moins la moitié de la longueur de l'intestin.

L'intestin grêle exerce les 4 fonctions suivantes:

A. La fonction motrice: au niveau de l'intestin grêle, le transit dure au moins 4 heures. 4 types de mouvements sont observés au niveau de l'intestin grêle :

1- Les mouvements segmentaires : ont pour rôle de sectionner, fractionner, malaxer le bol alimentaire et de faciliter l'absorption intestinale.

2- Les mouvements péristaltiques : propulsent le bol alimentaire vers le bas.

3-Les mouvements pendulaires : facilitent l'absorption intestinale.

4-Les mouvements antipéristaltique : provoquent le reflux duodénum-gastrique. [13]

B. La fonction sécrétrice:

On distingue 2 types de sécrétion :

a. La sécrétion haute ou duodénale: Elle est assurée par les glandes de Brunner qui donnent une sécrétion riche en mucus et en bicarbonate, c'est le suc duodéal.

b. La sécrétion basse au jejuno-ileale: Elle est assurée par les cellules de paneth qui donnent un suc incolore ou opalescent. [14]

C. La fonction digestive:

L'intestin grêle a pour fonction essentielle d'assurer la phase terminale de la digestion des aliments et d'absorber ensuite les produits obtenus qui passeront dans la circulation sanguine pour être acheminés au foie.

D. La fonction d'absorption:

C'est la fonction essentielle de l'intestin grêle qui est acquise par les cellules épithéliales. [15]

D-Rappel histologique :

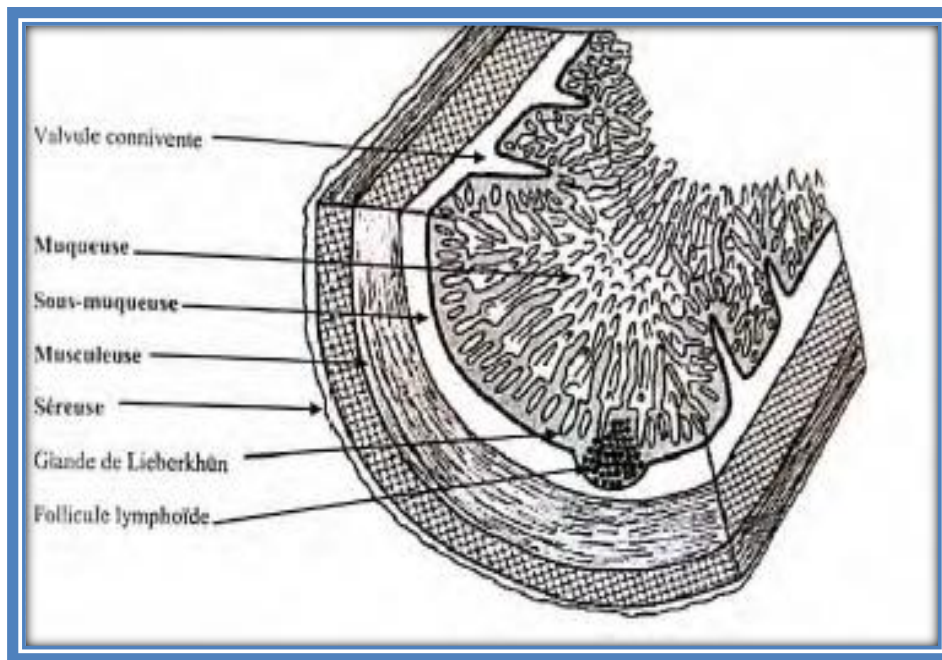


Figure 6 : Les tuniques du tube digestif

Le duodénum est formé de 4 enveloppes :

-La muqueuse qui est la couche interne contenant de nombreuses glandes sécrétant notamment un mucus protecteur.

-La sous muqueuse est la couche intermédiaire constituée notamment de vaisseaux sanguins et de nerfs.

-La musculuse est la couche externe constituée de fibres musculaires.

-La membrane séreuse, ou péritoine est une enveloppe tapissant la paroi externe de l'intestin grêle.[16]

VI. Epidémiologie :

1-Fréquence de survenue :

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.

Aujourd'hui, la fréquence réelle de la maladie est très probablement sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic des formes silencieuses, peu ou non symptomatiques ou atypiques qui sont majoritaires. [17]

Il y a une décennie, la maladie cœliaque a été considérée comme un désordre rare dans le monde, avec une prévalence inférieure ou égale à 1‰.

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.

La prévalence de la maladie cœliaque varie d'un pays à l'autre en raison de facteurs génétiques et environnementaux. Elle a augmenté brusquement ces dernières années en raison d'une meilleure identification de la maladie et de ses désordres associés. La connaissance épidémiologique concernant la maladie cœliaque a vu de grands changements à la fin du 20^{ème} siècle, et la maladie est maintenant vue comme un problème de santé mondial.[18]

Pays	Prévalence
Suède	1/ 250 - 1/ 400
Finlande	1/ 1000
Danemark	1/ 4000
Irlande	1/ 400
Grande-Bretagne	1/ 3000
Italie	1/ 500 - 1/ 1500
Espagne	1/ 2000
France (Sud Ouest)	1/ 3500

Tableau 1 : Prévalence de la maladie cœliaque dans différents pays d'Europe. D'après la Société Algérienne de Pédiatrie

La survenue d'une maladie cœliaque est **10 à 100** fois supérieure à la population générale:[18]

- Chez les parents au 1er degré, elle varie de **1/50 à 1/10**.
- Chez les jumeaux homozygotes, on retrouve un taux de concordance de **70%**.
- Dans la fratrie, **30%** ont un haplo type HLA identique.

2-Age de survenue :

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte le plus souvent entre **20 et 40 ans**.

Cependant, les formes se révélant après **65 ans** ne sont pas exceptionnelles.

Dans l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten. La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardives sont en constante augmentation. [19]

3-Sexe et race :

La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme.

Le sexe ratio F/H est de 4,6 confirmant la classique prédominance féminine.

La maladie cœliaque affecte surtout les sujets de race blanche.

Elle est exceptionnelle chez les Africains et les Asiatiques.[20]

4-Répartition géographique :

La répartition géographique de la maladie cœliaque de l'adulte recouvre les régions où la culture du blé est traditionnelle.

Elle est très fréquente en Europe et dans le Nord-Ouest du sous-continent indien. Elle est plus rare en Amérique du Nord et en Chine. Les zones de faible prévalence sont celles où prédomine la riziculture.[21]



Figure 7 : La nouvelle carte mondiale de la maladie

VII. Physiopathologie :

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale de nature auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten survenant chez des patients génétiquement prédisposés.

La maladie résulte donc de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques mais également environnementaux.

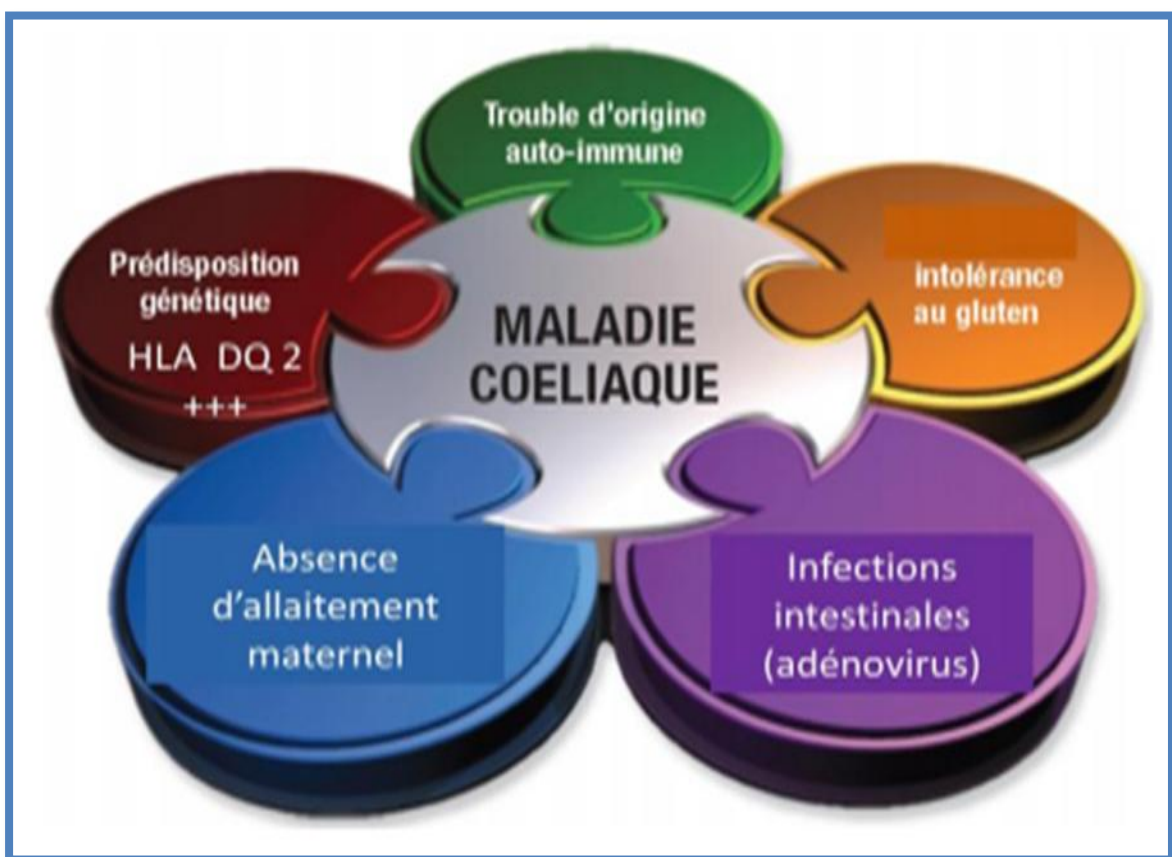


Figure 8 : Facteurs impliqués dans la maladie cœliaque

1-Le système HLA et la maladie cœliaque

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie cœliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplo types HLA 2. [22].

La maladie cœliaque est une maladie génétique étroitement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, également appelé HLA pour Human Leucocyte Antigène), notamment aux gènes de classe I mais surtout de classe II.

Les antigènes de la classe II sont codés par des gènes d'une région du chromosome 6 appelée HLA-D, qui comporte au moins trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.

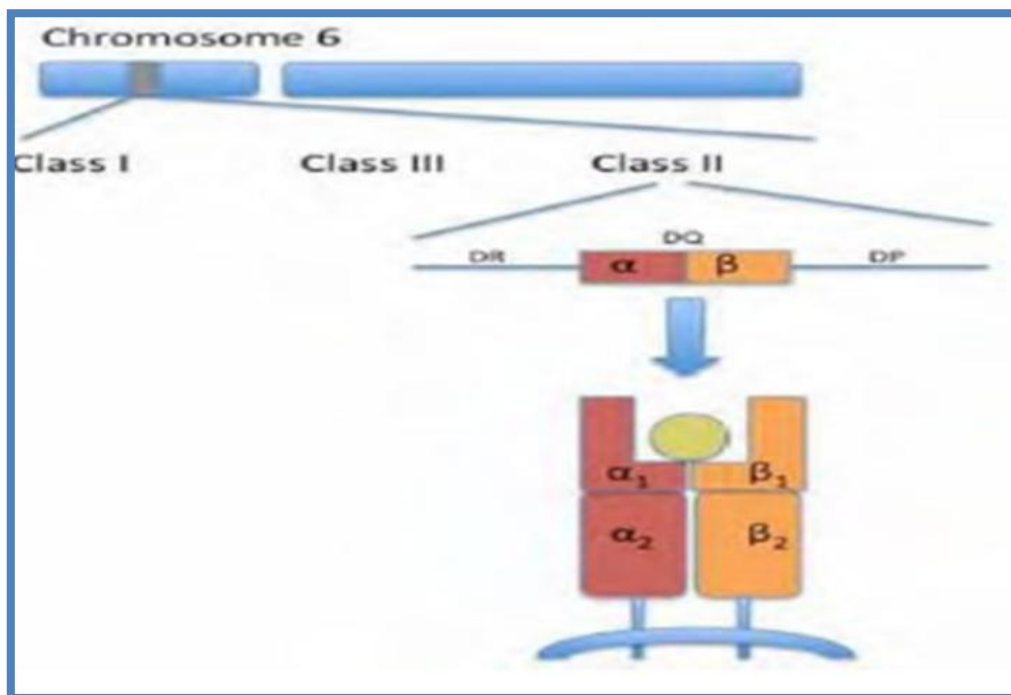


Figure 9: HLA-DQ de la classe II (Bertrand, 2006).

Chaque molécule de classe II est un hétéro dimère fait d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta liée par une liaison non covalente. Ces deux chaînes sont polymorphes et chacune des trois sous-régions HLA-D code pour une ou plusieurs chaînes alpha et bêta. Les portions extracellulaires des chaînes alpha et bêta ont deux domaines : alpha 1 et alpha 2 ; bêta 1 et bêta 2. [22].

En 1982, Greenberg et al ont montré que 95% des malades cœliaques présentaient deux allèles particuliers de la molécule HLA-DQ2 : les allèles DQ A1*0501 et DQ B1*0201. Une liaison avec d'autres gènes est probable. [23]

Les molécules de classe II du complexe HLA, au contraire des antigènes de classe I, sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. En général, les molécules de classe II présentent des antigènes exogènes (par exemple germes extracellulaires, protéines solubles) qui sont apprêtés dans les endosomes et dans les lysosomes. Les peptides qui résultent du clivage protéolytique sont ensuite associés avec des hétérodimères de classe II et assemblés dans le réticulum endoplasmique. Finalement le complexe peptide-CMH est transporté à la surface des cellules où il peut être reconnu par les cellules T auxiliaires CD4+. Les molécules CD 4 agissent comme des corécepteurs. [23].

L'expression des molécules de classe II peut être induite sur plusieurs types cellulaires (fibroblastes, endothélium, épithélium) sous l'influence de l'interféron gamma. L'hétérodimère DQ associé à la maladie cœliaque, est capable de reconnaître la séquence particulière de peptides toxiques de la gliadine et à moindre degré les protides d'orge, seigle ou avoine.

Autres gènes :

Les gènes de la classe II du système HLA ne sont, cependant, pas seuls en cause. En effet, d'autres facteurs, génétiques et non génétiques, interviennent aussi probablement dans la constitution de la maladie. On pense notamment que les molécules de classe III du HLA seraient à l'origine de la grande hétérogénéité des symptômes observés chez les patients.

Existe également une controverse quant au rôle du gène CTLA-4, c'est à dire le gène codant pour la protéine 4 associées aux lymphocytes T cytotoxiques, qui est impliquée dans la régulation et l'activation des lymphocytes T.

Enfin, le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF alpha et le TGF bêta est également mis en cause ; les patients atteints de maladie cœliaque pourraient produire moins d'IL 10, interleukine possédant des propriétés anti-inflammatoires. Ceci pourrait donc augmenter la gravité de la maladie. [24].

2-Le gluten

Le gluten est la masse protéique retrouvée dans les grains de blé, après extraction de l'amidon. On peut diviser cette masse protéique en plusieurs groupes : les gluténines et les gliadines, toxiques pour les malades cœliaques, les albumines et les globulines.

Les gliadines et les gluténines sont les fractions alcool-solubles du gluten, elles appartiennent au groupe des prolamines, protéines toxiques (riches en proline et glutamine), et présentes en quantité importante dans toutes les espèces de blé (froment, épeautre, kamut...), l'orge, le seigle et la triticale. [25].

Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles, les ab, g et w gliadines et les gluténines.



L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des ab (ou A-) gliadines dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine.

Les études *in vivo* et *in vitro* ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide **31-49**, commun à la région N-terminale des ab gliadines. Ces peptides induisent des lésions intestinales lorsqu'ils sont administrés aux malades porteurs de la maladie cœliaque en rémission. Le mécanisme exact de cet effet n'est pas connu[26].

Un des mécanismes possibles est la carence en une peptidase muqueuse spécifique, ce qui empêche l'hydrolyse du gluten et de ses peptides à longues chaînes contenant de la glutamine, en peptides plus petits (c'est à dire en dipeptides ou en acides aminés). Les peptides toxiques s'accumuleraient alors dans la muqueuse. On sait que les malades atteints de maladie cœliaque en rémission développent une stéatorrhée et des anomalies histologiques typiques après réintroduction du gluten.

Il a été démontré que lorsque le gluten est instillé dans l'iléon de malades atteints de maladie cœliaque, les modifications histologiques apparaissent dans les heures qui suivent. [27]

Cela ne se produit pas dans la partie proximale du jéjunum, suggérant un effet direct et local plutôt que systémique.

Après l'action délétère des fractions du gluten sur les entérocytes de surface, les cellules lésées desquament rapidement de la surface muqueuse dans la lumière intestinale. En compensation, la prolifération cellulaire augmente, les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées. [28].

Le régime sans gluten peut mettre fin à ce renouvellement anormalement rapide des cellules épithéliales.

Il existe de nombreuses altérations enzymatiques au sein de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque, telles que la diminution du taux des disaccharides, des phosphatases alcalines et des peptides hydrolases, ainsi qu'une diminution de la capacité de digestion peptique du gluten. Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten.

D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue cœliaque: la gliadine, particulièrement la fraction.

La gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultra-structurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidase. Dans la muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est déficiente et cette fraction exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie cœliaque. [29].

Des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue coéliqua entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidase mais une récupération est observée en 72 heures.

La survenue rapide de ces modifications et le prompt retour à la normale vont dans le sens de l'effet toxique direct. Cependant, en dépit d'études poussées, aucune déficience persistante, sélective ou spécifique parmi les peptidases ou les autres enzymes n'a pu être démontrée. Ce rôle toxique direct reste peu documenté, et de nombreux arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique. [29].

CEREALES ET LEURS POURCENTAGES DE PROLAMINE	
Plus haut est le pourcentage, plus haut est le risque d'une réaction	
BLE (froment)	69 % d'alpha gliadine
EPEAUTRE	69 % d'alpha gliadine
KAMUT	69 % d'alpha gliadine
SEIGLE	30 à 50 % de sécaline
ORGE	46 à 52 % de hordénine
MAIS	55 % de zénine
SORGHO	52 % de cafirine
MILLET	40 % de panicine
AVOINE	20 à 30 % d'avenine
TEFF	12 %
FONIO	inférieur à 10 %
RIZ	5 % d'orzénine

Tableau 2 : Les céréales et leurs pourcentages de prolamines

3-Réponse immunitaire :

La maladie cœliaque nécessite donc une susceptibilité génétique (HLA DQ2, DQ8) ainsi que des composantes environnementales (principalement l'ingestion de gluten) mais ces deux conditions sont insuffisantes pour déclencher l'inflammation intestinale propre à la maladie. La dysrégulation du système immunitaire intervient ici.

La maladie cœliaque met en jeu à la fois une réaction immunitaire locale et une réaction systémique. Il s'agit en fait d'une maladie auto-immune dont le développement conduit à une inflammation chronique de l'intestin. [30].

Le mécanisme exact est encore mal connu, mais **L'HYPOTHESE ACTUELLE** semble indiquer qu'une enzyme, la transglutaminase tissulaire (TransG-t ou tTG), joue un rôle clé dans l'apparition de la maladie. [31].

La transG-t est une enzyme cytoplasmique qui est normalement activée en cas de lésion tissulaire. Son rôle est de protéger les tissus environnant la zone endommagée en liant de façon irréversible des éléments protéiques de la matrice intercellulaire et stabilisant de ce fait la zone lésée.

Elle joue également un rôle lors de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

a-Réponse immunitaire adaptative :

Il a été montré que la gliadine (sous forme de glutamine) ; La fraction toxique du gluten alimentaire ; pénètre au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale, soit chez des sujets prédisposés, soit induite par une infection intestinale, ou autre. [32].

Les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium et atteindre la lamina propria. A ce niveau, la gliadine va être transformée en acide glutamique par la transglutaminase tissulaire(TG) (qui est la cible antigénique des anticorps anti endomysium).

Les complexes gliadine-TG vont être captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteuses de l'HLA-DQ2 ou DQ8. Puis ils seront présentés à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion, eux-mêmes source de production de nombreuses cytokines activant en cascade diverses cellules immunes dont les lymphocytes intra épithéliaux.

Ainsi, les lymphocytes CD4+ exprimant le récepteur T (TcR) alpha-béta vont:

- induire une réponse en cytokines de type Th2, avec sécrétion d'interleukine **4, 5, 10** et **13** qui, par la stimulation des lymphocytes B puis des plasmocytes, aboutit à la production d'Anticorps anti-gliadine (AG) et anti-transglutaminase (TG) et anti-endomysium.
- stimuler un profil de sécrétions en cytokines Th1, par les lymphocytes CD4+ activés, spécifiques, avec sécrétion notamment de TNF-alpha, interféron-gamma qui, par l'activation des lymphocytes CD8+ cytotoxiques et le recrutement d'autres cellules inflammatoires (PNN, macrophages, monocytes), contribuent aux lésions entérocytaires.
- stimuler les fibroblastes, à l'origine d'une amplification de la production de transglutaminase par augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR mais aussi d'une sécrétion de métalloprotéines de type 1 et 3, responsable des modifications architecturales de la muqueuse entérocytaire, à savoir l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. [32].

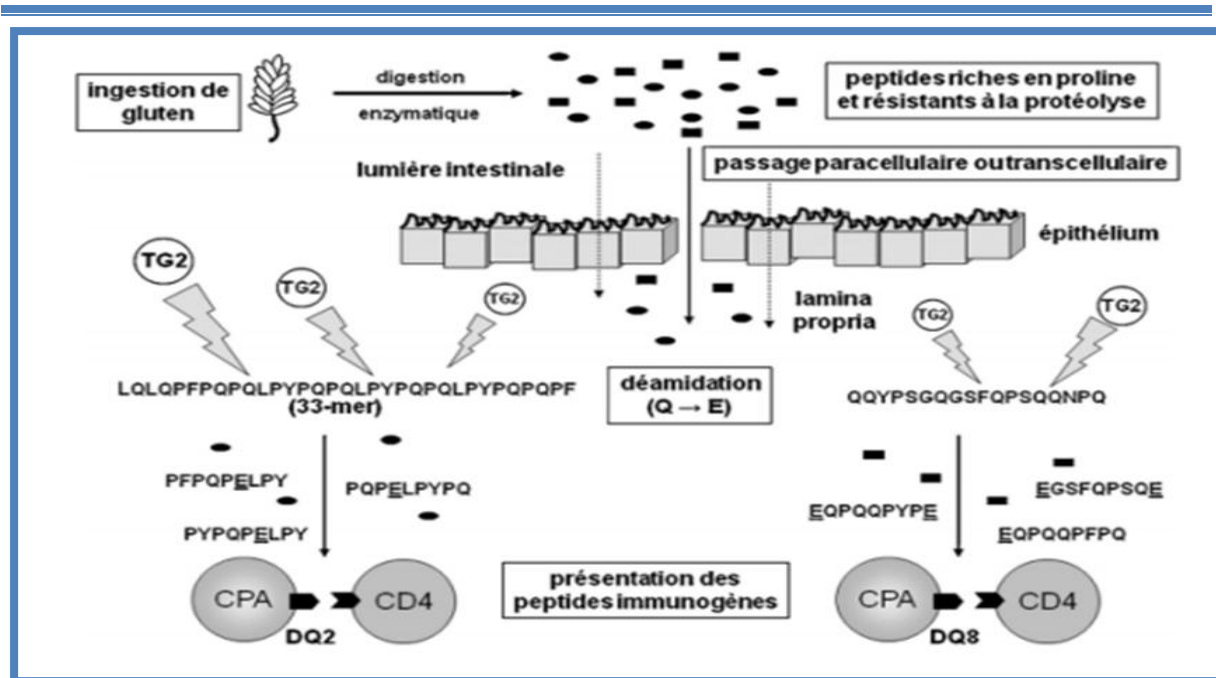


Figure 10: Immunogénétique de la maladie cœliaque.

b-Réponse immunitaire innée :

A côté de cette réponse immunitaire adaptative, la physiopathologie de la maladie cœliaque met en jeu une réponse innée qui s'accompagne de production d'interleukine 15 (IL 15) par les cellules épithéliales intestinales.

Cette synthèse accrue d'IL 15 est à l'origine d'une hyperplasie des lymphocytes intra épithéliaux et de l'activation de leurs propriétés cytotoxiques entraînant l'atrophie villositaire.

De plus, *in vitro*, l'IL 15 prévient l'apoptose des lymphocytes intra-épithéliaux clonaux anormaux des patients avec sprue réfractaire, il est donc probable que les effets anti-apoptotiques puissants de l'IL 15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium, favorise l'émergence de lymphomes T à partir de lymphocytes intra épithéliaux anormaux. [33].

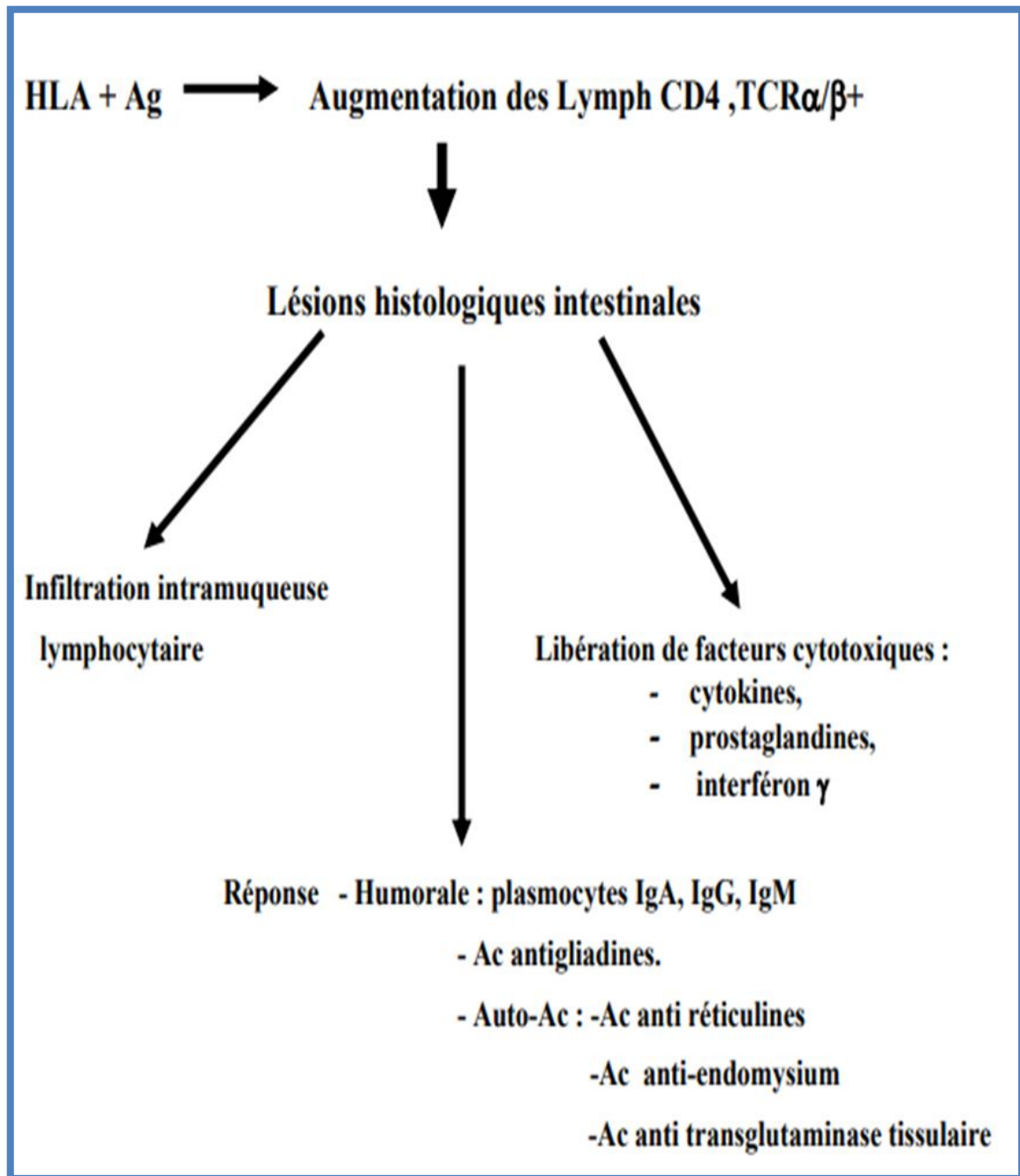


Figure 11 : Schéma simplifié du fonctionnement de la réponse immunitaire en réponse à la présence de gliadine.

Cette hypothèse a permis l'émergence du concept immun pathologique d'hypersensibilité au gluten évoluant en 2 phases:

- une phase latente de sensibilisation au gluten,

À l'expression clinique atypique ou silencieuse, qui existerait au cours de certaines dermatites herpétiformes et chez des parents au premier degré de patients avec maladie cœliaque et dont le dénominateur histopathologie commun serait une simple augmentation des lymphocytes intra épithéliaux.

- une phase ouverte correspondant à la forme classique de la maladie cœliaque,

Où les lésions intestinales seraient déclenchées par des facteurs intercurrents accroissant la perméabilité épithéliale, tels qu'une infection intestinale ou un déficit nutritionnel.

*Selon ce mécanisme, tous les composants d'une maladie auto-immune seraient réunis:

- Le stimulus: la gliadine.
- La susceptibilité des gènes CMH de classe II : DQ.
- L'auto antigène : la transglutaminase. [34].

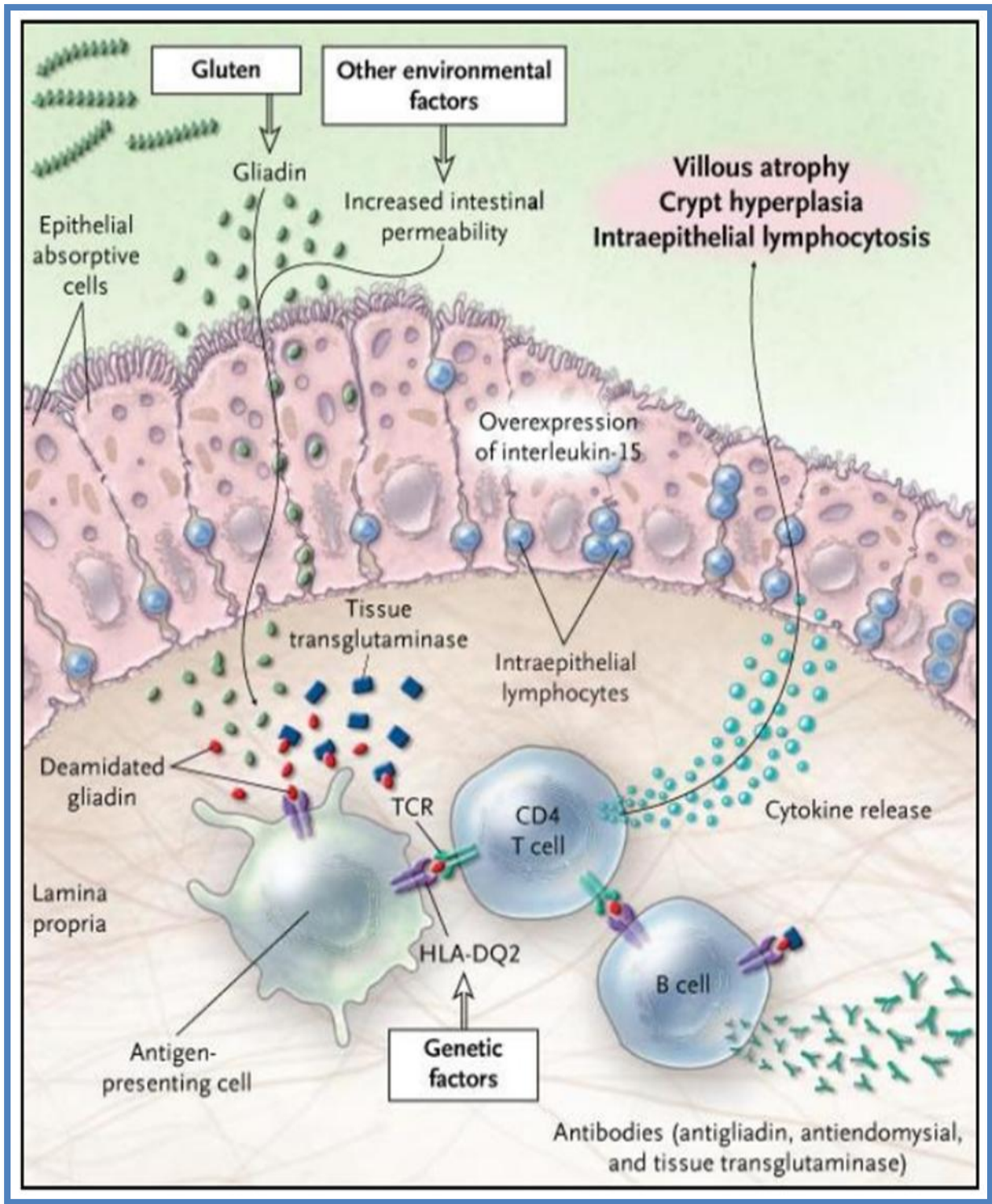


Figure 12: Processus physiopathologiques de la maladie cœliaque.

4-Autres facteurs déclenchant :

a. Les infections intestinales virales :

L'adénovirus 12 possède une analogie structurale avec l' α -gliadine . Il existe donc une réaction immunitaire croisée entre ces deux composés. Ainsi, l'hypersensibilité à la gliadine chez les sujets prédisposés pourrait être secondaire à l'infection virale par l'adénovirus 12, et ce n'est qu'au cours d'une seconde stimulation qu'apparaîtraient les lésions intestinales. [35].

❖ Le déclenchement de la maladie se ferait donc en deux temps :

- **Le 1er temps** : phase asymptomatique de l'infection virale intestinale par l'adénovirus 12,
- **Le 2ème temps** : apparition des lésions muqueuses par immunisation contre le virus lors d'une réinfection ou lors d'ingestion de gluten.

De plus ce virus à un rôle oncogène important chez le rongeur, ce qui pourrait expliquer la fréquence accrue de lymphomes ou autres néoplasies dans la maladie cœliaque de l'adulte.

On a observé également une nette augmentation de la prévalence d'anticorps anti-adénovirus chez les sujets atteints de maladie cœliaque non traitée : **89%** contre **17%** dans la population générale, sachant que l'immunisation contre les virus à tropisme digestif notamment adénovirus 18 est identique aussi bien chez les patients que chez les témoins. [35].

b. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée :

En Suède, au début des années **1980**, s'est produite « l'épidémie suédoise » pendant laquelle les cas d'intolérance au gluten sous toutes ses formes ont doublé. [36]

Une structure de recherche a été mise en place avec suivi de cohortes qui a conclu que l'âge, les modalités de la diversification alimentaire et le contexte d'épidémie virale lors de cette diversification conditionnaient l'acquisition ou non d'une tolérance immunitaire.

L'introduction du gluten avant l'âge de **3 mois** était associée à une prévalence plus grande d'intolérance sous toutes ses formes.

L'intolérance au gluten après **6 mois** survenait après l'arrêt de l'allaitement maternel, dans un pays où l'allaitement est la règle, et la dose de gluten était plus importante.

L'allaitement est considéré comme favorisant potentiellement la tolérance immunitaire, par des facteurs immuno-modulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle.

Les conseils sur la diversification sont donc importants, et paradoxalement il ne paraît pas anodin de retarder trop l'introduction du gluten, au risque de rater la fenêtre d'induction de l'immunotolérance qui s'étendrait de **4 à 6 mois**. Le meilleur conseil semble être d'introduire le gluten en faibles doses entre **4 et 6 mois** pendant un allaitement maternel. [36].

VIII. histopathologie de la maladie cœliaque :

La définition de la maladie cœliaque repose toujours sur des lésions morphologiques, ce qui rend les biopsies duodénales avant régime sans gluten nécessaires au diagnostic.

La sévérité des lésions pouvant varier chez un même patient en fonction du site de la biopsie, Il faut pratiquer de nombreux prélèvements, six en moyenne, répartis sur le **2ème** et le **3ème**, voire le **4ème** duodénum.

La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les

biopsies. Une conception histologique large a été proposée par Marsh et al. Avec une classification de l'entéropathie sensible au gluten en quatre stades. [37].

Dans la classification de Marsh, la lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associe:

- ✓ une atrophie villositaire totale, ou subtotale, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jejunal), se définissant comme une diminution du rapport de la hauteur des villosités sur la hauteur des cryptes qui est dans la muqueuse normale de 3 à 4.
- ✓ des altérations épithéliales faites d'une double composante: des entérocytes aplatis et cuboïdaux, voire desquamés, une hyperlymphocytose intra-épithéliale.
- ✓ une hypertrophie cryptique avec augmentation du nombre des mitoses dans les cryptes à fin d'accélérer le renouvellement épithélial.
- ✓ une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

L'atteinte ne se limite pas à la muqueuse du grêle, mais peut aussi concerner les autres couches de la paroi, notamment la sous-muqueuse, et la muqueuse digestive en dehors de l'intestin grêle.

Une gastrite et/ou une colite lymphocytaire, spontanées, induites ou aggravées par une charge en gluten, sont présentes dans **20 à 30%** des cas de maladie cœliaque active. L'analyse d'images histopathologiques a montré qu'au cours de la maladie cœliaque, le volume entérocytaire de surface était diminué de **25%**, celui de l'épithélium de **80%**, la densité des lymphocytes intra épithéliaux étant multipliée par **5**. [38].

L'augmentation des lymphocytes intra épithéliaux concerne les villosités, mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celle-ci de sur-exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de continuer à produire des cellules différenciées, telles les cellules de Paneth, les

cellules endocrines, ou les cellules calciformes. De même, les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et fonctionnellement (diminution notamment des hydrolases de la bordure en brosse), gardent la possibilité de sur-exprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

Les lymphocytes intra épithéliaux pourraient être dirigés contre un antigène exogène ou un auto-antigène modifié qualitativement ou quantitativement présenté par les cellules épithéliales des villosités. [38].

L'augmentation des lymphocytes du chorion impliquerait des lymphocytes T s'apparentant aux lymphocytes T périphériques, dirigés contre des antigènes présentés par les cellules dendritiques et macrophagiques, siégeant au niveau du chorion ou par les cellules épithéliales des cryptes. Ces antigènes pourraient être soit des auto-antigènes, soit des antigènes exogènes anormalement présents dans la muqueuse intestinale du fait d'une barrière insuffisante.

Ainsi, certaines entéropathies dysimmunes caractérisées par une activation lymphocytaire T majeure sans signe d'auto-immunité pourraient résulter d'une anomalie primitive de la barrière intestinale avec une très forte activation secondaire des lymphocytes T.

Les lésions de la lamina propria sont probablement le primummovens des lésions intestinales de la maladie cœliaque. Dans la muqueuse atrophique, le volume de la lamina propria est multiplié par deux, du fait de l'expansion de son compartiment cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes et polynucléaires éosinophiles) et à l'afflux des protéines plasmatiques par l'hyperperméabilité microvasculaire.

Des signes biochimiques d'activation des polynucléaires éosinophiles mais aussi des neutrophiles ainsi qu'une dégradation des mastocytes sont présents. Ils s'associent à une activation du complément et à une synthèse locale de prostaglandine et de produits de la lipooxygénase. [39].

IX. Facteurs de risque :

1-Facteurs génétique :

Du point de vue génétique, la maladie cœliaque est multifactorielle, les facteurs de risque génétique ou les gènes prédisposant ne sont pas délétères comme mutations de gène responsable des maladies monogéniques. Il s'agit plutôt d'allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de la maladie chez certains individus.

Il est difficile de mettre en évidence des facteurs de risque génétique dans une maladie multifactorielle, même si on connaît l'un des facteurs du milieu environnemental (le gluten) et l'une des composantes génétiques de prédisposition (la composante HLA). Notons que, parmi les maladies auto-immunes ; la maladie cœliaque est celle pour laquelle les molécules HLA impliquées sont les mieux connues et pour laquelle des individus à risque sont les plus clairement délimités.

La prévalence de la prédisposition familiale à la maladie cœliaque est de l'ordre de **10%** chez les parents de premiers degrés d'un patient atteint.

Cette prédisposition familiale n'explique pas à elle seule la maladie, car les jumeaux monozygotes ne concordent pour cette affection que dans **70%** des cas. [40].

La recherche de marqueurs génétiques peut être utile pour stratifier les patients entre haut et bas risque de maladie cœliaque.

Plus de **97%** des patients présentant une MC ont des marqueurs HLA DQ2 et/ou DQ8 contre **40%** dans la population générale.

Quand le diagnostic est incertain une recherche négative de groupe HLA DQ2 et DQ8 a une haute valeur négative prédictive de MC chez les patients ayant une symptomatologie limitée ou ceux ayant des difficultés de suivre un régime sans gluten. [41].

Le typage HLA peut également être utile ainsi que pour évaluer le risque chez les patients asymptomatique (parents de premiers degrés d'un sujet atteint).

❖ **Sensibilisation :**

Chez les sujets génétiquement prédisposé, un événement déclenchant peut induire une sensibilisation par mécanisme non élucidé, ça peut être une infection viral ou bactérienne : la responsabilité de rota virus a été mise en cause avec un possible effet protecteur du vaccin.

Chez l'enfant, l'introduction trop précoce du gluten dans le régime alimentaire du nourrisson, mais cela reste largement discuté, d'autres études suggérant qu'une introduction plus tardive du gluten pourrait être aussi facteur de risque L'allaitement maternel est au contraire un facteur protecteur.

Ces facteurs peuvent influencer chez l'enfant l'acquisition ou la perte de tolérance au gluten.

❖ **Associations avec d'autres pathologies :**

le risque est augmenté si d'autre maladies génétique sont présente (trisomie ,hémochromatose ,mucoviscidose ,....) ou d'autre maladie auto immune (diabète ,thyroïdite ,cirrhose biliaire primitive ,psoriasis , alopecie ,vitiligo, ataxie ..)

Autres associations ont été retrouvées comme les malformations congénitales ; œsophagite a éosinophiles ; schizophrénie... [41].

2- Facteurs nutritionnels :

Les pratiques alimentaires précoces au cours de la première année et l'importance des quantités de gluten introduites pendant la période de sevrage contribueraient à l'augmentation du risque de MC. [41].

Entre 1985 ET 1994 l'incidence de la maladie cœliaque en suède a augmenté de 65 à 198/100 000, attribuée à l'augmentation de la part du gluten dans l'alimentation infantile parallèlement à la diminution de l'allaitement maternel.

Dans deux cohortes d'enfants âgés de 12 ans nés pendant 1993 et après 1997 cette épidémie :

- ❖ la proportion de gluten dans l'alimentation était respectivement de 38g et 24g/enfant/jour.
- ❖ en 1997 les femmes continuaient d'allaiter plus longtemps après l'introduction de gluten (9 mois vs 7mois).
- ❖ la prévalence de MC est passée de même temps de 2.9 à 2.2 % mais la différence reste peu significative.

Les auteurs de cette étude recommandent une introduction progressive de gluten en petites quantités à partir de 4mois, de préférence pendant l'allaitement en cours.

D'autres études ont conclu que ni la période d'introduction du gluten, ni l'allaitement au sein n'ont d'effet significatif sur le risque de développement de MC.

L'introduction plus tardive du gluten a seulement comme conséquence une manifestation plus tardive de la maladie, le risque majeur de révélation précoce de l'homozygotie HLA_DQ2. [42].

3- facteurs environnementaux :

1 -Le risque serait légèrement plus important si l'enfant naît en été, mais aussi en lien avec la vitesse d'introduction du gluten dans l'alimentation, au risque d'infection digestive et à l'apport de vitamines.

2-Le rôle du microbiote intestinal du nourrisson est suspecté avec la présence d'une infection gastro-intestinale avant l'âge de un an.

3-la prise d'antibiotiques contre des infections digestives durant les quatre premiers mois de la vie, elle-même associée à un sevrage trop précoce et l'introduction de protéines de blé avant quatre mois.

4- D'autres facteurs suspectés sont la prise, au cours de la grossesse, de compléments alimentaires contenant du fer ; la césarienne; une petite taille à la naissance, mais uniquement pour les garçons

5-Enfin sont en discussion le rôle des mycotoxines alimentaires; d'un herbicide, le glyphosate, mais l'étude à l'origine a fait l'objet de nombreuses critiques relevant ses failles grossières. [43].

4- Facteurs infectieux :

Le rôle d'agents infectieux a été suggéré par plusieurs études montrant une tendance saisonnière de manifestation de la maladie.

Entre **1973** et **1997**, en Suède, il a été constaté une plus grande incidence de MC chez les enfants < **2 ans** nés au printemps ou en été comparativement à ceux nés en automne ou en hiver, différence plus marquée chez les garçons que chez les filles. [44]

Il a été émis l'hypothèse que les enfants nés en été avaient été d'avantage exposés au risque d'infection de la mère au cours de la vie intra-utérine en hiver. En outre ils avaient été sevrés également en hiver lorsque le risque d'infection est plus élevé.

L'absence de corrélation chez les enfants > **2ans** suggère un rôle des facteurs environnementaux sur le développement du système immunitaire.

Dans une étude de cohorte suédoise incluant **954** enfants (**373** cas de MC confirmés par biopsies intestinales, et **581** témoins), indépendamment de la composition familiale (frères et sœurs), du genre et du statut socio-économique : âge moyen au diagnostic = **14** mois (**12 à 18**) ; âge moyen aux premières manifestations de MC = **11** mois (**9 – 13**). [44].

- L'existence de **3** ou plus épisodes infectieux dans l'entourage avant **6** mois augmente significativement le risque d'apparition de MC (OR **1,5** ; CI **95%** **1,1 – 2** ; p = **0,009**).

- Il y avait en outre une interaction entre le risque infectieux et l'importance des apports en gluten, interaction plus prononcée lorsque l'allaitement avait été interrompu avant l'introduction du gluten et les quantités importantes de gluten comparativement à des quantités plus faibles (OR 5,6 ; 3,1 – 10 ; $p < 0,001$).

- 26 % des cas de MC (n = 97) et 23% des témoins (n= 134) avaient reçu un traitement antibiotique au cours des 6 premiers mois de vie. Il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de MC ultérieure en lien avec un traitement antibiotique (OR 1,2 ; 0,87 – 1,6 ; $p = 0,27$). [44].

L'âge d'introduction du gluten n'est pas en soi un facteur de risque indépendant. On constate un effet synergique entre des infections précoces et la quantité quotidienne de gluten qui corrobore l'importance de l'allaitement maternel en particulier en cas de risque infectieux élevé.

X-Diagnostic :

1-Clinique :

A. Circonstances de découverte :

L'expression clinique de la M.C est très polymorphe allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère et varie avec l'âge.

Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au 1er plan et des manifestations extra-digestives de la maladie, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années. Souvent, des signes digestifs et extra-digestifs sont associés rendant le diagnostic encore plus difficile.

Le diagnostic de la M.C peut être évoqué devant une augmentation des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée, une anémie isolée, une aphtose buccale récidivante ou encore des troubles fonctionnels intestinaux.

Ainsi une étude suggère que certains cas de syndromes de l'intestin irritable avec diarrhée et bilans endoscopiques et histologiques normaux pourraient être secondaires à une M.C latente.

La fréquence de la maladie a donc été longtemps sous-estimée, en raison des formes atypiques « silencieuses », qui sont actuellement majoritaires. Il existe deux pics de révélation : un dans l'enfance, un à l'âge adulte (le plus souvent entre **20** et **40** ans), les formes à révélation tardive étant en constante augmentation. [45]

La prévalence de la maladie est passée de **1/2 500** (formes classiques symptomatiques) à **1/200** avec le dépistage sérologique de formes « silencieuses » (pauci symptomatiques ou atypiques) présentant des anomalies de la muqueuse intestinale. Par ailleurs, il existe des formes « latentes » pour lesquelles on retrouve des anticorps positifs avec une muqueuse intestinale normale. [45].

Les symptômes classiques (gastro-intestinaux) de la maladie cœliaque comprennent diarrhée, distension abdominale, douleurs abdominales, météorisme, vomissements, constipation, anorexie. Mais des symptômes non gastro-intestinaux sont fréquemment rencontrés et doivent être reconnus. Une anémie par carence martiale est fréquemment observée et peut constituer le seul signe inaugural.

D'autres présentations sont le retard staturo-pondéral chez l'enfant, des troubles de la fertilité, des ulcérations buccales récidivantes, des altérations de l'émail dentaire, l'ostéoporose, la fatigue, la léthargie, la malnutrition et une atteinte hépatique.

Les patients atteints de maladie cœliaque peuvent également souffrir de troubles neurologiques (ataxie cérébelleuse, par exemple).

La dermatite herpétiforme en constitue également une manifestation extra-intestinale. [46].

B. Signes digestifs :

a. La diarrhée :

C'est le maître symptôme, elle est intermittente ou permanente, alternant avec des épisodes de transit normal ou même de constipation.

Le mode de révélation le plus classique de la maladie cœliaque est une diarrhée chronique mais une diarrhée aiguë peut en être un le premier mécanisme de cette diarrhée correspond à la malabsorption, essentiellement celle des lipides. Il s'agit d'une stéatorrhée qui est en corrélation avec l'extension en longueur des lésions d'atrophie villositaire sur le grêle et en particulier sur l'iléon. Elle peut relever aussi d'une mauvaise sollicitation de bilio-pancréatiques par modification de la sécrétion des peptides gastro-intestinaux[47].

b. Les douleurs abdominales

Elles sont habituellement diffuses et modérées, mais elles doivent être toujours prises en considération avec plus d'attention car elles peuvent être cause d'erreur de diagnostic. Dans les formes non compliquées de la maladie, ces douleurs sont souvent modérées et souvent lors des épisodes diarrhéiques. Mais quand ces douleurs s'accroissent, quand elles simulent un syndrome occlusif ou quand elles s'associent à une fièvre, elles deviennent alors évocatrices d'une complication de la maladie.

c. Autres signes digestifs

L'attention doit être attirée devant le caractère trompeur et non spécifique de certaines manifestations telles que :

- Le météorisme abdominal : il est lié à la distension gazeuse du colon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbés par le grêle et s'accompagne d'une flatulence malodorante.
- Des nausées et des vomissements sans rapport avec les repas peuvent être présents. [47].

C. Signes extra-digestifs

Ils reflètent les carences secondaires à la malabsorption et à l'anorexie qui l'accompagne souvent.

a. Signes généraux

- **Amaigrissement**

L'un des signes les plus fréquents de la maladie. Il est le plus souvent modeste car le patient développe spontanément une hyperphagie visant à compenser sa malabsorption.

- **Asthénie**

Elle constitue aussi l'un des signes dits « constitutionnels » de la maladie. Elle est liée à la diminution des échanges énergétiques, à l'hypokaliémie et à l'anémie éventuelle.

b. Syndrome anémique :

Le syndrome anémique se manifestant cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, sensation de brouillard visuel et dans les formes sévères, un souffle cardiaque systolique dit fonctionnel. Ce syndrome est lié à une anémie le plus souvent microcytaire hypochrome de type ferriprive avec une transferrine normale ou haute. Cette anémie est liée à une carence martiale par malabsorption du fer, c'est la forme la plus fréquente de la révélation de la maladie coeliaque. [48].

c. Signes cutanéomuqueux :

À côté de la dermatite herpétiforme dont l'association à la maladie Coeliaque a été clairement démontrée, d'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie coeliaque.

d. Signes neuropsychiques :

Des manifestations neurologiques isolées peuvent rarement être Révélatrices de la maladie coeliaque. Le plus souvent, les manifestations Neuropsychiques sont associées à d'autres manifestations digestives ou extradigestives. [48]

e. Retard staturo-pondéral :

Ce retard s'explique par l'évolution, depuis l'enfance, des troubles digestifs et du syndrome de malabsorption. Selon la littérature, le retard staturo-pondéral n'attire l'attention vers une maladie coeliaque qu'entre 2 à 11,6% des cas. [49].

f. Œdèmes des membres inférieurs :

Ils sont liés à une baisse des protéines sériques. Cette hypo protidémie est probablement due non seulement à la malabsorption mais aussi à une perte de protéine à travers la muqueuse lésée.

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

Tableau 3 : Manifestations De La Maladie Cœliaque

Les deux dernières décennies ont révélé l'existence de formes atypiques ou frustes qui s'avèrent plus fréquentes que la forme classique. [50].

1. Selles irrégulières
2. Constipation chronique
3. Appétit diminué
4. Douleurs abdominales récidivantes
5. Prise de poids médiocre
6. Retard de croissance
7. Retard pubertaire, aménorrhée
8. Fatigue chronique
9. Anémie ferriprive réfractaire
10. Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie
11. Syndrome hémorragique
12. Aftose buccale récidivante
13. Hypoplasie de l'émail dentaire
14. Eruption herpétiforme
15. Augmentation des transaminases

Tableau 4 : symptômes frustes pouvant révéler une mc.

D.Pathologies associée :

La maladie cœliaque est une affection auto-immune, d'autres pathologies auto-immunes et inflammatoires peuvent lui être associées.

Le rapport causal entre la maladie cœliaque et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée. [51].

Les deux théories les plus accréditées proposent :

1/ cette association est secondaire à un fond génétique commun prédisposant à la maladie cœliaque et la maladie auto-immune associée ou

2/ une maladie cœliaque non traitée mène au début d'autres désordres auto-immuns chez les individus génétiquement prédisposés.

La maladie cœliaque doit donc être recherchée, lors de symptômes compatibles, dans les populations à risque avec des antécédents héréditaires ou avec des pathologies associées, notamment auto-immunes, selon les critères de la société européenne de l'hépatogastroentérologie et nutrition.

Maladies inflammatoires :

- Œsophagite.
- MICI.
- Colite microscopique.
- Sarcoïdose.

Maladie auto-immunes :

- Diabète type 1.
- Dermatite herpétiforme.
- Thyroïdite auto-immune.
- Hépatite auto-immune.
- Arthrite rhumatoïde.
- Pancréatite auto-immune.

Maladies gastro-intestinales	Maladies du foie : Cirrhose biliaire primaire ; Hépatite auto-immune ; Cholangite auto-immune ; Aminotransférases élevées Autres : Syndrome de l'intestin irritable ; Colite microscopique ; Gastrite ; Maladie de Crohn ; Colite ulcération
Désordres endocrines	Diabète de type I ; Thyroïdie auto-immune ; Maladie d'Addison
Désordres neurologiques	Neuropathie ; Ataxie cérébelleuse ; Epilepsie (avec des calcifications occipitales)
Maladies de la peau	Dermatite herpétiforme ; Alopecie
Troubles musculo-squelettiques	Syndrome de Sjögren ; Arthrite ; Ostéoporose/hypoplasie dentaire d'émail ; Syndrome chronique de fatigue
Maladies cardiaques	Cardiomyopathie dilatée idiopathique ; Myocardite auto-immune
Désordres hématologiques	Insuffisance de fer
Désordres génétiques	Syndrome de Down ; Syndrome de Turner

TABLEAU 5 : Maladies associées a la mc.

2-Para-clinique :

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

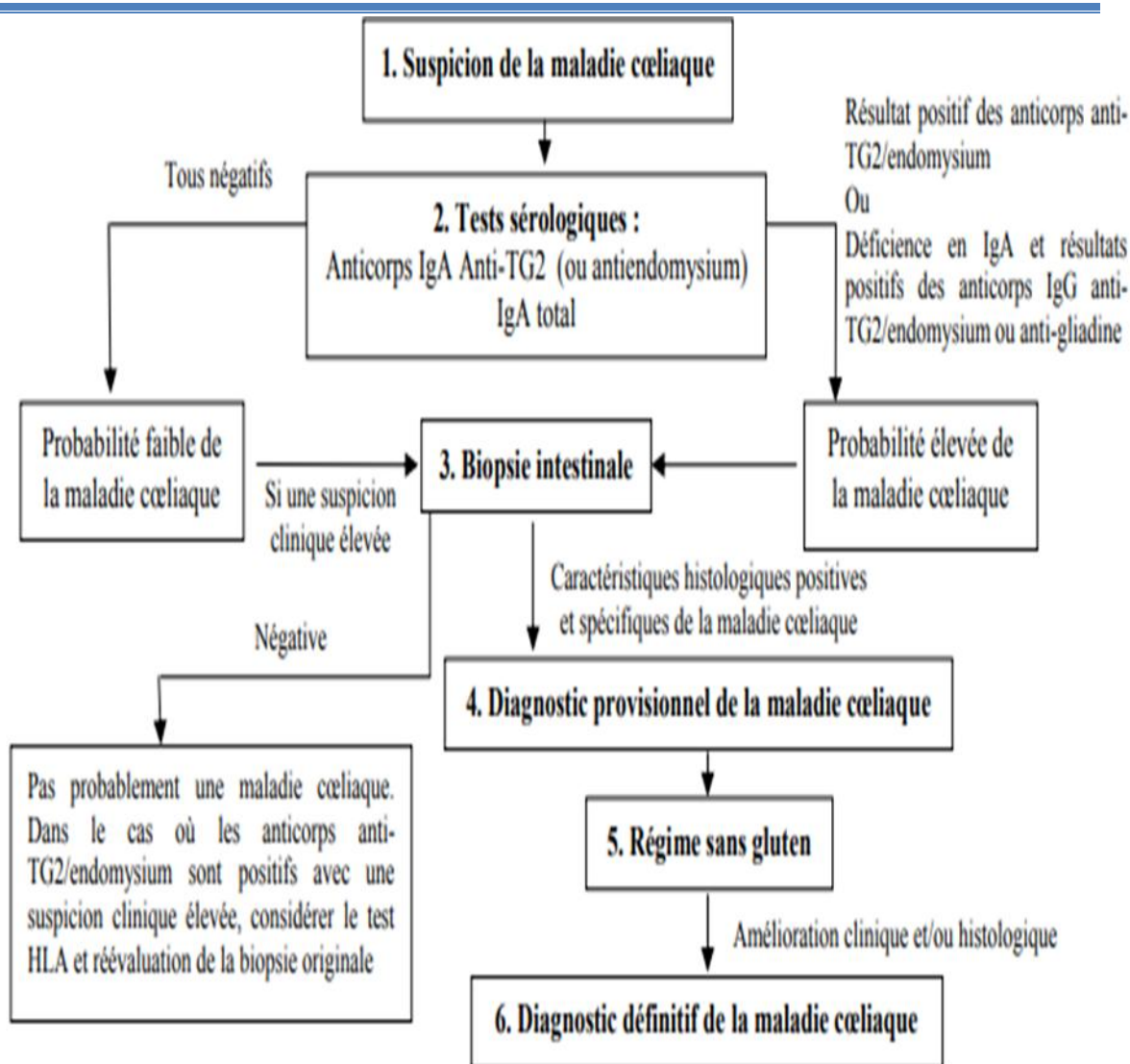


Figure 13 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque

A-Diagnostic sérologique

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

a .Les anticorps anti-gliadine (AGA)

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

Les IgA anti-gliadine sont plus spécifiques que les IgG anti-gliadine pour lesquelles on rapporte un pourcentage non négligeable de faux positifs, en particulier lors de syndromes gastro-intestinaux (modification de la perméabilité intestinale) ou lors de maladies auto-immunes (diabète de type I). [52].

Les IgG anti-gliadine seront le seul marqueur positif en cas de déficit en IgA, déficit pour lequel on note une augmentation de la prévalence de la MC, mais leur spécificité est discutée.

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

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

La spécificité est très élevée (**95 à 100 %**) et la valeur prédictive positive pratiquement de **100 %**. Ce test a longtemps été considéré comme le gold standard de la sérologie mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, il est maintenant admis de doser les IgA antitransglutaminase (IgA-anti-tTG) en test de dépistage de la MC. [53].

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

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

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

En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de rechercher les facteurs génétiques HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents. [54].

❖ Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des principaux marqueurs

La variabilité lors du recrutement des patients, du choix de la technique et du kit (et donc de la source antigénique), ainsi que des seuils de positivité retenus expliquent les résultats parfois très discordants obtenus par les différentes équipes qui ont comparé la Se et la Sp des principaux autoanticorps utilisés dans le diagnostic de MC. [55].

Globalement, quel que soit le marqueur utilisé, la recherche d'autoanticorps d'isotype IgA s'avère être plus sensible et plus spécifique que celle d'isotype IgG. Cependant, il existe un cas particulier, celui des patients déficients en IgA chez qui l'interprétation des tests sérologiques est plus délicate.

	Ac anti- endomysium type IgA	Ac anti- réticuline type IgA	Ac anti-gliadine Type IgA	Ac anti-gliadine Type IgG
Sensibilité (%)	100	91	91	76
Spécificité (%)	99	99	85	88

Tableau 6 : Sensibilité et spécificité des dosages sériques d'anticorps utilisés pour le diagnostic de la maladie cœliaque. D'après Ferreira

*Les nouveaux marqueurs de la maladie cœliaque

d.Les anticorps anti-gliadine déamidés :

Une nouvelle génération d'anticorps utilisant comme substrat, en remplacement de la gliadine, de la gliadine déamidée semble prometteuse surtout lorsque ces nouveaux tests sont couplés aux anticorps antitransglutaminase.

Un test Multiplex qui détecte en un seul test des IgA antigliadinedéamidée, des IgA antitransglutaminase et met en évidence

un éventuel déficit en IgA a de bonnes performances par rapport aux tests unitaires standards. [56]

Ces tests de seconde génération utilisant des peptides issus de la gliadine désamidés de façon synthétique (DGP) montrent une Se (91 %) et une Sp (98 %) diagnostiques proches de celles des ATG et une meilleure Se (91 % & 80 %) par rapport aux AEM. Leur haute Sp (99,2 %) leur confèrerait un intérêt, soit en association, soit dans certains cas particuliers : les enfants de moins de deux ans et les rares cas où les ATG et AEM sont négatifs. Les taux de ces anti-DGP seraient mieux corrélés à l'atteinte muqueuse, ce marqueur pourrait être plus sensible que les AEM et ATG dans le suivi des patients traités. Des études supplémentaires permettront de mieux évaluer leur intérêt et leur place dans la stratégie diagnostique de la MC. [56].

B-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

L'étude histologique au cours de la maladie cœliaque de l'adulte est d'un grand intérêt, elle permet d'une part de poser le diagnostic d'atrophie villositaire qui est un critère obligatoire au diagnostic de la maladie et d'autre part, elle permet de suivre l'évolution sous régime sans gluten.

Technique

Après les techniques habituelles de déshydratation et d'inclusion (passage à l'alcool, xylène et paraffine), les fragments sont colorés à l'hématéine-éosine (coloration standard). Des colorations spéciales (en particulier PAS ou Giemsa) sont utilisées si la présence de parasites est suspectée. L'examen se fait au microscope optique (grossissement x10, x40, x100).

Cet examen histologique apprécie l'état de la muqueuse, l'aspect du relief villositaire, la population cellulaire du revêtement et la densité lymphocytaire intra-épithéliale.

Pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, Des biopsies de la partie proximale de l'intestin grêle qui sont indiquées chez les sujets qui ont une sérologie positive et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs de maladie cœliaque. [57].

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

a. L'atrophie villositaire totale ou subtotale avec des villosités rudimentaires ou absentes :

Elle représente le critère histologique majeur de la maladie cœliaque 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. [58]

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. [58]

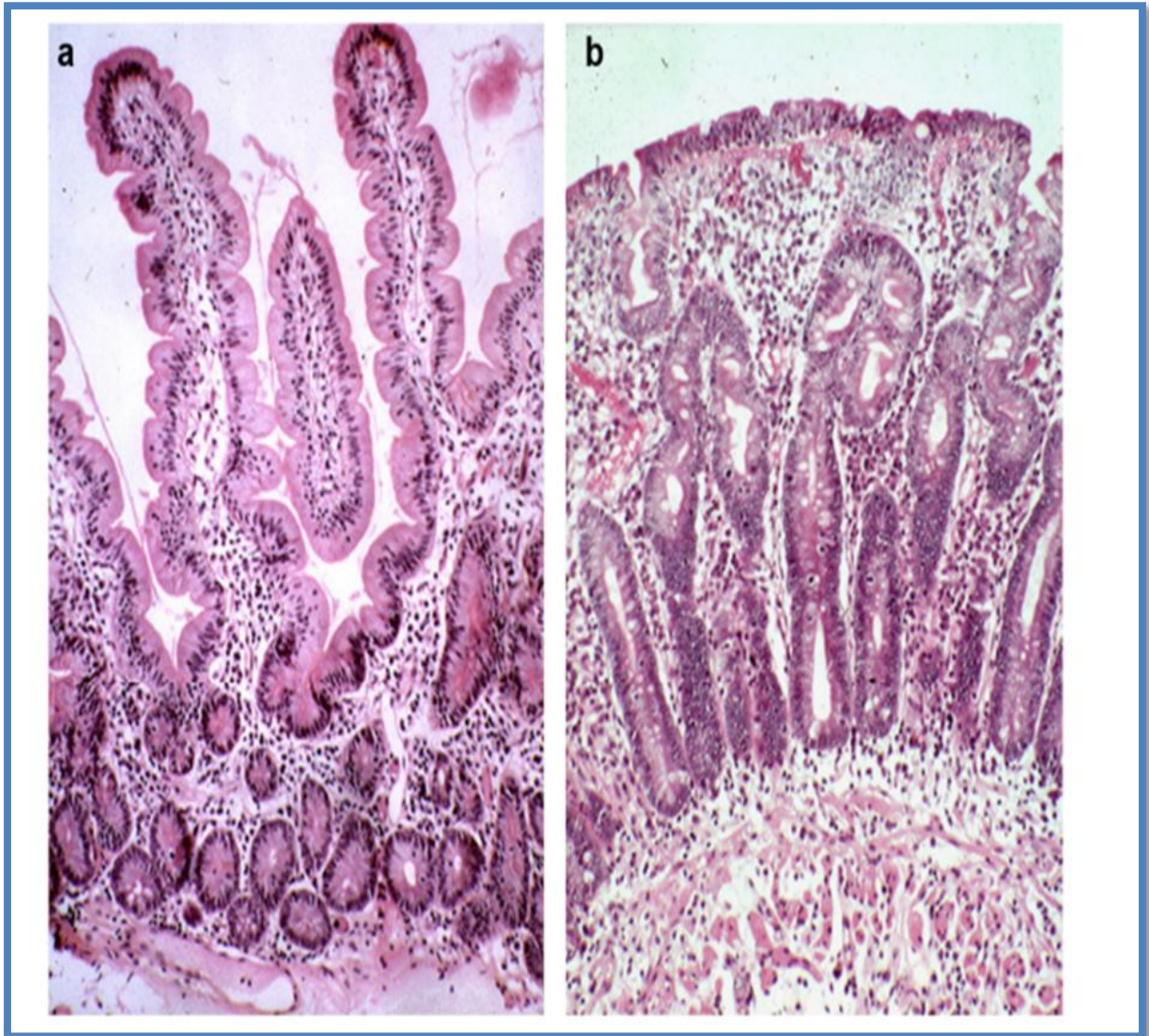


Figure 14: a : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale ; b : maladie cœliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion

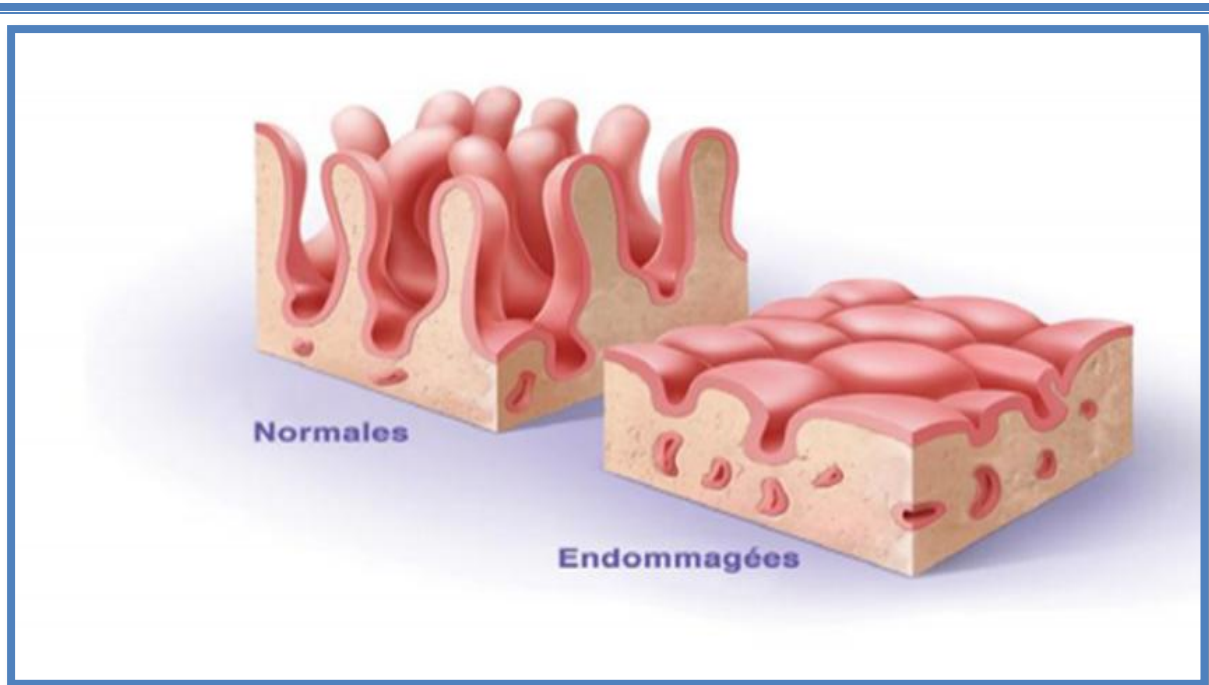


Figure15 : Schéma comparatif entre la villosité normale et l'atrophie villositaire totale

b. L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intraépithéliaux :

Le nombre normal de LIE est inférieur à 30 pour 100 cellules épithéliales (CE) (30 %).

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. [59].

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 lorsque l'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. [60].

c. 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. [61].

D .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 keratinocytégrowth factor qui sont libérés par les cellules mésenchymateuses et par la lymphocytose intra épithéliale. 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[62].

e .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 cœliaque de l'adulte et sa fréquence serait associée à une longue durée d'évolution de la maladie. 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.

Ainsi, la biopsie intestinale représente un élément clé dans le diagnostic de la maladie cœliaque. 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%.[63].

C-La classification de Marsh

La classification de Marsh et Matuchansky, se base sur l'évaluation de 3 paramètres :

- ❖ La hauteur des villosités (V)
- ❖ Le rapport cryptes / villosités (C/V)
- ❖ Le nombre de cellules caliciformes.

Ainsi, elle classe l'atrophie villositaire en 5 grades anatomo-pathologiques :

-Stade 1 :

Type« **infiltratif** ». Il est caractérisé par une muqueuse quasi normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intraépithéliaux spontanée (> 20% des cellules épithéliales).

-Stade 2 :

Type« **infiltratif-hyperplasique** ». Il comporte, en plus, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion. L'hypertrophie cryptique est secondaire au rapide turn-over des cellules cryptiques et/ou à une ischémie locale induite par les troubles microcirculatoires liés à l'inflammation et au remodelage de la muqueuse.

-Stade 3 :

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

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

Il existe différents sous-types du stade 3 :

- IIIa : atrophie villositaire partielle
- IIIb : atrophie villositaire subtotale
- IIIc : atrophie villositaire totale

- Stade 4 :

Type« **atrophique-hypoplasique** ». Il associe l'atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, chez des sujets habituellement résistants au régime sans gluten. [64].

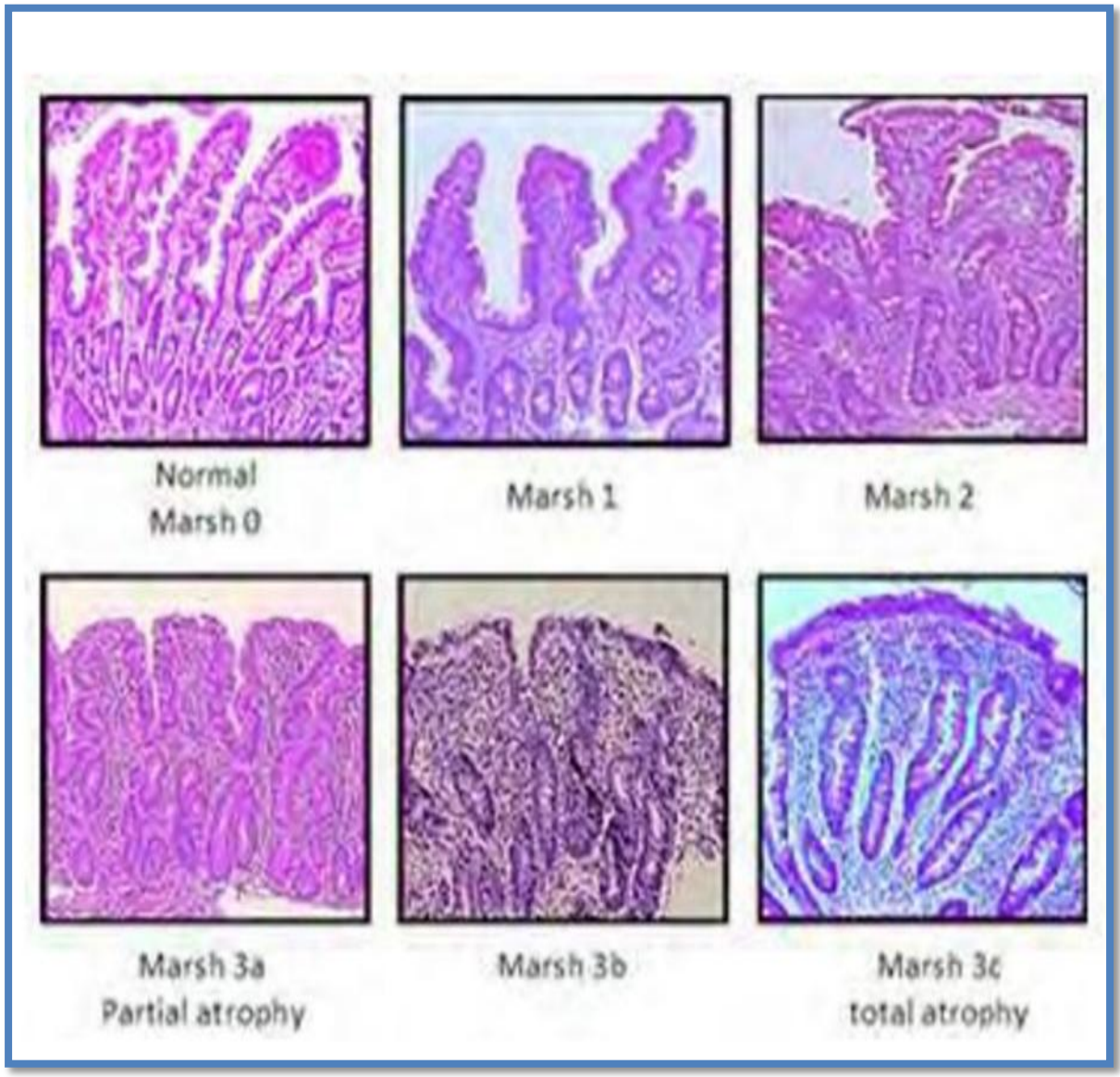
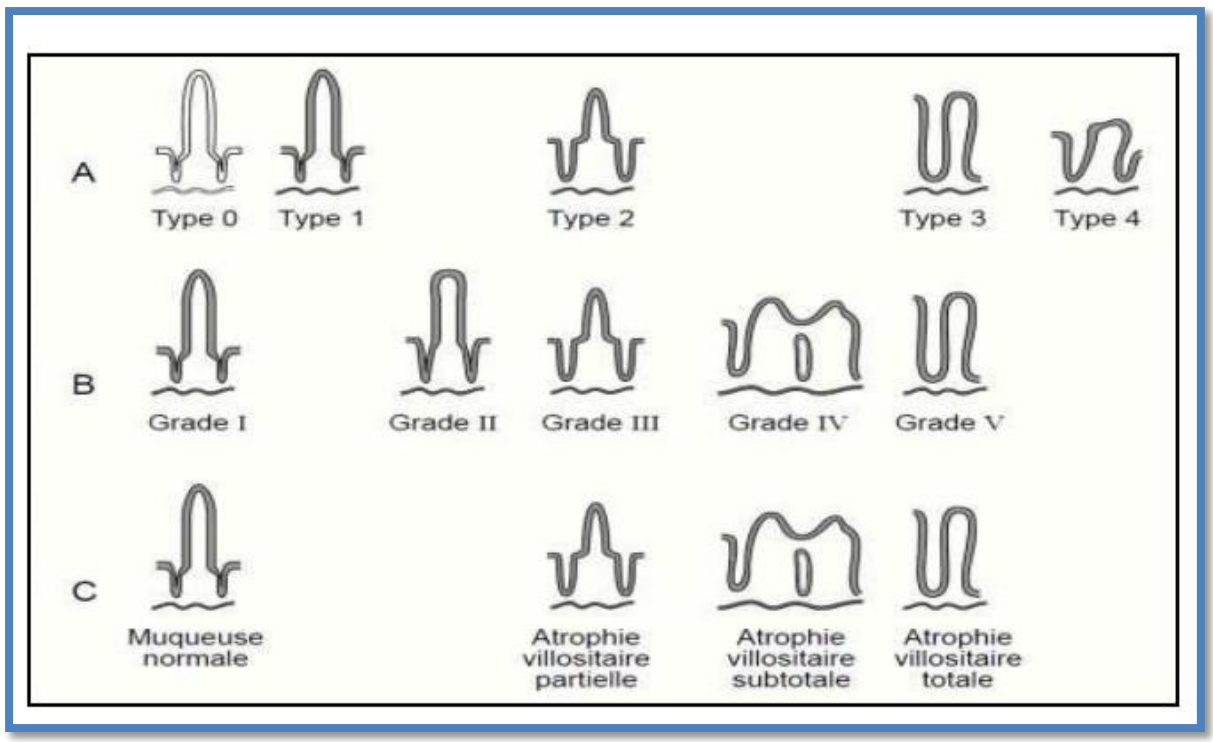


Figure16 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque. (Marsh, 1992)



A Classification selon Marsh.

B Classification selon Marsh et Matuchansky.

C Classification simplifiée.

Classification de Marsh	Classification simplifiée*
Marsh 0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : rapport V/C > 2 à 3
Marsh I : augmentation isolée des LI ^b	
Marsh II : augmentation des LI ^b + hyperplasie des cryptes sans atrophie	
Marsh IIIa : AV partielle	AV partielle : $2 < \text{rapport V/C} < 1$,
Marsh IIIb : AV sub-totale	AV sub-totale : le rapport V/C < 1
Marsh IIIc : AV totale	AV totale : disparition totale des villosités. Aspect de muqueuse plate.

AV : atrophie villositaire ; LI^b : lymphocytes intraépithéliaux ; V/C : rapport villosité sur crypte.

Tableau 7 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie coeliaque ou d'atrophie villositaire.

D-Diagnostic par traitement d'épreuve :

Le RSG nécessite l'éviction de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge et seigle) et leur substitution par le maïs et le riz.

L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée. Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. [88].

Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse et constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance.

L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez **80 %** des malades après **12 mois** d'un RSG bien suivi. [88]

L'augmentation des transaminases associée à la MC régresse totalement dans **90 %** des cas après un an d'éviction du gluten et une biopsie hépatique n'est requise qu'en cas d'échec du régime bien suivi. Quelques cas d'hépatopathies sévères justifiant d'une transplantation hépatique et associées à une MC ont même été spectaculairement améliorés par un RSG. Les troubles neurologiques centraux, à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré, mais a été rapporté[65].

❖ La réponse au régime sans gluten est jugée sur :

Clinique : 3-6 mois :

Prise de poids

Amélioration des symptômes

Biologie : 3 - 6 mois :

NFS, Ferritinémie,...

Normalisation des constantes perturbées.

Histologie : 12 à 24 mois :

Reconstitution : lente, de l'iléon vers duodénum

BJ => repousse villositaire voire normale

Chez adulte : persistance AV partielle : 30%

Sérologie : 12 mois :

Non indispensable mais proposée.

Disparition après 6 à 12 mois de RSG.

Intérêt : si persistance d'AV partielle : ++++

Positif : écart RSG.

Négatif : bonne observance. [65].

XI. Diagnostic étiologique

La maladie cœliaque est définie comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire, associée à une réponse immunitaire muqueuse inappropriée à une séquence de certaines prolamines dont la gliadine (prolamine de blé) qui sont des protéines faisant partie du gluten, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés.

Il a été mis en évidence que : **95 %** des patients intolérants au gluten sont porteurs d'un ou deux gènes spécifiques (HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8) ; la famille rapprochée de ces personnes développe plus souvent la maladie (10 % de risque chez les parents au premier degré).

Donnant une texture moelleuse aux produits de boulangerie ou plats préparés, on trouve le gluten dans :

- ❖ la farine de blé (pains, viennoiseries etc.) ;
- ❖ la farine d'orge, de seigle ;
- ❖ les pâtes ;
- ❖ la charcuterie, les plats manufacturés.

Cependant, la cause exacte de cette réaction reste inconnue, mais elle serait surtout d'origine immunitaire, avec une prédisposition génétique.

Deux facteurs sont donc associés :

1/ Une prédisposition génétique :

HLA DQ2 = **95 %** cas, DQ8 = **5 %** cas, fréquente (**30 à 40 %** de la population générale)

2/ Un événement déclenchant ou favorisant le processus immunitaire de la maladie:

Infection intestinale virale, âge d'introduction (< **3 mois**, > **6 mois**), quantité de gluten ingérée. [66].

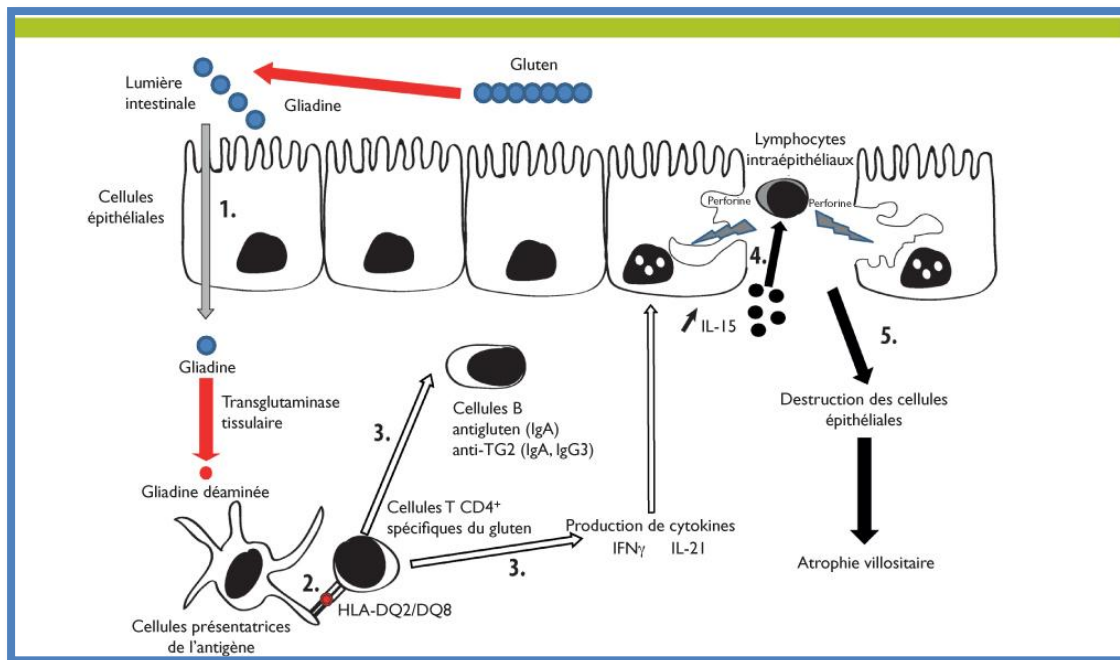


Figure 17: Processus immunologique de la maladie cœliaque.

Le système immunitaire reconnaît la gliadine modifiée par la TG2 (transglutaminase) ; les lymphocytes T de la lamina propria sont alors stimulés avec production de cytokines. Il s'ensuit une réaction immunitaire cellulaire et humorale, adaptative et innée, locale mais probablement aussi générale.

L'ensemble de cette réaction immunitaire aboutit à des anomalies de différenciation et de prolifération cellulaire, et ainsi à l'atrophie villositaire.

D'autres facteurs génétiques modulent probablement cette réponse immunitaire, ce qui explique l'existence de plusieurs formes cliniques plus ou moins symptomatiques. [66].

XII. Formes de la maladie cœliaque :

-Forme silencieuse :

Dans les formes silencieuses, on observe des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase, alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive. Ces formes peuvent être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire ou inflammatoire.

-Forme atypique :

Patients présentant des maladies et des désordres ou avec courte stature, infertilité, histoire d'avortement ou des bébés de bas poids de naissance.

-Forme latente :

Elle est suspectée chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA positive pour DQ2 et DQ 8) qui présentent des sérologies positives (AC anti-endomysium et AC anti-réticuline) avec une biopsie intestinale normale ou seulement discrètement altérée.] Ce groupe de patients est à risque de développer une maladie cœliaque plus tard dans la vie.

-Forme réfractaire :

Malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcéralive ou des lymphomes. [67]

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

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

Tableau 8: Formes de la maladie cœliaque

XIII. Diagnostic différentiel

L'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies. Cependant, une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux au-delà de **35%** renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque.

Beaucoup de maladies peuvent porter confusion à la maladie cœliaque, ce ci peut être de l'ordre alimentaire telle une intolérance aux protéines du lait de vache ou encore une malnutrition protéino-énergétique.

- ❖ **Intolérance aux protéines du lait de vache** : est la 1^{ère} allergie alimentaire qui peut apparaître chez le nourrisson ou l'enfant débutant généralement pendant les premiers mois de vie, elle peut avoir deux réactions distinctes immédiate et retardée. Le nourrisson présentera des symptômes digestifs tels que : diarrhée, vomissements, constipation, reflux gastro-oesophagien... ou encore une dermatite atopique, un eczéma et même des otites à répétition. Cependant le diagnostic n'est pas toujours facile notamment la cassure de la courbe de poids et la persistance des symptômes durant toute l'année, le nourrisson sera mis sous régime d'épreuve pour trancher.
- ❖ **Malnutrition protéino-énergétique** : Est une carence énergétique due aux carences chroniques de tous les macronutriments et de

beaucoup de micronutriments, elle peut-être brutale et totale (jeune) ou bien progressive, sa gravité va de déficits infra cliniques à une dénutrition extrême. Elle peut avoir des symptômes généraux comme elle peut cibler certains organes entre autre la diarrhée est fréquente ainsi que la cassure de courbe de poids. Le diagnostic se basera sur l'anamnèse ainsi que l'index de masse corporelle.

- ❖ **Maladie de Crohn :** est une maladie inflammatoire intestinale chronique transmurale, peut survenir à un niveau quelconque du tube digestif. Les symptômes comprennent diarrhée chronique avec des douleurs abdominales, de la fièvre, une anorexie et une perte de poids, des abcès, des fistules internes et externes et une obstruction de l'intestin peuvent se produire. Le diagnostic reposera sur l'imagerie. [68].
- ❖ **Causes dysimmunitaires :** La maladie cœliaque est une maladie dysimmune systémique causée par la consommation de gluten chez des personnes génétiquement prédisposées à la maladie. Les causes dysimmunitaires citées ci-dessous au tableau auront certains symptômes en commun qui confondent le diagnostic et qui nous mènent à d'autres examens complémentaires pour trancher. On citera la maladie des chaînes alpha qui se manifeste par des diarrhées chroniques et une malabsorption digestive, l'HIV qui ciblera tout les organes avec une symptomatologie digestive bruyante à type de diarrhée, gastrite, dénutrition..., le rejet aigu du greffon intestinal qui est très fréquent puisque près de 100% des receveurs en subissent au moins un épisode ainsi que les entéropathies auto-immunes qui est une cause rare et mal connue de diarrhée et de malabsorption chez l'adulte. [68].
- ❖ **Causes infectieuses :** La pullulation bactérienne est caractérisée par un nombre excessif de bactéries dans l'intestin grêle et une malabsorption, une infection à rota virus qui peut demeurer asymptomatique ou se manifester par une gastro-entérite, une giardiase qui est une maladie parasitaire se présentant sous forme

de gastroentérite qui se manifeste par une diarrhée grave et des crampes abdominales ,cryptosporidiose est une maladie parasitaire intestinale grave qui donne lieu à une diarrhée sévère et une faiblesse intense, la sprue tropicale qui est une malabsorption intestinale avec des anomalies histologiques de l'intestin grêle dont le diagnostic sera posé à la biologie par la présence de la stéatorrhée, test au D-xylose diminué carence en acide folique.

- ❖ **Diverses causes** : On notera l'atrophie microvillositaire qui est une maladie sévère très rare caractérisée par une diarrhée sécrétoire intraitable néonatale, persistant lors du repos intestinal et associée à des signes histologiques spécifiques de l'épithélium intestinal, dysplasie épithéliale appelée encore entéropathie en touffe est une entéropathie à début précoce se présente sous forme de diarrhée intraitable entraînant parfois une insuffisance intestinale irréversible et l'abêtalipoprotéïnémie sévère précoce est une forme sévère d'hypobêtalipoprotéïnémie familiale caractérisée par une baisse permanente, sous le seuil du 5ème percentile de la population, du taux d'apolipoprotéine B (ApoB) et de cholestérol LDL et par un retard de croissance, une malabsorption, une hépatomégalie et des manifestations neurologiques ou neuromusculaires. [68].

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

Tableau 9 : diagnostic différentiel

XIV. Les complications

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque est dépendant du développement de complications en particulier l'ostéoporose et les affections malignes

Ces complications peuvent être révélatrices de la maladie mais également apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée.

Dans la plupart des cas elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten.

1-Complications directes ou reliées

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. une fois constituées, très améliorées, voire guéries, par le régime .

A. Complications nutritionnelles

a. La dénutrition

Rarement observée aujourd'hui, cette complication est liée à un état de malabsorption avancée. Une telle présentation de l'adulte doit faire rechercher une complication (affection maligne, sprue réfractaire).

b.Le retard de croissance et la petite taille

Parfois révélateur de la maladie cœliaque de l'enfant, la croissance se normalise rapidement après l'instauration d'un régime sans gluten et les patients cœliaques ayant suivi le régime pendant l'enfance ont une taille adulte normale. Les patients cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte ayant présentés des symptômes dans l'enfance ont une taille diminuée par rapport à une population contrôle. [69].

c .Les carences vitaminiques notamment en fer, folates et vitamines des groupes B, D et E.

B. Complications hématologiques

a. L'anémie et autres manifestations hématologiques

La moitié des patients a une carence en vitamine B12 et les $\frac{3}{4}$ ont une carence en folates retentissant sur l'hématopoïèse avec anémie, neutropénie, thrombopénie. Par ailleurs la maladie cœliaque expose à une carence martiale par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. [69].

b.L'hyposplénisme

Retrouvé chez 30% des patients cœliaques, il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque.

C. Complications osseuses

a. L'ostéoporose

Définie par la diminution de la densité minérale osseuse, elle est plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport à la population générale. Il existe une augmentation du risque fracturaire qui persiste toute la vie.

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. [69].

2- 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.

A. Les troubles de la fécondité

Avec infertilité, fausses couches et retard de croissance intra-utérin.

B. Accidents cardiovasculaires

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale.

C. Maladies auto-immunes

Les malades cœliaques présentent un sur-risque de développer une comorbidité auto-immune : diabète de type 1, thyroïdite, MICI, connectivites, cirrhose biliaire primitive.

D. Hépatopathies

Il existe deux formes d'atteinte hépatique : l'hypertransaminémie cryptogénétique qui prédomine et les hépatopathies auto-immunes, plus rares (Cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante).

E. 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 aiguë, certaines formes de cardiomyopathie, l'hyperplasie nodulaire régénérative[69]

3. Les complications néoplasiques :

L'évolution cancéreuse de la maladie cœliaque a longtemps été considérée comme l'une des complications les plus graves de la maladie, survenant plus fréquemment chez les patients ne suivant pas le régime

sans gluten. Cependant des études récentes viennent remettre en question la prévalence des pathologies néoplasiques d'une part et la surmortalité notamment chez les patients non diagnostiqués d'autre part.

- La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance d'une atrophie villositaire après un traitement bien conduit. Ce tableau serait observé dans **1 à 5%** des maladies cœliaques de l'adulte. Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif au pronostic sombre.

- Le sur-risque de lymphome non hodgkinien a longtemps été estimé chez les malades cœliaques à **10** fois supérieur à la population, il a été réévalué récemment à la baisse.

- Des études récentes retrouvent des incidences de lymphome T non Hodgkinien faibles, de l'ordre de **0.016 à 0.10 /100.000** individus.

- Une mauvaise compliance au régime sans gluten, une homozygotie HLA DQ2 et un retard diagnostic sont reconnus comme étant des facteurs de risque vers une évolution maligne de la maladie cœliaque. [69].

Principales complications de la maladie cœliaque.

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.)

XV. La prise en charge :

1. REGIME SANS GLUTIN :

La prise en charge de la maladie cœliaque comprend :

1- la réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, afin de rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto-immunes associées et de complications.

2- l'instauration d'un régime sans gluten.

3- la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.

4- l'instauration d'un suivi médical régulier à long terme.

5- l'organisation d'un dépistage précoce

6 -prise en charge des complications

Deux à trois mois après l'instauration du régime sans gluten qui a été mis en place par un gastro-entérologue, il est recommandé de proposer de nouveau une visite avec lui.

Un an après l'instauration du régime, le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sera réalisé.

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. L'ostéodensitométrie devra être vérifiée tous les 2 à 3 ans en cas d'anomalies et sinon, tous les 5 ans.

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et/ou d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée.

En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire, de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes

Le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques est de réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le régime sans gluten, qui est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et à long terme de la MC. [70].

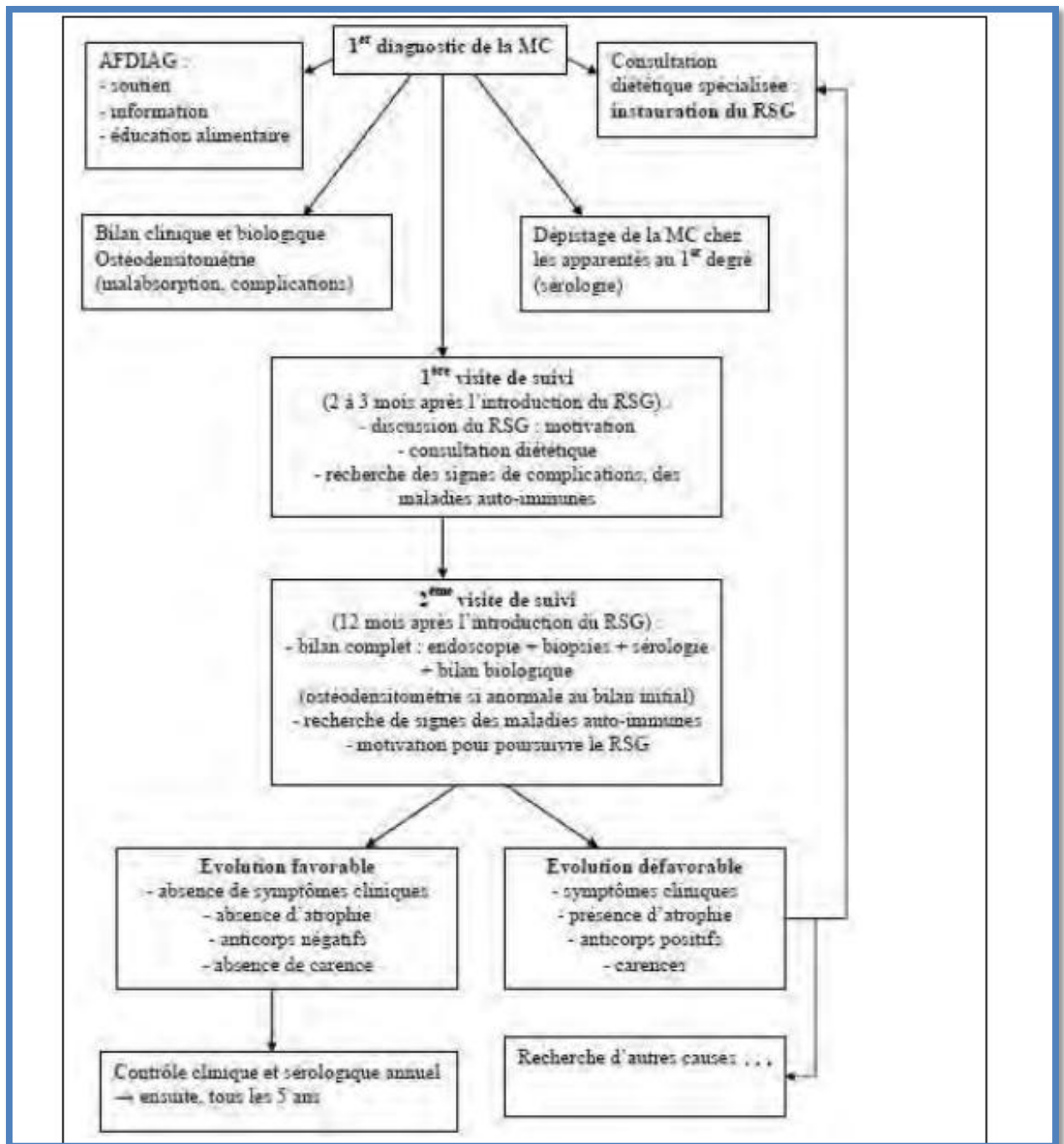


Figure 18: Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques. (MC: maladie cœliaque, RSG: régime sans gluten, AFDIAG: Association Française Des Intolérants Au Gluten)

1_Bilan clinique et biologique complet :

Le bilan initial de la maladie cœliaque vise à rechercher une malabsorption et d'éventuelles complications comme l'ostéoporose et des maladies auto-immunes associées.

Il devrait être réalisé avant de commencer le régime sans gluten chez tous les patients dont le diagnostic de la maladie cœliaque vient d'être posé.

Il comprend :

- un examen physique avec évaluation du statut nutritionnel et des éventuels signes de complications ou de maladies auto-immunes associées,
- des tests biologiques à la recherche des carences (hémogramme, bilan de fer, taux sérique de folates et de vitamine B12, calcémie, phosphorémie, magnésémie, zinc sérique, albuminémie)
- le dosage spécifique des immunoglobulines à la recherche d'un déficit en IgA.
- un bilan hépatique.
- un bilan thyroïdien.
- la détection d'autres auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-tissus) à la recherche d'une
- thyroïdite auto-immune ou d'autres maladies auto-immunes parfois associées à la maladie cœliaque,
- une ostéodensitométrie osseuse pour détecter une éventuelle ostéopénie ou d'ostéoporose. [71].

2_Instauration du traitement :

Le seul traitement efficace consiste en l'éviction du gluten dans le régime alimentaire. Ce traitement donne généralement de bons résultats quand il est bien respecté. Cependant, certains malades rechutent avec des quantités infimes de gluten.

But :

L'objectif du régime sans gluten chez le cœliaque est double. Il vise à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et à diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et des complications néoplasiques, notamment le lymphome malin de l'intestin grêle.

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications.

Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

Le régime sans gluten signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (**10 à 100mg**) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger.



2-1. Produit sans gluten

D'après le codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (Codex Alimentaris), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas **50mg/100g** de poids sec, soit **10mg** de gliadine pour **100g** de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de **0,3%** de protéines dans l'extrait sec. Cependant, la stricte définition du régime sans gluten reste litigieuse.

Cependant, la stricte définition du régime sans gluten reste litigieuse. Cela est dû en partie au manque de fiabilité des techniques de détection et au manque de preuves scientifiques solides sur le seuil de consommation en dessous duquel il n'y a pas de toxicité. De plus, l'hétérogénéité du gluten rend difficile la standardisation des méthodes de dosage. [72].



Figure 19 : Logo « sans gluten » de l'AFDIAG

Aliments de base sans gluten	Ingrédients dérivés
Riz	Farine de riz, son de riz
Maïs	Farine de maïs, semoule de maïs, amidon de maïs, germe de maïs, son de maïs
Pomme de terre	Farine de pomme de terre, fécule de pomme de terre
Tapioca	Farine de tapioca, amidon ou fécule de tapioca
Arrow-root	Fécule d'arrow-root
Soya	Farine de soya, protéines de soya, flocons de soya, noix de soya
Pois chiches	Farine de pois chiches
Sarrasin	Farine de sarrasin, gruau de sarrasin, flocon de sarrasin, sarrasin soufflé
Quinoa	Farine de quinoa, flocon de quinoa
Amaranthe	Farine d'amaranthe, amaranthe entière
Millet	Farine de millet, flocons de millet, millet entier
Sorgho	Farine de sorgho
Teff	Farine de teff, teff entier

TABLEAU 10 : liste des aliments sans gluten

2-2. Autres considérations nutritionnelles

- **Régime sans lactose :**

Les patients nouvellement diagnostiqués présentant des symptômes de malabsorption devraient adhérer à un régime sans lactose pour les premières semaines pendant un régime sans gluten.

Cette période de temps tiendra compte de la guérison de l'épithélium et de la régénération intestinale de la lactase intestinale à moins que le patient ait l'intolérance au lactose constitutive, dans ce cas le patient doit maintenir un régime sans lactose. Une prise adéquate de calcium doit être assurée, particulièrement dans ce dernier groupe de patients, puisque les patients cœliaques sont en danger de l'ostéopénie.

2-3. Traitements complémentaires

La maladie cœliaque, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également 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 vitaminique en Fer, Calcium, Folates 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).

2-4.Régime sans gluten et équilibre alimentaire

Selon THOMPSON (2008), les clefs d'un régime équilibré sont :

- manger chaque jour une variété d'aliments et boissons nutritionnellement denses. Un aliment nutritionnellement dense est un aliment qui fournit une grande quantité d'un nutriment ou des nutriments pour une teneur en calories de l'aliment. Par exemple, une portion de **100 kcal** de banane est nutritionnellement plus dense que **100 kcal** de soda.
- limiter la prise des aliments contenant des lipides saturés, du cholestérol, du sucre ajouté et du sel ajouté.
- manger chaque jour une variété de fruits et légumes. Une personne ayant besoin de **2000 kcal** par jour devrait consommer quotidiennement **2** tasses de fruits et **2** tasses et demi de légumes.
- manger les grains entiers. Au moins la moitié des portions de grains devrait être des grains entiers. Le reste des portions de grains devrait venir des produits entiers ou enrichis.
- boire chaque jour **3** tasses de lait écrémé ou à faible teneur en matière grasse (ou consommer l'équivalent) [73].

2-5.Bénéfices du régime sans gluten

L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire. En particulier chez l'enfant. Les troubles de comportement se corrigent, les premiers au bout de **2 à 3** jours ; simultanément ou quelques jours plus tard, il retrouve son appétit, puis, dans les semaines qui suivent, son entrain. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines. [73].

Quelques jours après la suppression du gluten, la stéatorrhée commence à diminuer.

L'excrétion des graisses dans les selles est normale **10 à 15** jours plus tard. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; parfois, elle tarde un peu plus. Elle est constante après trois semaines d'exclusion. Le rattrapage statural est toujours retardé de **2 à 3** mois par rapport au rattrapage pondéral et la croissance retrouve sa vitesse normale après **2 ans** environ chez le nourrisson, parfois plus chez l'enfant plus âgé.

Les conséquences nutritionnelles de la malabsorption s'effacent en plusieurs mois, de sorte que, après 1 an de régime sans gluten, les principales constantes biologiques sont normales, y compris la minéralisation osseuse étudiée par absorptiométrie bi photonique. Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. La muqueuse n'est jamais tout à fait normale après **6 mois**. Elle est souvent presque normale après **1 an**.

Plusieurs études suggèrent que le régime sans gluten protège contre le développement de cancer, particulièrement s'il est commencé pendant les premières années de la vie. L'adhérence stricte au régime sans gluten semble être la seule possibilité de prévenir des formes rares mais très agressives de cancer. [74].

	Groupe comparatif	Effet favorable du régime sans gluten
Petite taille définitive	Cœliaques adultes non diagnostiqués symptomatiques dans l'enfance	+
Stérilité	Cœliaques non diagnostiqués	Non (mais grossesse à un âge + jeune)
Enfant de petits poids de naissance	Cœliaques non diagnostiqués	+
Fractures osseuses	Cœliaques non compliants	+
Ostéodensitométrie	Cœliaques non compliants	+
Risque de maladies auto-immunes	Cœliaques non compliants	+
Insulinothérapie du diabète	Cœliaques non compliants	Non
Risque de cancers (lymphome exclu)	Cœliaques non compliants	Non
Spurue réfractaire	Cœliaques non compliants	Non (?)
Risque de lymphome	Cœliaques non compliants	+
Accidents cardiovasculaire	Pas d'étude	/
Mortalité	Cœliaques non compliants	+

Tableau11 : Comparaison de la fréquence, de la gravité de complications et affections liées à la maladie cœliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten

2-6.Problèmes du régime

La gestion de la maladie cœliaque confirmée est le régime sans gluten pendant toute la vie. Tandis que ceci semble comme un traitement simple, il est souvent difficile que les patients se conforment à cette restriction diététique.

Son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades ainsi que pour les parents, diététiciens et médecins qui les suivent. [75].

Selon BOWER , les émotions communes aux malades cœliaques pendant qu'elles luttent pour s'adapter à une nouvelle manière de la consommation incluent :

- peur de la perte de style de vie et des aliments.
- crainte de manger quelque chose qui les rendra malades.
- frustration en trouvant la bonne aide médicale.
- difficulté de trouver les aliments appropriés.
- difficulté dans la lecture et le déchiffrement des étiquettes.

Selon BENATALLAH (2009), la série de problèmes rencontrés quotidiennement par les malades cœliaques Algériens a concerné essentiellement :

- la non disponibilité et diversité des produits sans gluten ;
- la cherté de ces produits ;
- la mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché Algérien les rendant de faible palatabilité ;
- la fabrication de galette ou de pain sans gluten, tout en substituant la farine de blé par celle de riz ou de maïs, donne des produits moins légers et peu appréciés par les cœliaques ;
- le manque d'organismes spécialisés pour l'information des malades et leurs familles sur les détails de leur maladie et la diététique appropriée (aliments interdits et recettes non coûteuses des aliments autorisés) ;
- une insuffisance de motivation et de sensibilisation des industriels et investisseurs nationaux pour la fabrication de produits sans gluten. [75].

2-7.Résistance au régime sans gluten

Chez environ 17% des cas, l'absence de réponse clinique et histologique après trois à six mois de régime sans gluten strict permet de définir la résistance vraie au régime.

Une première étape importante dans l'évaluation de ces patients est de confirmer le diagnostic de la maladie cœliaque par l'examen de la biopsie originale, de préférence par un expert en matière de pathologie gastro-intestinale.

Cependant, la cause la plus commune d'une réponse pauvre est une ingestion continue de gluten, qui pourrait être volontaire ou involontaire. Par conséquent une consultation chez un diététicien expert est essentielle. Le traitement de la sprue réfractaire vraie utilise des stéroïdes et des médicaments immunosuppresseurs. [76].

3- l'instauration d'un suivi médical régulier à long terme:

Les recommandations post-diagnostic pour le suivi du régime sans gluten sont :

- Il est recommandé de contrôler le taux d'IgA antitransglutaminase 3 à 6 mois après l'induction du régime sans gluten. La diminution du titre en anticorps est un marqueur indirect de la compliance au régime. Puis 1 dosage annuel suffit si le régime est bien suivi.
- Une consultation chez un nutritionniste pour l'évaluation du statut nutritionnel et de l'adhérence au régime sans gluten sur la base d'un entretien et d'un agenda nutritionnel.
- La surveillance d'un enfant sous régime sans gluten doit vérifier le bon état nutritionnel, la régularité de croissance staturo-pondérale, le bon déroulement de la puberté, et la négativité des anticorps. [77].

- **Amélioration clinique :**

L'efficacité et la surveillance du RSG sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime. Environ **70%** des patients décrivent une amélioration de leurs symptômes dans les deux semaines qui suivent l'instauration d'un régime sans gluten.

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse ce qui constitue un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance.

L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez **80 %** des malades après **12 mois** d'un régime bien suivi. L'augmentation des transaminases associée à la maladie cœliaque régresse totalement dans **90 %** des cas après un an d'éviction du gluten. Les troubles neurologiques centraux à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré. Le RSG ne permet pas la guérison des maladies auto-immunes associées hormis pour la dermatite herpétiforme, le psoriasis ou l'alopecie.

- **Amélioration sérologique :**

La diminution des anticorps spécifiques (anti-transglutaminase notamment) apparaît dans les trois à six mois après le début du régime et la négativation au bout d'**1 an**.

Après normalisation, les sérologies peuvent être utilisées comme un indicateur de la poursuite du régime sans gluten.

- * **Amélioration histologique :**

L'amélioration histologique avec repousse villositaire est recherchée sur la biopsie de contrôle réalisée après **12 à 24 mois** de régime bien suivi.

Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant **6 à 24 mois** de RSG et il n'est pas toujours possible d'obtenir une résolution totale des lésions histologiques ou celle-ci peut nécessiter des années[77].

4_ Dépistage systématique chez les apparentés :

Une fois que le diagnostic de la maladie cœliaque est confirmé, il est recommandé de proposer aux apparentés des patients cœliaques un dépistage systématique. Cette attitude est justifiée, d'une, par le risque augmenté de complications de la maladie cœliaque à long terme, et d'autre part, par la fréquence plus élevée de la maladie cœliaque dans les familles des patients atteints.

Ce risque accru justifie la réalisation d'un test de dépistage sérologique surtout chez les apparentés au premier degré. Ce test pourrait également être envisagé, en fonction du contexte (antécédents de symptômes dans le passé, présence de signes cliniques...), chez les apparentés au second degré. [78].

5_ prise en charge des complications

- **Traitements supplémentaires :**

La maladie cœliaque, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également 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 vitaminique en Fer, Calcium, Folates 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). [79].

- **Traitement de l'ostéopénie et de l'ostéoporose :**

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.

Dans certains cas de déminéralisation osseuse très sévère, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complet et de discuter un traitement complémentaire par les biphosphonates. Dans tous les cas, l'importance capitale d'une adhésion stricte au régime sans gluten doit être soulignée.

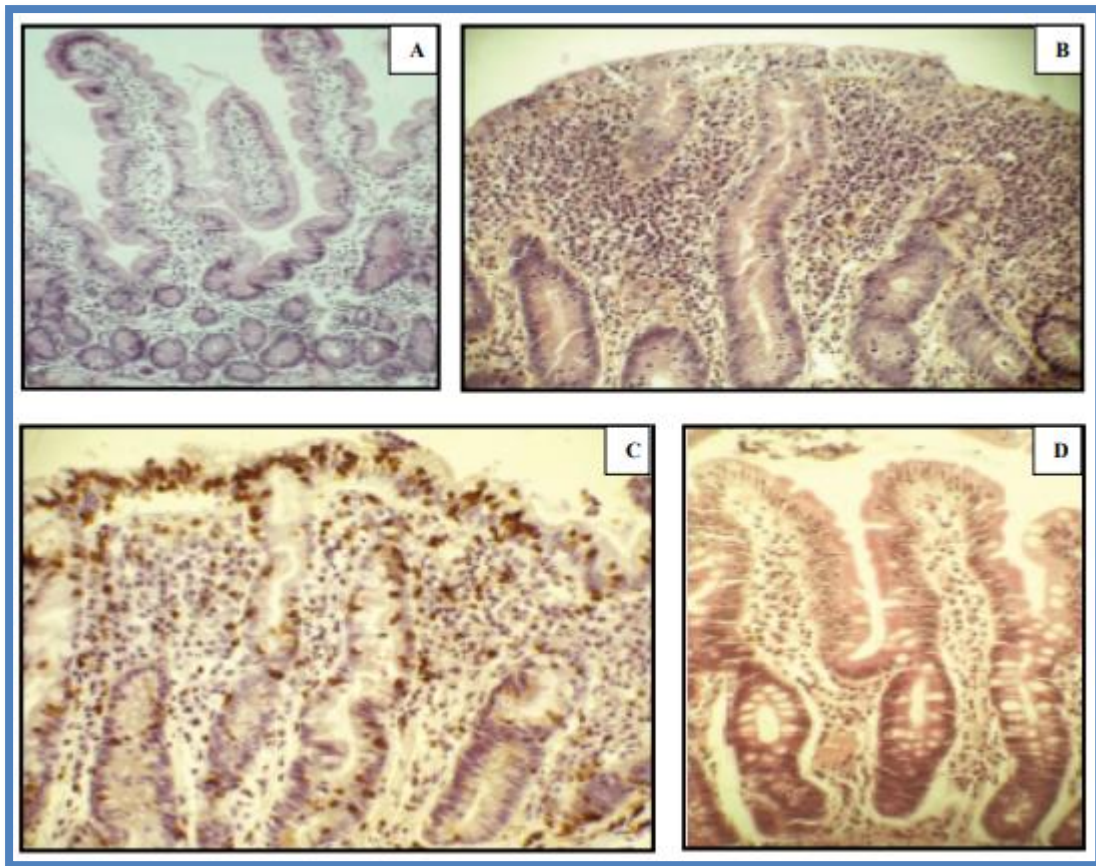


Figure 20 : Modifications histologiques au cours de la maladie cœliaque. Biopsies duodénales fixées par le formol et colorées par l'hématéine-éosine (A, B, D) ou en immunohistochimie par une technique d'immunoperoxydase (C) (X250)

A. Duodénum normal. **B.** Maladie cœliaque active, typique, caractérisée par une atrophie villositaire totale avec hyperplasie des cryptes, infiltration lymphoplasmocytaire du chorion et infiltration lymphocytaire de l'épithélium

C. Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD3 montrant que les lymphocytes T envahissent principalement l'épithélium intestinal au cours de la maladie cœliaque active. **D.** Maladie cœliaque après un an de régime sans gluten : l'efficacité du régime démontrée par repousse villositaire et régression de l'infiltration du chorion. Néanmoins, comme cela est fréquent, persiste une atrophie villositaire partielle modérée et le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux reste augmenté.

2-NOUVEAUX ESPOIRS THERAPEUTIQUES :

La maladie cœliaque est devenue largement étudiée. Avant l'identification du gluten comme l'agent causal de la maladie cœliaque, un certain nombre de tentatives lourdes ont été faites pour traiter cet état.

Le concept d'un régime sans gluten comme un traitement valable pour la maladie cœliaque remonte aux années **1950**. Depuis, cette méthode a été la seule approche disponible et efficace.

Le strict respect de ce régime permet d'avoir des résultats sur la réduction des symptômes, la récupération de la muqueuse intestinale et permet également de prévenir le développement des complications liées à la maladie cœliaque. Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisant, car le régime sans gluten est coûteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten, et ils ont une pauvre disponibilité.

Compte tenu de ces problèmes évidents avec le régime sans gluten, les patients non compliants et atteints de la maladie cœliaque ressentent un besoin de thérapies alternatives pour traiter leur état. Par ailleurs, un petit sous-groupe de patients ayant la maladie cœliaque ne répond pas au régime strict sans gluten, et a donc besoin de traitements supplémentaires, notamment via l'immunothérapie.

Dans cette partie, seront présentées les dernières avancées médicales en vue de développer de nouvelles thérapies ; en étude cliniques ou précliniques ; de traitement pour la maladie cœliaque[80].

A. Thérapies en études cliniques:

a. Nouvelle variété de blé et modification génétique:

L'idée serait de cultiver de nouvelles espèces de blé ou d'utiliser des espèces de blé déjà existantes possédant moins de propriétés antigéniques. En effet de nos jours, l'espèce de blé hexaploïde (constituée de ses génomes AA, BB et DD) *Triticum aestivum* est la plus utilisée dans l'alimentation. Il est apparu qu'en étudiant les biopsies intestinales de patients cœliaques, la consommation d'espèces de blé tétraploïdes entraînait moins de lésions histologiques que la consommation d'espèces hexaploïdes qui possèdent plus d'épitopes.

Des chercheurs espagnols ont mis au point un blé génétiquement modifié, qui ne contient pas de gluten. Cette équipe a obtenu l'autorisation en 2013 d'en produire 500 kg pour lancer un essai clinique dans un hôpital espagnol. Selon les chercheurs, ce blé pourrait être commercialisé d'ici cinq ans mais l'Europe semble réticente car il s'agit d'un produit transgénique. Il devrait avoir davantage de chances aux Etats-Unis ou en Amérique Latine. [80].

b. 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 budésonide, 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 cœliaque. Ainsi pour avoir un meilleur bénéfice thérapeutique, une nouvelle formulation est requise.

c. 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 cœliaque. 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-endopeptidases. Ces enzymes sont résistantes aux protéases digestives et leur pH optimum est compatible avec celui retrouvé dans l'estomac.

*AN-PEP est une propyl-endopeptidase 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 cœliaques suivant strictement le régime sans gluten et il apparait qu'il offre un profil de sécurité intéressant mais les améliorations cliniques ne sont pas encore démontrées. [80].

*L'isoforme 2 de l'endoprotéase 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 propylendopeptidases et l'endoprotéase 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-2 de l'orge et la propyl-endopeptidase 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 cœliaques 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[80].

- **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.

d. 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 cœliaque 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. [80].

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 cœliaque. 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 des 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. [80].

e. Vaccination :

Un 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 cœliaques 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. 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. [81].

f. 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. [81].

g. 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 cœliaques.

Une étude menée sur 12 patients cœliaques 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.

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 transglutaminase 2 après une exposition à 3 grammes de gluten a même été observée.

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. [81].

B. Thérapies en études précliniques :

a. 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.

b. 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 Bifidobactérium 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. [82].

c. 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 cœliaque. 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.

d. 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 cœliaque 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 afin que le plus afin des peptides du gluten, cela demeure toujours insuffisant pour atténuer l'activation des cellules T.

L'application de cette méthode à tous les patients cœliaques 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. [83].

e. 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 cœliaque réfractaire et une amélioration histologique a été constatée dans ces 2 études. 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 cœliaque. 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 cœliaque. La raison pour laquelle l'utilisation potentielle de cette approche est réservée est le fait que les cellules T effectrices des patients cœliaques deviennent résistantes à la suppression par les cellules T régulatrices.

f. 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 cœliaque. De précédentes études 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 cœliaque, 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. [83].

g. Inhibition de l'IL-15:

L'IL-15 joue un rôle critique dans la pathogénèse de la maladie cœliaque. 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 cœliaques. En utilisant des biopsies de l'intestin proximal de patients cœliaques, 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. [83].

Toutes ces observations suggèrent que la thérapie par les anticorps anti IL-15 peut être bénéfique chez les patients cœliaques.

h. Inhibition de protéases pro-inflammatoires :

L'Elafin est une sérine protéase qui, administrée chez les patients cœliaques, 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. Mais ce peptide est encore en phase de découverte. Des recherches seront menées pour élucider son mode d'action ou rechercher d'autres inhibiteurs. [83].

NB :

La recherche s'intéresse à la maladie cœliaque et aujourd'hui de nombreuses thérapies sont à l'étude et nous laissent entrevoir qu'un jour un traitement médicamenteux sera disponible. Cependant peu d'entre elles risquent de déboucher un jour sur un traitement, il faudra donc encore être patient avant de pouvoir les utiliser chez les malades. Des études doivent encore être menées pour confirmer leur efficacité et leur sécurité d'emploi.

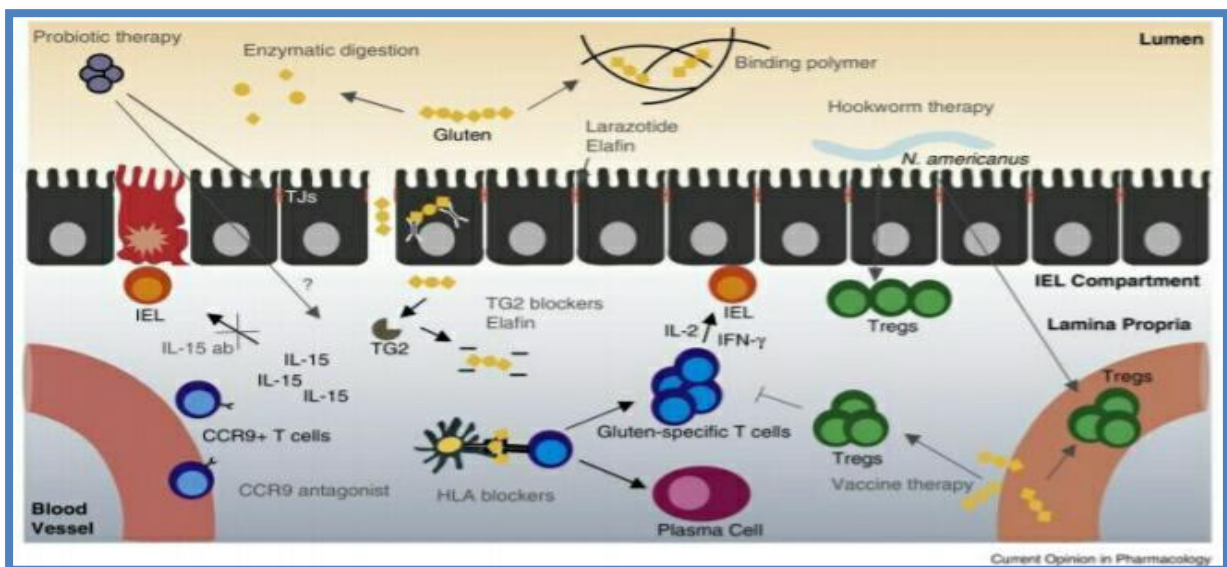


FIGURE 21 : Mécanisme d'action des thérapies alternatives à la maladie cœliaque.

	Traitements au niveau de la lumière intestinale	Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin	Traitements dans la <i>lamina propria</i> et ailleurs
Pré-clinique	Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)	Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 • Inhibiteur de la transglutaminase-2 • Blocage des lymphocytes B et des auto-anticorps
Phase I			Vaccin
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> • Glutenase PEP • Glutenase ALV003 • Glutenase STAN1 	Acétate de Larazotide	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste du CCR9
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> • Probiotiques 		

Tableau 12 : Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque

3-soutien du patient cœliaque:

Aujourd'hui le patient ne reste plus seul face à sa maladie il peut compter sur le soutien du corps médical représenté par le gastro-entérologue, le médecin nutritionniste et le pharmacien. Egalement sur l'accompagnement réalisé par les associations de patients qui permettent aux personnes nouvellement diagnostiqué de partager leur ressenti et leurs craintes avec d'autres dans le même cas qu'elles. Enfin le patient pourra compter sur les commerces de proximités (boulangerie, restaurant, épicerie) pour trouver des produits et des plats sans gluten autour de chez lui à condition qu'ils soient transparents sur leur mode de fabrication. [84].

A. Le gastro-entérologue:

Il s'agit du professionnel de santé qui a mis un nom sur les symptômes que ressent le patient depuis probablement des années, celui qui a fait toutes les investigations nécessaires pour poser le diagnostic et a accompagné le patient et sa famille durant cette étape. Il a également donné les premières grandes lignes du traitement de cette pathologie et oriente vers d'autres professionnels de santé compétant pour la mise en place du régime.

B. Le diététicien ou le médecin nutritionniste:

Un diététicien habitué à expliquer les modalités du régime sans gluten donnera les conseils nécessaires aux patients pour réaménager leur cuisine et apprendre à cuisiner en évitant les contaminations avec d'autres produits contenant du gluten. Il pourra leur donner des recettes simples sans gluten. De plus il remettra aux patients une liste des aliments interdits et autorisés.

Il leur apprendra également à lire les étiquettes et à proscrire les préparations contenant du gluten. Le diététicien doit montrer aux patients que concilier régime sans gluten et équilibre alimentaire est possible et pourra informer et former l'entourage pour éviter les risques d'entorse au régime. Le plus souvent, il sera nécessaire de revoir le diététicien pour préciser les points pouvant prêter à confusion et répondre aux interrogations du patient. Le nutritionniste, avec son statut de médecin, a la possibilité en plus de prescrire des examens, des analyses ou des médicaments.

C. Le pharmacien :

Le dialogue et les conseils: Parce qu'il est un professionnel de santé de proximité le pharmacien est un interlocuteur privilégié, toujours disponible pour répondre aux interrogations du patient.

Lorsqu'il vend un autotest diagnostique il doit rappeler au patient qu'il ne remplace pas un diagnostic biologique et qu'il devra absolument consulter un médecin en cas de positivité du test.

En effet l'instauration d'un régime sans gluten avant tout diagnostic diminuerait les chances de pouvoir le poser.

Il peut, de plus, rappeler les conseils en matière de cuisine et d'aliments interdits une fois le diagnostic posé, s'intéresser au vécu de la maladie et apporter ainsi son soutien. Rassurer le patient est essentiel, il ne doit pas rester seul avec sa maladie, le pharmacien ainsi que les autres professionnels de santé doivent l'inciter à prendre contact avec des associations de patients notamment l'AFDIAG qui propose de nombreux guides et conseils pour faciliter la vie des patients cœliaques au quotidien.

D.L'association Française des Intolérants au gluten : AFDIAG

L'AFDIAG a été fondé en **1989** par des bénévoles. Il s'agit d'une association gérée par des patients cœliaques ou des parents d'enfants cœliaques. Elle compte aujourd'hui environ **6000** familles adhérentes. Elle est épaulée par un Comité Médical et communique beaucoup avec le Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque (**GERMC**).

Elle a pour objectif d'informer, aider et défendre les intérêts des intolérants au gluten, collaborer avec les professions médicales, les instances gouvernementales, les industriels de l'agroalimentaire, les fabricants et distributeurs de produits diététiques sans gluten et les professionnels de la restauration.

L'association représente une vraie aide au quotidien pour les patients en leur fournissant la liste des produits et aliments sans gluten et la liste des médicaments qui en contiennent.

Elle offre divers services à ses adhérents :

- des permanences téléphoniques pour répondre rapidement à toute question ;
- un magazine trimestriel « AFDIAG Infos » ;
- des publications et mise à jour de livrets (le Régime sans gluten en quelques mots (édition janvier **2013**), le Petit Recueil de recettes faciles et rapides (édition **2011**), le Guide de prise en charge des Produits sans gluten, le Répertoire des produits revêtus du logo « épi de blé barré dans un cercle » (édition **2014**), le Guide des ados) ;
- un site Internet et un forum privé ;
- des colloques médicaux ;
- des comptes rendus annuels des colloques médicaux ;
- des réunions dans les régions ;
- des ateliers de cuisine (ateliers pâte à pain, pâte à tarte) ;
- des stages d'éducation nutritionnelle pour les enfants, adolescents, jeunes adultes et familles ;
- des séjours sportifs (randonnées, treks) ;
- des formations (délégués de l'Association, Ecoles d'Ingénieur en agro-santé, Industriels, Professionnels...)

Cependant la majorité des ateliers se déroulent au siège de l'association, à Paris. Le site internet disponible sur www.afdiag.fr s'adresse à toute la famille. Ainsi il comporte un espace enfant avec un dessin animé explicatif de la maladie cœliaque et de son diagnostic [85].



PARTIE PRATIQUE

I. Problématique :

La maladie cœliaque est l'une des intolérances les plus répandues au monde. Les chiffres de dépistage de masse montrent qu'elle touche jusqu'à 1% de la population.

La maladie cœliaque a été le sujet de plusieurs travaux depuis sa description pour la première fois par Samuel Gee en 1888. Son diagnostic et son traitement sont bien codifiés, sa pathogénie reste encore mal définie malgré les différentes découvertes sur le plan immunologique et génétique.

Devant la fréquence importante de la maladie cœliaque sur le pourtour méditerranéen et en Afrique, et devant l'augmentation du nombre de cas ces dernières années, nous avons jugé utile d'évaluer le profil épidémiologique de cette affection dans le **CHU TLEMCEM**.

II. Objectifs :

Déterminer la prévalence des enfants cœliaques dans une population pédiatrique mise sous régime sans gluten.

La prévalence de la maladie cœliaque (PMC) est le rapport entre le nombre des malades cœliaques dans une année et le nombre de la population à la même année.

Nous avons calculé la prévalence de la maladie cœliaque en considérant que la maladie cœliaque est une maladie chronique et le régime sans gluten est maintenu à vie et en admettant que tous les patients restent en vie durant toute la période de l'étude.

III.MATERIELS ET METHODES :

1-type d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective portant sur **96** patients atteints de maladie cœliaque colligée au sein du service de pédiatrie B **CHU Tlemcen**.

2-Période d'étude :

L'étude est étalée sur une période de **4** ans allant du **2014** au **2018**. Ces enfants ont été adressés par les médecins de ville, les autres pédiatres, les hôpitaux régionaux du pays, et les centres de santé avoisinants.

3-Population étudiée :

Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant soit :

- Un tableau clinique évocateur de maladie cœliaque, survenant après L'introduction du gluten dans l'alimentation, en plus d'une confirmation histologique typique comportant une atrophie villositaire sévère de la muqueuse intestinale, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- Un tableau clinique, biologique et immunologique typique associé à une atrophie villositaire intestinale minime.

Critères d'exclusion :

Nous étions limités dans notre étude par:

- L'impossibilité de réaliser certaines explorations para-cliniques :

Bilan de malabsorption: (protidémie, calcium, vit D), sérologies, examens radiologiques.

- L'absence de quelques informations pour certains dossiers (dossier incomplet).
- L'absence du suivi régulier et la perte de vue des malades après leurs sorties de l'hôpital.
-

IV. Fiche d'exploitation

Les renseignements médicaux ont porté sur :

- Le sexe
- L'Age
- La situation géographique
- l'âge aux premiers symptômes
- les motifs de consultation.

Les signes cliniques à détailler étaient l'existence ou non d'une :

- Diarrhée
- un retard statural avec DS
- cassure de la courbe du poids avec le poids en DS
- ballonnement abdominal
- la présence éventuelle d'autres signes à préciser.
- L'existence d'une pathologie associée: diabète, dermatite herpétiforme, épilepsie, arthrite ou autre devrait être mentionnée.

Ces renseignements étaient complétés par la biopsie intestinale et l'aspect histologique de la muqueuse: Atrophie villositaire totale ou subtotale ou partielle, et le type des anticorps anti-gliadine, endomysium et/ou anti-transglutaminase.

FICHE D'EXPLOITATION MALADIE COELIAQUE

Nom & Prénom :
Age :
Sexe :
Adresse :
Tél :
Période d'hospitalisation :

SIGNES D'APPEL

- diarrhée
- Trouble de transit
- Vomissement
- Stagnation pondérale
- Retard staturo-pondéral

H.D.M

- Age de début
- Signes cliniques
 - o Trouble de transit
- Diarrhée Alternance diarrhée – Constipation Constipation
- o Ballonnement abdominal
- o Douleurs abdominales Vomissement Asthénie Perte de poids

EXAMEN CLINIQUE

- Poids :
- Taille : OMI
- Distension abdominale - Dénutrition - Troubles phanériens

EXAMENS COMPLIMANTAIRES

- Tests histologique :
- AcantiglyadineIgA: IgG:
 - AC antiréticulineIgA : IgG :
 - AC anti transglutaminase
 - Biopsie jéjunale faite le :
 - Test régime sans gluten
 - Test régime – réintroduction de gluten

V. Méthodologie :

1-Collecte des données :

Une fois les patients sont sélectionnés un examen clinique minutieux a été effectué consigne sur une fiche d'enquête adaptée dont les éléments variable ont été cités plus haut.

2-Analyse des données :

L'ensemble des données collectées ont été saisies et exploitées à l'aide d'un logiciel Microsoft office Excel 2016 ; ce qui nous a permis de représenter graphiquement les résultats obtenus.

3-Considérations déontologiques et éthiques :

Les données cliniques, histo-pathologiques et immuno- histochimiques sont recueillies à partir du registre des comptes rendus de l'endoscopie digestive du service de pédiatrie et pour les patients qui ont été hospitalisés au sein du service, nous avons utilisé leur dossier médical.

Ces données ont été traitées dans la plus grande confidentialité, dans le respect de l'éthique et de la déontologie professionnelle.



RESULTATS

1-La prévalence de la maladie cœliaque :

a-Tableau de répartition des fréquences :

Atrophie intestinale	Effectifs	%
Maladie cœliaque	96	15
Autres maladies	535	85

Tableau13 : Distribution des fréquences.

b- Représentation graphique :

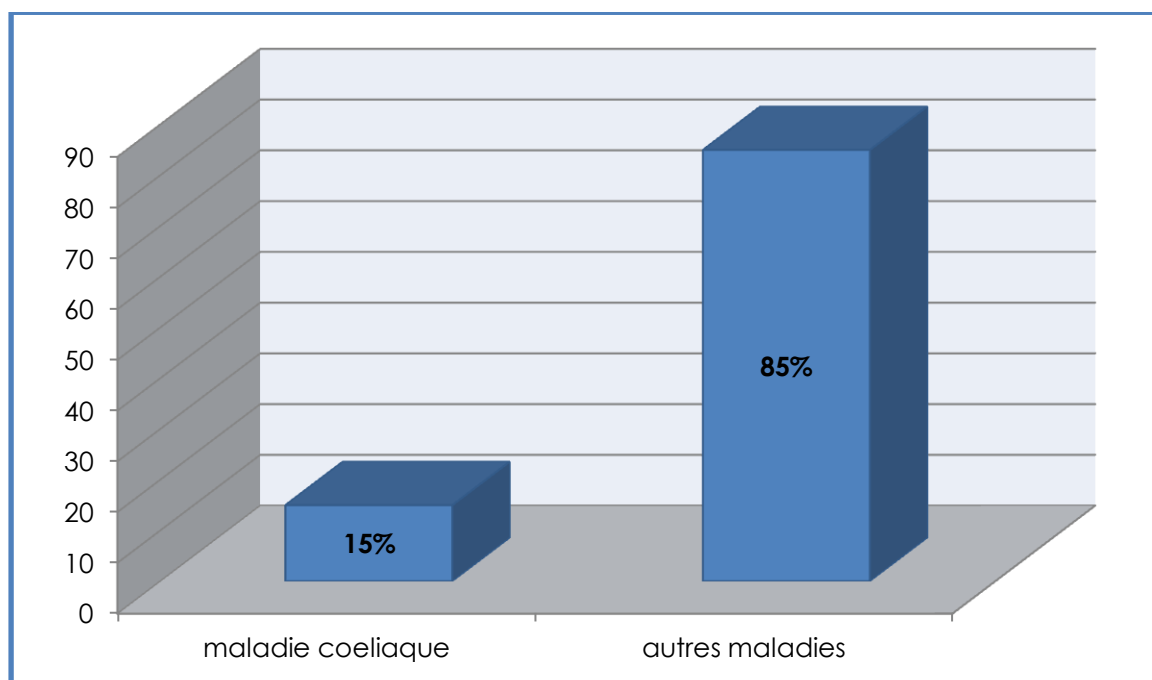


Figure 22 : Répartition des fréquences.

c- Interprétation :

Dans notre etude la maladie cœliaque représente **15%** de nos cas.

2- Fréquence et répartition annuelle :

Quatre-vingt-seize cas de malades cœliaques ont été diagnostiqués au Service de pédiatrie durant la période d'étude (janvier 2014-décembre 2018).

La répartition annuelle des cas de maladie cœliaque recensés de 2014 au 2018 est représentée dans la figure suivante :

a- Représentation graphique :

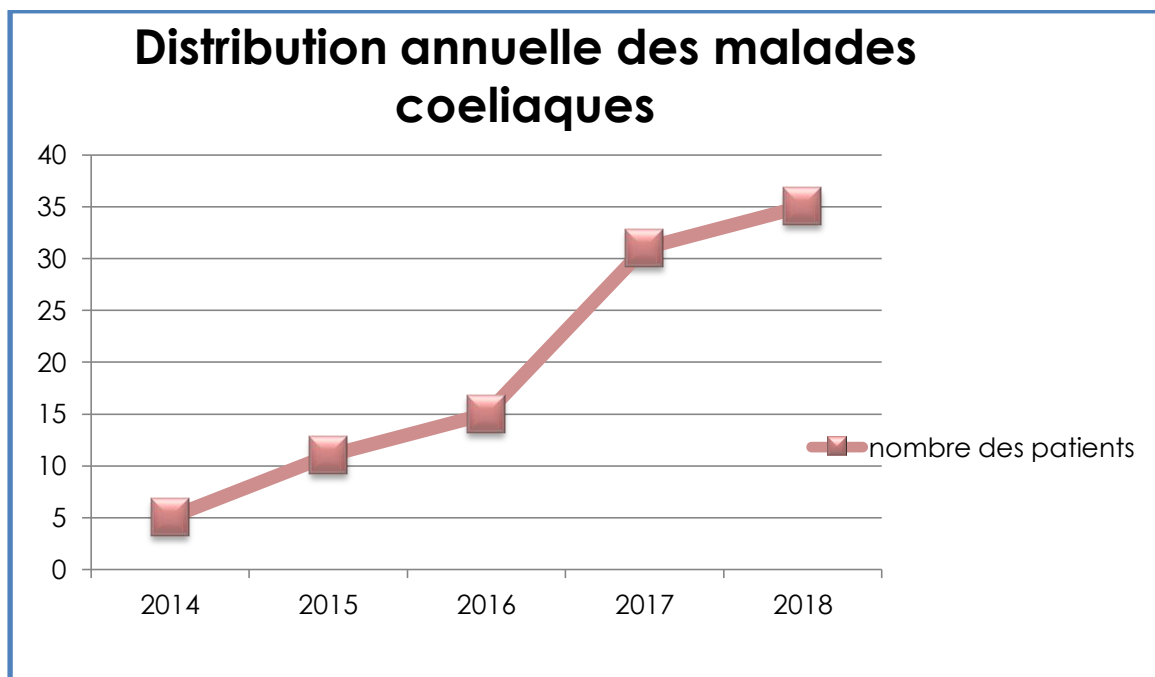


Figure23 : Distribution annuelle des malades cœliaques

b-Interprétations:

D'après les résultats affichés ci-dessus, la distribution annuelle de la maladie cœliaque est on nette augmentation dans la Wilaya de Tlemcen, avec un pic maximal de 35% en 2018.

3- l'âge :

a-Tableau de la distribution de la maladie cœliaque selon les tranches d'âge :

Tranche d'âge	Nombre	%
[0mois-2ans]	31	32
] 2ans-4ans]	21	22
] 4ans-6ans]	04	4,5
] 6ans-8ans]	12	12
] 8ans-10ans]	09	8,5
] 10ans-12ans]	12	12
] 12ans-14ans]	04	4,5
] 14ans-16ans]	04	4,5

Tableau14 : Distribution selon les tranches d'âge

b-Représentation graphique :

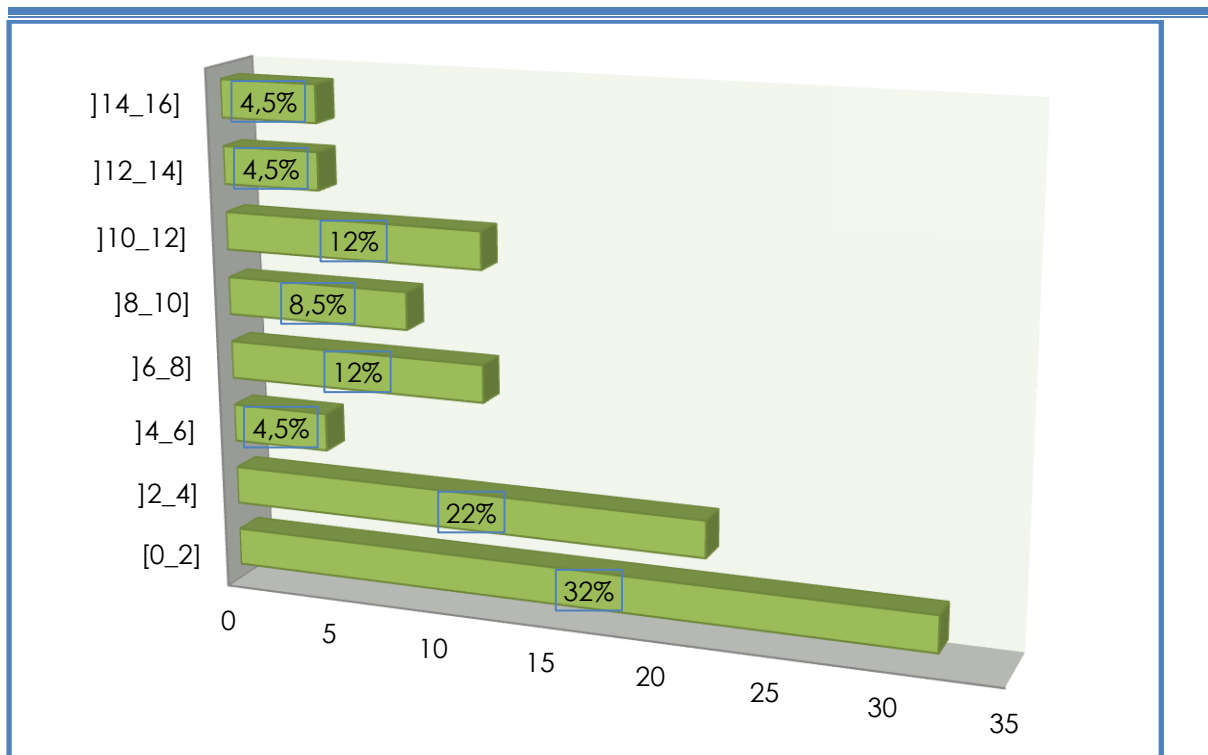


Figure24 : Histogramme de la répartition des malades par tranche d'âge selon l'âge de diagnostic.

c-Interprétation :

Nous constatons dans notre étude que la tranche d'âge la plus fréquente est de **0 à 2 ans** avec un pourcentage de **32%** vient ensuite la tranche d'âge **2 a 4 ans** avec un pourcentage de **22 %** puis les tranches d'âge de **6 à 8 ans** et de **10 à 12 ans** avec des pourcentages égaux de **12 %**.

4- le sexe :

a-Tableau de la distribution de la maladie cœliaque selon le sexe :

LE SEXE	LE NOMBRE	%
FEMME	54	56
HOMME	42	44

Tableau15 : Distribution de l'échantillon selon le sexe.

b-Représentation graphique :

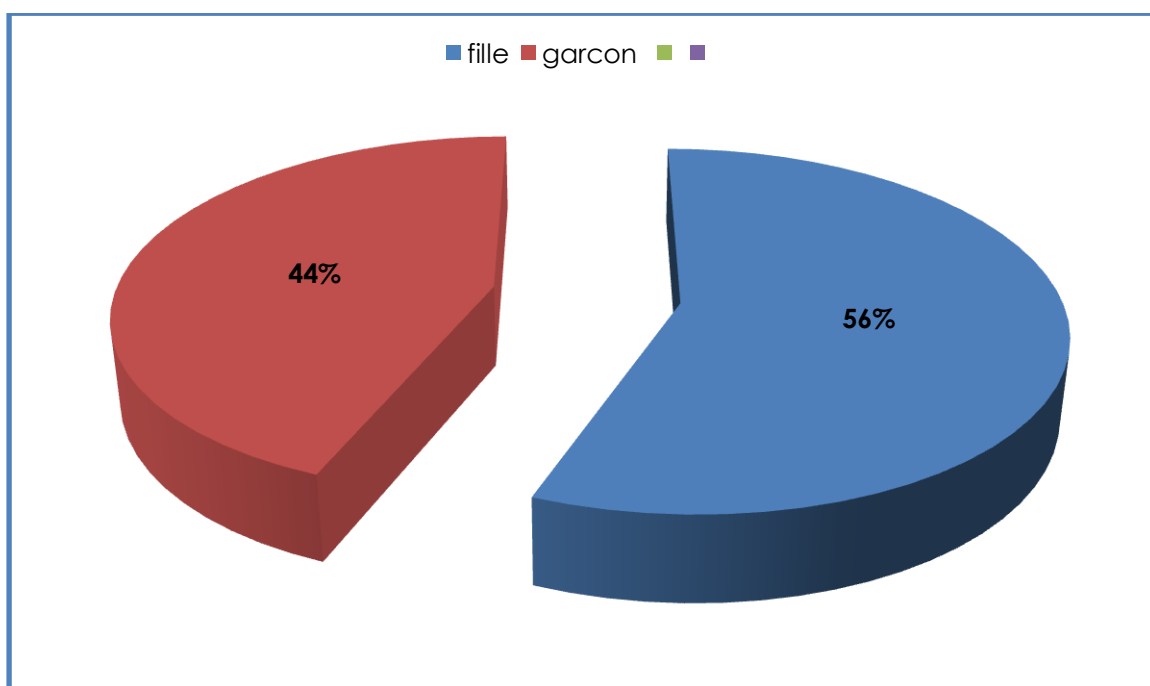


Figure25 : Diagramme en secteur de la distribution des enfants sous RSG en fonction du sexe

c-Interprétation :

Dans notre série 56% étaient de sexe féminin alors que les garçons représentaient 44%.

Le Sex-ratio F/H est ainsi égal à 1.2.

5-En fonction du motif de consultation :

a-Tableau de la distribution de la maladie cœliaque selon le motif de consultation :

MOTIF DE CONSULTATION	NOMBRE	%
ANEMIE	05	5
RSP	40	41
SIGNESDIGESTIFS	36	37
DID	12	13
AUTRES	3	4

Tableau16 : Distribution de l'échantillon selon le motif de consultation

b-Représentation graphique :

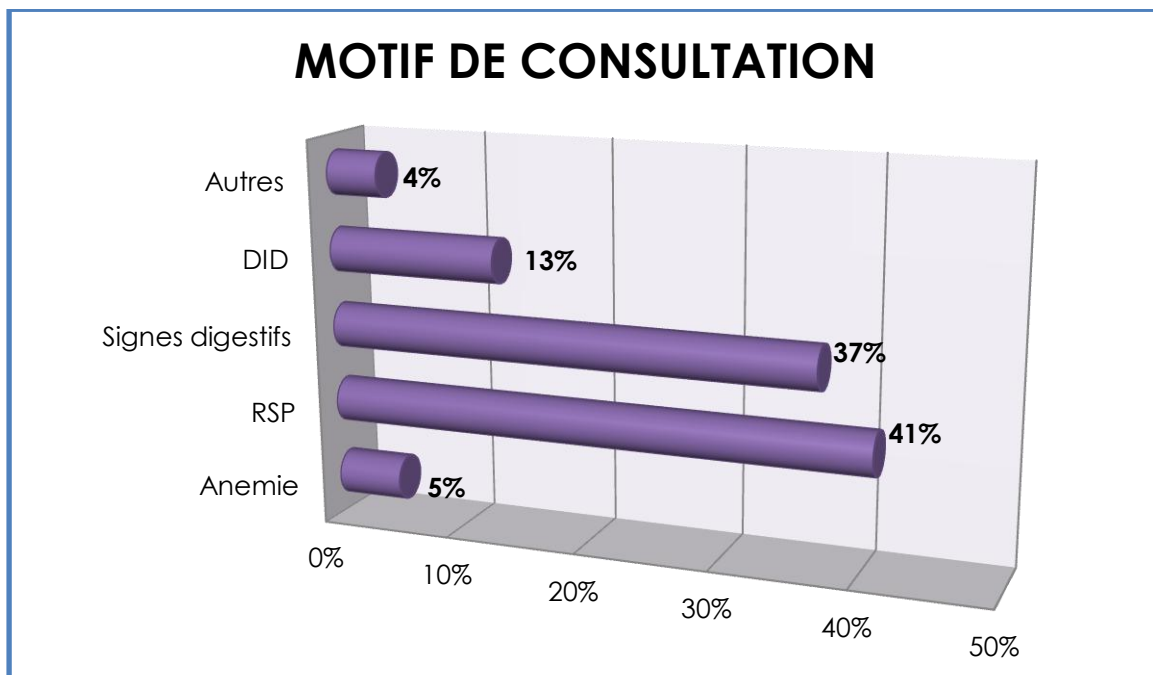


Figure26: Histogramme de la distribution des effectifs en fonction du motif de consultation.

c-Interprétation :

Nous remarquons que le motif principal de la consultation est le retard staturo pondéral avec un pourcentage de 41% suivi de 37% pour les signes digestifs.

6-En fonction des résultats de la BDJ :

a-Tableau de la distribution des malades cœliaques selon le grade de l'atrophie villositaire :

RESULTATS DE LA BDJ	NOMBRE	%
NON FAITE	54	56
STADE 3	28	29
STADE 4	09	10
STADE 5	05	05

Tableau17: Distribution de l'échantillon selon le grade de l'atrophie villositaire

b-Représentation graphique :

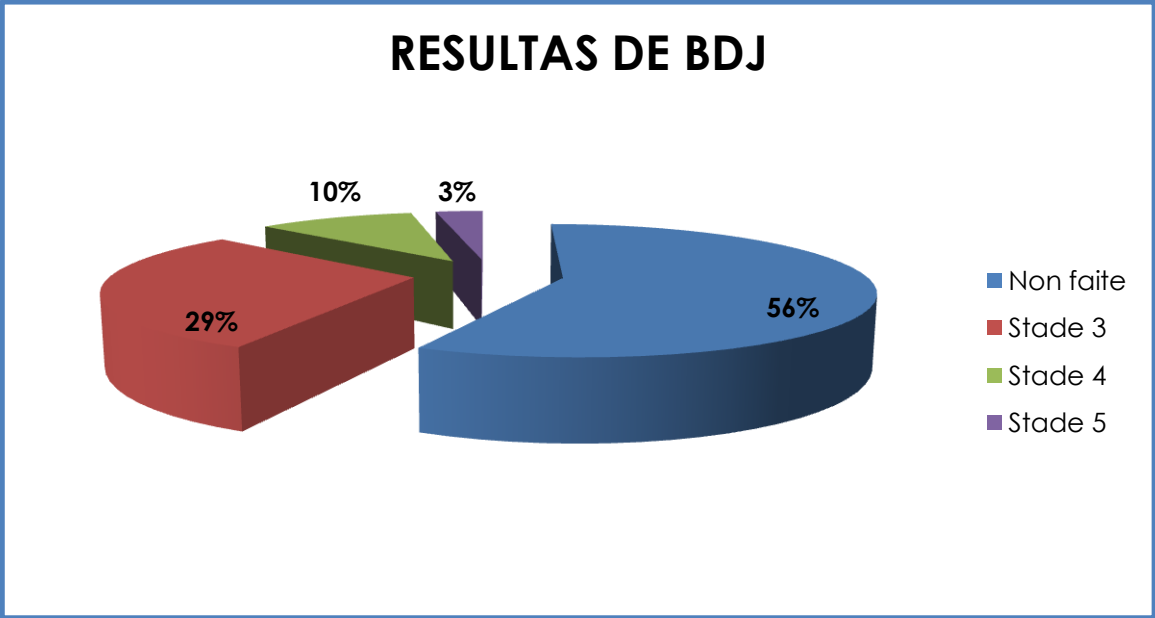


Figure27 : Diagramme de distribution des effectifs en fonction des résultats anatomopathologiques de BDJ chez les enfants mis sous régime sans gluten (classification de Marsh)

c-Interprétation :

Le graphe montre **56%** des patients n'ayant pas bénéficié d'une BDJ et que l'atrophie villositaire **stade 3** est observée chez **29%** des patients ayant bénéficié d'un examen anatomopathologique et que **10%** de ces malades présentent une atrophie **stade 4**, **3 %** d'entre eux ont une atrophie **stade 5**.

7-En fonction de la sérologie :

a-Tableau de la distribution des malades coeliaques selon les résultats des tests sérologiques :

RESULTAS DE SEROLOGIE	NOMBRE	%
AC ANTI GLIAD	19	20
AC ANTI TRANS	57	59
TGA/GA	20	21

Tableau18 : Distribution des effectifs en fonction du résultat de la sérologie cœliaque

b-Représentation graphique

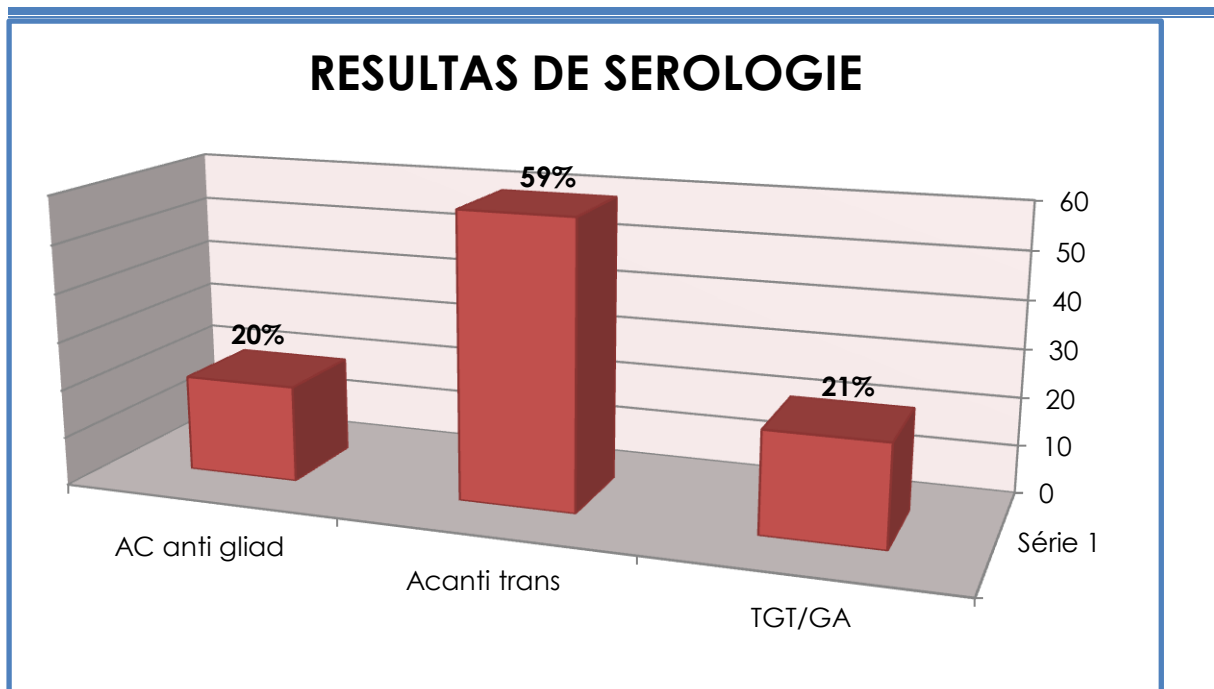


Figure28: Histogramme de répartition des effectifs en fonction des résultats de la sérologie cœliaque

c-Interprétation :

Le graphe nous indique que parmi **96** patients **59%** ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti transglutaminase (TGT) alors que **21%** ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (GA et TGT) et seulement **20%** des malades ont une sérologie positive des anticorps anti gliadine (GA).

8-En fonction de l'indication du régime sans gluten :

a-Tableau de la distribution des malades cœliaques selon l'indication du régime sans gluten :

MODALITES D'INDICATION DU REGIME	NOMBRE	%
SYMPTOME	11	11
SEROLOGIE	61	62
FOGD	20	21
NON JUSTIFIEE	4	5

Tableau19 : modalités de l'indication du RSG

b-Représentation graphique :

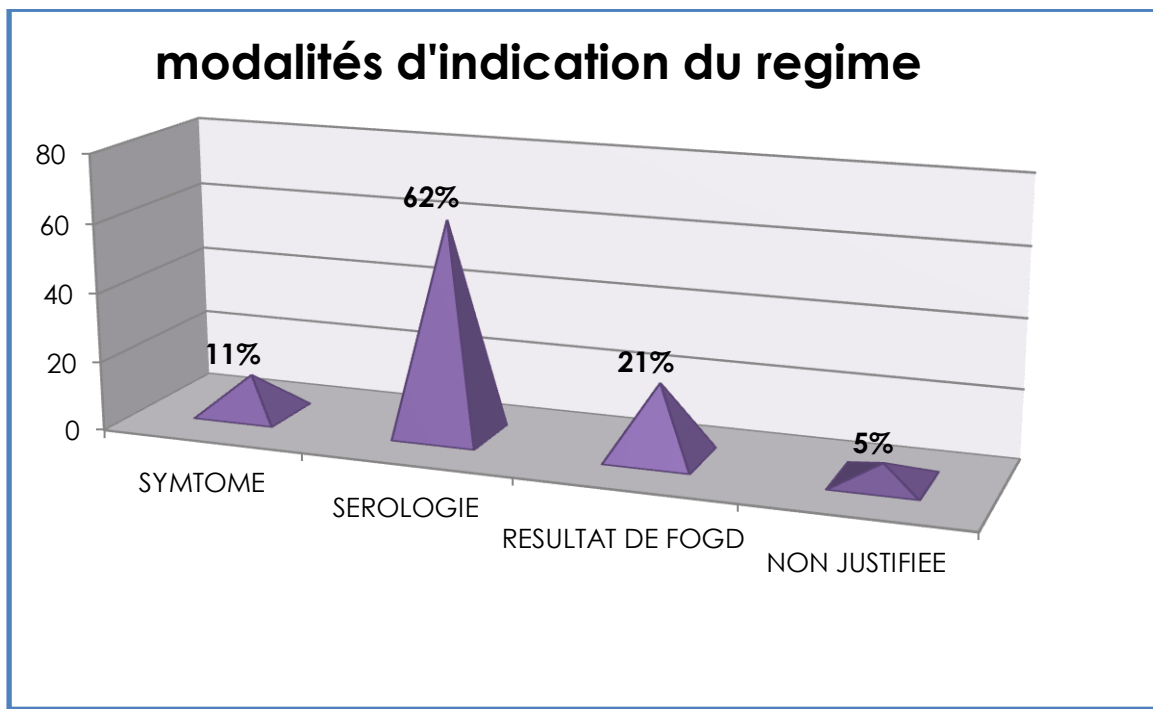


Figure29: Histogramme des résultats en fonction de l'indication du RSG

c-Interprétation :

L'histogramme nous montre que Dans **62%** des cas le RSG a été indiqué sur une sérologie cœliaque positive ; tandis que dans **21%** des cas sur une FOGD en faveur de la maladie ; dans **11%** des cas selon les symptômes et **5%** des cas d'une façon non justifiée.

9-selon les pathologies associées :

a-Tableau de la distribution des malades cœliaques selon les pathologies associées :

Pathologie associées	nombre	%
DT1	21	22
SN	3	4
Déficit en GH	3	4
Autres	10	10
Isolée	59	60

Tableau20 :Distribution des malades selon les pathologies associées à la maladie cœliaque

b-Représentation graphique :

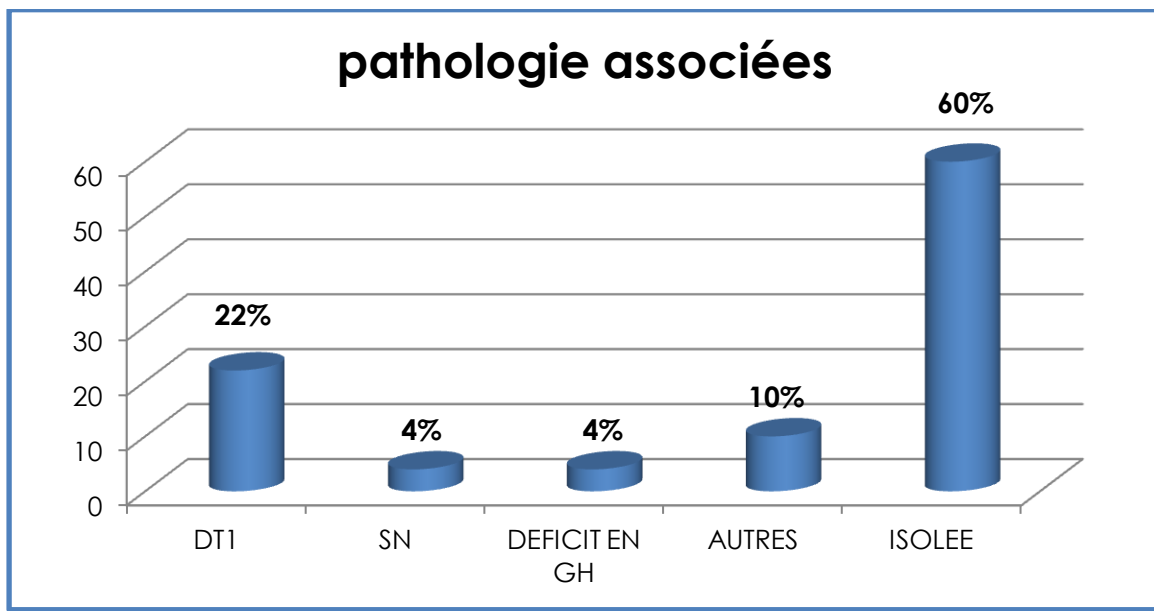
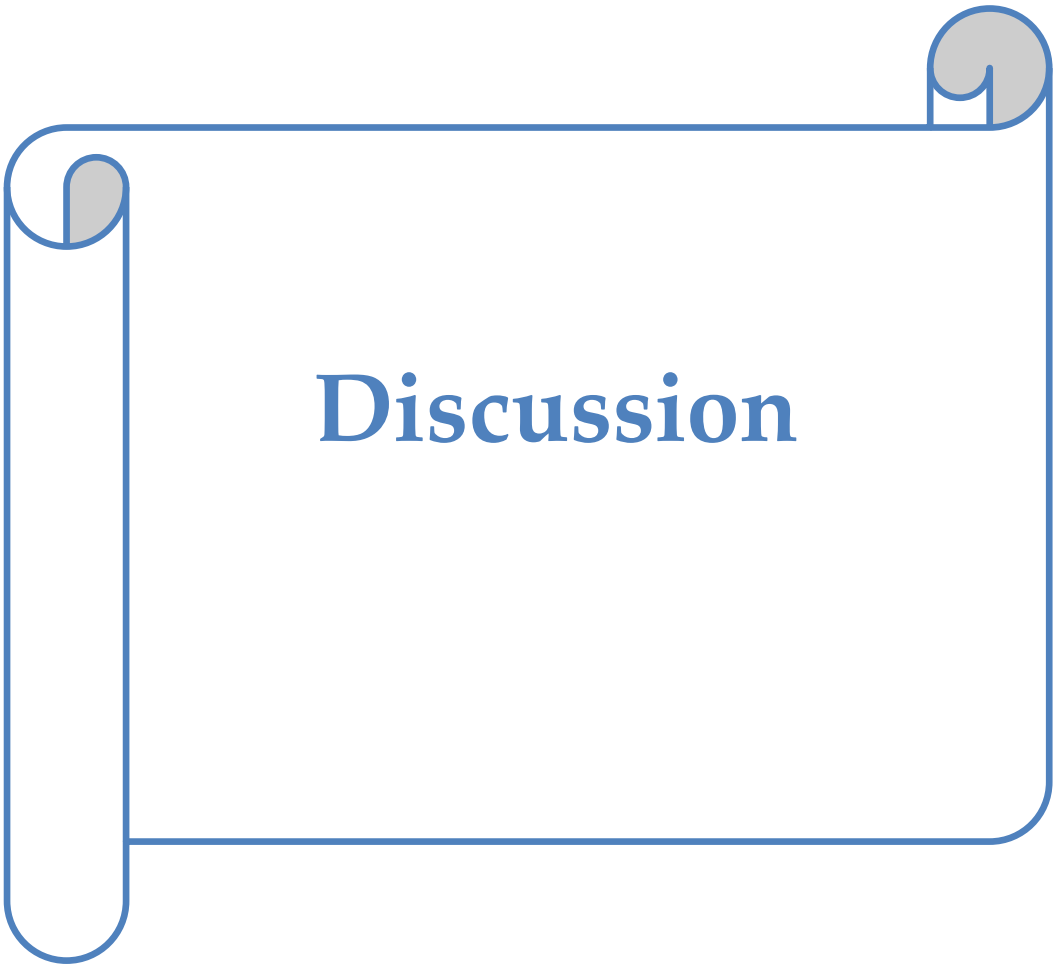


Figure30: Histogramme de répartition des dossiers selon les pathologies associées à la maladie cœliaque

c-Interprétation :

Dans **60%** des cas nous avons noté une maladie cœliaque isolée.

Dans **40 %** des cas; nous avons noté, une association morbide à la maladie cœliaques avec un DT1 ; SN ; déficit en GH avec des pourcentages respectivement de **22% ; 4%,4%**.



Discussion :

Dans ce chapitre nous nous proposons d'analyser les résultats de notre série à la lumière des données de la littérature internationale, et de les comparer à ceux d'autres séries, afin de déterminer le profil épidémiologique d'un enfant cœliaque dans notre région, et de faire ressortir les aspects particuliers qu'il peut prendre chez nous.

Mon étude avait comme objectif principal de déterminer la prévalence de la maladie cœliaque chez **96** enfants déjà mis sous régime sans gluten de la population pédiatrique du service de pédiatrie **CHU Tlemcen** en une période étalée sur **4** ans.

Pour cela j'ai utilisé plusieurs paramètres tel que : le sexe, le motif DE consultation, les examens para cliniques ; l'indication du RSG et les pathologies associées et leurs chronologies d'apparition par rapport à la maladie cœliaque. J'aborde dans ce qui suit la discussion de mes résultats en fonction des paramètres sus cités :

❖ **La prévalence :**

Notre population d'étude a été constituée de 631 patients dont 96 patients étaient atteints de maladie cœliaque avec une prévalence de **15%**.

❖ **Selon l'âge d'apparition des symptômes :**

L'âge moyen de nos patients au moment de la mise sous régime est de **07ans** avec des extrêmes de **09mois** à **17ans**. Il est comparable à celui des autres séries comme en **Maroc** et en **Turquie**

❖ Selon le sexe :

Parmi les **96** enfants de l'étude **44%** sont de sexe masculin alors que **56%** sont de sexe féminin avec un sexe ratio de **1.2** (prédominance féminine) en accord avec le sexe ratio objectif dans autres études dont la proportion féminine peut aller jusqu'à **60%** (**Tunisie et France**) ; les études de (**Malamuta et Cellier, 2010**) montrent que la MC est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

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

❖ Selon le motif de consultation :

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

Nos résultats rejoignent ces derniers puisque **40%** des enfants de la population étudiée ont un retard staturo-pondéral et **30%** par des signes digestifs (diarrhées, vomissement, ballonnement abd...etc.) Ce qu'est pas très loin des résultats obtenus d'après la série de Kaller dont le retard de croissance été de **50%** alors que les signes digestifs de **48%**.

❖ Selon les résultats de la BDJ:

L'examen anatomopathologique de la muqueuse intestinale reste à l'heure actuelle l'examen de référence pour établir le diagnostic de maladie cœliaque et évaluer l'importance des lésions qui témoignent du degré de la sensibilisation anormale à la gliadine.

Dans notre étude **56%** des cas la FOGD n'a pas été réalisée du fait de la progression des examens de diagnostic ; alors que dans **29%** des cas la FOGD a révélée des lésions stade **3** de Marsh ce qui a indiqué le RSG, Cette prédominance a été également notée dans la série Kaller, qui a montré que ce type de lésion était présent dans **86%** des cas.

Dans l'étude de Ravelli et al, à propos de **112** enfants, l'atrophie villositaire (**type 3**) a représenté **92,7%**, dont l'atrophie villositaire totale représente **75%**.

❖ Selon la sérologie:

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

Le grand pourcentage a été pris par les anticorps anti transglutaminase (**59%**) du fait de la large prescription aussi de son accessibilité au malade et dans **20%** des cas le diagnostic ont été posé par les anticorps anti gliadines. Alors que **21%** des cas étudiées ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (**GA** et **TGT**).

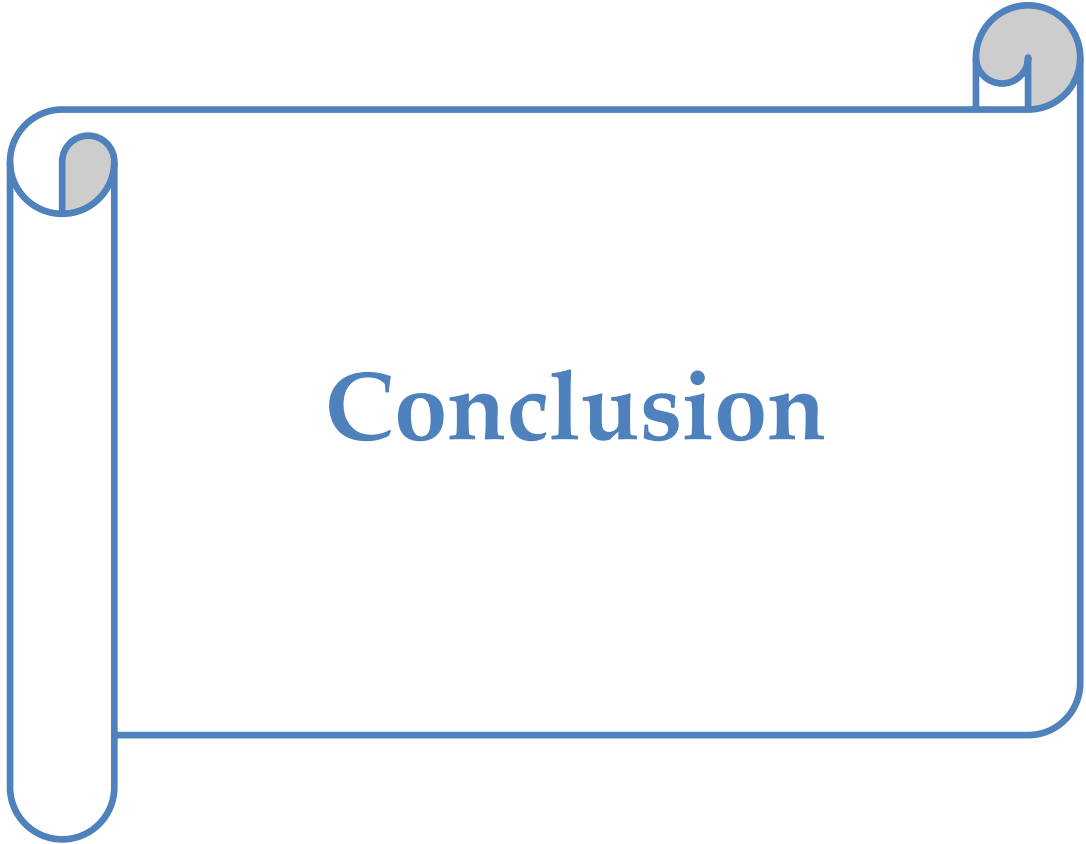
❖ Selon l'indication du RSG :

Dans **62%** des cas le RSG a été indiqué sur une sérologie cœliaque positive ; tandis que dans **21%** des cas sur une FOGD en faveur de la maladie. Cela explique que le régime sans gluten peut être indiqué sur une simple symptomatologie voir même non justifié **5%**.

❖ Selon les pathologies associées:

La maladie cœliaque peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires. Ces maladies peuvent précéder l'apparition de la maladie cœliaque ou y succéder.

Dans **68%** des cas la maladie cœliaque a été isolée, alors que le plus grand pourcentage d'association était avec le diabète insulino-dépendant de **22%** expliqué par les terrains d'auto-immunité. Dans la série de Kallel R et son équipe, ils n'ont signalé que les maladies auto-immunes, présentes dans (**9%**) .il s'agissait essentiellement d'un diabète insulino-dépendant



Conclusion :

La maladie cœliaque a donc connu ces dernières années une mutation importante, l'amenant à occuper le devant de la scène dans la catégorie des maladies chroniques. Sa prévalence importante (près de 1% de la population générale), et le fait qu'elle puisse se compliquer d'ostéoporose, de maladies auto-immunes voire de cancers doivent la faire rechercher de façon régulière.

Et si le dépistage de masse n'est pas à l'ordre du jour, il semble logique de préconiser un dépistage (ou plutôt un diagnostic) ciblé dans les groupes de malades à haut risque ou avec des symptômes évocateurs.

Le trépied diagnostique constitué par la séquence Clinique-Biologie-Histologie reste obligatoire à la définition de la maladie cœliaque, même si ces dernières années quelques modifications sont venues alléger le nombre de biopsies nécessaire.

Les progrès réalisés dans la description du processus physiopathologique en cause ont quant à eux permis d'espérer pouvoir mettre au point des traitements adjuvants au régime sans gluten, traitements qui pourraient voir le jour dans les prochaines décennies (thérapie enzymatique) et ainsi faciliter le quotidien des coeliaque.

Les connaissances sur cette maladie aux multiples visages se font de plus en plus précises, pour autant il reste quelques zones d'ombre: facteur déclenchant, perméabilité intestinale, physiopathologie, forme latentes...

Le régime sans gluten est actuellement le seul traitement de la maladie cœliaque et doit être prescrit à vie pour tenter de prévenir l'ostéoporose et les complications malignes.

Notre travail a porté sur les enfants atteints de maladie cœliaque ayant colligées au sein du service de pédiatrie du **CHU TLEMCEN** et étalée sur une période allant du **1 janvier 2014** au **31 Décembre 2018**.

Nos résultats confirment la prédominance féminine, la présentation clinique demeure classique puisque les symptômes typiques prédominent le tableau clinique, notamment le retard staturo-pondéral, et les signes digestifs. Et on note également que l'incidence annuelle est en nette augmentation.

D'où l'intérêt d'une sensibilisation du corps médical pour établir un diagnostic bien précis et pour une meilleure connaissance des différentes formes de la maladie.

Résumé:

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

Nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 96 dossiers depuis 2014 jusqu'à 2018 au service de pédiatrie de l'Hôpital universitaire TLEMEN.

La population échantillonnée est constituée de 96 patients dont le diagnostic de la maladie est confirmé par un examen sérologique. La répartition de l'échantillon selon l'âge montre que 32% sont des enfants âgés entre 1 mois à 2 ans et 22 % sont des adultes âgés de 2 à 4 ans. Selon cette répartition, la maladie est plus fréquente chez les malades âgés de 1 mois à 2 ans. Parmi les 96 malades, seulement 19 malades ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti gliadine (AGA) avec un pourcentage de 20% alors que 20 patients ont montré un résultat positif pour les deux anticorps (AGA et tGT) avec un pourcentage de 21 % et 57 malades ont une sérologie positive des anticorps anti transglutaminase (tGT) avec un pourcentage de 59%. Nous avons trouvé que seulement 42 malades ont bénéficié d'une biopsie duodénale et d'un examen anatomopathologique après un régime sans gluten. L'atrophie villositaire majoritaire observée est une atrophie: stade 3 chez 29% des patients alors que 10% présentent une atrophie stade 4, 5% d'entre eux ont une atrophie stade 5.

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

ABSTARCT:

Celiac disease is an autoimmune enteropathy related to gluten ingestion. The objective of this work is to understand the different parameters that identify this disease.

We conducted a retrospective statistical study on **96** cases from **2014** to **2018** at the Paediatrics Department of **TLEMCEN** University Hospital.

The sampled population consists of **96** patients whose diagnosis of the disease is confirmed by serological examination. The age distribution of the sample shows that **32%** are children aged **1** months to **2** years and **20%** are aged **2** to **4** years. According to this distribution, the disease is more frequent in patients aged **2** months to **2** years. Of the **96** patients, **19** patients had a positive serology for anti-gliadin antibody (AGA) with a percentage of **20%** while **20** patients showed a positive result for both antibodies (AGA and tGT) with a percentage of **21%** and **57** patients have a positive serology for anti transglutaminase antibodies (tGT) with a percentage of **59%**. We found that only **42** patients received a duodenal biopsy and an anatomopathological examination after a gluten-free diet. The majority of villous atrophy observed is atrophy: slight in **42%** of patients while **29%** have partial (subtotal) atrophy, **10%** of them have moderate atrophy. Total atrophy is observed in **5%** of patients.

Keywords: celiac disease - tGT- AGA - gluten-free diet - villous atrophy

XVI.BIBIOGRAPHIE :

1. **Cerf-Bensussan N., Jabri B.** La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 2001 ; 17 : 1129-1138.
2. **BOUDRAA G., BESSAHRAOUI M., BOUZIANE NEDJADI K., NIAR S., NACEUR M., BOUCHETARA A., BENMANSOUR A. et TOUHAMI M. (2008).** Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975- 2007). *SFP* 013 : 949.
3. **Catassi C.,M., Fabiani E. Ratsch IM et al.** the Celiac iceberg in italy *Acta Pediatr* 1996; 85 (412):29-35.
4. **SCHMITZ J.** Régime sans gluten chez l'enfant ; *Encycl Med Chir, Pédiatrie*, 4-002-H-30,2006.
5. **BOUDRAA G., BESSAHRAOUI M., BOUZIANE NEDJADI K., NIAR S., NACEUR M., BOUCHETARA A., BENMANSOUR A. et TOUHAMI M. (2008).** Evolution de l'incidence de la maladie coeliaque chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007). *SFP* 013 : 949.
6. **BADIOUI F., SAKLY N., HASSINE M. et SAFFAR H. (2006).** Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol*, 30 : 33-36.
7. **BOITARD C. (2008).** Maladies auto-immunes du tube digestif, pp 307-310, In: *Immunologie*. CHATENAUD L. et BACH J.F. Flammarion Médecine-Sciences, 5e Edition, Paris, 400 p
8. **J .Dir. .Gastroentérologie pédiatrique ;** Paris : Flammarion Médecine-science 1986 ; 212-228.
9. **Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: *Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie*, doin éditeurs-paris.
10. **BOUDRAA G. et TOUHAMI M. (1997).** La maladie coeliaque de l'enfant au Maghreb. *Médecine et Nutrition Clinique*, N°1 : 7-18.
11. **J .Dir. .Gastroentérologie pédiatrique ;** Paris : Flammarion Médecine-science 1986 ;212 228.
12. **Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: *Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie*, doin éditeurs-paris.
13. **BAILLARGEON J.D. (2006).** La maladie coeliaque, y avez-vous pensé? *Le clinicien*,avril : 90-94.

-
14. SCHMITZ J. et GARNIER-LENGLINE H. (2008). Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. *Archives de pédiatrie*, 15 : 456-461.
15. Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: *Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie*, doin éditeurs-paris.
16. Scoazec, JY., Cadiot, G., Galmiche, JP., Matuchansky, C., Mignon, M. (2005). Epithéliums digestifs: aspects cellulaires et moléculaires *Gastro-entérologie, titre de la revue ; 358 :253-260.*
17. Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H. (2012). L'incidence de la maladie coeliaque. *Gastronomy; 35:145-149.*
18. HACHICHA M. ; CHAABOUNI M. ; MARREKCHI S. ; HADJ LETAIEF A. BEN AMOR F. ; KASSIS M. ; JLIDI R. ; DAMMAK J. TRIKI A. Profil épidémiologique et évolutif de la maladie coeliaque de l'enfant : (à propos de 118 cas) *Tunisie médicale*1999, vol. 77, no1, pp. 6-11 (17 ref.)
19. Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H. (2012). L'incidence de la maladie coeliaque. *Gastronomy; 35:145-149.*
20. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz : Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France . *Presse Med* 2001 ; 30:107-11 © 2001,Masson, Paris
21. GAUTAN A. JAIN BK. MIDHA V.SOOD A.SOOD N. Prevalence of celiac disease among siblings of celiac disease patients.*Indian J Gastroenterol Nut* 2006 (2) 55: 233-235.
22. BOUR H. (1994). L'éducation nutritionnelle. *Cah Nutr Diét*, XXIX, 2 : 66-7.
23. BOUSFIHA A.A., ETTAIBI H., SEKKAT S., SBIHI M., HAD N. et HADJ KHALIFA H. (1999). HLA et maladie coeliaque : A propos de 44 enfants. *Revue maghrébine de pédiatrie*, 9 : 243-248.
24. Admou, B., Sbihi, M., Bienvenue,F., Chabaaa,L. (2009). Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Mise au point Immuno-analyse et biologie spécialisée. Titre de la revue ; 24 : 217—222.*
25. AME (Agence Méditerranéenne de l'Environnement) (2003). Alimentation et santé des lycéens et des collégiens. Guide ressources pour agir. AME, France : 132 p
26. L. CHARBONNIER, J. JOS, J. F. MOUGENOT, J. MOSS_E, Claude DEMARTEAU, et al. Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten. *Reproduction Nutrition Développement*, 20 (4B), pp.1369-1377 (1980).

-
27. **I.Belbegdadi,A-H.Ait El Kounnini.**Le régime sans gluten.Journée de l'UPR des maladies de l'appareil digestif :1-24.
28. **CARIP C. et LIEGEOIS V. (2000).** Physiopathologie : bases physiopathologiques de la diététique. Edition *Tec & Doc*, Paris, 430 p.µ
29. **P.Roujon,G.Guidicelli,J-FMoreau,J-L Taupin.**Immunogénétique de la maladie coeliaque.*Pathologie Biologie* 2013 :61 ;e5-e11.
30. **Admou, B., Sbihi, M., Bienvenue,F., Chabaaa,L. (2009).** Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. Mise au point Immuno-analyse et biologie spécialisée. Titre de la revue ; 24 : 217–222
31. **Mouterde,O.,Benhariz,M., Dumant,C. (2008).** Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Archive de pédiatrie*, 15 :501-503.
32. **CLOT F., BABRON M. C. et CLERGET-DARPOUX F. (2001).** La génétique de lamaladie coeliaque. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 4 : 263-267.
33. **Cerf-Bensussan,N., Jabr, B. (2001).** La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med SciSynth*; 17:1129–38.
34. **Bienvenu F.** Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Rev Fr Lab* 2008; 404:31-6.
35. **Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al.** Rotavirus infection frequency and riskof celiac disease autoimmunity in early childhood : a longitudinale study. *Gastroenterol*; 101 :2333-2340 (2006).
36. **Catassi C. (2008).** Age at gluten introduction and risk of Celiac disease (CD): a prospective, multicentre, nutritional intervention study on infants at family CD risk. *Gastroenterology*;134:A211.
37. **Bao F, Bhagat G.** Histopathology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 22:679-94 (2012).
38. **J.Schmitz, H.Garnier-Lengliné.** Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. *Archives de pédiatrie* 2008 : 15 ;456-461.
39. **Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf -Bensussan N.** La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 : 223-235
40. **JADOUL G. (2003).** La coeliaque de l'adulte: une maladie trop souvent méconnue. *La Revue de la Médecine Générale*, N° 200, février, 60-64.

-
- 41. Chamouard P, Duclos B, Baumann R.** L'association maladie coeliaque - complexe majeur d'histocompatibilité et ses implications étiopathogéniques. *Gastroentérologie clinique et biologique*.1991 ; 15(3) : 211-19
- 42. Vahedi K,Bouhnik Y,Matuchansky C.**Maladie coeliaque de l'adulte.*Gastroenterol lin Biol* 2001 :25 ;485-94.
- 43. BOUDRAA G. et TOUHAMI M. (1997).** La maladie coeliaque de l'enfant au Maghreb. *Médecine et Nutrition Clinique*, N°1 : 7-18
- 44 . Catassi C. (2008).** Age at gluten introduction and risk of Celiac disease (CD): a prospective, multicentre, nutritional intervention study on infants at family CD risk. *Gastroenterology*;134:A211.
- 45. Schmitz J-H, Garnier-Lengliné.** Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008.*Arch Pediatr* 2008;15:456—61.
- 46. BAILLARGEON J.D. (2006).** La maladie coeliaque, y avez-vous pensé? *Le clinicien*, avril : 90-94
- 47. Menecier D, Rimlinger H, Rapp C.,** Diarrhée aiguë révélatrice de maladie coeliaque. *Presse Med* 2004 ; 33 : 530-2
- 48. Cosnes J, Le-Quintrec Y.** Maladie coeliaque de l'adulte *EMC. Estomacintestin* 1990 ; 9053 A20-10
- 49. . Bouhnik Y, Rambaud JC.** Manifestations systémiques associées à la maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 : 28-33
- 50. Matuchansky C.** Maladie coeliaque: aspects récents.*Concours médical*. 1994 ; 116 (29) : 2405-13
- 51. BEN MAMI F., BEN AMMAR I., EL FELAH B. et ACHOUR A. (2010).** Association diabète de type 1 et maladie coeliaque : le vécu de cette double pathologie. *La Tunisie Médicale*, Vol. 88, N° 01 : 18-22.
- 52. BIENVENUE F.** La sérologie pourra t-elle suffire à poser le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant ? *Arch Pédiatr* 2006 ; 13 (6) 572-578
- 53. GHEDIRA I. ; SGHIRI R. ; AYADI A. ; SFAR M. T. ; HARBI A. ; ESSOUSSI A. S. ; AMRI F. KORBI S. ; JEDDI M.** Anticorps anti-endomysium, anti-réticuline et anti-gliadine,intérêt dans le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Pathologie et biologie* 2001, vol. 49, no1, pp. 47-52 (46 ref.)
- 54. H. Missoum , N. Arji , N. Mouan , R. El Aouad.** Anticorps antigliadine et anticorps antiendomysium : détection et valeur diagnostique dans la maladie coeliaque *Antiendomysium and antigliadin antibodies: Detection and diagnostic value in coeliac disease**Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2008) 23, 45—48
-

-
55. **Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C.** Antiendomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ;20 :931-7.
56. **Herzog D.** La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostique, l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Paediatrica* 2000; 11(6):S.39.
57. **Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellami-Boudawara.** ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE : étude de 114 cas pédiatriques. -2009; Vol 87 (n°04) : 262 - 266
58. **MARCHE C, LAUMONIER R, METAYER J.** Les atrophies villositaires; aspects histologiques; histochimiques; et ultrastructuraux. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972 ; 8(4) : 387-405
59. **Verkane, N, Brousse.** Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 :61 ; e13-e19.
60. **I. Benelbarhdadi.** Maladie coeliaque avancées diagnostiques en 2013. Service hépatogastroentérologie : Médecine C, CHU Ibn Sina 2013 :1-51.
61. **Alfsen GC, Beisker K, Bell H, Marton PF,** Low-grade intestinal intraepithelial T lymphocytes with concomitant enteropathy-associated T cell lymphoma: case report suggesting a possible histogenetic relationship. *Hum Pathol*; 20(9):909-13 (1989).
62. **LAMIREAU T. et CLOUZEAU H. (2008).** Comment confirmer le diagnostic de maladie coeliaque ? *Archives de Pédiatrie*, 15: 504-505.
63. **Verkane, N, Brousse.** Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 :61 ; e13-e19.
64. **MARCHE C, LAUMONIER R, METAYER J.** Les atrophies villositaires; aspects histologiques; histochimiques; et ultrastructuraux. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972 ; 8(4) : 387-405
65. **N. Cerf-Bensussan.** La maladie coeliaque : axes de recherche du Xe congrès international . *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2002 ;3 :176-177 .
66. **Patey-Mariaud de Serre N, Verkarre V, Cellier C, et al.** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 436-46.
67. **LACHAUX A. (2006).** Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. *Archives de pédiatrie*, 13 : 572-574.
-

-
68. **I.Benelbarhdadi**.Maladie coeliaque avancées diagnostiques en 2013.Service hépato-Gastroentérologie :Médecine C,CHU Ibn Sina2013 :1-51
69. **J.Cosnes,I.Nion-Larmurier**.Les complications de la maladiecoeliaque.Pathologie Biologie 2013 ;61 :e21-e26
70. Dossier de presse **A.F.D.I.A.G.** Association française des intolérants au gluten www.afgiag.fr (2014).
71. **Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C.**Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi.Hépatogastro, 2006 ; 13 : 369-377
72. **Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C., Bouhnik Y.** Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol. Clin. Biol., 1999 ; 23 : B115-B12
73. **Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC.** Maladie coeliaque de l'adulte: actualités du régime sans gluten. Feuilles Biol, 2005 ; 46 (264) : 49-54
74. **I.Belbeghdadi,A-H.Ait El Kounnini**.Le régime sans gluten.Journée de 14UPR des maladies de l'appareil digestif :1-24.
75. **Laurence Fayet,Esther Guex , Corinne Bouteloup**.Le régime sans gluten :Les points pratiques.Nutrition clinique et métabolisme 2011 ;25 :196-198.
76. **Plane D, Pean JM, Lamouliatte H.** La maladie coeliaque résistante au régime sans gluten : intérêt de la corticothérapie. Med 1980 ; 13 :1443-8
77. **Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC et al.** Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol. Clin biol. 1999 ; 23 :115-123
78. **BOUDRAA G., HACHELAF W., BENBOUABDELLAH M., BERRAHAL N., HAMIDI N. et TOUHAMI M. (2003).** Intérêt de la sérologie dans le dépistage intrafamilial de la maladie coeliaque. Journées scientifiques de l'ANDRS : 17 et 18 décembre, 72-75.
79. **MATUCHANSKY C., ROUSSEAU S. et MORIN M. C. (2004).** Maladie coeliaque de l'adulte : Actualités du régime sans gluten. *Cah Nutr Diet*, 39 : 311-317.
80. **I.Belbeghdadi,A-H.Ait El Kounnini**.Le régime sans gluten.Journée de 14UPR des maladies de l'appareil digestif :1-24.
81. **TKOUB E.M. (2008).** Maladie coeliaque de l'adulte. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 48 : 27-31.

82. G.MALAMUTA,B,C, B. MERESSEA,B, C. CELLIERA,B,C, N. CERF-BENSUSSANA,B,
La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? Gastroentérologie Clinique et
Biologique
(2009) 33, 635—647

83. BENMEKHBI H., BENMEKHBI H. et BENMEKHBI M. (2008). Est-il possible d'arrêter
le régime sans gluten en fin de croissance ?, SFP-14, p 927.

84. J.-M.M.TRAITER la maladie coeliaque plutôt que la prévenir.Revue Francophone des
Laboratoires 2014 ;464 :1-21.

85. Dossier de presse A.F.D.I.A.G. Association française des intolérants au gluten
www.afgiag.fr (2014).



Annexe

Annexe 1: Résumé des principales maladies associées à l'intolérance au gluten

principales maladies associées à l'intolérance au gluten
--

Dermatite herpétiforme

Diabète insulino-dépendant, dysthyroidies

Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante

Déficit en IgA

Néphropathie à IgA

Trisomie 21

Maladie de Chron et rectocolite hémorragique
--

Lupus érythémateux diffus, syndrome de sjogren, polyarthrite rhumatoïde

Vascularite systémique et cutanée

Atopie, asthme, maladie du poumon de fermier et des éleveurs d'oiseaux.

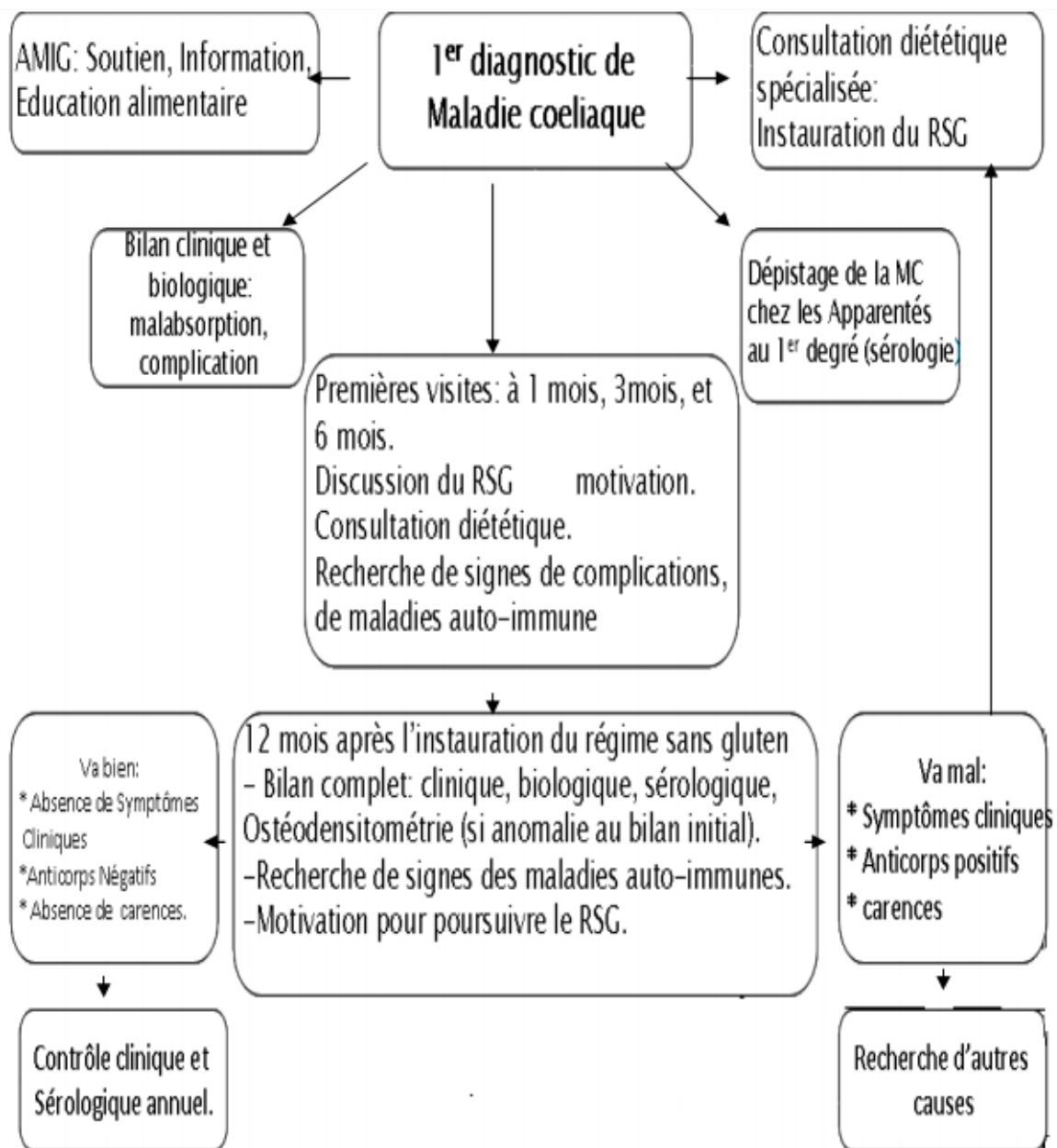
Myasthénie, polymyosite, sarcoïdose, sclérose en plaque

Epilepsie (calcifications cérébrales)

Anémie hémolytique et purpura thrombocytopénique auto-immune
--

Trisomie 21, syndrome de Down, syndrome de Turner

Annexe 2: Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.



ANNEXE 3 : liste des aliments permis (naturels et industriels) dans le RSG :

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	Entier, demi-écrémé, écrémé, lait croissance, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis Lait fermenté nature	Laits parfumés
Dérivés du lait	Yaourts, suisses, fromages blancs naturels et aromatisés Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés	Yaourts aux fruits Fromages à tartiner et fromage fondu Desserts frais lactés Desserts lactés à base de céréales
Viandes	Fraîche Surgelée au naturel Conserve au naturel	Cuisinée (du traiteur, surgelée, en conserve) Viande panée
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés Poissons surgelés au naturel Poissons en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques	Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)
Œufs	Tous autorisés	
Matières grasses	Beurre, margarine, huile, crème fraîche, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées
Féculents, farineux et céréales	Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide Fécule de pomme de terre Riz et ses dérivés Légumes secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs Soja et farine de soja Châtaignes et leurs farines (pures) Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison Millet et dérivés : semoule Manioc et dérivés : tapioca, crème de tapioca Sorgho Igname Patate douce Topinambour Extrait de malt Amidon issu d'une céréale autorisée	Pommes de terre cuisinées du commerce en boîte ou surgelées Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserves), chips, purée en flocons Blé et ses dérivés : farine, semoule, couscous, pâtes alimentaires, tous les produits de boulangerie, pain de mie, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure Orge et dérivés Seigle et dérivés Céréales soufflées Triticale Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée

Aliments	Autorisés	Interdits
Légumes	Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés Potage et soupe en sachet ou en boîte
Fruits frais, fruits oléagineux	Tous autorisés frais, en conserve, confits Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel Olives	Figues sèches en vrac
Produits sucrés	Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre Pâtes de fruits Cacao pur	Sucre glace Dragées Nougats Chewing-gum Autres chocolats et friandises
Desserts	Sorbets de fruits	Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte Dessert glacé Préparations industrielle en poudre pour dessert lacté (crème, flan)
Boissons	Eau du robinet Eaux minérales et de source Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola	Poudre pour boissons
Divers	Fines herbes Epices pures sans mélange Comichons, Levure du boulanger Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé	Condiments et sauces Moutarde Levure chimique Epices en poudre
Produits infantiles	Aliments lactés diététiques 1 ^{er} et 2 ^e âge Farine et aliments en petits pots portant la mention : sans gluten	