

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR
BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

***Profil sérologique de la maladie cœliaque :
Intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, diagnostic
et suivi de la maladie***

Présenté par :

Melle LOUZIM Habiba
Melle NEGADI Siham

Soutenu publiquement Mercredi 26 Juin 2013

Devant le Jury :

Président : Dr. SMAHI C.D.

Membres : Dr. BENYAHIA D.
Dr. ADDA F.
Dr. ROSTANE A.

Encadreur : Dr. MERAD BOUDIA N.

Co-encadreur: Pr. ALLAL K.M.

Maitre de Conférences Classe B

Maitre- assistante

Maitre -assistante

Maitre de Conférences Classe B

Maitre de Conférences Classe B

Maitre de Conférences Classe A

Année universitaire: 2012-2013

Remerciements

Ce travail n'aurait jamais pu être réalisé sans le plus puissant.

Au terme de ce travail, nous souhaitons adresser nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

Nous remercions très chaleureusement Madame le Docteur MERAD BOUDIA N. qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire et a accepté de diriger et de suivre ce mémoire ainsi que pour son soutien, sa disponibilité, son expérience et ses conseils tout au long de ce travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.

Nous remercions particulièrement Madame le Professeur TAOULI ALLAL K., notre Co-encadreur, pour nous avoir accueilli dans le laboratoire d'hémobiologie au sein de son équipe.

Notre respect le plus profond s'adresse à notre président de jury Dr. SMAHI C.D. pour nous accueillir dans le service de pédiatrie et nous avoir donné le privilège de juger notre modeste travail.

Nous tenons à remercier Dr. ADDA F., Dr. BENYAHIA D. et Dr. ROSTANE A. pour accepter de faire partie de notre honorable jury.

Notre gratitude se proclame à Dr. AYAD S., Médecin assistante en hémobiologie, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de ce mémoire. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour nous. Nous avons pris un grand plaisir à travailler avec elle.

Un grand merci s'adresse aux résidents du laboratoire d'hémobiologie, médecins et pharmaciens, particulièrement Dr. BENGUEDIH A., Dr. INAL E., Dr. MESLI L., Dr. CHIRANI F. ainsi que Dr. KADRI N., pour leur implication dans ce travail et leur grande aide, nous avons apprécié leur enthousiasme et sympathie.

Nous tenons à remercier profondément Pr. ARBAOUI et Dr. ZENAGUI, du service de gastro-entérologie de nous avoir aidé et tout facilité lors de notre recueil des données.

Notre remerciement le plus profond s'adresse au service d'épidémiologie, spécialement à Dr. HENAOUI, Maitre-assistante et Dr BEREKSI Z., résidente, qui ont fait preuve de sérieux, de gentillesse, de dévouement et de savoir et qui sera un modèle à suivre.

Nous comptant remercier aussi le personnel paramédical du service d'hémiobiologie spécialement Melle DAHMANI S. et Mme BENSFIA N. pour leur gentillesse et patience et pour les services qui nous ont rendu durant notre stage.

Enfin, nous désirons remercier aussi tout le corps enseignant de la faculté de médecine ABOU BEKR BELKAID, sous la direction de Monsieur le Doyen Pr. BERBER N., Monsieur le chef de département de pharmacie Pr. BABA AHMED et son adjoint Dr. ABOU REDJAL N. et Madame le président de comité pédagogique de la 6^e année Pharmacie Dr. GHERBI pour les efforts qu'ils ont bien voulu déployer afin de nous dispenser un enseignement de qualité.

Dedicates

To my parents,

To my sisters, especially the twins;

To my grandmother;

To my cousin Aymen; God protects;

To Sihem, working with you was an honor;

To my friends, your friendship is a treasure;

To colleagues I never forget;

To teachers I estimate;

To those their prayers I hear;

To all those I love, Thanks to you I'm here;

For those who tried to make my life hard, because of you too I'm here;

To those I forgot, be easy with me, I'm barely alive;

This little work has consumed us, wish us luck, a lot;

Habiba

Dédicaces

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents NEGADI née MEKKAOUI FATIHA et ABDELKRIM, pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offert durant toute ma vie et qui m'ont aidé à concrétiser mon rêve sans jamais manquer de rien. Ils m'ont transmis les valeurs de la vie, l'amour de travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin.

Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.

A ma chère sœur SARAH NOR EL HOUDA, Je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'elle m'apporte, pour son amour, aide et encouragement.

A mon petit frère ISLEM, je te dédie ce travail pour ton soutien et la fierté que tu me portes depuis toutes ces années, et pour tous les bons souvenirs.

A une personne qui m'est très chère au cœur, qui était là pour moi aux moments difficiles. Pour sa gentillesse, son soutien et ses sacrifices aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour Amar.K.

A mes grands-parents qui n'ont jamais douté de moi, pour leur présence, affection et tendresse.

*A tous les membres de ma famille grands et petits
particulièrement : FADELA, ZOHOUR, SOUHILA, YUCEF, MALAK,
MARAM et YOUSSEF.*

*A ma très chère amie et collègue LOUZIM HABIBA, avec qui j'ai
passé les meilleurs moments de ma vie.*

*A tous mes Amis, particulièrement ceux de la promotion
2007/2013.*

*A tous les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma
vie.*

NEGADI SIHAM

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	iii
Table des matières	v
Liste des abréviations	x
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xii
Introduction	1
Revue de la littérature	3
I. Définition	3
II. Epidémiologie	3
III. Physiopathologie	4
1. Facteurs de prédisposition génétique	4
1.1. Fréquence des cas familiaux	4
1.2. Système CMH et MC	4
1.2.1. Rappel sur le système CMH	4
1.2.2. CMH de classe II et MC	5
1.3. Gènes non CMH et la MC	6
2. Facteur environnemental : exposition au gluten	8
3. Autres facteurs environnementaux	10
4. Mécanisme physiopathologique	10
IV. Présentation clinique	13
1. Selon les symptômes présentés	13
1.1. La forme classique	13
1.2. La Forme fruste	13
1.3. La forme asymptomatique ou silencieuse	14
2. Selon l'âge	14
2.1. Forme du nourrisson	14
2.2. Forme de l'enfant et de l'adolescent	14
2.3. Forme de l'adulte	14
3. Association à d'autres maladies	16
V. Diagnostic positif	17
1. Diagnostic histologique : BDJ	17
2. Tests sérologiques	22

2.1.	Anticorps associés à la maladie cœliaque -----	22
2.1.1.	Anticorps anti-réticuline-----	22
2.1.2.	Anticorps anti-gliadine-----	22
2.1.3.	Anticorps Anti-endomysium-----	23
2.1.4.	Anticorps anti-transglutaminase tissulaire -----	23
2.1.5.	Anticorps anti peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG)-----	24
2.2.	Intérêt du dosage -----	26
2.2.1.	Dépistage de la maladie cœliaque-----	26
2.2.2.	Suivi de la maladie cœliaque-----	27
2.3.	Techniques du dosage-----	27
2.3.1.	Dosages qualitatifs-----	27
a.	Test sérologique au doigt -----	27
b.	Dot-Blot-----	28
2.3.2.	Dosages semi-quantitatifs et quantitatifs -----	28
a.	Dosage des t-TGA et AGA par ELISA -----	28
b.	Dosage des ARA et des EMA par IFI -----	29
3.	Autres examens complémentaires -----	29
3.1.	Bilan hématologique -----	29
3.1.1.	Hémogramme et bilan martial-----	29
3.1.2.	Bilan d'hémostase -----	29
3.2.	Bilan biochimique -----	30
3.3.	Bilan inflammatoire-----	30
3.4.	Bilan radiologique : Ostéodensitométrie -----	30
VI.	Evolution -----	30
1.	Evolution spontanée et complications-----	31
1.1.	Malabsorption-----	31
1.2.	Pathologies malignes-----	31
1.3.	Ostéoporose -----	31
1.4.	Fertilité -----	31
1.5.	MAI -----	32
1.6.	Dermatite herpétiforme -----	32
1.7.	MC réfractaire -----	32
1.8.	Autres complications rares -----	32
2.	Evolution sous RSG -----	33
2.1.	Réponse clinique -----	33

2.2.	Réponse sérologique -----	33
2.3.	Réponse histologique -----	34
VII.	Traitement -----	34
1.	Régime sans gluten -----	34
2.	Traitement symptomatique -----	35
3.	Traitement des complications -----	35
4.	Autres approches thérapeutiques -----	35
	Présentation de l'étude -----	37
I.	Protocole de l'étude -----	37
1.	Objectifs -----	37
1.1.	Objectif principal -----	37
1.2.	Objectifs secondaires -----	37
2.	Population -----	37
2.1.	Type, lieu et durée de l'étude -----	37
2.2.	Recrutement -----	37
3.	Méthodologie -----	38
3.1.	Interrogatoire -----	38
3.2.	Prélèvement -----	38
3.3.	Décongélation des échantillons -----	38
3.4.	Tests sérologiques -----	38
3.4.1.	Dosage par Dot-Blot -----	39
a.	Principe -----	39
b.	Technique -----	39
c.	Interprétation -----	39
3.4.2.	Dosage par ELISA -----	40
a.	Principe -----	40
b.	Technique -----	40
c.	Interprétation -----	40
4.	Recueil des données -----	41
5.	Variables étudiées -----	41
5.1.	Données personnelles des patients -----	41
5.2.	Données sur les circonstances de recrutement -----	41
5.3.	Données biologiques -----	41
6.	Analyse des données -----	41

II.	Résultats -----	42
1.	Chez la population générale (80 patients)-----	42
1.1.	Données épidémiologiques-----	42
1.1.1.	Répartition selon le sexe-----	42
1.1.2.	Répartition selon l'âge -----	42
1.2.	Répartition selon le type de recrutement-----	43
1.3.	But de la sérologie -----	44
1.4.	Incorporation du gluten dans l'alimentation -----	44
1.5.	Etude clinique-----	44
1.5.1.	Circonstances de recrutement-----	44
1.5.2.	Antécédents -----	45
1.5.3.	Manifestations cliniques-----	45
a.	Symptômes digestifs -----	45
b.	Symptomatologie extra-digestive -----	46
c.	Association des symptômes digestifs et extra-digestifs -----	47
1.5.4.	Maladies associées-----	47
a.	Maladies auto-immunes-----	48
b.	Maladies non auto-immunes-----	48
c.	Association de MAI et MNAI-----	48
1.6.	Manifestations histologiques-----	49
1.7.	Données sérologiques -----	49
1.7.1.	Test sérologique par dot-blot -----	49
a.	Réalisation du test -----	49
b.	Résultats du test-----	49
1.7.2.	Tests sérologiques par ELISA -----	50
a.	Résultat des anticorps IgA -----	50
b.	Résultat des anticorps IgG-----	51
1.7.3.	Récapitulatif de la sérologie-----	51
a.	Résultats finaux -----	51
i.	Fréquence de la maladie-----	51
ii.	En fonction de l'âge des patients-----	52
iii.	En fonction du sexe -----	53
b.	Résultats détaillés des anticorps-----	54
i.	Chez la population étudiée -----	54
ii.	En fonction de l'âge -----	55

iii. En fonction du sexe -----	56
1.8. Etude de la valeur diagnostique du test AGA -----	57
2. Patients positifs -----	57
2.1. Données épidémiologiques -----	57
2.2. But de la sérologie -----	58
2.3. Circonstance de recrutement -----	58
2.4. Etude clinique -----	59
2.4.1. Symptomatologie digestive -----	59
2.4.2. Symptomatologie extra-digestive -----	59
2.5. Maladies associées -----	60
2.6. Résultats de la BDJ -----	60
III. Discussion -----	61
1. Données épidémiologiques -----	61
1.1. Sexe -----	61
1.2. Age -----	61
1.3. Formes familiales -----	63
1.4. Recrutement -----	63
2. Données cliniques -----	64
2.1. Antécédents personnels -----	64
2.2. Manifestations cliniques -----	65
2.3. Associations morbides de la MC -----	66
2.3.1. Maladies auto-immunes -----	66
2.3.2. Maladies non auto-immunes -----	66
2.3.3. Association MAI et MNAI -----	67
3. Données para-cliniques -----	68
3.1. Arguments sérologiques -----	68
3.1.1. Dosage par dot-blot -----	68
3.1.2. Dosage par ELISA -----	69
3.1.3. Récapitulatif des résultats sérologiques -----	70
3.2. Arguments histologiques -----	70
4. Détermination de la valeur diagnostique des AGA -----	71
5. Fréquence de la MC -----	71
Conclusion -----	72
Bibliographie -----	74

Liste des abréviations

Ac: anticorps.

Ag: antigène.

AGA: anticorps anti-gliadine.

ARA : anticorps anti-réticuline.

AV : atrophie villositaire.

CD : cluster déterminant.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

DH : dermatite herpétiforme.

DID : diabète insulino-dépendant.

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

HAS: Haute autorité de santé (France).

HLA: human leukocyte antigen.

IFI : immunofluorescence indirecte.

Ig : immunoglobuline.

IL: interleukine.

INF: interféron.

LB : lymphocyte B.

LIE : lymphocyte intra-épithélial.

LT : lymphocyte T.

MAI : maladie auto-immune.

MNAI : maladie non auto-immune.

MC: maladie cœliaque.

NK : natural killer.

PGDA : peptides de la gliadine désamidée.

RSG : régime sans gluten.

RU : random unit.

TGF: transforming growth factor

TNF: tumor necrosis factor.

t-TG: transglutaminase tissulaire.

t-TGA: anticorps anti-transglutaminase tissulaire.

Liste des figures

Figure 1: L'hétérodimère HLA-DQ2 (a1*0501. b1*02) codé en cis ou en trans. [6]-----	5
Figure 2: Composition de la farine du blé. -----	8
Figure 3: Classification botanique des principales plantes ayant une relation avec la MC [6]. ---	9
Figure 4: Mécanisme physiopathologique de la MC. [06]-----	11
Figure 5: Réponse immunitaire au cours de la MC. [57] -----	12
Figure 6: Différentes localisations de l'atrophie villositaire détectées par BDJ. [53]-----	18
Figure 7: Classification de l'atrophie villositaire. [18]-----	21
Figure 8: Répartition de la population selon les tranches d'âge. -----	43
Figure 9: Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge. -----	44
Figure 10: Répartition des patients en fonction du type de recrutement. -----	44
Figure 11: Répartition des patients en fonction du but de la sérologie. -----	45
Figure 12: Circonstances de recrutement des patients.-----	45
Figure 13: Répartition des antécédents présentés dans la population.-----	46
Figure 14: Fréquence des signes digestifs dans la population. -----	46
Figure 15: Répartition des signes digestifs en fonction de l'âge des patients. -----	47
Figure 16: Fréquence des symptômes extra-digestifs dans la population. -----	47
Figure 17: Répartition des signes extra-digestifs en fonction de l'âge des patients. -----	48
Figure 18 : Résultat de la sérologie par dot-blot. -----	50
Figure 19: Résultats de la sérologie IgA par ELISA. -----	51
Figure 20: Résultats des sérologies IgG par ELISA. -----	52
Figure 21: Résultat final de la sérologie coeliaque chez la population étudiée. -----	53
Figure 22: Résultat final de la sérologie en fonction de l'âge.-----	53
Figure 23: Répartition de résultat final de la sérologie des patients en fonction de l'âge. -----	54
Figure 24: Résultat final de sérologie en fonction du sexe. -----	54
Figure 25: Répartition de résultat final de la sérologie des patients en fonction du sexe.-----	55
Figure 26: Résultat du dosage des anticorps -----	55
Figure 27: Répartition des résultats des anticorps dosés chez la population.-----	56
Figure 28: Résultat des anticorps dosés en fonction de l'âge. -----	56
Figure 29: Répartition des résultats des anticorps dosés en fonction de l'âge. -----	57
Figure 30: Résultat des anticorps dosés en fonction du sexe. -----	57
Figure 31: Répartition de résultat des anticorps dosés en fonction du sexe.-----	58
Figure 32: Circonstances de recrutement des patients positifs à la sérologie.-----	60

Liste des tableaux

Tableau I: Chevauchement génétique entre la MC et autres MAI. [10] -----	6
Tableau II: Gènes non-HLA impliqués dans la MC. [57]-----	7
Tableau III: Teneur en protéines et en gluten dans la farine de blé et le pain. [11]-----	8
Tableau IV: Conséquences de l'accumulation des peptides du clivage de l' α -gliadine. [14] ---	10
Tableau V: Manifestations cliniques de la MC fruste. [3]-----	13
Tableau VI: Manifestations cliniques de la MC chez l'enfant. [7] -----	15
Tableau VII: Principales affections liées à la MC. [5]-----	16
Tableau VIII: Prévalence des maladies auto-immunes associées à la MC. [10] -----	16
Tableau IX: Classification histologique des lésions. [6] -----	19
Tableau X: Comparaison entre les différentes classifications histologiques. [28]-----	20
Tableau XI: Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des différents anticorps. [01] ---	25
Tableau XII: Sensibilité des tests sérologiques selon l'âge. [01] -----	25
Tableau XIII: Spécificité des tests sérologiques selon l'âge. [01]-----	26
Tableau XIV: Valeurs normales des AGA et t-TGA par la technique ELISA. -----	29
Tableau XV: Répartition des patients en fonction de la symptomatologie présentée. -----	48
Tableau XVI: MAI présentées par la population étudiée. -----	49
Tableau XVII: MNAI présentées par la population étudiée.-----	49
Tableau XVIII: Répartition des maladies associées dans la population. -----	50
Tableau XX : Répartition des résultats des BDJ réalisées. -----	50
Tableau XIX: Résultats de la sérologie. -----	58
Tableau XXI: Données épidémiologiques des patients positifs.-----	59
Tableau XXII: Répartition des patients positifs en fonction du sexe et des tranches d'âge.-----	59
Tableau XXIII: Répartition des patients positifs en fonction du but de la sérologie. -----	59
Tableau XXIV: Fréquence des signes digestifs chez les patients positifs en fonction de l'âge.-	60
Tableau XXV: Fréquence des signes extra-digestifs chez les patients positifs suivant l'âge. ---	61
Tableau XXVI: Répartition des maladies associées à la MC en fonction de l'age.-----	61
Tableau XXVII: Répartition des résultats de la BDJ chez les patients positifs. -----	62
Tableau XXVIII: Sex-ratio chez les enfants - études réalisées dans les pays voisins-. [6,3] ---	63
Tableau XXIX: Age moyen de découverte de la MC - études réalisées dans les pays voisins-. [6] -----	63
Tableau XXX: Sensibilité et spécificité des AGA / t-TGA.-----	73

INTRODUCTION

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune de plus en plus fréquente, induite par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés.

C'est une maladie connue depuis longtemps et dont le visage s'est considérablement modifié. Ainsi, elle est passée du statut de maladie rare touchant surtout l'enfant avec une présentation clinique classique se manifestant essentiellement par des troubles digestifs à celui de maladie chronique parmi les maladies les plus fréquentes dans le monde et survenant à tout âge avec des expressions atypiques fréquentes.

L'amélioration des connaissances épidémiologiques de cette pathologie, la démonstration de la relation existant entre la MC et plusieurs gènes du système HLA de classe II (DQ2 et DQ8) ou d'autres et l'identification de la transglutaminase tissulaire (t-TG) comme auto-antigène en plus de la gliadine qui est l'antigène alimentaire classique, ont permis d'émettre de nouvelles hypothèses sur le mécanisme physiopathologique de cette affection et de proposer de nouveaux examens biologiques performants.

Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Néanmoins, le diagnostic de certitude repose sur l'étude histologique après biopsie duodéno-jéjunale. Hors, c'est un examen qui est invasif et qui ne peut donc être réalisé chez tous les patients suspects. D'autres tests sérologiques plus ou moins récents sont venus remplacer la biopsie. Il s'agit des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (t-TGA) et anti-endomysium (EMA).

La recherche de l'un d'entre-eux ou en association avec d'autres types d'anticorps tels que les anticorps anti-gliadine (AGA) a permis de détecter des formes silencieuses et latentes de plus en plus fréquentes qui exposent surtout aux complications carencielles au long terme comme la carence en fer, en acide folique, en calcium et en vitamine D. Il s'ensuit alors des troubles plus ou moins graves à type d'anémie, de stomatite aphteuse récidivante, d'ostéoporose voire de dermatite herpétiforme.

En outre, l'association de la MC aux maladies auto-immunes (MAI) tels que le diabète insulino-dépendant, les thyroïdites ou autres a nettement justifié l'intérêt de bien connaître la physiopathologie dans le but de mieux diagnostiquer l'affection en améliorant les performances des techniques sérologiques utilisées compte tenu du coût élevé du typage HLA et des contraintes de la biopsie duodéno-jéjunale (BDJ).

Les objectifs que nous nous sommes fixés à travers cette étude se résument en :

- Un objectif principal qui consiste à démontrer l'intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, le diagnostic et le suivi du régime sans gluten (RSG) au cours de la MC.
- Deux objectifs secondaires sont aussi évoqués, Il s'agit d'établir :
 - La fréquence de la MC.
 - Son association avec les maladies auto-immunes.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Définition :

La maladie cœliaque (MC) ou intolérance au gluten est une entéropathie inflammatoire, auto-immune chronique [1] et multifactorielle [2]. Elle se développe chez les individus génétiquement prédisposés après l'ingestion d'un antigène alimentaire, la gliadine du gluten qui constitue la fraction protéique des grains de blé et les prolamines équivalentes pour les autres céréales réputés toxiques tel le seigle, l'orge et l'avoine [1].

Cette maladie caractérisée par une inflammation de la muqueuse intestinale est responsable d'une atrophie villositaire totale ou subtotale [3] causant un syndrome de malabsorption [1].

II. Epidémiologie :

La MC autrefois connue comme une affection spécifiquement infantile et dont les troubles gastro-intestinaux étaient la principale manifestation, elle touche actuellement tous les âges. Plusieurs études de dépistage menées en Finlande, en Italie et en Angleterre ont montré que la prévalence de la maladie serait de 1 cas pour 100 personnes environ en se basant sur des tests sérologiques [13]. Aux Etats-Unis, elle touche 1 personne sur 300 à 1 sur 100 et affecte essentiellement les individus de la race blanche, essentiellement les sujets de type caucasien et reste exceptionnelle chez les noirs africains, les chinois, et les japonais. En revanche, sa prévalence en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe [66]. Cette pathologie prédomine chez les patients de sexe féminin avec un sex- ratio de 1/2.

En Algérie, une étude rétrospective menée au CHU Oran sur une période de 32 ans allant de 1975 à 2007 chez une population infantile a retrouvé un âge médian au diagnostic de 3,6 ans et celui du début des troubles à 14,5 mois. L'incidence annuelle moyenne de la MC au niveau de la wilaya d'Oran était de 2,37 cas pour 1000 naissances. La prévalence de la MC symptomatique était de 109 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans soit 1 cas pour 917 enfants de moins de 15 ans [13].

Il existe un risque accru de MC chez les apparentés au premier degré de patients atteints de maladie cœliaque (5 à 10 %), chez les patients diabétiques de type I (3,6 à 6,2 %), et chez les patients atteints d'autres maladies auto-immunes telles que la thyroïdite (3 %), la cirrhose biliaire primitive (2 %). Ce risque est lié au terrain génétique de prédisposition aux maladies dysimmunitaires[3].

La fréquence de la maladie est sous-estimée en raison de l'existence des formes silencieuses et des formes atypiques qui prédominent chez l'adulte, les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés que dans 20% des cas diagnostiqués [46].

III. Physiopathologie :

1. Facteurs de prédisposition génétique :

La MC est intimement liée à la génétique comme le laisse entrevoir la fréquence des cas familiaux. Le rôle de ces facteurs génétiques s'est précisé ces dernières années grâce à l'avènement de techniques de génétique moléculaire.

1.1. Fréquence des cas familiaux :

La forte prévalence familiale, fraternelle et gémellaire souligne l'importance de la prédisposition génétique [6]. La survenue d'une maladie cœliaque est 10 à 100 fois supérieure à la population générale:

- Chez les apparentés du 1^{er} degré, elle varie de 1/50 et 1/10.
- Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance est de 70%.
- Dans la fratrie, 30% des patients ont un haplotype HLA identique.

1.2. Système CMH et MC :

1.2.1. Rappel sur le système CMH:

Une partie importante de la susceptibilité génétique de la maladie cœliaque est liée au complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Il s'agit d'un complexe de gènes situé sur le bras court du chromosome 6 (Chr 6p). Il comprend plusieurs groupes de gènes:

- **Classe I** : gènes A, B, C.
- **Classe II** : gènes DR, DQ, DP.
- **Classe III** : gènes codant pour les fractions C2 et C4 du complément, HSP70, TNF α et β .

Les antigènes de classe II sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface des CPA (lymphocytes B, monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et codées par les gènes CMH de classe II (DR, DQ, DP).

Il y a une trentaine d'années, on pensait que la MC était liée aux gènes de classe I du CMH (A1 et B8). Les connaissances actuelles plaident en faveur des gènes de la classe II qui sont responsables en grande partie de la susceptibilité génétique de cette affection [46].

1.2.2. CMH de classe II et MC :

Il est admis actuellement que la susceptibilité de la MC est liée à l'existence de 2 gènes de la classe II du CMH exprimant l'hétéro-dimère DQ. Il s'agit du DQ2 et DQ8 qui se trouvent en position 21.3 sur le bras court du chromosome 6 (6q21.3). [6]

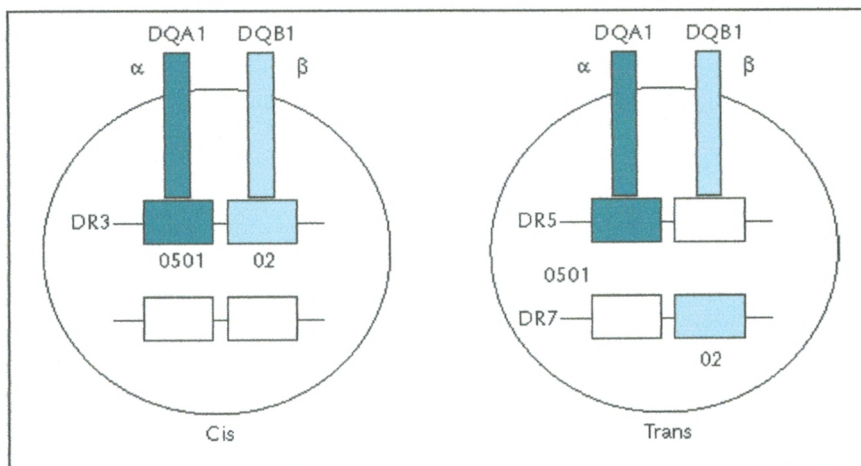
La molécule DQ2 est présente chez 90% à 95% [2,6] de la population atteinte de MC. Elle est codée par les gènes DQA1*05 et DQB1*02, ces derniers codent respectivement pour les chaînes α et β de la molécule. Sa production peut se réaliser soit :

- En « cis » (gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA- DR3-DQ2.
- En « trans » (gènes sur des chromosomes différents) dans le cas des haplotypes CMH DR3-DQ2 / DR7-DQ2 et DR5-DQ7 / DR7-DQ2.

Les 5 à 10% des patients qui ne sont pas DQ2 présentent les gènes DQB1*0302 et DQA1*03 codant pour la molécule DQ8 dont les propriétés structurales sont proches de DQ2.

Il existe une relation dose/effet entre les gènes préalablement cités et la MC. Les personnes homozygotes DQB 1*02 (en cis ou en trans) ont 5 fois plus de risques d'avoir la MC [2]. De plus, certains haplotypes comme DR3/ DQ2 présentent un risque accru par rapport à d'autres quand ils sont présents. De même, chez les patients porteurs de l' haplotype DR2 DQ2, le risque de MC est supérieur si le second haplotype est représenté par DR7 DQA1*0201 DQB*201. En l'absence de DR3 ou de DR5, l'haplotype DR7 n'augmente pas le risque de MC [9]. Par ailleurs, l'homozygotie est reliée à la sévérité de l'expression clinique de la maladie [2].

C'est donc la capacité de l'hétéro-dimère DQ à reconnaître la séquence particulière de peptides toxiques de la gliadine et à moindre degré les protides d'orge, de seigle ou d'avoine qui enclenchera toute une série de réactions à l'origine des lésions intestinales. [46]



A gauche, l'hétérodimère codé en Cis (sur un seul chromosome)
A droite, l'hétérodimère codé en Trans (sur des chromosomes différents)

Figure 1: L'hétérodimère HLA-DQ2 (a1*0501. b1*02) codé en cis ou en trans. [6]

Tableau I: Chevauchement génétique entre la MC et autres MAI. [10]

Maladies auto-immunes	Chevauchement du CMH classe II avec CD respectifs
Dermatite herpétiforme	DR3/DQ2 & DR4/DQ8
Diabète type II	DQ2/DQ8
Maladie thyroïdienne	DQ2
Déficit isolé en IgA	DR3-DR7/DQ2
Epilepsie	DR4/DQ2 & DR7/DQ2
Syndrome de Sjögren	DR3/DQ2
Maladie d'Addison	DR3/DQ2 & DR4/DQ8
Spondylarthrites	DR4
Hépatite auto-immune chronique	DR3/DQ2
Cardiomyopathie	DR4 prédisposant & DR3 protectif
Lupus érythémateux systémique	DR3

CD : Cluster of différenciation

1.3. Gènes non CMH et la MC:

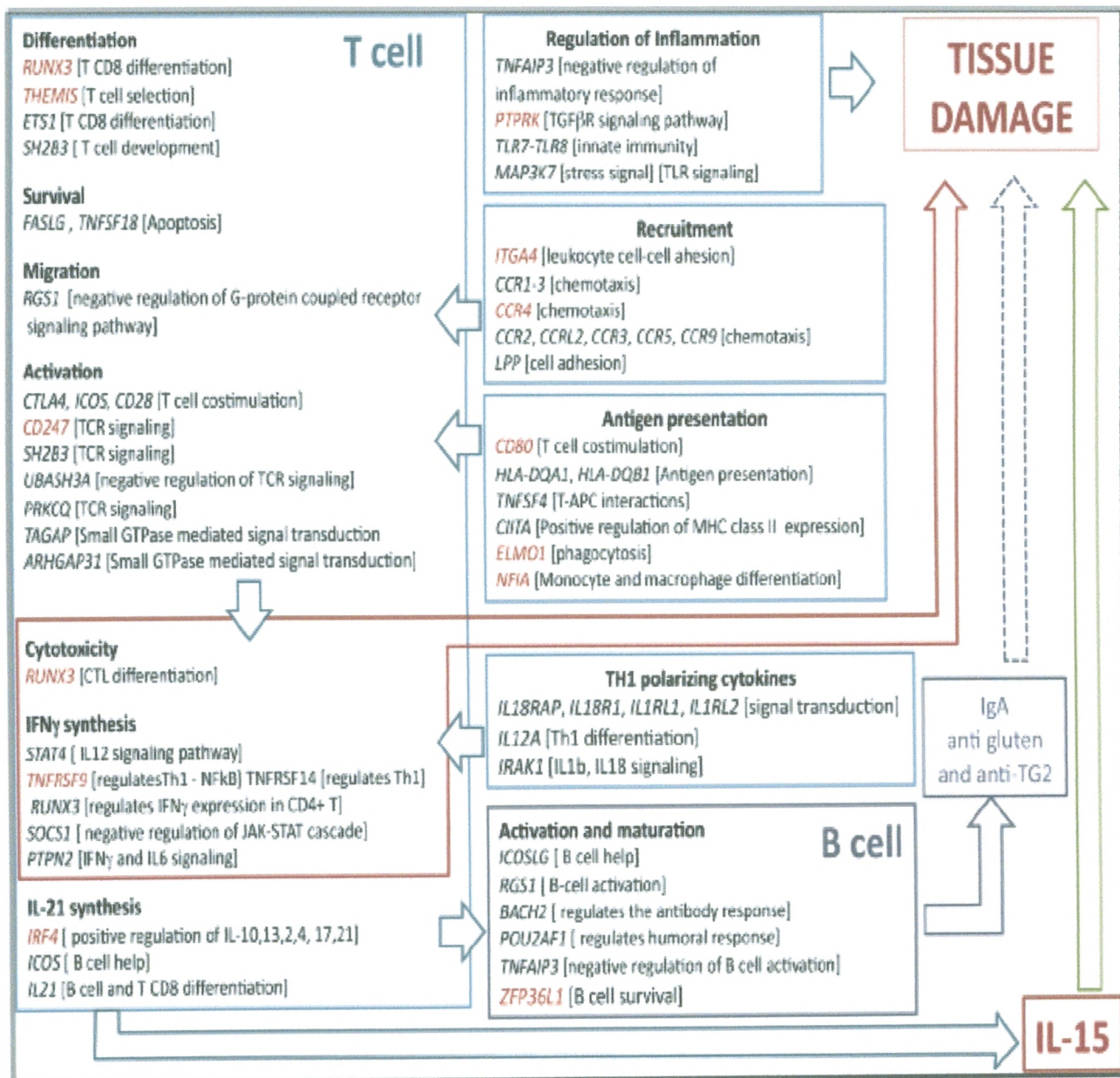
Des études ont montré que les gènes de la classe II du CMH responsables de la MC se retrouvent chez approximativement 30 à 35% de la population [2], ce qui explique environ 40 à 50 % des effets génétiques au cours de la MC [6]. Le fait que certains individus seulement développent la MC laisse présumer que la prédisposition génétique en rapport avec le système CMH n'expliquerait qu'en partie le risque héréditaire et l'affection serait liée à d'autres gènes qui sont situés en dehors du CMH [9].

Il s'agit des gènes impliqués dans la pathogénie d'autres maladies inflammatoires intestinales et des maladies auto-immunes tels le gène CTLA4 (2q33) qui est un gène régulateur négatif des réponses immunitaires [6] associé aux diabète de type I, à la maladie d'Addison et aux thyroïdites auto-immunes [9].

D'autres gènes impliqués dans les fonctions de la barrière épithéliale semblent avoir aussi un rôle dans la pathogénèse de la MC comme: le gène MYO9B (myosin IXB), le gène PARD3 (partitioning defective 3) et le gène MAGI2 (membrane associated guanylate kinase) [2].

Par ailleurs, plusieurs études ont incriminé des gènes codant pour des intégrines, des cytokines et leurs récepteurs ainsi que des protéines de signalisation impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire innée comme le gène IL2, gène IL21, gène CCR3, mais aussi dans la réponse immunitaire acquise tel le gène MICA (6p21), une molécule du CMH de classe I impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux[6], le gène ENS1 (endonuclease subunit 1) et le gène THEMIS (thymocyte-expressed molecule involved in selection)[2].

Tableau II: Gènes non-HLA impliqués dans la MC. [57]



Rouge : Gènes spécifiques de la MC.
Noire : Gènes communs à d'autres MAI.

2. Facteur environnemental : exposition au gluten :

Le gluten est l'ensemble des protéines de stockage qui restent après extraction de l'amidon à partir des grains de blé [6]. Aucune valeur nutritive n'est attribuée au gluten [74].

Il se subdivise en 4 groupes classés selon leur solubilité:

- Les globulines solubles dans les solutions salines.
- Les albumines solubles dans l'eau.
- Les prolamines solubles dans les solutions alcooliques (l'éthanol).
- Les gluténines insolubles ni dans l'eau et les solutions salines ni dans l'éthanol.

Les globulines et les albumines sont des fractions atoxiques pour le patient cœliaque. La fraction toxique est représentée par les prolamines et les gluténines. [74]

Les prolamines, très riches en proline (15%) et en glutamine (35%) [2]. Elles sont présentes en quantité importante dans toutes les espèces de blé (froment, épeautre, kamut...), l'orge, le seigle et le triticale (hybride biosynthétique du blé et du seigle) [6]. Les prolamines du blé sont les gliadines et représentent 40% des protéines totales [11]. Pour les céréales apparentées, il s'agit des hordéines pour l'orge et des sécalines pour le seigle [2]. L'avénine qui représente la prolamine de l'avoine est peu ou pas toxique [11].

Tableau III: Teneur en protéines et en gluten dans la farine du blé et le pain. [11]

Composé	Teneur en protéines	Teneur en gluten
1g de farine du blé	120 mg	102 mg
1 g du pain	75 mg	64 mg

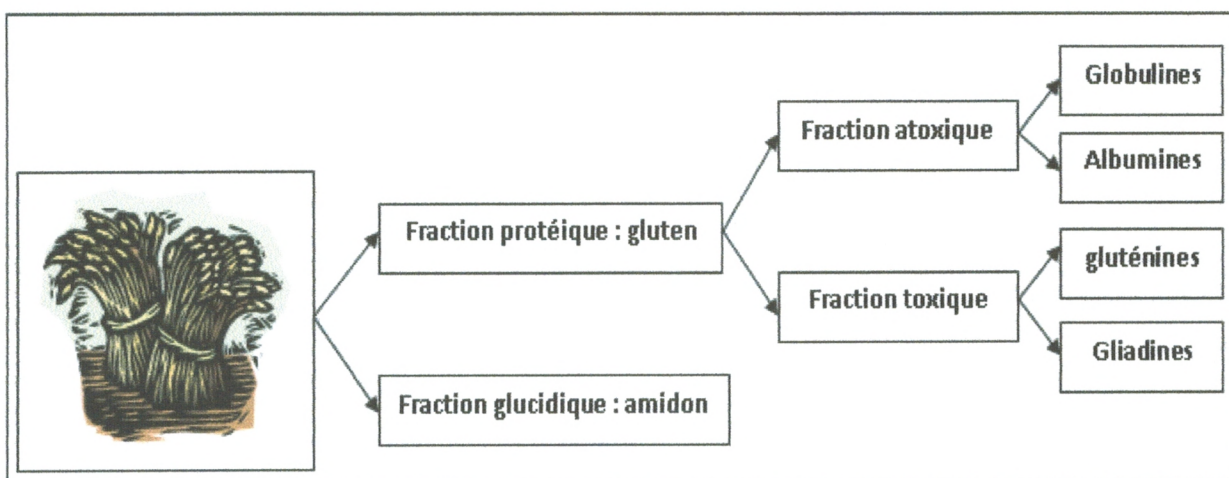


Figure 2: Composition de la farine du blé.

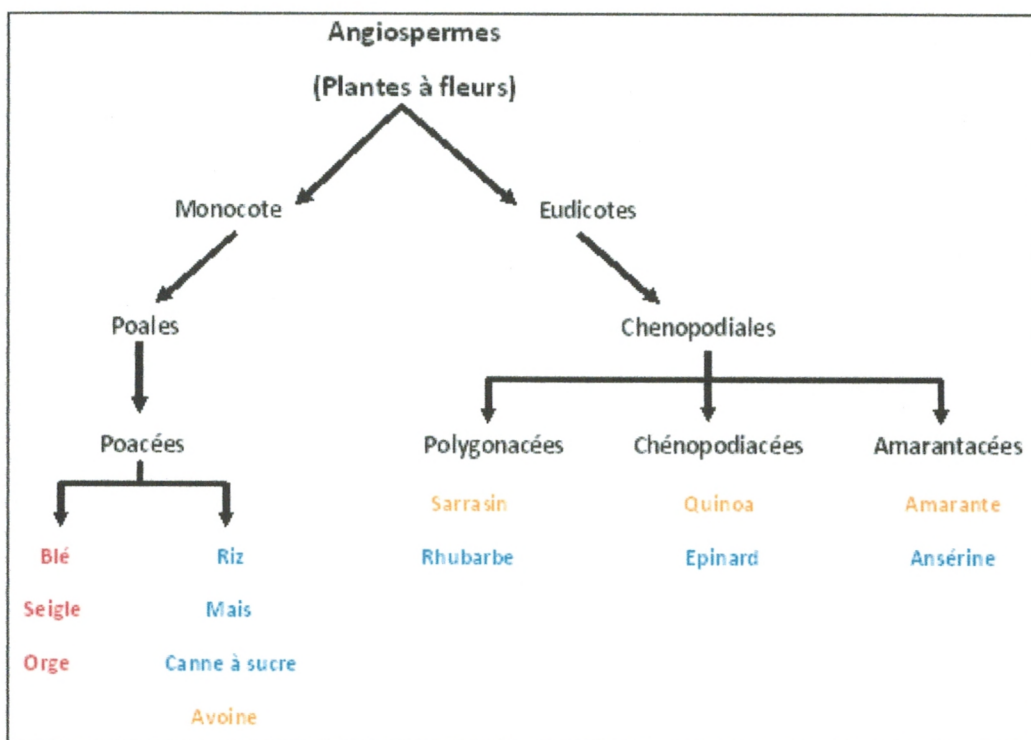


Figure 3: Classification botanique des principales plantes ayant une relation avec la MC [6].

Rouge : les plantes dont la toxicité a été démontrée au cours de la MC.

Orange : les plantes théoriquement toxiques mais pouvant être contaminées par le gluten de blé au cours de la culture, ou des processus de stockage, transport ou traitement industriel.

Bleu : les plantes autorisées.

Les prolamines les plus étudiées sont les gliadines. Il s'agit d'un mélange extrêmement hétérogène constitué d'au moins 40 composants [74] ayant un poids moléculaire compris entre 16 et 40 kDa. En fonction de leur mobilité électrophorétique à pH acide, elles sont séparées en quatre (04) classes, les α , β , γ et ω gliadines [74]. Plus récemment, elles ont été classées selon leurs régions N-terminale en 3 groupes majeurs : les α , γ et ω gliadines suggérant que la nouvelle nomenclature α -gliadines regroupe les anciennes α et β - gliadines.

Les fractions peptidiques du gluten interviennent différemment. Certaines sont toxiques induisant la destruction de la muqueuse intestinale alors que d'autres sont immunogéniques capables de stimuler les lymphocytes T impliqués dans la pathogénicité de cette affection. [74]

La soumission du gluten au pH du suc gastrique et au clivage génère des fragments peptidiques et des acides aminés libres. Ces peptides de digestion résultant sont les instigateurs majeurs de la pathologie. Certains composants ont été clairement incriminés tels les gluténines de haute masse molaire et l' α -gliadine avec plus particulièrement le peptide immunodominant : le 33-mer, p57-89 et le peptide non immunodominant : le 13-mer, p31-43[2].

Tableau IV: Conséquences de l'accumulation des peptides du clivage de l' α -gliadine. [14]

Peptides responsables	Action
Peptides p31-49 et p56-75.	-Activation stressante des entérocytes
Peptide 33-mer.	-Activation de clone T CD4+ -Inhibition de la t-TG
Peptide pA2.	- Activation de clone T CD8+
p31-43, p31-49, p57-68 et p62-75.	- Induction des lésions cœliaques

P : peptides ; t-TG : transglutaminase tissulaire.

3. Autres facteurs environnementaux :

Différents facteurs environnementaux sont impliqués dans le développement de la MC. Certaines infections gastro-intestinales notamment les infections à rotavirus dans l'enfance augmentent le risque de survenue de la maladie car elles altèrent la barrière intestinale et favorisent ainsi le passage des peptides immunogènes.

A l'inverse, l'augmentation de la durée d'allaitement maternel et l'introduction de gluten après l'âge de sept mois jouent un rôle protecteur vis-à-vis de la MC [3].

4. Mécanisme physiopathologique :

Physiologiquement, après ingestion et hydrolyse du gluten, les gliadines et leurs peptides dérivés restent dans la lumière intestinale et ne sont pas assimilés [3]. Cependant, dans certaines situations, notamment chez les sujets prédisposés ou suite à une infection intestinale qui engendre une augmentation de la perméabilité, ces molécules pénètrent à travers la barrière intestinale et atteignent la lamina propria [6].

A ce niveau, la gliadine et ses peptides issus de la protéolyse intra-luminale, neutres, subissent une désamidation par la transglutaminase tissulaire (t-TG). Cette enzyme intracellulaire ubiquitaire et multifonctionnelle permet d'une part l'introduction des charges négatives sur les substrats en transformant les résidus glutamines neutres en acides glutamiques et d'autre part, la TG est capable de se lier aux gliadines formant des néo-antigènes eux aussi reconnaissables par le système immunitaire [3,6].

Le fait que les poches peptidiques des molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 contiennent des acides aminés chargés positivement [7], les néo-peptides chargés négativement générés suite à la désamidation s'ancrent plus efficacement. Cette liaison assez forte favorise l'expression d'antigènes par les CPA (macrophages et cellules dendritiques [6]) aboutissant à l'activation de lymphocytes T CD4+/TCR $\alpha\beta$ + spécifiques dans la muqueuse intestinale.

D'autres peptides sont présentés aux lymphocytes T CD8+/TCRαβ+ spécifiques présents dans les ganglions mésentériques proximaux [14].

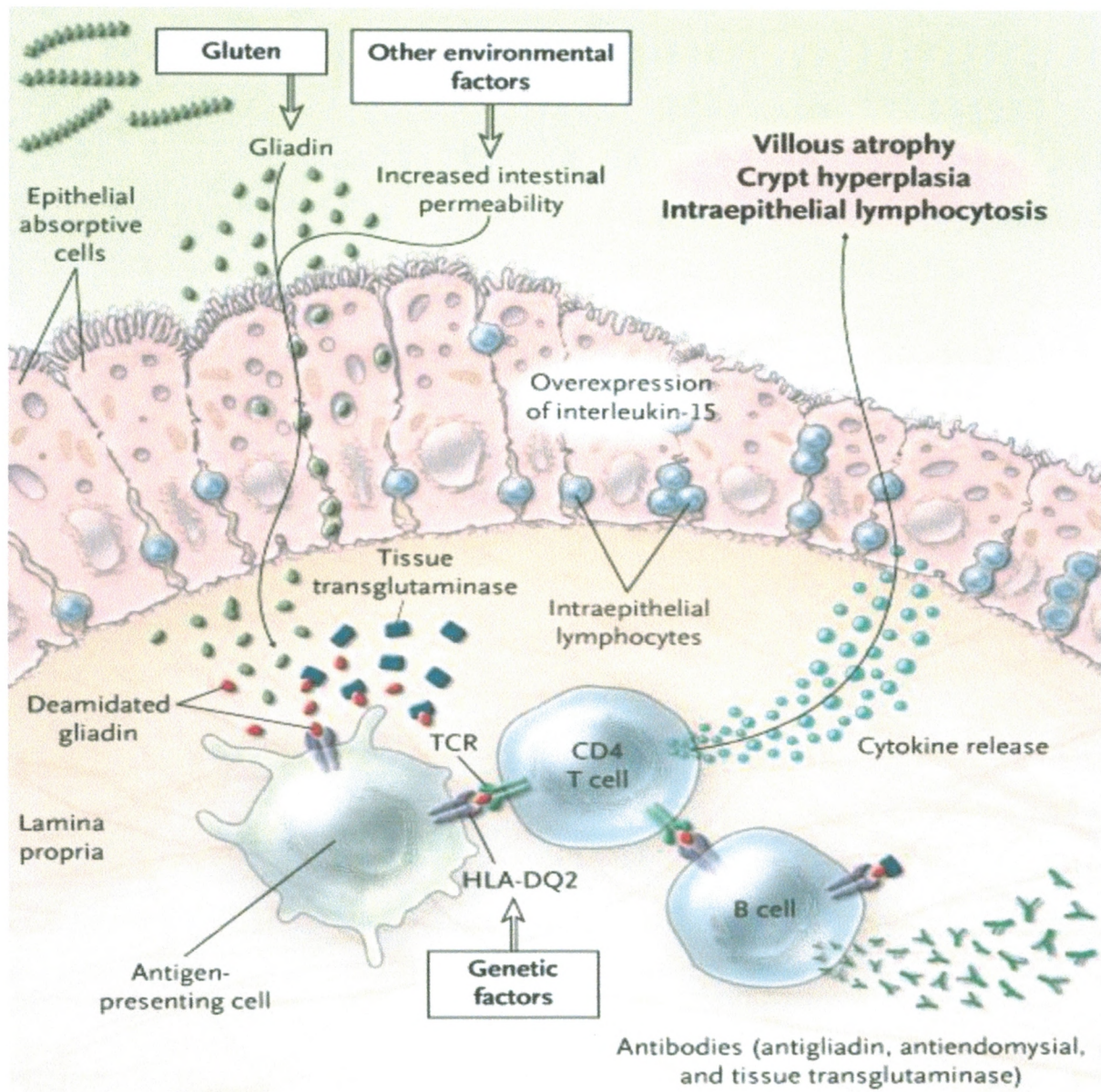


Figure 4: Mécanisme physiopathologique de la MC. [06]

L'interleukine-15 (IL15) joue un rôle clé aussi bien dans la réponse immunitaire innée que la réponse acquise. Sa synthèse est augmentée au cours de la MC et induit la synthèse /sécrétion de plusieurs interleukines comme IL-18, IL-23, IL-27 et Il-15, ceci favorise la réponse CD4+ spécifique du gluten dans la lamina propria et active les lymphocytes T intra-épithéliaux indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten [6]. Elle est également impliquée dans l'expression des molécules de stress (MICA, MICB, Fas) par les entérocytes [14] causant leur apoptose et leur destruction par les cellules cytotoxiques effectrices.

Grace aux signaux de co-stimulation fournis par les T CD4+ aux LB, la reconnaissance par le système immunitaire de la t-TG complexée à la gliadine entraîne la synthèse d'AGA et de t-TGA. Cette dernière peut inhiber les effets du TGFβ qui est un élément indispensable à la formation des villosités intestinales [7].

L'ensemble de la réponse immunitaire s'accompagne de la production par les LT CD4+ de type TH17 [14], de cytokines pro-inflammatoires type INFγ[3,9] et TNFα qui peuvent induire l'expression des molécules HLA de classe II sur d'autres cellules comme les fibroblastes et les cellules épithéliales des cryptes et des villosités [9] aggravant la réponse, ainsi que la production de metalloprotéinases [7] à l'origine de la réaction inflammatoire et des lésions tissulaires.

En plus des LT CD8+ / TCR αβ qui sont les principaux effecteurs responsables de l'élimination des entérocytes modifiés et stressés par le gluten, ces mêmes cytokines pro-inflammatoires secrétés par les clones TH17 sont responsables du recrutement d'autres cellules effectrices cytotoxiques telles que les LT/TCR γδ et les NK aggravant l'atrophie villositaire. [14]

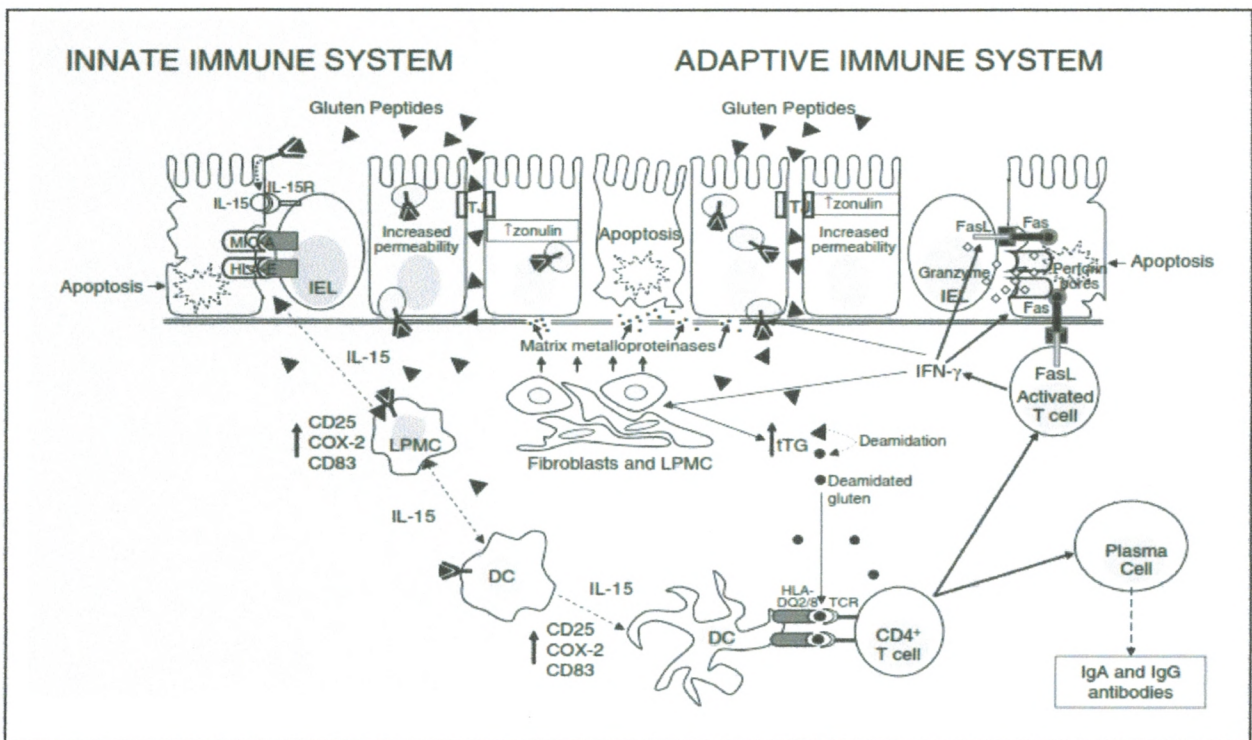


Figure 5: Réponse immunitaire au cours de la MC. [57]

Les peptides de la gliadine peuvent traverser l'épithélium intestinal suivant 2 manières : para-cellulairement à travers les espaces interstitiels entre les entérocytes suite à la diminution de la perméabilité causée par les zonulin , ou intra-cellulairement via les molécules HLA de classe II que portent les entérocytes. Arrivant à la lamina propria, ils peuvent activer les DC (cellules dendritiques) et les LPMC (cellules mononucléaire de la lamina propria) causant la production de l'IL-15 qui engendre une surexpression des protéines de stress par les entérocytes, les rendant reconnaissables par les récepteurs des LIE (Lymphocytes Intra épithéliales) à pouvoir cytotoxique. D'un autre coté, la gliadine native et ses peptides sont présentés aux LT par les DC matures porteuses de récepteurs HLA DQ2 ou DQ8. Cette liaison assez forte permet non seulement la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires mais aussi les metalloprotéines responsables des lésions histologiques. Les LT activés deviennent elles aussi capables d'induire l'apoptose des entérocytes en exprimant les Fas L (Fas ligand) et sécrétant des granzymes. Ces mêmes cellules activent les LB (lymphocytes B) en plasmocytes produisant des AGA et des t-TGA.

IV. Présentation clinique :

1. Selon les symptômes présentés :

La MC se manifeste cliniquement de façon très variable définissant plusieurs tableaux cliniques [2]. Trois (3) formes cliniques sont actuellement décrites : la forme classique, la forme fruste et la forme silencieuse.

1.1. La forme classique :

Appelée aussi MC symptomatique ou MC typique, est reconnue par ses signes purement digestifs représentés par la triade faite de stéatorrhée, de météorisme abdominal et d'amaigrissement (conséquence des carences multiples). [4]

1.2. La Forme fruste :

Dite aussi sub-clinique ou atypique, est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente 80% de toutes les formes [54]. Elle se caractérise par une symptomatologie extra-digestive englobant plusieurs manifestations cliniques classées en 2 tableaux différents : l'un à manifestations secondaires résultant de la malabsorption et représenté par des signes carenciels, l'autre rassemblant des manifestations probablement indépendantes de la malabsorption [3].

Tableau V: Manifestations cliniques de la MC fruste. [3]

Manifestations extra-digestives secondaires au syndrome de malabsorption	Manifestations extra-digestives probablement indépendantes du syndrome de malabsorption
- Anémie (carence en fer, folates, vitamine B12).	- Désordres neurologiques (dépression, épilepsie, migraine, etc...).
- Retard de croissance ou pubertaire chez l'enfant.	- Dermatite herpétiforme.
- Douleurs ostéo-articulaires en rapport avec une ostéopénie et une ostéoporose (déficit en vitamine D et en calcium).	- Troubles de la reproduction (infertilité, aménorrhée, fausses couches à répétition, etc...).
- Manifestations neurologiques : la neuropathie périphérique (déficit en vitamines B12 et B1).	- Apathose.
- Manifestations musculaires : la tétanie, les crampes musculaires (déficit en magnésium et en calcium).	- Néphropathie à IgA.
- Amaigrissement voire la dénutrition (malabsorption de la majorité des nutriments), avec parfois oedème (perte protéique et notamment d'albumine).	- Myocardite.
- Fatigabilité (déplétion en électrolytes : potassium).	- Alvéolite hémorragique.
- Saignements et hématomes (déficit en vitamine K).	- Arthrite, etc...

1.3. La forme asymptomatique ou silencieuse :

Cette forme correspond aux patients qui présentent une susceptibilité génétique [8] sans symptomatologie classique ou atypique. Cette forme latente peut être découverte lors d'une biopsie de l'intestin grêle pour une autre raison révélant une atrophie des villosités intestinales ou lors d'un dépistage sérologique [1].

2. Selon l'âge :

Il faut souligner que la MC peut apparaître à n'importe quel âge [9] avec 2 pics, le premier chez les nourrissons et le deuxième chez les adultes jeunes entre 20 et 40 ans. Vingt pour cent (20%) des atteintes chez l'adulte se manifestent après 60 ans [54]. La présentation clinique diffère selon l'âge, elle est influencée par la précocité de l'incorporation de gluten dans l'alimentation et les quantités avec lesquelles il est introduit [2].

2.1. Forme du nourrisson :

La symptomatologie la plus classique débute quelques semaines après l'introduction de gluten dans l'alimentation [7], entre 4 et 24 mois [9]. Elle associe une diarrhée chronique avec une malabsorption et des signes de malnutrition plus ou moins sévères [3]. L'anorexie est quasi constante, les vomissements sont fréquents. Le diagnostic est souvent posé avant 2 ans suite à une cassure dans l'évolution staturo-pondérale [2].

2.2. Forme de l'enfant et de l'adolescent :

Dans cette catégorie, les symptômes sont trompeurs car la diarrhée est souvent au second plan. Des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, des vomissements, de constipation peuvent être ainsi observés. Parfois seuls une fatigabilité, un simple retard de croissance ou pubertaire voire des manifestations extra-digestives peuvent être notés. Les patients présentent assez fréquemment des troubles de l'humeur comme l'irritabilité et la dépression [3]. Toutefois, la MC asymptomatique est environ 7 à 15 fois plus fréquente [9].

La MC est une affection qui évolue à vie. Toutefois, une rémission clinique peut survenir à l'âge de vingt ans. Cette «rémission» peut être soit permanente, soit réversible où la maladie peut réapparaître des dizaines d'années plus tard [9].

2.3. Forme de l'adulte :

Le diagnostic de la MC est aisé lorsqu'il existe des signes cliniques digestifs. Il est beaucoup plus difficile lorsque les symptômes sont mineurs, ou liés à des manifestations extra-digestives. C'est l'accumulation de plusieurs signes extra-digestifs qui permet de suspecter la MC [3].

La grossesse ou la fertilité peuvent être affectées dans les formes passées inaperçues. De même, des avortements spontanés à répétition et des accouchements prématurés ont été signalés chez des femmes souffrant de MC connue et non traitée, ou passée inaperçue et se manifeste pour la première fois durant la grossesse. Il en résulte soit des nouveau-nés à petit poids de naissance, soit une mort périnatale. [75]

Par ailleurs, les formes à révélation tardive après l'âge de 65 ans ne sont pas exceptionnelles [46].

Tableau VI: Manifestations cliniques de la MC chez l'enfant. [7]

Manifestations secondaires à une MC non traitée	Maladies associées ou secondaires à une MC non traitée	Maladies génétiques associées à la MC
Symptômes classiques de la MC :	Maladies auto-immunes :	Syndrome de Down
- Distension abdominale	- Diabète type I	Syndrome du Turner
- Anorexie	- Thyroïdite	Syndrome de Williams
- Diarrhées chroniques ou récurrentes	- Syndrome de Sjogren	Déficit en IgA
- Retard de croissance/ perte de poids	Troubles neurologiques et	
- Irritabilité	psychiatriques :	
- Faiblesse musculaire	- Ataxie	
- Crise cœliaque (rare)	- Autisme	
Symptômes non classique de la MC :	- Dépression	
- Arthrite	- Epilepsie avec calcification	
- Aphtes et stomatites	intracrânienne	
- Constipation		
- Hypoplasie de l'émail dentaire	Néphropathie à IgA	
- Dermatites herpétiformes		
- Hépatites	Ostéopenie / Ostéoporose	

3. Association à d'autres maladies :

La MC peut être associée à d'autres maladies extra-digestives telles que les maladies auto-immunes spécifiques d'organe (diabète insulino-dépendant de type I , thyroïdite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou maladies auto-immunes systémiques (lupus systémique, maladie de Gougerot-Sjögren)[3].

D'autres pathologies comme l'intolérance aux protéines de lait de vache ou le syndrome de l'intestin irritable peuvent mimer les symptômes de la MC. [8]

Tableau VII: Principales affections liées à la MC. [5]

Contextes auto-immuns	Autres affections
- Dermatite herpétiforme	- Déficit en IgA.
- Diabète de type I	- Trisomie 21
- Thyroïdite auto-immune, syndrome de Sjogren	- Syndrome de Turner
- Polyarthrite, polymyosite, lupus systémique	- Cardiopathie congénitale, péricardite
- MICI, colite microscopique.	- Mucoviscidose
- Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, hépatite auto-immune	- Sarcoïdose, hémosidérose pulmonaire
- Maladie d'Addison	- Asthme bronchique
- Maladie de Biermer	- Epilepsie
- Anémie hémolytique, purpura thrombopénique immunologique	- Schizophrénie
- Myasthénie	
- Glomérulopathie mésangiale à IgA	

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Tableau VIII: Prévalence des maladies auto-immunes associées à la MC. [10]

Auteurs	MAI	Patients celiacs (%)
Mysliwiec M. et al. 2006	Diabète type I	9.4
De Bem RS et al. 2006	Cardiopathie	2.6-6.7
Villalta D. et al. 2005	Hépatites auto-immunes	6.4
Szodoray P. et al. 2004	Syndrome de Sjögren	4.5
O'Leary C. et al. 2002	Maladie d'Addison	12.2
Prati D. et al. 2002	Cardiomyopathie	1.9
Collin P. et al. 2002	Maladie de Berger	3.6
Larizza D. et al. 2001	Thyroïdites	7.8

V. Diagnostic positif :

Le diagnostic de la MC repose sur la combinaison d'arguments cliniques, sérologiques et histologiques. L'expression immunologique s'appuie sur des données physiopathologiques relativement récentes. [55]

Le plus souvent, à la suite d'une symptomatologie clinique évocatrice, le diagnostic commence par des tests sérologiques recherchant les anticorps suivants: les ARA, les AGA, les EMA et les t-TGA. Un résultat positif nécessite une confirmation par une BDJ qui doit révéler une atrophie villositaire. En cas de négativité des tests sérologiques et de la BDJ, un phénotypage HLA doit être effectué chez l'adulte.

Dans certaines formes atypiques, la BDJ peut être réalisée en première intention. Les tests sérologiques viennent dans un deuxième temps pour étayer le diagnostic.

1. Diagnostic histologique : BDJ :

Le diagnostic de certitude repose toujours sur des lésions morphologiques confirmées avant l'instauration du régime sans gluten. La gravité des lésions peut varier suivant la localisation chez un même patient, d'où la nécessité de réaliser plusieurs prélèvements [6].

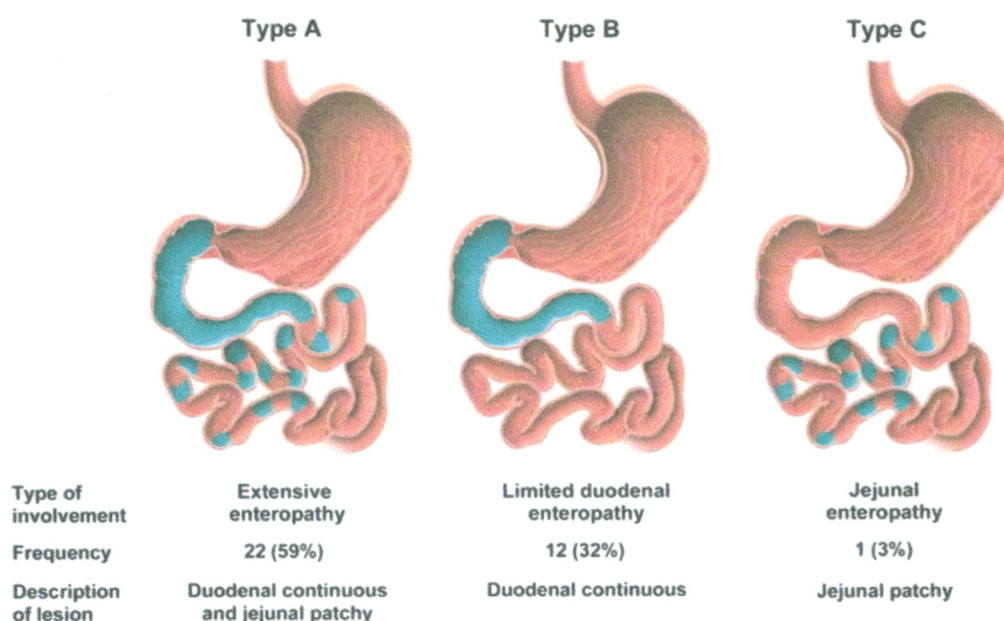


Figure 6: Différentes localisations de l'atrophie villositaire détectées par BDJ. [53]

L'atteinte ne se limite pas uniquement à la muqueuse du grêle, mais peut concerner aussi les autres couches de la paroi, notamment la sous-muqueuse et la muqueuse digestive. [6]

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 MC active. [6]

Les critères histologiques permettant de confirmer le diagnostic associent :

- Une atrophie villositaire.
- Une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).
- Une hyperplasie des cryptes.
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion [18].

Plusieurs classifications ont été proposées pour évaluer l'AV. La quantification est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). La valeur du rapport V/C varie en fonction de la gravité de l'atteinte intestinale :

- Dans une muqueuse normale, le rapport V/C est supérieur à 2.
- Au cours d'une AV partielle : le rapport est compris entre 1 et 2.
- Au cours d'une AV subtotalaire : le rapport V/C est inférieur à 1.
- Dans l'atrophie villositaire totale, on assiste à une disparition complète des villosités donnant un aspect de muqueuse plate [18].

L'augmentation du nombre des LIE est le signe le plus précoce et le plus constant [78] allant de 40 à 150 lymphocytes T/ 100 Cellules épithéliales (CE) [18]. Elle concerne aussi bien les cryptes que les villosités [6]. L'intensité de l'infiltration est associée à l'altération de l'épithélium et en corrélation avec le degré de l'AV [18]. Cette augmentation est non spécifique. Elle est remarquée au cours d'autres maladies telles que : la maladie de Crohn où l'infiltration lymphocytaire est de type LT CD8+ à récepteur TCR $\gamma\delta$ dans l'épithélium ou de type LT CD3+ dans la lamina propria [14].

L'hyperplasie cryptique est associée à une augmentation du nombre des mitoses dans un but de régénération de la masse des entérocytes lysés par les effecteurs cytotoxiques [14].

La densité cellulaire du chorion est augmentée et polymorphe. Elle comporte essentiellement des plasmocytes siégeant préférentiellement sur la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles [18].

Actuellement, la classification histologique la plus utilisée est celle élaborée par Marsh et modifiée par Oberhuber [70]. Elle prend en compte le nombre de LIE, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'AV [6].

Tableau IX: Classification histologique des lésions. [6]

	Nature des lésions	Caractéristiques
Type 0	Pré-infiltratives	- Muqueuse normale
		- Moins de 40 lymphocytes/ cellules
Type 1	Infiltratives	- Lymphocytose intra épithéliale
		- Cryptes histologiquement normaux
Type 2	Hyperplasiques	- Stade 1 associé à une hyperplasie majeure des cryptes avec infiltrat inflammatoire polymorphe dans le chorion (PLS, LYM, PNE, PNN).
		- Absence d'atrophie villositaire
Type 3	Destructives	- Infiltrats lympho-épithéliaux
		- Hyperplasie des cryptes
		- Atrophie villositaire
3 a		Atrophie villositaire partielle
3 b		Atrophie villositaire subtotale
3 c		Atrophie villositaire totale
Type 4	Hypoplasiques	- Muqueuse plate
		- Taille des cryptes normale
		- Nombre des LIE normal

PLS : Plasmocyte ; LYM : Lymphocyte ; PNE : Polynucléaire Eosinophile ;
 PNN : Polynucléaire Neutrophile ; LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux.

Les lésions de stade 1 et 2 ne peuvent être rattachées à l'intolérance au gluten que si elles sont observées chez les apparentés de malades cœliaques ou au cours de la dermatite herpétiforme et/ou en cas de positivité des anticorps. Le stade 4 peut être considéré comme la phase finale des lésions dans un très petit groupe de patients ne répondant pas au régime sans gluten ou développant une complication maligne. [6]

Tableau X: Comparaison entre les différentes classifications histologiques. [28]

Morphologie de la biopsie duodénale	Classification		
	Marsh	Marsh-Oberhuber	Corazza
Normale	Type 0	Type 0	Normale
Architecture normale et ↑ LIE (≥25/100 CE)	Type 0	Type 0	Grade A
Architecture normale et ↑ LIE (≥40/100 CE)	Type 1	Type 1	Grade A
Architecture normale et ↑ LIE (≥40/100 CE) Hyperplasie cryptique	Type 2	Type 2	Grade A
AV partielle et ↑ LIE (≥40/ ≥25/100 CE)	Type 2 lésion hyperplasique : hyperplasie cryptique, ↑ de la hauteur des cryptes et influx des cellules inflammatoires	Type 3 : destructive <u>Type 3a</u> : AV partielle: villosités coupées, courtes V/C =1:1 <u>Type 3b</u> : AV subtotale villosités atrophiées mais encore séparées et reconnaissables.	Grade B1: atrophique V/C <3:1
AV totale et LIE ≥40/≥25/100 CE	Type 3 destructive : inflammation sévère, villosités aplaties ; hyperplasie cryptique	<u>Type 3c</u> : AV totale : Villosités rudimentaires ou absentes ; muqueuse semblable à celle du colon.	Grade B2: atrophique: villosités indétectables
Lésions atrophiques hypoplasiques : Muqueuse plate, Hauteur normale des cryptes, Sans inflammation et Nombre normal de LIE	Sans équivalent	Type 4	Sans équivalent

AV : Atrophie villositaire.
CE : Cellule épithéliale.
LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux.

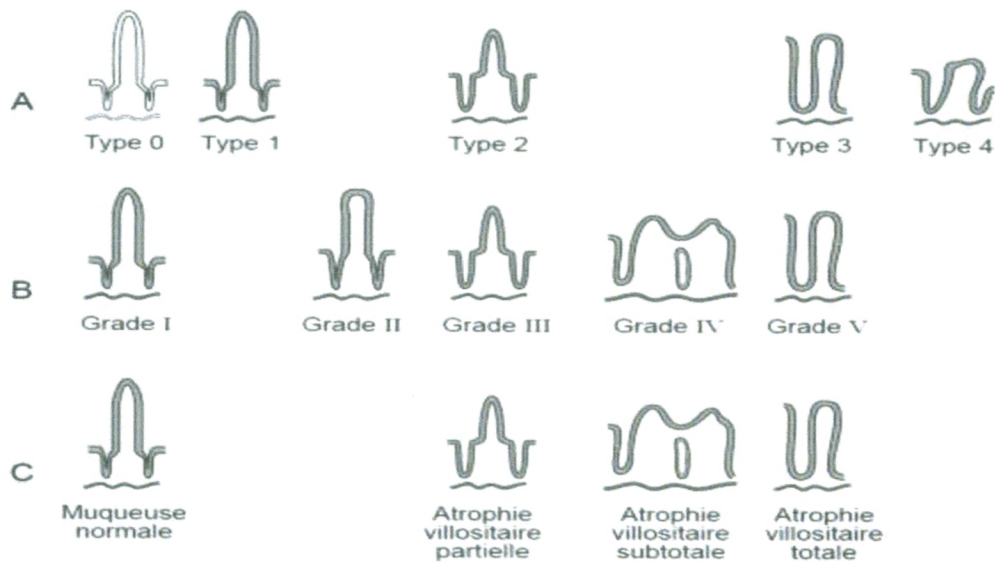


Figure 7: Classification de l'atrophie villositaire. [18]

A : Classification selon Marsh. B : Classification selon Marsh et Matuchansky . C : Classification simplifiée.

Les recommandations de l'ESPGHAN [13] (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition) pour le diagnostic de la MC ont évolué depuis 1970 où trois biopsies étaient requises :

- Une au moment du diagnostic,
- Une deuxième après le régime sans gluten,
- Une troisième après l'épreuve de réintroduction du gluten dans l'alimentation.

En 1990, l'ESPGHAN a révisé ses critères en particulier grâce au développement des tests sérologiques. Depuis 2000, une seule biopsie est réalisée pour confirmer le diagnostic. Les marqueurs sérologiques constituent un outil fiable et permettent de poser le diagnostic.

En Algérie, depuis l'an 2000, la démarche diagnostique recommandée par la société Algérienne de pédiatrie est la suivante [46]:

1- En l'absence de dosage sérologique fiable : la règle classique est de réaliser :

- 3 biopsies chez le nourrisson dans les formes atypiques
- 2 biopsies sont suffisantes chez le grand enfant.

L'épreuve de réintroduction du gluten est inutile.

2- En cas de possibilité de dosage sérologique : leur positivité à des taux élevés ne nécessite pas la réalisation d'une BDJ, sous réserve d'une amélioration clinique nette et une normalisation des taux d'anticorps après l'instauration du RSG.

Pour les enfants de moins de 2 ans, affirmer que l'affection n'est pas transitoire suppose forcément une épreuve de rechute. Les anticorps peuvent nous aider à choisir le moment de la BDJ.

En raison de l'expression variable de la MC, l'histologie conventionnelle ne suffit pas toujours au diagnostic. La confrontation clinique, sérologique et histologique est nécessaire pour le diagnostic mais aussi pour le suivi de cette affection [13].

2. Tests sérologiques :

Au cours de ces dernières années, les tests sérologiques ont pris une place importante dans le dépistage de la MC et le suivi de l'efficacité du régime sans gluten [13]. En cas de suspicion de la MC, un test sérologique de recherche des anticorps produits est réalisé [1].

2.1. Anticorps associés à la maladie cœliaque :

2.1.1. Anticorps anti-réticuline :

Les ARA sont les premiers anticorps décrits en 1970[1], ils sont recherchés par IFI. Le principe général du test consiste en la détection des auto-anticorps anti-tissu utilisant comme support des coupes de foie-rein-estomac de rat. Les ARA sont principalement de classe IgA et sont recherchés à l'aide d'un conjugué monovalent marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les ARA sont classés en plusieurs aspects. Seuls les ARA d'aspect « R1 » sont spécifiques de la MC [72]. Leur recherche est moins efficace en raison de leur spécificité médiocre et les difficultés de la technique utilisée : Immunofluorescence Indirecte (IFI), elle est donc abandonnée [1,3].

2.1.2. Anticorps anti-gliadine :

Les AGA sont des anticorps dirigés contre l' α -gliadine [70] ; on distingue 2 types :

- **Les AGA IgA** : détectables sur le sang des malades non traités. Ils disparaissent après quelques mois du RSG et ré-augmentent dès l'introduction du Gluten [64]. Ils restent un bon marqueur chez les nourrissons, ce qui n'est pas le cas chez les adultes [55]. Leur identification est utile pour le diagnostic de la maladie en phase active et la surveillance du comportement alimentaire après prescription du RSG. Ces derniers présentent une sensibilité de 66 à 90% et une spécificité de 80 à 100% [70].
- **Les AGA IgG** : sont décelés chez les patients cœliaques traités ou non, ils disparaissent plus lentement que les AGA IgA [64]. Leur recherche est largement utilisée dans l'exploration de la MC depuis environ 20 ans [1]. Ils constituent un marqueur plus sensible et moins spécifique. Leur identification est toutefois utile pour mettre en évidence les cas de déficit en IgA dans la mesure où ce déficit serait 10 fois plus fréquent chez les personnes cœliaques que dans une population normale. Les AGA IgG présentent une sensibilité de 86-94% et une spécificité de 70-87 % [70].

Des AGA de type IgA et/ou IgG peuvent être détectés dans le sérum de patients porteurs d'autres affections intestinales ou non : œsophagite, gastrite, intolérance aux protéines du lait de vache, giardiose, mucoviscidose, polyarthrite rhumatoïde, néphropathie à IgA, hépatopathies [3]. Il convient de les doser chez les enfants de moins de 2 ans en raison de la non-apparition des EMA et des t-TGA.

Leur performance diagnostique est variable [1]. Si chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 2 ans, le marqueur AGA offre moins d'intérêt, il conserve cependant une valeur prédictive. En effet, lors d'un régime bien suivi, les AGA, d'abord IgA puis IgG, sont les premiers marqueurs sérologiques à disparaître puis à réapparaître si la compliance au RSG est volontairement ou involontairement moins bonne [72].

2.1.3. Anticorps Anti-endomysium :

Les EMA décrits en 1983 par Chorzelski [3] sont dirigés contre les fibres de type réticulinique et argentaffine du tissu conjonctif, qui engaine les faisceaux des fibres musculaires lisses du tractus digestif de primates [69]. La cible antigénique des EMA est la t-TG [69], identifiée en 1997 [13].

Leur sensibilité et spécificité sont proches de 100 %. Des faux négatifs peuvent être rencontrés du fait d'un déficit congénital en IgA ou de faible taux d'IgA (dans ce cas, il convient de doser les IgG). La recherche des EMA par IFI, dont le substrat le plus utilisé est l'œsophage du singe [3] est toutefois plus contraignante en termes de temps et nécessite une grande expérience du personnel de laboratoire [70].

Il semble que les EMA soient le marqueur le plus sensible et le plus spécifique pour le dépistage de la MC, surtout chez les personnes âgées. En revanche, leur intérêt semble moindre pour des cohortes d'enfants de moins de 2 ans. Ils ont également un intérêt pronostique puisqu'ils disparaissent si la compliance au régime est bonne [72]. La recherche des auto-anticorps EMA de type IgA ou IgG est très efficace pour poser le diagnostic [1]. Leur inconvénient est qu'ils sont mal adaptés aux grandes séries [13]. Les EMA sont des examinateurs-dépendants, un titre faible suffit pour la positivité [64].

2.1.4. Anticorps anti-transglutaminase tissulaire :

La t-TG est une enzyme ubiquitaire, calcium-dépendante qui couple des protéines riches en glutamine. La gliadine, riche en glutamine est le substrat privilégié de la tTG. Plusieurs isoformes de la t-TG ont été décrites, la tTG-2 est localisée au niveau de la muqueuse intestinale et la tTG-3 dans le revêtement cutané [3].

Seule la recherche d'IgA anti-tTG offre un grand intérêt car les IgG ne sont pas spécifiques de la MC. Selon de nombreuses études, les IgA anti-tTG ont une spécificité oscillant entre 90 et 100 % [72].

Les t-TGA sont détectés soit par des techniques quantitatives telles l'ELISA ou l'immunofluorimétrie en flux, ou qualitatives de type immunodot [3]. Les premiers tests ELISA utilisaient comme antigène la t-TG isolée à partir du foie de cobaye. Actuellement, elle a été remplacée par la t-TG humaine recombinante [13]

En plus de la rapidité de réalisation des tests ELISA et le coût abordable, les t-TGA ont fait la preuve de leur grande efficacité comme des tests de dépistage lors des études sur des populations importantes [13].

De nombreuses études ont démontré la bonne corrélation entre les EMA et t-TGA. La sensibilité de ce dernier test est meilleure si l'antigène utilisé est la t-TG humaine recombinante. Dans les formes frustes, la sensibilité des Ac anti-tTG serait inférieure à celle des Ac EMA. Cependant, les Ac anti-tTG réapparaîtraient plus rapidement que les Ac EMA lors de la réintroduction du gluten [72].

2.1.5. Anticorps anti peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG) :

Dans les cas des patients très jeunes, les DPAGA sont décelables plus précocement que la t-TGA et les AGA traditionnels. Ils semblent avoir une sensibilité et spécificité semblables à celles des IgA anti-tTG, surtout s'ils sont de classe IgG [70].

Tableau XI: Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des différents anticorps. [01]

Anticorps recherchés/ ELISA	Sensibilité	Spécificité
IgA EMA et IgA t-TGA	> 90 %	> 95 %
IgA AGA	~ 80 %	~ 80-90 %
IgG EMA et IgG t-TGA	~ 40 %	> 95 %
IgG AGA	~ 80 %	~ 80 %
IgA DPAGA	91 %	98 %

IgA : immunoglobuline de classe A. IgG : immunoglobuline de classe G.
 EMA : anticorps anti-endomysium. t-TGA : anticorps anti-tansglutaminase tissulaire.
 AGA : Anticorps anti-gliadine. DPAGA : anticorps anti-pptides désaminés de la gliadine.

Tableau XII: Sensibilité des tests sérologiques selon l'âge. [01]

Sensibilité(%) Ac	Adultes	Enfants > 2ans	Enfants < 2ans	Enfants ↓IgA
ARA (IgA)	50-90	65-89	35	NR
AGA (IgA)	64-95	74-95	85	NR
AGA (IgG)	73-100	83-100	NR	45-100
EMA OS (IgA)	74-100	75-98	NR	NR
EMA OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
EMA CH (IgA)	75-96	95-100	88	NR
EMA CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	66-100	89-96	NR	NR
ATG C (IgG)	40	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100	90-96	94	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	95-100

ARA : Ac Anti-reticuline ; AGA : Ac.Anti-gliadine ; EMA :Ac Anti-endomysium (OS: œsophage de singe, CH: cordon ombilical humain) ; ATG : Ac.Anti-transglutaminase (C:cobaye, RH:recombinant).
Sensibilité :% ; NR : non rapporté.

Tableau XIII: Spécificité (%) des tests sérologiques selon l'âge. [01]

Spécificité (%) Ac	Adultes	Enfants > 2ans	Enfants < 2ans	Enfants ↓IgA
ARA (IgA)	93-100	100	NR	NR
AGA (IgA)	65-89	83-94	NR	NR
AGA (IgG)	70-78	65-98	NR	80-81
EMA OS (IgA)	97-100	89-98	NR	NR
EMA OS (IgG)	NR	NR	NR	NR
EMA CH (IgA)	98-100	77-100	100	NR
EMA CH (IgG)	NR	NR	NR	NR
ATG C (IgA)	92-98	92-100	NR	NR
ATG C (IgG)	88	NR	NR	NR
ATG RH (IgA)	100	98-100	100	NR
ATG RH (IgG)	NR	NR	NR	61-99

Sensibilité :% ; NR : non rapporté.

ARA : Ac Anti-reticuline ; AGA : Ac.Anti-gliadine ; EMA :Ac Anti-endomysium (OS: œsophage de singe, CH: cordon ombilical humain) ; ATG : Ac.Anti-transglutaminase (C:cobaye, RH:recombinant) .

2.2. Intérêt du dosage :

Les tests sérologiques ont complètement transformé l'approche diagnostique, en permettant aux médecins de rattacher à la MC tant les formes cliniques classiques que les formes atypiques ou peu spécifiques [7]. Ils permettent ainsi :

- d'identifier les patients pour lesquels une biopsie intestinale est indiquée.
- de dépister les patients à risque.
- d'évaluer le RSG.

2.2.1. Dépistage de la maladie cœliaque :

Le dépistage consiste à rechercher dans le sérum du patient des Ac impliqués dans la MC, il s'agit des ARA de classe IgA, des AGA de classe IgA et IgG, des EMA de classe IgA et IgG et des t-TGA de classe IgA et IgG.

Selon l'évaluation réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS), les AGA sont de moins en moins utilisés. Seuls les EMA et les t-TGA ont un potentiel diagnostique puissant, contrairement aux ARA dont les performances diagnostiques sont les plus basses. [1]

Les recommandations actuelles de la HAS se rapportant au diagnostic biologique de la MC sont :

- Chez les adultes et les enfants suspects porteurs de la maladie, il est recommandé de rechercher des t-TGA de classe IgA par une technique utilisant comme antigène la TG recombinante humaine.
- Après une première recherche négative de t-TGA de classe IgA chez des enfants suspects de MC, ayant une alimentation n'excluant pas le gluten et ne présentant pas de déficit en IgA, il est recommandé d'effectuer une nouvelle recherche de t-TGA de classe IgA ou des EMA de classe IgA dans un délai de 3 à 6 mois.
- Chez les sujets présentant un déficit en IgA, la recherche des EMA ou de t-TGA de classe IgG est recommandée selon le même schéma que pour les IgA.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant la recherche parallèle d'un déficit en IgA lors d'une première recherche de t-TGA de classe IgA. Même si la fréquence de ce déficit est plus élevée chez les patients atteints de MC, il reste assez rare et sa recherche systématique alourdit le coût de cette sérologie. D'autre part, un dosage pondéral des IgA sériques prescrit après une première recherche négative de t-TGA de classe IgA conduit à effectuer de nouveau un prélèvement sanguin ralentissant donc la démarche diagnostique.

2.2.2. Suivi de la maladie cœliaque :

Les complications à long terme de la MC sont notamment les cancers et les neuropathies qui constituent un argument solide pour la mise en place et le suivi du RSG. Tous les anticorps décrits précédemment voient leurs titres chuter après introduction du RSG.

Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celle des lésions de la muqueuse intestinale. Ces titres sont indétectables au bout de 6 à 12 mois d'un régime bien suivi. Ils peuvent néanmoins rester jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés.

Plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalles rapprochés en se basant sur le dosage des anticorps t-TGA ou EMA de type IgA substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA [7] :

- A un mois.
- A trois mois.
- A six mois.
- A 12 mois.

Au cours de ce suivi, il est important que tous les tests sérologiques soient effectués dans le même laboratoire : il est impossible d'interpréter des variations de titres obtenues avec des réactifs différents [3].

2.3. Techniques du dosage :

2.3.1. Dosages qualitatifs :

a. Test sérologique au doigt :

Le principe de ce test est celui d'une immunochromatographie où l'antigène est la TG érythrocytaire du patient. Il s'agit de la détection des IgA anti-tTG. Le résultat est obtenu en 5 minutes. Les performances diagnostiques qu'offre cet examen sont respectivement une sensibilité: 94%, une spécificité: 83%, une VPN: 98.4% et une VPP: 60% [54].

La lecture des tests rapides est « délicate ». Leur sensibilité semble bonne. Néanmoins, leur reproductibilité et spécificité sont mauvaises. Ils ne sont fiables que pour des positivités nettes en dehors d'un déficit en IgA. A ce stade, ils sont incapables de remplacer les tests classiques [63].

- Si le test est positif: il faudra s'adresser au médecin traitant pour entreprendre la procédure classique, à savoir les tests sérologiques à la recherche d'autres types d'Ac afin de confirmer les résultats du test et effectuer éventuellement la biopsie intestinale.

- Si le test est négatif : la MC n'est pas exclue à 100 %, dans la mesure où il existe un pourcentage faible, de patients cœliaques t-TGA négatifs. Par conséquent, devant de symptômes typiques de MC, il convient de consulter son médecin afin d'entreprendre la procédure traditionnelle du diagnostic.

b. Dot-Blot :

Le principe de ce test est une adsorption, les Ac contenus dans le sérum du patient se fixent sur des antigènes eux même fixés sur un support membranaire.

Ce test donne des indications quant aux directions que devraient prendre les futurs examens complémentaires. Il est sensible, spécifique et économique, ne requérant aucun investissement ou appareillage.

2.3.2. Dosages semi-quantitatifs et quantitatifs :

a. Dosage des t-TGA et AGA par ELISA :

La technique utilisée est l'ELISA indirecte qui repose sur une réaction immunologique de type Ag-Ac où l'Ac (IgA ou IgG) est contenu dans le sérum ou plasma du patient.

La technique est relativement facile. La calibration du matériel utilisé, le temps de contact entre les différents éléments et les lavages répétés, de préférence automatisés, doivent être respectés rigoureusement car ils conditionnent la fiabilité et la qualité des résultats obtenus.

La concentration en t-TGA ou en AGA est proportionnelle à l'intensité de la coloration obtenue, donc à l'absorbance donnée par le spectrophotomètre. La détermination de la concentration en Ac est déduite en utilisant la courbe dessinée à partir des absorbances des calibrants (03 concentrations différentes). Dans ce cas, la technique est dite quantitative.

L'ELISA est dite semi-quantitative si au lieu de déduire des concentrations, des rapports entre les absorbances des échantillons à doser et l'absorbance du calibrant (un seul) sont calculés. Il est à noter que les trois calibrants, le contrôle positif, le contrôle négatif et la solution de dilution (le blanc) ont tous un intervalle de confiance en absorbance ou en concentration et nécessitent une vérification avant de déduire les concentrations.

Tableau XIV: Valeurs normales des AGA et t-TGA par la technique ELISA.

	AGA	t-TGA
IgA	C < 25 RU/ml	C < 20 RU/ml
IgG	C < 2. RU/ml	Rapport ≥ 1

AGA : anticorps anti-gliadine. t-TGA : anticorps anti-transglutaminase.
IgA: Immunoglobuline de classe A. IgG : Immunoglobuline de classe G
C: Concentration en anticorps.RU : Random unit (unité arbitraire).

b. Dosage des ARA et des EMA par IFI :

La technique IFI repose sur une réaction immunologique de type Ag-Ac. L'Ac recherché se fixe sur une matrice jouant le rôle d'Ag (coupes tissulaires ou frottis cellulaires), représentée dans le cas des EMA par une coupe de l'œsophage du singe. Un immun-sérum contenant des Ac anti-EMA marqués par un fluorochrome est ensuite ajouté. L'excès d'Ac est éliminé par des réactifs appropriés.

La lecture se fait grâce à un microscope à fluorescence. Le résultat généré est semi-quantitatif, le titre du sérum est exprimé par l'inverse de la plus grande dilution donnant encore une fluorescence. Plusieurs paramètres conditionnent la fiabilité des résultats tels les conditions d'incubation (durée, température, lavage), la nature et l'origine du substrat, la stabilité du fluorochrome, et surtout l'expérience du manipulateur.

3. Autres examens complémentaires :

Lors du diagnostic de la maladie, des examens complémentaires sont effectués afin de vérifier la gravité de la malabsorption et les conséquences qu'elle pourrait entraîner [31].

3.1. Bilan hématologique :

3.1.1. Hémogramme et bilan martial :

La FNS est un examen de routine qui présente une importance primordiale. Il peut révéler au cours de la MC une anémie (rapportée par la majorité des auteurs) secondaire à la malabsorption, elle est souvent de type microcytaire hypochrome en rapport avec une hyposidérémie et résistante aux traitements substitutifs [7]. La réalisation d'un frottis de sang périphérique confirme ce type d'anémie en mettant en évidence en plus de la microcytose et l'hypochromie, des hématies cibles. Le dosage de la ferritine permet une évaluation des réserves en fer, en association avec le dosage du fer sérique et de la TIBC.

L'anémie est exceptionnellement macrocytaire, conséquence de la carence en folates. Le FSP permet d'identifier les noyaux hyper-segmentés des granulocytes avec une macrocytose. La corrélation d'une diminution des folates sériques avec une atteinte histologique est retrouvée [32]. Plusieurs auteurs le considèrent comme l'un des examens les plus fiables bien qu'il ne soit pas spécifique (carence d'apport), et préconisent son dosage.

3.1.2. Bilan d'hémostase :

Une hypoprothrombinémie liée à un abaissement des taux plasmatiques des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants avec conservation du taux du facteur V peut être observée. Elle est révélée par l'exploration de l'hémostase avec la réalisation du temps de Quick, du TCA et le dosage des facteurs de la coagulation. [32]

3.2. Bilan biochimique :

La MC peut perturber plusieurs paramètres biochimiques, notamment lors d'un syndrome de malabsorption où on note:

- Une hypoprotidémie liée essentiellement à une hypoalbuminémie [31] en raison des fuites urinaires. La présence des œdèmes chez le patient signe cette perturbation. Une albuminurie confirme la fuite urinaire.
- Une hypolipidémie témoignant essentiellement d'une fuite lipidique dans les selles d'où l'importance de la coprologie et l'évaluation de l'aspect des selles.
- Un ionogramme perturbé signant une hypocalcémie voire une hypophosphorémie.
- Le taux sérique des différentes vitamines A, D, E, K... se trouve diminué.

Une perturbation du bilan enzymatique hépatique peut être remarquée avec augmentation des transaminases.

3.3. Bilan inflammatoire :

L'inflammation de la muqueuse intestinale et l'association de la MC à plusieurs maladies inflammatoires et aux infections souligne l'importance du bilan inflammatoire qui comporte :

- La détermination de la vitesse de sédimentation.
- Le dosage semi-quantitatif de la CRP.
- Le dosage du fibrinogène.

3.4. Bilan radiologique : Ostéodensitométrie :

L'ostéodensitométrie permet l'étude de la maturation osseuse. Elle détermine l'âge osseux chez les malades cœliaques et révèle un retard de maturation. Une ostéopénie évaluée par l'indice cortico-diaphysaire est observée. La radiographie du squelette permet de confirmer l'ostéoporose.

VI. Evolution:

1. Evolution spontanée et complications:

Au cours de la MC non-traitée, de nombreuses complications de gravité variable peuvent apparaître et dont certaines sont réversibles. Ces complications sont souvent révélatrices de formes silencieuses. Leur réapparition témoigne d'une mauvaise compliance au traitement.

1.1. Malabsorption :

La malabsorption est la première complication de la MC symptomatique non-traitée. Elle entraîne d'importantes carences telles que le déficit en calcium et en vitamine D engendrant une ostéopénie et le déficit en fer causant l'anémie.

1.2. Pathologies malignes :

Les pathologies malignes sont plus fréquentes chez les patients ayant une MC à long terme non traitée. L'adénome de l'intestin grêle, les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx à cellules squameuses et les lymphomes non-hodgkiniens se déclenchent plus fréquemment chez les patients cœliaques que chez les patients en bonne santé. On estime qu'un RSG peut protéger du développement de pathologies malignes sauf pour les lymphomes à cellules T qui surviennent chez des patients jeunes et où le diagnostic de la maladie est posé après 50 ans [75].

Les lymphomes apparaissent souvent entre 50 et 70 ans et peuvent être révélés par des perforations, des hémorragies, des occlusions et une dégradation de l'état digestif. Une hyperéosinophilie, un prurit, un hippocratisme digital, un rash et une fièvre inexplicquée doivent faire évoquer le diagnostic du lymphome [46].

1.3. Ostéoporose :

La mesure de la densité minérale osseuse est recommandée après le diagnostic de MC car la réduction de la densité osseuse est habituelle chez les adultes et enfants souffrant de cette maladie. La diminution de la densité osseuse est plus sévère dans la forme symptomatique que dans la forme silencieuse et est associée à un risque accru de fracture. La densité osseuse s'améliore après un RSG, mais peut ne pas être réversible [75].

1.4. Fertilité :

La MC peut être associée à une ménarchie retardée, une ménopause prématurée, une aménorrhée, des avortements spontanés répétitifs et des fièvres infantiles. Des études ont rapporté une infertilité chez certains patients, mais aussi un nombre anormal de grossesses et d'enfants chez d'autres [35, 75,76].

Les patients souffrant de MC sont aussi susceptibles d'avoir des enfants de petit poids de naissance, une mortalité périnatale accrue et une durée d'alimentation au sein plus courte. La MC peut se manifester pour la première fois pendant la grossesse. Des cas de femmes infertiles porteuses de MC ont été rapportés. L'infertilité chez les hommes peut être aussi associée.

1.5. MAI :

Les pathologies auto-immunes surviennent dix fois plus souvent chez les adultes porteurs de MC que dans la population générale. Lorsque survient une pathologie auto-immune chez un porteur cœliaque, elle est fréquemment sous forme silencieuse et c'est la pathologie auto-immune que l'on diagnostique en premier [75]. Il s'agit du diabète type I, de la thyroïdite auto-immune et de la maladie d'Addison [10].

1.6. Dermatite herpétiforme :

La dermatite herpétiforme est liée à des auto-Ac TGA épidermique, molécule de la même famille que la transglutaminase tissulaire. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un terrain génétique particulier (HLA-DQ2 ou DQ8), le gluten et une réaction immunologique initiale dans la paroi du tube digestif puis secondaire dans la peau [68]. Elle se manifeste par des démangeaisons et de cloques. Elle est caractérisée par des poussées de vésicules ou de petites bulles intensément prurigineuses, souvent groupées en bouquets. Les rougeurs recouvrent le plus souvent les coudes et les genoux de manière symétrique.

Bien que les patients souffrant de dermatite herpétiforme ne présentent pas de signes cliniques digestifs, leurs BDJ comportent des caractéristiques histologiques de la MC. Le diagnostic de dermatite herpétiforme est posé sur la biopsie de la peau. Elle se traite avec un RSG et des antihistaminiques [75].

1.7. MC réfractaire :

L'apparition de sprue réfractaire, c'est-à-dire la persistance d'atrophie villositaire après un RSG d'une durée de six mois est de mauvais pronostic. Elle est due à une anomalie phénotypique et moléculaire évoluant vers un lymphome invasif dans 30% des cas et vers un décès dans 50% des cas. Il s'agit d'une atrophie totale ou subtotale accompagnée d'une augmentation des LIE exprimant des CD3 au lieu des CD8.

Avec une corticothérapie associée ou non à une nutrition parentérale, les signes cliniques peuvent s'améliorer mais non les caractères histologiques.

1.8. Autres complications rares:

Les cancers de l'oropharynx, de l'œsophage, de l'intestin grêle, du sein et du testicule surviennent plus fréquemment au cours de la maladie. Aussi, des adénopathies mésentériques et rétro-péritonéales peuvent être rencontrées.

Les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales sont rares. Elles peuvent être segmentaires ou étendues et évoluer vers la sténose ou la perforation.

L'atrophie splénique (syndrome de la rate chétive) s'accompagne d'hyposplénisme évolue parallèlement avec la taille de la rate et peut s'améliorer par le RSG. [46, 77, 78]

2. Evolution sous RSG :

Trois types de réponses peuvent être envisagés:

2.1. Réponse clinique :

Quand le régime est bien conduit, l'amélioration est vite obtenue parfois spectaculaire dans les formes actives du jeune enfant. La régression des troubles du comportement (reprise de l'appétit, du sourire et de l'entrain) se fait en quelques jours. La normalisation des selles se fait en quelques jours à quelques semaines.

La prise pondérale est généralement rapide. Parfois elle peut tarder un peu mais une fois entamée, elle est constante et d'autant plus franche que le déficit pondéral est important. Une obésité relative voire un syndrome de récupération de Gomez peut être observé [62]. Le poids idéal est retrouvé en six mois à un an. Le rattrapage statural est toujours décalé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. La croissance staturale s'accélère par la suite et peut atteindre 1cm/ mois ou plus lorsque le déficit statural initial est majeur.

Quant à la puberté, si le régime est bien suivi, elle se fait à un âge et à des délais normaux. Par contre, en cas d'écarts répétés du R.S.G, on observe un retard pubertaire de 3 ans en moyenne avec une durée du cycle raccourcie chez la jeune fille.

2.2. Réponse sérologique :

Les AGA de type IgA sont les premiers à disparaître en fonction de la nature alimentaire et les derniers sont les t-TG de type IgA [19].

Les EMA ont une forte sensibilité et spécificité diagnostique. Par contre, ils ont une faible sensibilité et une faible valeur prédictive pour détecter des écarts minimes ou modérés du RSG. Selon Matuchansky [47], quand l'écart est important, supérieur à 4g par jour, la positivité des EMA est près de 100%. Elle est de 66% quand l'apport de gluten est 0,5g à 4g par jour et seulement de 38% quand il est de 0,1 à 0,4g par jour.

La négativité des EMA ne se fait jamais avant 2 à 3 mois de RSG dans la quasi-totalité des travaux comportant un suivi sérologique. Dans le travail de Sategna et all [47], le délai était en moyenne de 8 mois avec des extrêmes de 2 à 30 mois. Ce délai est bien entendu fonction de la compliance au traitement et du titre initial d'anticorps.

2.3. Réponse histologique :

Les lésions épithéliales se réparent les premières et les lésions histologiques s'effacent en quelques mois voire en quelques années. La cellularité du chorion et le nombre de LIE diminuent par la suite.

L'AV met beaucoup de temps pour se corriger. Elle devient partielle au bout de 2 ou 3 mois et ne disparaît totalement qu'à partir de 6 mois ou plus. On admet généralement que la muqueuse ne se répare complètement qu'au bout d'un an voire deux à trois ans.

VII. Traitement :

1. Régime sans gluten :

Actuellement, le seul traitement efficace est le RSG strict à vie. Les variétés de céréales à éliminer sont le blé, l'orge, le seigle, l'épeautre, l'épeautre vert, le kamut, l'en grain, l'amidonner et le triticale. L'avoine peut éventuellement être consommée en quantités modérées.

Le RSG repose sur la suppression totale de l'alimentation de tous les aliments contenant l'une ou l'autre des céréales toxiques suscités et leur substitution par d'autres céréales atoxiques telles le riz, le maïs, le millet, le manioc [47]. Il paraît simple de suivre un tel régime, néanmoins l'application se heurte à de nombreuses difficultés en relation non seulement avec l'acceptation du régime par le patient surtout chez les enfants, mais aussi avec le choix des aliments.

Il convient de noter que les produits alimentaires finis peuvent contenir du gluten de manière masquée. C'est le cas de plusieurs additifs alimentaires tel les émulsifiants, les gélifiants et les porteurs d'arômes [73]. En Algérie, il n'existe pas d'obligation légale à mentionner l'apport en gluten sur les aliments. Il convient que les malades atteints de MC ainsi que leurs parents apprennent à lire avec soin la composition figurant sur les emballages des produits alimentaires industriels et excluent ceux où figurent les termes : froment, malt, épeautre, protéine végétales et produits amylacés d'origine non précisée.

Aussi, l'amidon de blé est un excipient souvent incorporé lors de la formulation des médicaments, d'où l'importance d'informer le clinicien et le pharmacien pour adapter le traitement en se référant aux listes conventionnelles des médicaments sans gluten [19]. La teneur des aliments sans gluten est régularisée par le Codex Alimentarius [28] qui définit un aliment sans gluten comme tout aliment ou ingrédient naturellement sans gluten, contenant dans sa totalité moins de 20 mg/kg. Les aliments qui remplissent ses critères peuvent être considérés comme aliments sans gluten. L'OMS propose qu'un aliment sans gluten ne doit pas excéder 10mg/100g (soit 100mg/Kg).

2. Traitement symptomatique :

Au moment du diagnostic, le patient présente parfois un état de malnutrition relative imposant un apport énergétique adapté ainsi que des suppléments de fer, de vitamine B12, d'acide folique et des vitamines liposolubles (A, D, E, K) [47]. La restauration de l'équilibre ionique est demandée en cas de perte en électrolytes.

L'enfant peut présenter un déficit en lactase associé et par conséquent une intolérance secondaire en lactose. Le lait et les dérivés lactés sont remplacés transitoirement par des substituts sans lactose adaptés aux besoins de l'enfant.

3. Traitement des complications :

Les pathologies associées à la MC doivent être traitées telles que la dermatite herpétiforme. On utilise alors un antibiotique : la Dapsone, contenant le gluten en prenant en compte le rapport bénéfique/risque [46].

4. Autres approches thérapeutiques :

En dehors du RSG, un espoir thérapeutique existe à l'heure actuelle. Une première série d'approches vise à inhiber l'activation des Lymphocytes T CD4+ soit en inhibant la fonction de déamidation de la tTG, soit en bloquant le site de liaison des peptides du gluten dans les molécules HLA-DQ2 /DQ8. Plusieurs classes d'inhibiteurs de la tTG ont été développées [6].

Deux autres approches visent aussi à prévenir le contact de fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire, soit en utilisant un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten soit à travers la supplémentation orale par des prolyl-endopeptidases exogènes qui pourraient permettre une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes [6].

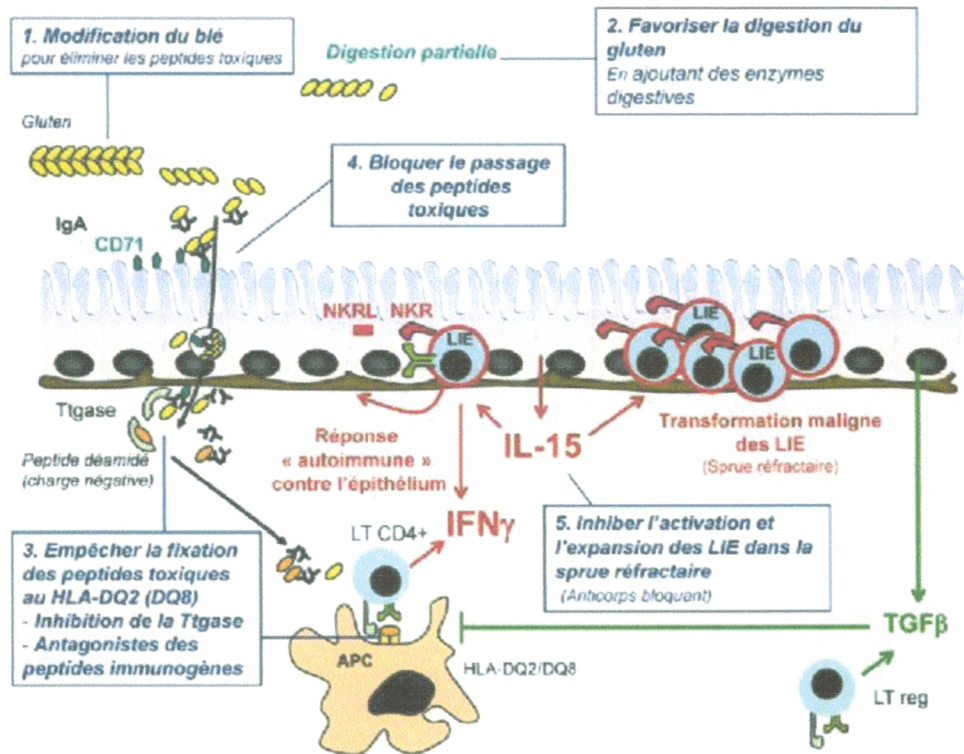


Figure 09: Traitements Ciblés au cours du traitement de la maladie cœliaque [6]

PRESENTATION DE L'ETUDE

I. Protocole de l'étude :

1. Objectifs :

Les objectifs de notre étude se résument en un objectif principal et deux objectifs secondaires.

1.1. Objectif principal :

Il consiste à démontrer l'intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque.

1.2. Objectifs secondaires :

- Etablir la prévalence de la MC dans le CHU Tlemcen.
- Démontrer son association avec les maladies auto-immunes.

2. Population :

2.1. Type, lieu et durée de l'étude :

L'étude que nous avons menée est une étude descriptive prospective, réalisée dans le laboratoire d'hémobiologie de CHU Tlemcen durant une période de six (06) mois allant du premier Octobre 2012 (01/10/2012) au trente et un Mars 2013 (31/03/2013).

2.2. Recrutement:

Les sujets étudiés sont des patients suspects porteurs de la maladie cœliaque venant pour une sérologie au laboratoire d'hémobiologie soit:

- A titre externe suite à prescription après consultation chez des médecins du secteur privé.
- A titre interne par le biais des services de pédiatrie, hépato-gastroentérologie, médecine interne et dermatologie.

Critères d'inclusion :

Nos patients répondent aux critères d'inclusion suivants :

- Sujets des deux sexes.
- Adultes et enfants.
- Sujets présentant une symptomatologie et/ou une histologie intestinale évocatrice de MC.
- Sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de MC.

3. Méthodologie :

3.1. Interrogatoire :

L'interrogatoire commence par le recueil des informations personnelles : nom et prénom, âge, sexe. Le questionnaire avait pour but de déterminer les signes cliniques en faveur de la MC et la recherche des antécédents personnels et familiaux aussi que des maladies associées.

Cet interrogatoire est complété par une fiche qui regroupe les résultats des tests sérologiques et biologiques réalisés dans le cadre de la recherche de la MC et les observations histologiques dans le cas où la BDJ a été réalisée.

3.2. Prélèvement :

Les prélèvements sanguins sont recueillis dans deux (02) tubes sans anticoagulants pour l'exploration sérologique. Un 3^e tube avec anticoagulant est recommandé pour la réalisation :

- D'une FNS : on utilise alors du K₃EDTA.
- D'un bilan d'hémostase, inflammatoire : on utilise du citrate de sodium.

Les bilans biochimiques ont été fournis par les patients eux-même.

L'ensemble des prélèvements sont soumis à une double centrifugation à 2700 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum et le plasma recueillis sont répartis dans plusieurs tubes secs puis congelés à basse température de (- 4 °c) pendant 15 à 20 jours au maximum dans le but de recueillir un maximum d'échantillons.

3.3. Décongélation des échantillons :

Avant tout dosage, les sérums ou plasmas des patients sont préalablement décongelés à température ambiante pendant environ 15 mn.

3.4. Tests sérologiques :

Les examens sérologiques ont consisté au dosage des anticorps circulants AGA et t-TGA en une seule étape pour les IgA et en 2 étapes pour les IgG.

3.4.1. Dosage par Dot-Blot:

a. Principe :

La technique Dot est une méthode d'identification qualitative d'Ac sur support membranaire. Les bandelettes utilisées permettent la recherche des Ac d'isotope IgG dirigés contre la gliadine et la transglutaminase tissulaire.

La méthode est validée grâce à un contrôle positif.

b. Technique :

Le dosage est réalisé de la manière suivante :

- Dilution au 1/10^{ème} de la solution tampon Phosphate-tween concentrée par de l'eau distillée.
- Répartition de la solution diluée dans 4 séries de tubes réactionnels. Le volume distribué est de 600 µl dans chaque série : les 3 premières séries sont classées successivement, la dernière est classée en 5^e position.
- Distribution d'un même volume de 20 µl des sérums à tester dans la première série des tubes réactionnels, d'activateur dilué dans la 2^{ème} série, du conjugué enzymatique dans la 3^{ème} et 600 µl du substrat dans la 4^{ème} série.
- Incubation des bandelettes dans la 1^{ère} série pendant 20 minutes à température ambiante après une agitation manuelle de 20 fois.
- Lavage des bandelettes en les trempant et les agitant manuellement dans la 5^e série des tubes pendant 1 minute puis égouttage en utilisant du papier absorbant.
- Amplification : incubation pendant 15 minutes des bandelettes dans les tubes réactionnels de 2^e série à température ambiante, suivie d'un lavage/ égouttage.
- La même opération est répétée dans la 3^e série.
- Incubation pendant 5 minutes dans la 4^{ème} série puis lavage sous l'eau de robinet.
- Elimination de l'eau résiduelle en utilisant le papier absorbant et séchage.

c. Interprétation :

L'obtention d'un cercle bleu-gris bien délimité comparable à celui du contrôle positif traduit la présence d' t-TGA et AGA dans l'échantillon. Tout puits portant une tâche est considéré comme douteux.

Les patients positifs ou douteux bénéficient d'un dosage par la technique ELISA.

3.4.2. Dosage par ELISA :

a. Principe :

La technique ELISA est une méthode d'identification quantitative ou semi-quantitative d'Ac sur microplaque à parois couvertes d'Ag. Quatre types d'anticorps sont recherchés : t-TGA IgA, AGA IgA, t-TGA IgG et AGA IgG.

b. Technique :

Le dosage est réalisé de la manière suivante sur sérum ou plasma :

- Dilution des échantillons au 1/201 dans des tubes à essais soit 5 ul d'échantillon pour 1ml du diluant.
- Répartition de 100 ul des 3 calibrants, du contrôle positif, du contrôle négatif et des sérums dilués dans la plaque ELISA.
- Incubation pendant 30 minutes à température ambiante puis lavage manuel et égouttage de la plaque.
- Distribution de 100 ul du conjugué enzymatique dans la plaque.
- Une deuxième incubation pendant 30 minutes suivie d'un lavage.
- Répartition du substrat (100 ul / puits) puis couverture de la plaque.
- Incubation pendant 15 minutes.
- Addition de la solution « stop » directement (sans lavage).

c. Interprétation :

La lecture se fait à l'aide d'un spectrophotomètre à longueur d'onde de 450 nm, 15 minutes après l'ajout de la solution « stop ». L'intensité des absorbances des puits est proportionnelle à la concentration en Ac.

Dans la technique quantitative, les absorbances des 3 calibrants sont utilisées pour tracer une courbe d'étalonnage à partir de laquelle sont déduites les concentrations des échantillons.

Dans la technique semi- quantitative, la moyenne de l'absorbance du calibrant est utilisée pour calculer un rapport tenant compte de l'absorbance du blanc et du sérum à tester.

Les concentrations des 2 contrôles et les absorbances des calibrants doivent appartenir à la fourchette des valeurs fixées par le fabriquant.

Les AGA IgG ou IgA sont considérés positifs à partir de 25 RU/ml (Random Unit).

Les t-TGA IgA sont positifs à partir de 20 RU/ml, les t-TGA IgG sont positifs si le rapport est supérieur ou égal à 1.

4. Recueil des données :

Le recueil des données est fait sur support papier (questionnaire préétabli), en collaboration avec les résidentes d'hémobiologie, soit de manière active en interrogeant les patients ou leurs parents s'il s'agit des enfants ou passive en traitant seulement les rapports médicaux fournis par les médecins traitants.

5. Variables étudiées :

Les questions que renferme l'interrogatoire sont toutes fermées. Les variables retenues dans l'étude sont de 3 types :

5.1. Données personnelles des patients :

- Numéros d'identifications : numéro d'enregistrement du patient, numéro de congélation.
- Age.
- Sexe.
- Type de recrutement : à titre externe ou interne (pédiatrie, médecine interne...).
- But de la sérologie : dépistage, diagnostic, suivi, rechute.
- Alimentation prise au moment du dosage : avec ou sous RSG.

5.2. Données sur les circonstances de recrutement :

- Antécédents : personnels, familiaux
- Symptomatologie : digestive ou extra-digestive.
- Maladies associées : maladie auto-immune, maladie non auto-immune.
- Résultats de la BDJ si elle a été réalisée.

5.3. Données biologiques :

- Résultats de la sérologie cœliaque des IgG (AGA et t-TGA) dosés par Dot-blot.
- Résultats de la sérologie cœliaque des AGA et t-TGA (IgA et IgG) dosés par ELISA.

6. Analyse des données :

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel Epi-Info version 7 (2011) et les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft Excel 2007.

Les variables qualitatives sont représentées en termes d'effectifs et/ou pourcentage, les quantitatives en termes de moyennes \pm écart-types, minimum et maximum.

II. Résultats :

1. Chez la population générale (80 patients) :

1.1. Données épidémiologiques :

Notre population est constituée de 80 patients.

1.1.1. Répartition selon le sexe :

Le sexe féminin représente 68% soit 53 femmes alors que le sexe masculin représente 32% soit 27 hommes.

Le Sex-ratio H/F est donc égal à 0,51.

1.1.2. Répartition selon l'âge :

Les enfants représentent 56,25% de la population étudiée tandis que les adultes représentent 43,75%.

Les âges extrêmes sont respectivement 14 mois et 58 ans. L'âge moyen chez les enfants est de $7,3 \pm 4,2$ ans avec des extrêmes de 14 mois – 16 ans, il est de 33 ± 11 ans chez les adultes (17 - 58 ans).

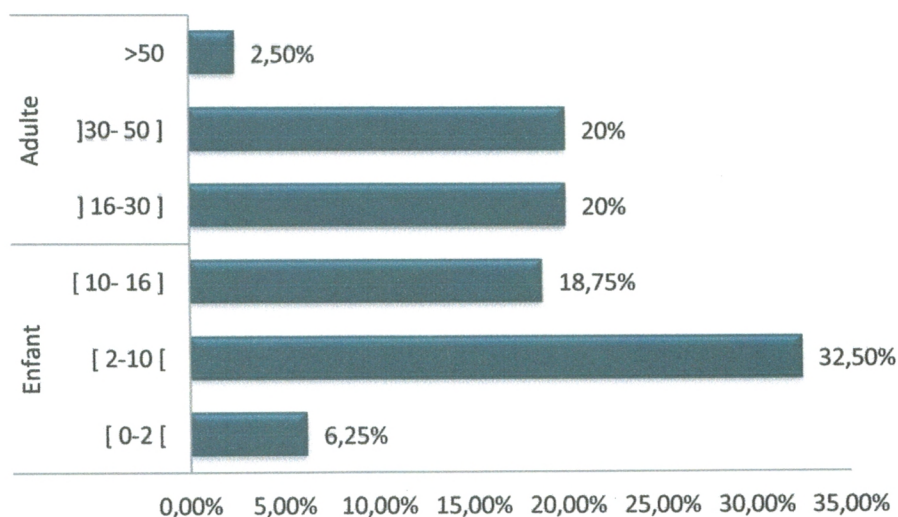


Figure 8: Répartition de la population selon les tranches d'âge.

Les enfants entre 2 et 10 ans constituent la tranche d'âge majoritaire dans la consultation. Chez les adultes, la répartition est uniforme entre 17 et 50 ans.

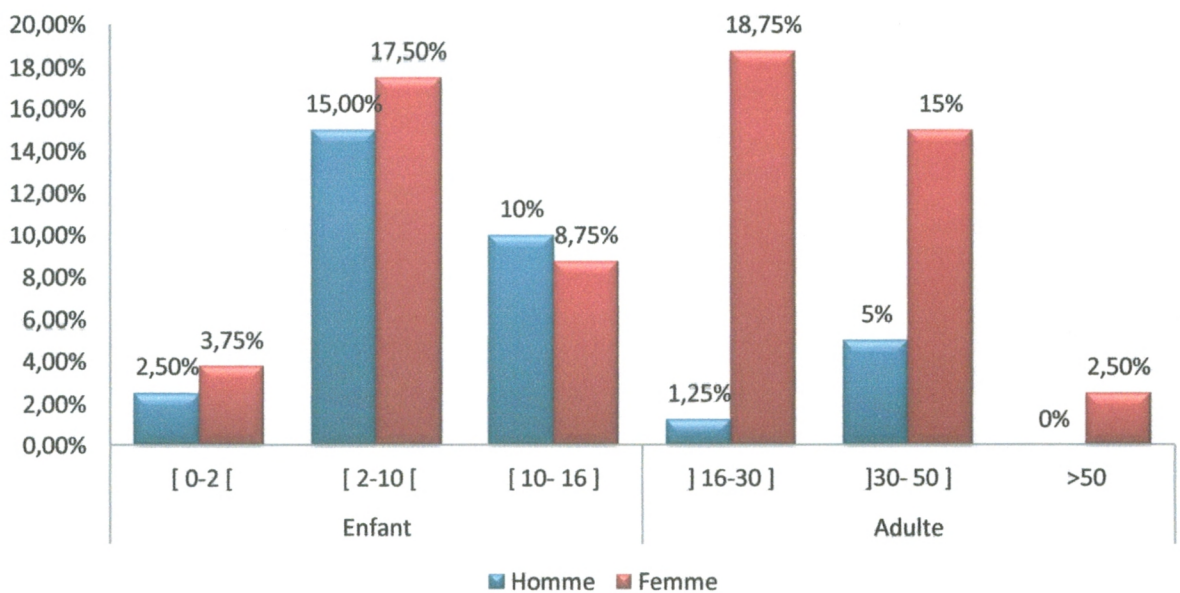


Figure 9: Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge.

Chez les enfants, la répartition des 2 sexes est comparable dans toutes les tranches tandis que chez les adultes, les femmes sont majoritaires.

1.2. Répartition selon le type de recrutement :

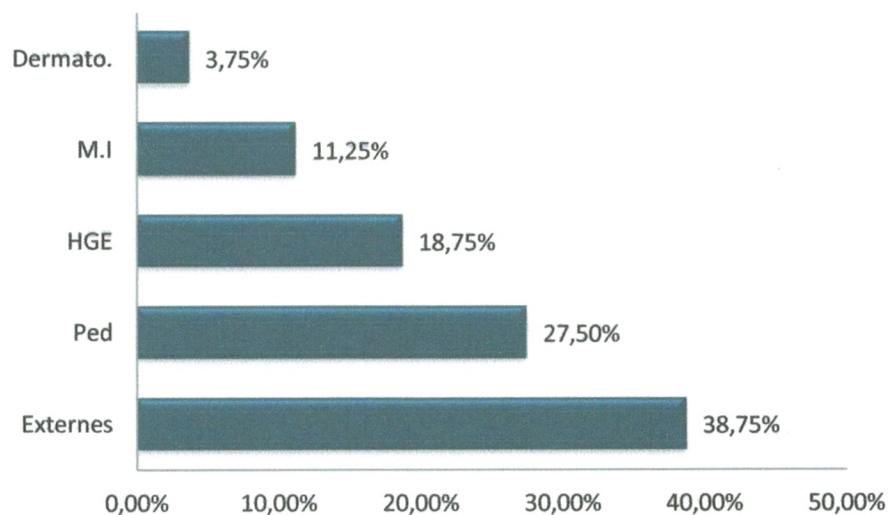


Figure 10: Répartition des patients en fonction du type de recrutement.

Plus du 1/3 des recrutements se fait à titre externe. Au niveau interne, le service de la pédiatrie est classé en premier envoyant le ¼ des patients.

1.3. But de la sérologie :

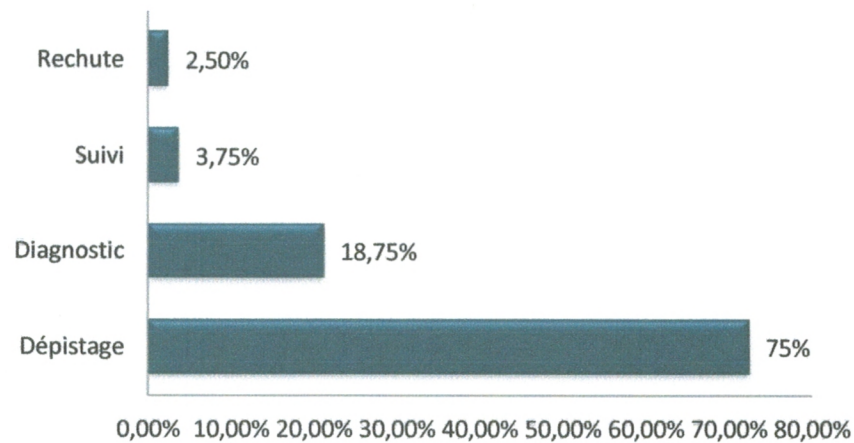


Figure 11: Répartition des patients en fonction du but de la sérologie.

La majorité des patients (60/80) sont venus dans le but du dépistage de la MC alors que trois patients seulement sont venus pour un contrôle sérologique dans le cadre du suivi.

1.4. Incorporation du gluten dans l'alimentation :

La quasi-totalité (94%) des patients prend une alimentation normale. Il est à noter que la notion de l'introduction précoce de l'alimentation chez les nourrissons avant 6 mois n'a pas été recherchée.

1.5. Etude clinique :

1.5.1. Circonstances de recrutement :

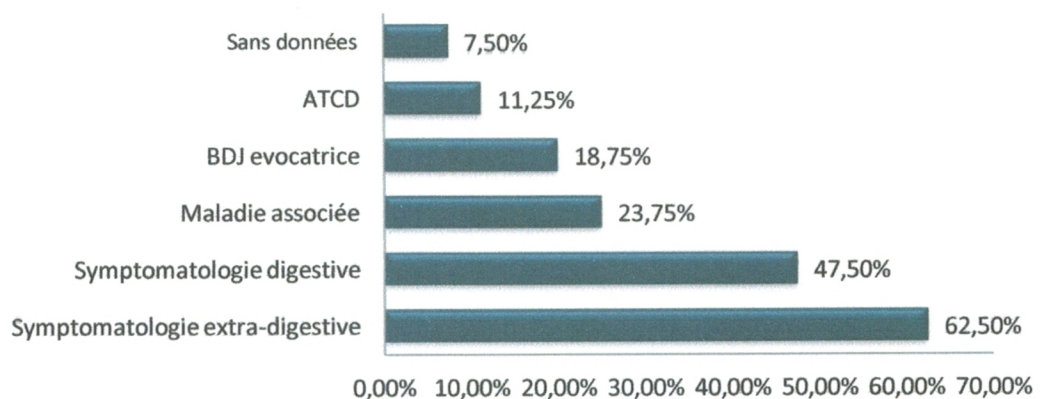


Figure 12: Circonstances de recrutement des patients.

Les symptômes extradiigestifs sont plus fréquents que les signes digestifs, certains patients se présentent avec signes histologiques évocateurs (BDJ). Environ le $\frac{1}{4}$ des patients ont d'autres maladies.

1.5.2. Antécédents :

9 patients présentent des antécédents, soit une fréquence de 11,25% de la population.

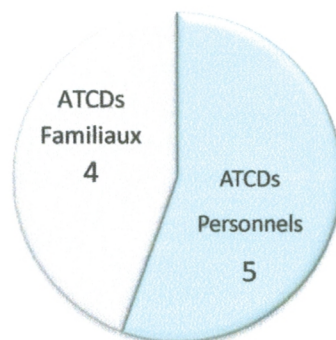


Figure 13: Répartition des antécédents présentés dans la population.

1.5.3. Manifestations cliniques :

a. Symptômes digestifs :

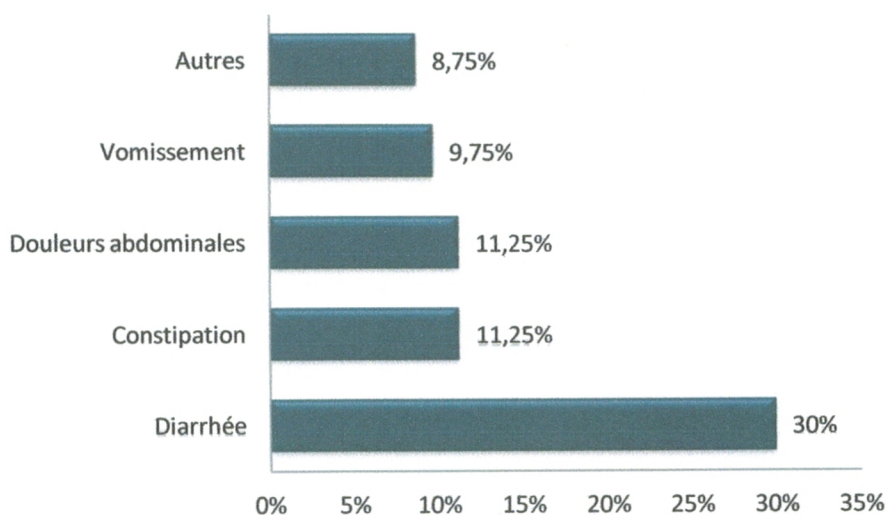


Figure 14: Fréquence des signes digestifs dans la population.

Les manifestations cliniques sont dominées par la diarrhée qui est présente chez le 1/3 des patients. Les fréquences des autres signes digestifs sont comparables allant de 8,75% à 11,25%.

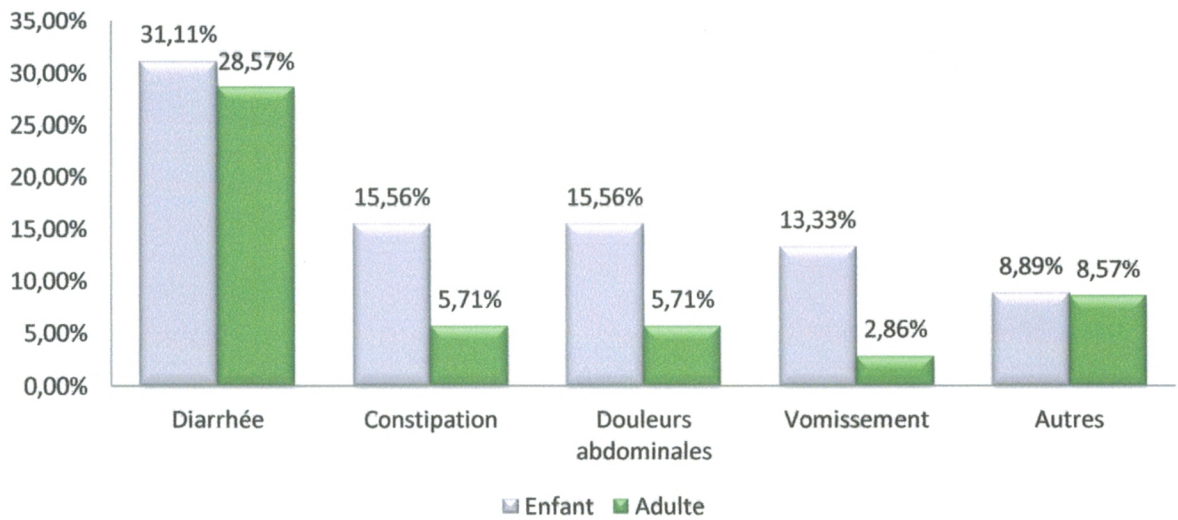


Figure 15: Répartition des signes digestifs en fonction de l'âge des patients.

Les symptômes digestifs sont remarqués chez les enfants plus que chez les adultes, sauf pour la diarrhée qui est comparable dans les 2 types de population.

b. Symptomatologie extra-digestive :

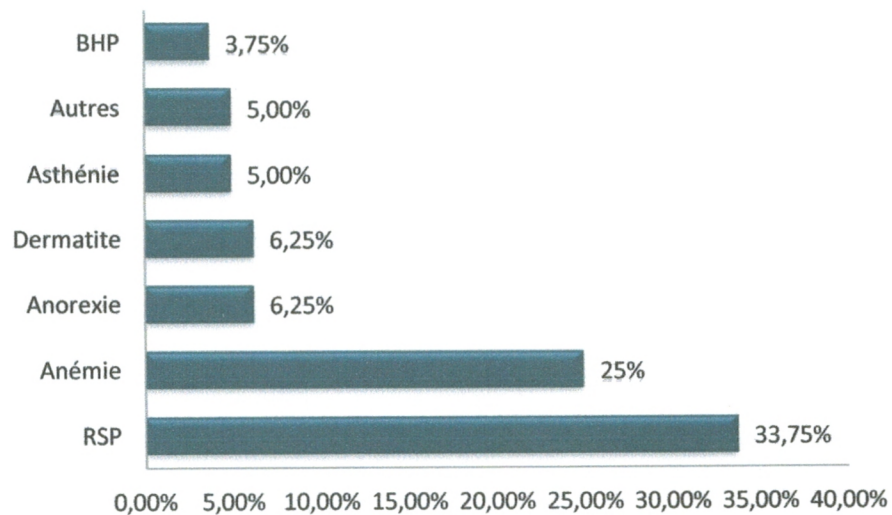


Figure 16: Fréquence des symptômes extra-digestifs dans la population.

Le retard staturo-pondéral / la perte de poids est le signe extradiigestif le plus fréquent suivi de l'anémie. Les autres signes se trouvent à des fréquences plus faibles (entre 3,75% et 6,25%).

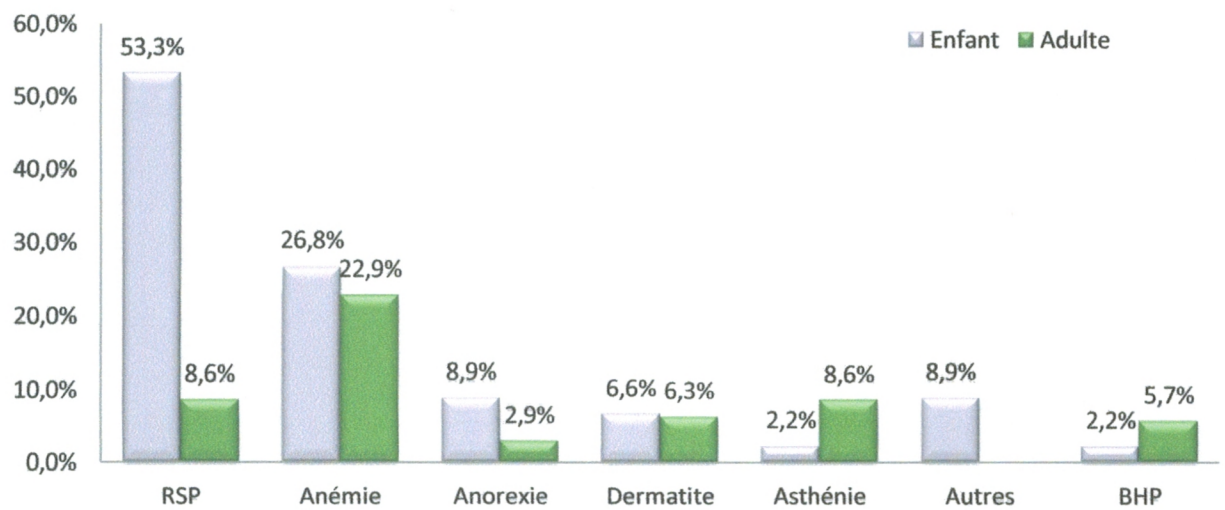


Figure 17: Répartition des signes extra-digestifs en fonction de l'âge des patients.

Le RSP est remarqué chez les enfants 6 fois plus que chez les adultes, de même que pour l'anorexie (3 fois plus), la présence des autres signes est très variables.

c. Association des symptômes digestifs et extra-digestifs :

Plus de 75% des patients présentent une symptomatologie évoquant la MC, ceux associant à la fois une symptomatologie digestive et extradigestive représentent 43,54%.

Tableau XV: Répartition des patients en fonction de la symptomatologie présentée.

Symptomatologie présentée	Effectif
Symptomatologie digestive seule	11 patients
Symptomatologie extra-digestive seule	23 patients
Association des 2 symptomatologies	27 patients
Ne présentant aucune symptomatologie	1 patient
Total	62 patients

1.5.4. Maladies associées :

La MC est associée à d'autres maladies dans 30% des cas soit :

- 5 cas de dermatites.
- 19 cas associant des d'autres maladies d'ordre auto-immun ou non

a. Maladies auto-immunes :

13 patients souffrent de MAI. Les dermatites et le DID sont les plus représentés.

Tableau XVI: MAI présentées par la population étudiée.

Maladies	Effectif
Diabète de type I	5
Dermatites	5
Thyroïdites	1
Arthrites/Vascularites	1
Maladie de Crohn	1

b. Maladies non auto-immunes :

15 patients souffrent de MNAI.

Tableau XVII: MNAI présentées par la population étudiée.

Maladies	Effectif
Parasitoses	2
Hépatites	1
Aphoses récidivantes	1
Gastroentérites	1
Trisomie 21	1
Thrombose pathologique	1
Cirrhoses biliaires	2
Ictère coléstatique	1
Insuffisance surrénale	1
Tuberculose	1
Infections à répétition	3

c. Association de MAI et MNAI :**Tableau XVIII:** Répartition des maladies associées dans la population.

Maladies présentées	Effectifs
MAI seule	10
MNAI seule	11
MAI et MNAI	3

1.6. Manifestations histologiques :

15 patients ont fait une BDJ avant de venir réaliser une sérologie cœliaque.

Tableau XIX : Répartition des résultats des BDJ réalisées.

Type de l'AV	Effectif
AV : I-II	2
AV : II-II	6
AV : IV	5
AV : V	2

1.7. Données sérologiques :

1.7.1. Test sérologique par dot-blot :

a. Réalisation du test :

Les tests sérologiques par dot-blot ont été réalisés pour 71 patients.

b. Résultats du test :

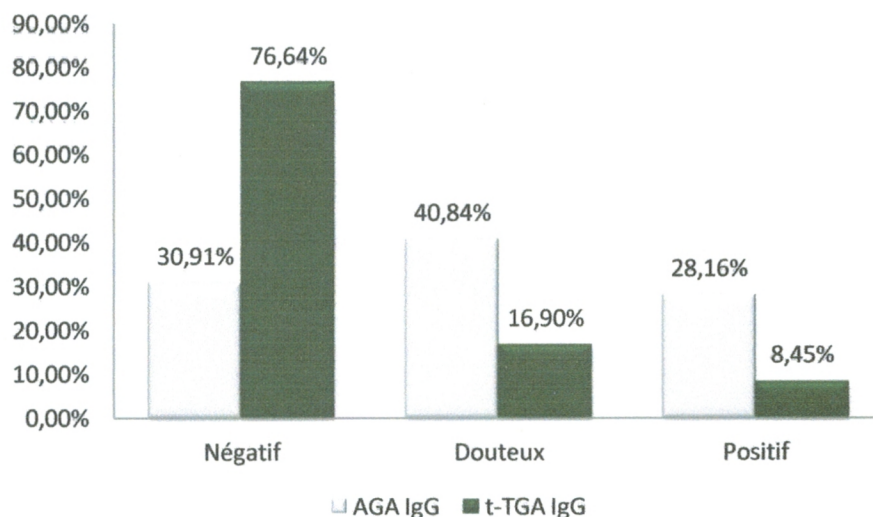


Figure 18 : Résultat de la sérologie par dot-blot.

Les résultats dot-blot sont 2 fois plus négatifs pour les t-TGA IgG que pour les AGA IgG. Les AGA IgG donnent des résultats 2 fois plus douteux et 3 fois plus positifs.

1.7.2. Tests sérologiques par ELISA :

L'interprétation des résultats de la sérologie est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVIX: Table d'interprétation des résultats sérologiques par ELISA.

	Résultat négatif			Résultat positif	
	Fortement négatif	Négatif	Limite	Positif	Fortement positif
AGA IgA	$C < 2$	$2 < C < 24$	$24 \leq C < 25$	$25 \geq C < 200$	≥ 200
AGA IgG	$C < 2$	$2 < C < 24$	$24 \leq C < 25$	$25 \geq C < 200$	≥ 200
t-TGA IgA	$C < 2$	$2 < C < 19$	$19 \leq C < 20$	$20 \geq C < 200$	≥ 200
t-TGA IgG	$R < 0,1$	$R < 0,95$	$0,95 < R < 1$	$R \geq 1$	$R \geq 7$

C : concentration en anticorps exprimée en RU/ml (Random unit= unité arbitraire)

a. Résultat des anticorps IgA :

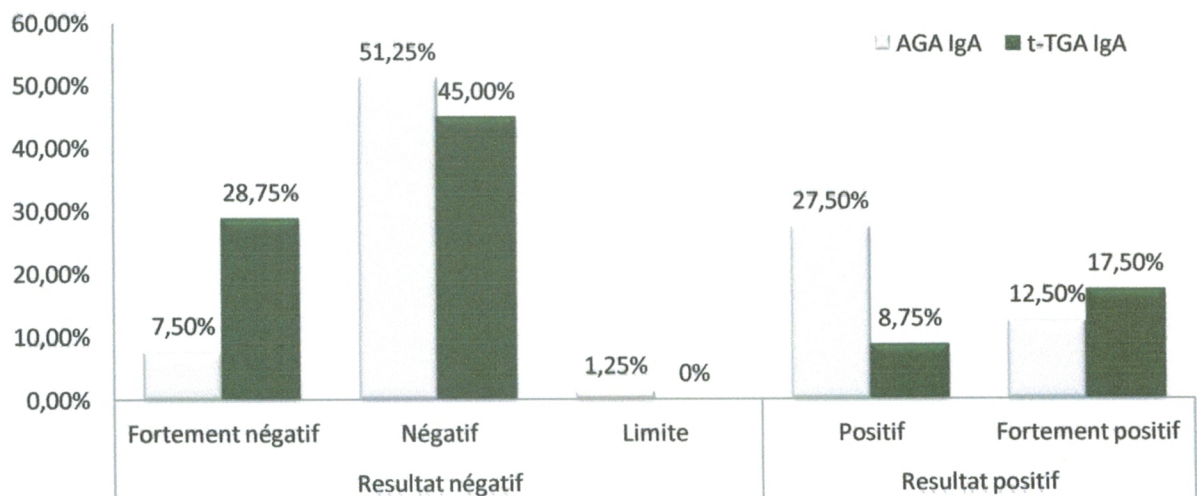


Figure 19: Résultats de la sérologie des Ac IgA par ELISA.

Les taux des IgA fortement négatifs et fortement positifs sont remarquables plus dans le dosage des t-TGA. Les taux AGA IgA positifs sont 3 fois plus importants que les t-TGA IgA.

b. Résultat des anticorps IgG :

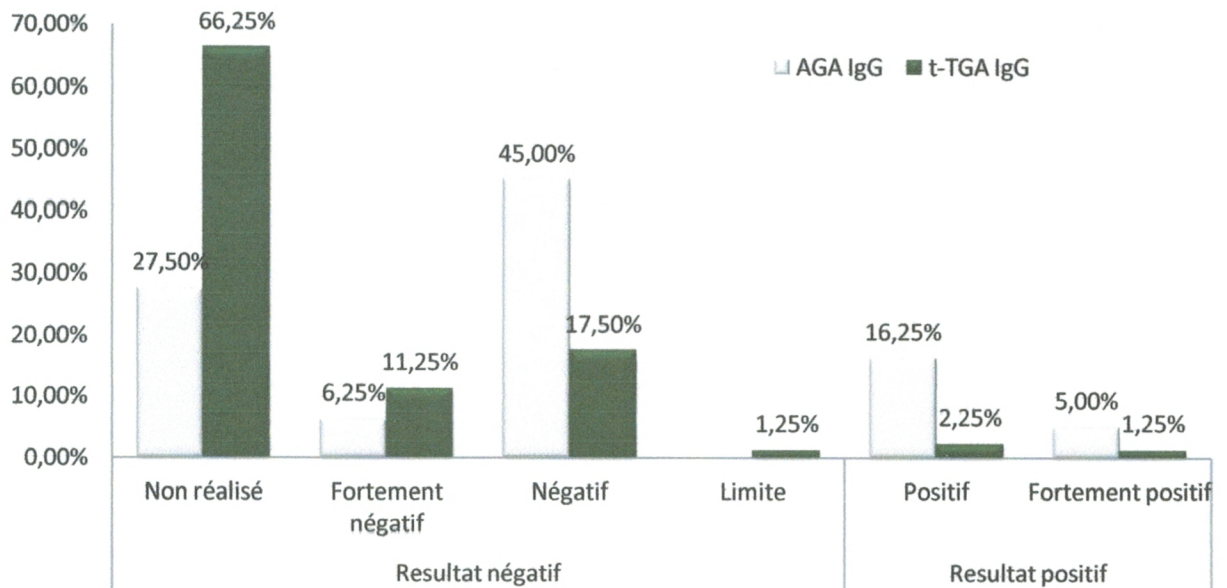


Figure 20: Résultats des sérologies IgG par ELISA.

17 patient sont AGA IgG positifs et seulement 3 sont t-TGA IgG positifs.

1.7.3. Récapitulatif de la sérologie :

a. Résultats finaux :

i. Fréquence de la maladie :

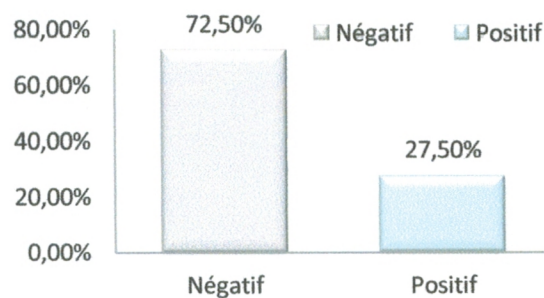


Figure 21: Résultat final de la sérologie cœliaque chez la population étudiée.

Une sérologie en faveur d'une MC est retrouvée chez plus d'un ¼ de la population.

ii. En fonction de l'âge des patients :

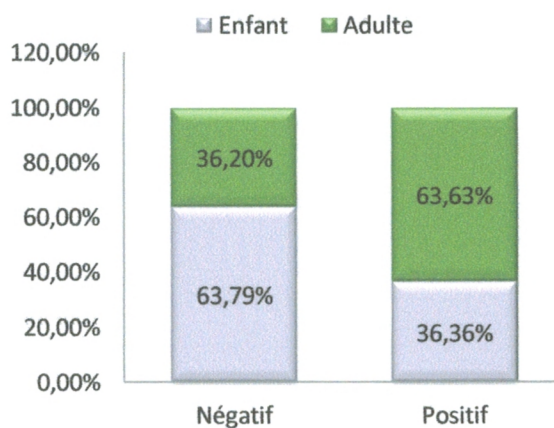


Figure 22: Résultat final de la sérologie en fonction de l'âge.

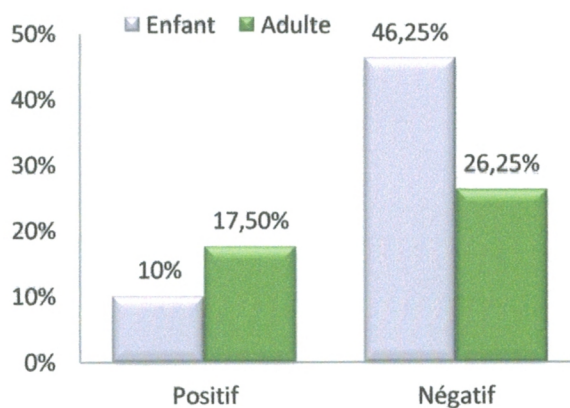
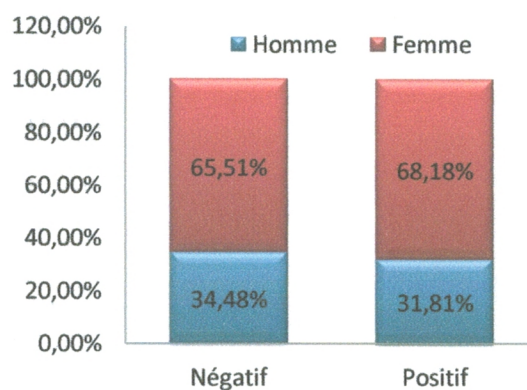
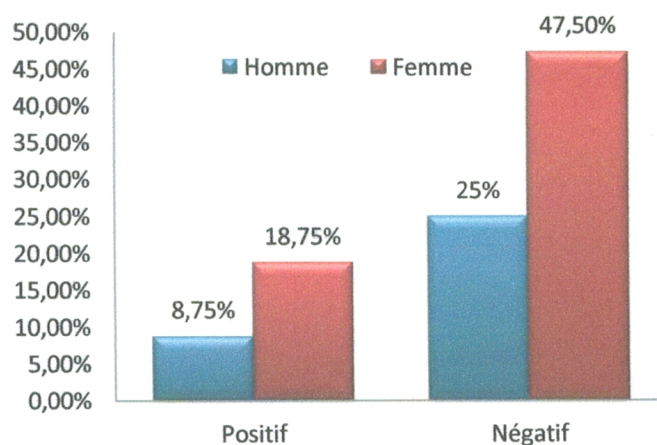


Figure 23: Répartition de résultat final de la sérologie des patients en fonction de l'âge.

Les adultes positifs représentent pratiquement le double des enfants.

iii. En fonction du sexe :

**Figure 24:** Résultat final de sérologie en fonction du sexe.**Figure 25:** Répartition de résultat final de la sérologie des patients en fonction du sexe.

Les patients de sexe féminin présentent à la fois les 2/3 des résultats positifs et les 2/3 des résultats négatifs.

b. Résultats détaillés des anticorps :

i. Chez la population étudiée :

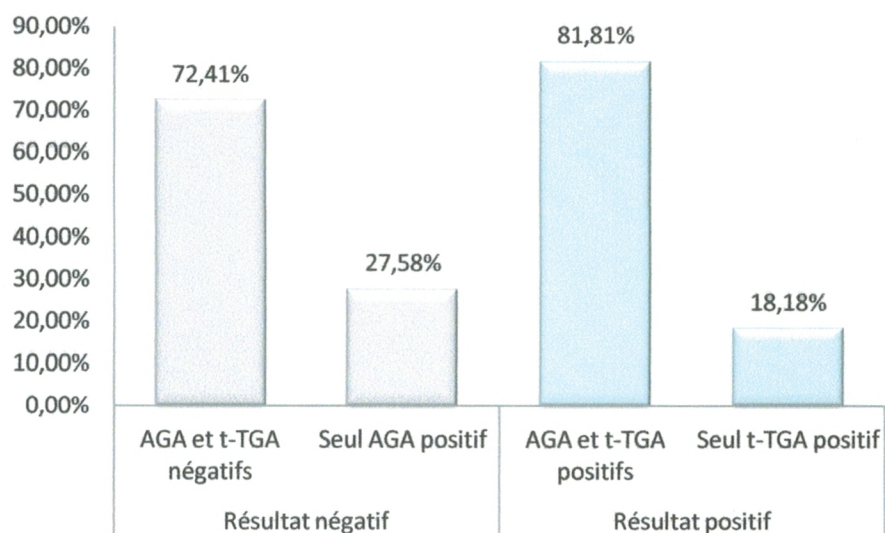


Figure 26: Résultats en anticorps dosés.

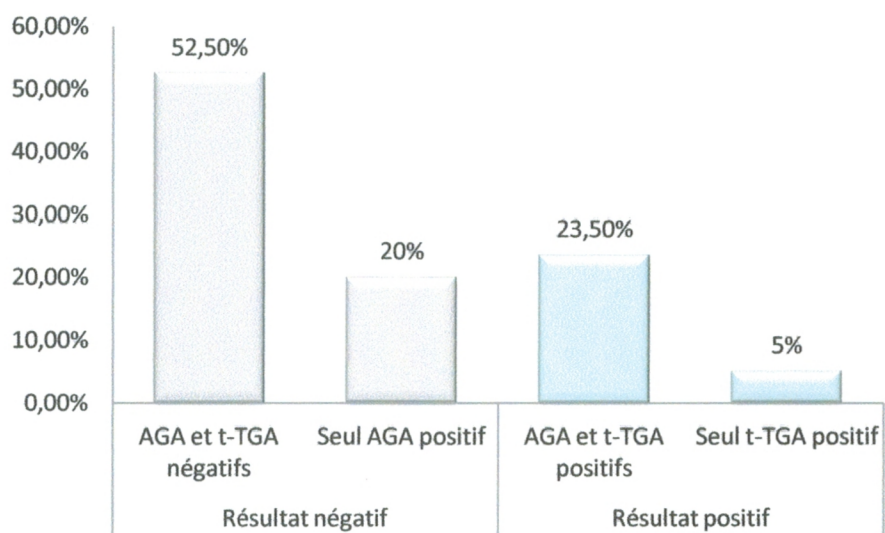


Figure 27: Répartition des résultats en anticorps chez la population.

Les $\frac{3}{4}$ des patients négatifs sont AGA et t-TGA négatifs, 80% des positifs sont AGA et t-TGA positifs. Les AGA seuls positifs sont 4 fois plus importants que les t-TGA seuls positifs.

ii. En fonction de l'âge:

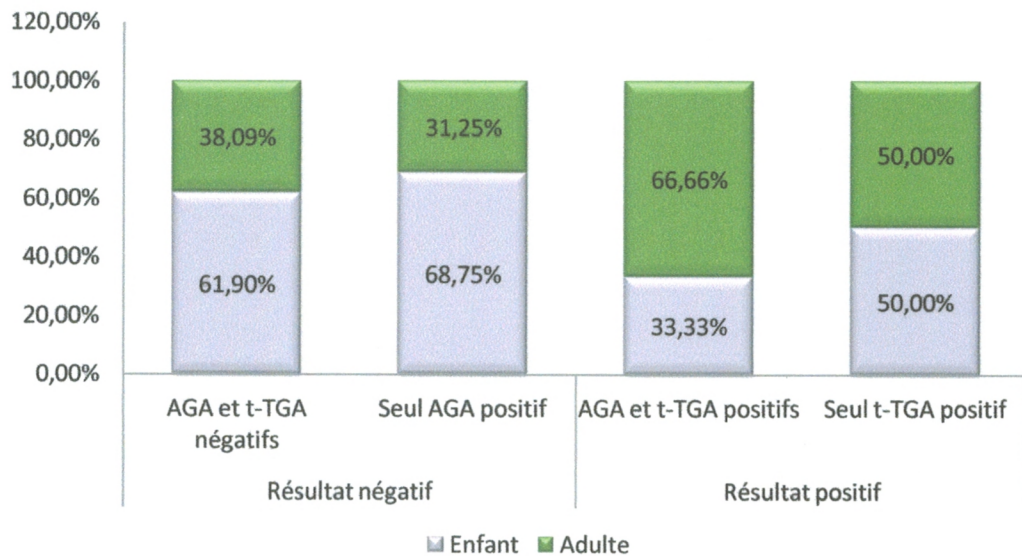


Figure 28: Résultat en anticorps en fonction de l'âge.

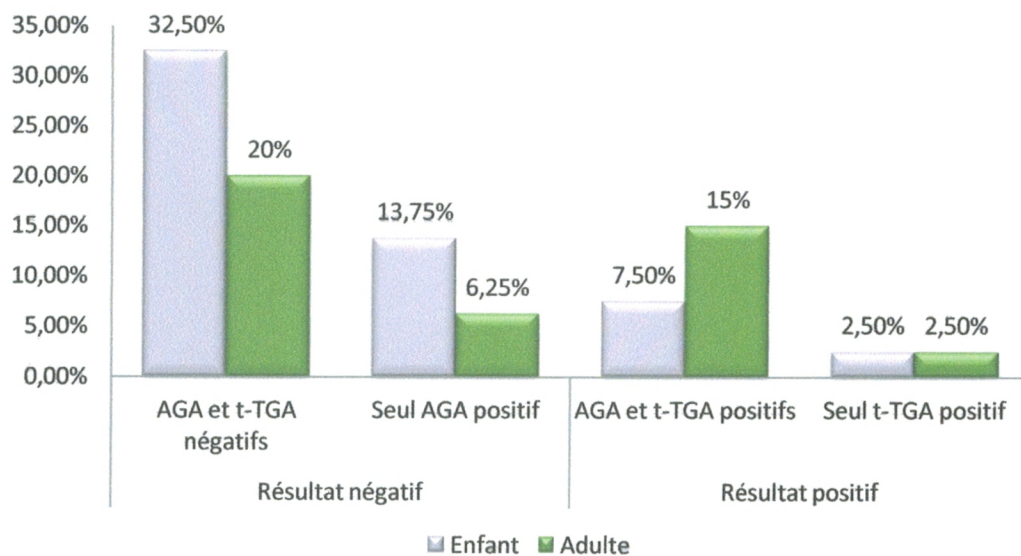


Figure 29: Répartition des résultats en anticorps de la sérologie des patients en fonction de l'âge.

Les enfants présentent 2 fois plus de résultats négatifs aux deux anticorps négatifs et à seul AGA positif que les adultes tandis qu'ils représentent seulement le $\frac{1}{3}$ des résultats positifs à AGA et t-TGA positifs.

iii. En fonction du sexe :

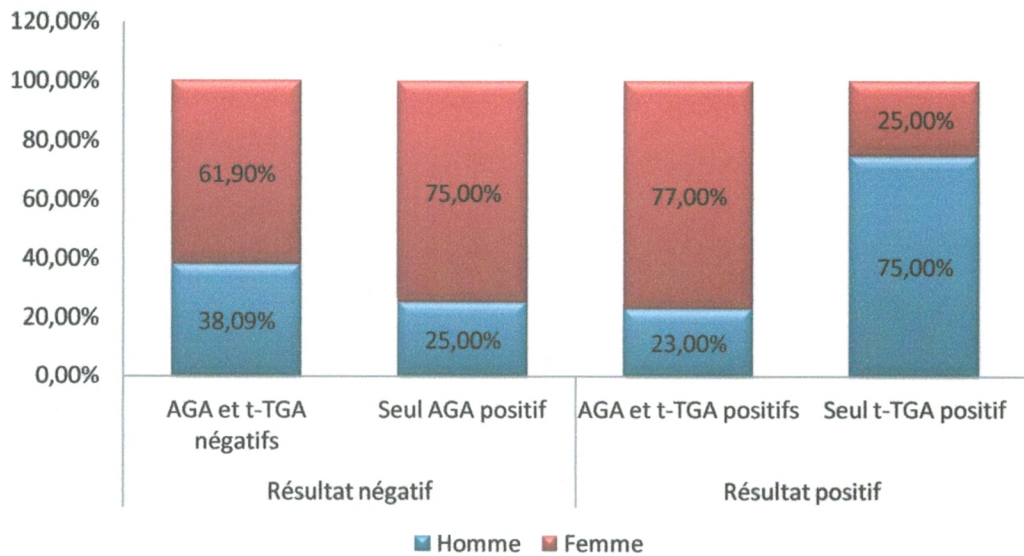


Figure 30: Résultats des anticorps en fonction du sexe.

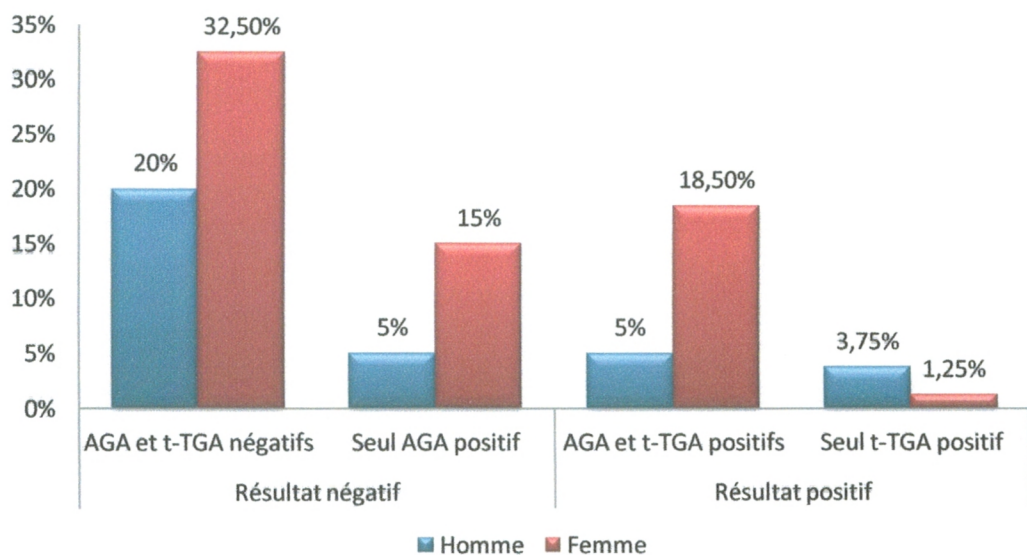


Figure 31: Répartition des résultats en anticorps en fonction du sexe.

Les résultats positifs aux 2 anticorps positifs sont 3 fois plus importants chez les patients de sexe féminin. Ils représentent également plus de résultats négatifs aux 2 anticorps négatifs ou négatifs à seuls AGA positifs que les patients de sexe masculin.

1.8. Etude de la valeur diagnostique du test AGA :

La valeur diagnostique des AGA est évaluée par rapport au t-TGA.

Tableau XX: Résultats de la sérologie.

		t-TGA		Total
		Positif	Négatif	
AGA	Positif	18	16	34
	Négatif	4	42	46
Total		22	58	80

- La sensibilité est de 81,82%.
- La spécificité est de 72,41%.
- La valeur prédictive positive VPP est de 52,94%.
- La valeur prédictive négative VPN est de 91,30%.

2. Patients positifs :

2.1. Données épidémiologiques :

Tableau XXI: Données épidémiologiques des patients positifs.

	Enfants	Adultes	Total
Féminin	5	10	15
Masculin	3	4	7
Total	8	14	22

- Le sex-ratio F/H est 2, 14.
- Les sérologies sont 2 fois plus positives chez les adultes que chez les enfants.
- Les sérologies sont 2 fois plus positives chez les patients de sexe féminin.

Tableau XXII: Répartition des patients positifs en fonction du sexe et des tranches d'âge.

	Enfants			Adultes			Total
	[0-2]] 2-10]] 10-16]] 16-30[[30-50]	+ 50	
Féminin	0	3	2	6	4	0	15
Masculin	0	2	1	1	3	0	7
Total	0	5	3	7	7	0	22

- Aucun résultat positif chez les nourrissons et chez les patients âgés de plus de 50 ans.

2.2. But de la sérologie :

Tableau XXIII: Répartition des patients positifs en fonction du but de la sérologie.

But de la sérologie	Effectif
Dépistage	15
Diagnostic	5
Suivi du RSG	1
Rechute	1
Total	22

Les $\frac{2}{3}$ des patients positifs sont venus pour un dépistage. 2 patients seulement sont cœliaques connus, 5 sont venus suite à une BDJ.

2.3. Circonstance de recrutement :

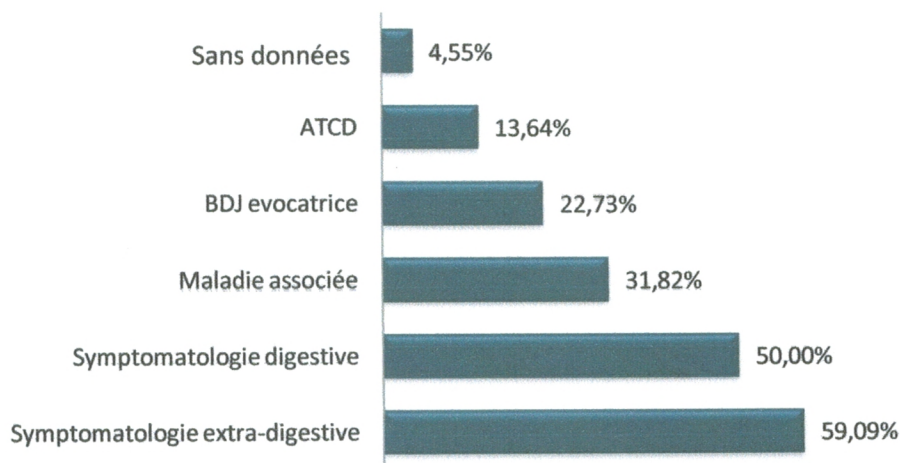


Figure 32: Circonstances de recrutement des patients positifs à la sérologie.

Les symptômes digestifs et extradiigestifs sont présents de manière comparable chez la moitié des patients. Le $\frac{1}{3}$ souffre d'autres maladies. 5 patients à une BDJ évocatrice ont confirmé leur maladie. Les patients présentant des antécédents sont en nombre de 3. Les données d'un patient sont introuvables.

2.4. Etude clinique :

2.4.1. Symptomatologie digestive :

Tableau XXIV: Fréquence des signes digestifs chez les patients positifs en fonction de l'âge.

	Enfants	Adultes	Total
Diarrhée	3	5	8
Vomissement	2	0	2
Constipation	2	1	3
Douleurs abdominales	0	1	1
Autres	1	2	3
Total	8	9	17

- La diarrhée est le signe majoritaire remarquée chez plus de $\frac{1}{3}$ des patients. Les autres symptômes sont moins trouvés avec des fréquences comparables.
- L'expression des symptômes digestifs est très variable.

2.4.2. Symptomatologie extra-digestive :

Tableau XXV: Fréquence des signes extra-digestifs chez les patients positifs suivant l'âge.

	Enfants	Adultes	Total
RSP/ Perte de poids	3	3	6
Anémie	1	4	5
Anorexie	1	0	1
Asthénie	0	1	1
Dermatites	0	1	1
Bilan hépatique perturbé	0	1	1
Autres	1	0	1
Total	6	10	16

- Le RSP/perte de poids et l'anémie sont représentés chez environ le $\frac{1}{4}$ des patients, les autres signes sont plus rares (1patients chacun).
- Le RSP/ perte de poids est présent plus chez les enfants tandis que l'anémie est remarquée plus chez les adultes.
- Les autres symptômes varient.

2.5. Maladies associées :

Neuf (9) patients positifs présentent d'autres maladies en plus de la MC.

Tableau XXVI: Répartition des maladies associées à la MC en fonction de l'âge.

Enfants positifs	-1 cas de DID*. -1 cas de gastroentérite chronique**. -1 patient souffrant de tuberculose, myocardites et d'infections à répétition.
Adultes positifs	-1 patiente présentant à la fois une hépatite et la maladie de Crohn***. - 1 cas de thyroïdite*. - 1 cas de dermatite herpétiforme* - 1 cas d'ictère cholestatique. - 1 patiente ayant une parasitose à <i>Giardia intestinalis</i> **. - 1 cas de thrombose pathologique.

* : MAI.

** : Maladie mimant la symptomatologie cœliaque.

2.6. Résultats de la BDJ :

5 patients positifs avaient réalisé une BDJ dont 4 ont un résultat très évocateur.

Tableau XXVII: Répartition des résultats de la BDJ chez les patients positifs.

Résultat de la BDJ	Effectif
AV : II-III	1
AV : IV*	2
AV : V*	2

AV : atrophie villositaire.

* : résultat très évocateur.

III. Discussion :

1. Données épidémiologiques :

1.1. Sexe :

Dans notre série, le sex-ratio est de 0,51 chez la population étudiée. Celui de la population positive est de 0,46. Dans notre petite série de patients, nous notons une prédominance féminine de la pathologie parfaitement en accord avec les données de l'HAS. [1]

Par contre dans la population infantile, le sexe -ratio est de 0,8 comparable avec le travail de l'EASI [3] et très proche des résultats publiés dans des études réalisées dans des pays voisins [6].

Tableau XXVIII: Sex-ratio chez les enfants - études réalisées dans les pays voisins-. [6,3]

Pays	Sex-ratio Garçons/Filles
Maroc	0,71
Tunisie	0,72
France (EASI)	≈ 1

1.2. Age :

L'âge moyen des enfants est de $7,3 \pm 4,2$ ans soit 86,6 mois (14 mois – 16 ans). Dans la population adulte, il est de 33 ± 11 ans avec des extrêmes allant de 17 et 58 ans.

Une étude rétrospective réalisée au CHU d'Oran (1975/2007) a montré que l'âge moyen de diagnostic de la MC chez les enfants est de 43,2 mois (3,6 ans) [13]. Cette valeur étant trop éloignée de celle de notre série.

L'introduction récente dans le laboratoire d'hémiobiologie des tests de dépistage/ diagnostic de la MC, la durée courte de l'étude et par conséquent, la taille restreinte de la population étudiée sont des arguments en rapport avec la divergence de nos résultats comparés aux travaux suscités.

Tableau XXIX: Age moyen de découverte de la MC - études réalisées dans les pays voisins-. [6]

Pays	Taille de l'échantillon	Age moyen (mois)
Maroc	266 (2002-2009)	72,8 (6,08 ans)
Tunisie	144 (1999-2004)	74,4 (6, 2 ans)
France	124 (1996)	14 (1,16 ans)

Bien que les enfants soient les plus recrutés dans notre population étudiée et qui représentent 56%, ceux qui ont des résultats sérologiques positifs ne représentent que le 1/3, soit 10% de la population totale.

Au contraire, les adultes ayant des formes atypiques de la maladie sont moins recrutés mais leur sérologie est majoritairement positive représentant ainsi les 2/3 de l'effectif. Par rapport à la population totale, ils représentent 17,5%.

Si nous tenons compte des résultats de la sérologie, nous constatons que :

- Les enfants ayant une sérologie négative sont majoritaires puisqu'ils représentent les 2/3 des résultats négatifs. Les résultats sérologiques négatifs regroupent les AGA et t-TGA combinés négatifs et les AGA positifs seuls.
- Les adultes de sexe masculin ayant une sérologie positive combinée des AGA et des t-TGA prédominent.
- Pour les t-TGA positifs seuls, les résultats sont comparables dans les deux populations étudiées avec une nette prévalence féminine.

Bien que la maladie cœliaque puisse être diagnostiquée à tout âge, nous constatons que :

- En ce qui concerne les enfants, ceux de plus de 02 ans ne constituent que 6% de la population totale d'étude contrairement aux nourrissons.
- Dans la catégorie des nourrissons, les résultats sérologiques sont tous négatifs dont 1 seul patient est AGA positif nécessitant un suivi. Cela peut être en rapport avec le délai qui sépare l'introduction de gluten et l'apparition des signes et qui est selon l'HAS de 6 mois à 24 mois [1]. Selon les recommandations d'ESPAGAN de l'an 2007 [27], une incorporation de gluten en petites quantités dans l'alimentation avec poursuite de l'allaitement maternel à un âge minimal de 4 mois sans dépasser 6 mois constitue un facteur de protection contre la MC et un moyen de retarder son expression.

La durée de l'allaitement maternel et l'âge de l'incorporation de gluten sont donc des éléments de base qui, malheureusement n'ont pas été pris en compte dans notre étude voire que l'étude s'intéressent aussi adultes chez lesquels la détermination de ces variables est difficile.

- Pour la tranche d'âge se situant entre 2 et 10 ans, la positivité de la sérologie est majoritaire et coïncide avec le dépistage/ diagnostic. Ceci étant compatible avec de nombreux travaux cités dans la littérature. En outre, l'âge moyen de découverte de l'affection se trouve dans cette tranche. En revanche, 4 enfants considérés négatifs sérologiquement ont un taux d'AGA positif.

- En ce qui concerne les adultes, la répartition est uniforme entre 17 et 50 ans avec une nette prédominance féminine. Selon l'HAS, il existe un pic de fréquence qui se situe entre 20-40 ans [1]. Pour les 2 patients recrutés et âgés de plus de 50 ans, la sérologie est négative. Nous rappelons tout de même que la découverte de cette affection à un âge tardif est liée essentiellement au développement de certains cancers.

1.3. Formes familiales :

Au cours de notre étude, nous avons noté l'existence de la maladie cœliaque chez des membres de la même famille dans 2 familles différentes. Ces formes familiales représentent 3,75% de la population totale étudiée soit :

- Deux sœurs enfants ayant respectivement 10 ans et 15 ans avec des AGA positifs seulement.
- Un enfant ayant un frère cœliaque positif connu.

Il existe une notion de prédisposition génétique de cette pathologie, bien que ceci ne soit pas très évident dans notre série. Ceci n'empêche pas de faire un dépistage de la maladie chez la fratrie et les parents de 1^{er} degré [6], voire même un typage HLA dans la mesure du possible.

L'incidence des formes familiales dans notre série d'étude est légèrement inférieure à celles de la série marocaine (4,13%, 10 familles concernées), et tunisienne (5,6%) [6]. La taille de l'échantillon est probablement la cause.

1.4. Recrutement :

L'unité d'auto-immunité du laboratoire d'hémo-biologie du CHU Tlemcen reçoit des patients recrutés à titre externe pour une sérologie cœliaque avec une fréquence de 38,75% dont une bonne partie est constituée par des enfants. Pour les patients recrutés à titre interne, le service de pédiatrie occupe la 1^{ère} place suivi des services de gastro-entérologie, de médecine interne et de dermatologie. Cette répartition est logique car les enfants développant des signes digestifs suggèrent une MC. Par contre, les adultes sont envoyés pour la sérologie suite à une découverte fortuite des signes histologiques et/ou de symptomatologie digestive après consultation en hépato-gastroentérologie, ou en médecine interne en cas de présence de symptômes évocateurs.

Concernant le but de la sérologie, la majorité des patients (72,5%) consultent dans un but de dépistage de la maladie et est représentée principalement par les enfants en raison des contraintes de la BDJ.

L'alimentation des patients venus au laboratoire dans un but de dépistage ou de diagnostic de la MC est normale, Le suivi d'un RSG ou la limitation de prise des quantités d'aliments sans gluten par le patient sans avis médical perturbe le bilan et peut induire le clinicien en erreur lors de l'interprétation des résultats de la sérologie.

2. Données cliniques :

Dans notre série, le recrutement était fonction de :

- La symptomatologie.
- La présence d'une maladie associée
- Un antécédent ou de la réalisation d'une BDJ évocatrice.

Au cours de cette étude, nous étions limités par l'impossibilité d'explorer les paramètres biologiques, essentiellement biochimiques. La réalisation d'examens complémentaires de ce genre apportera plus d'informations et pourrait faciliter la découverte des formes atypiques.

2.1. Antécédents personnels :

Parmi notre série, 5 patients ont des antécédents personnels de MC, soit 2 patients présentent une rechute alors que 3 autres patients se sont présentés pour un contrôle sous régime.

- Pour les patients en rechute, il s'agit :
 - D'une patiente cœliaque connue depuis son enfance, âgée de 21 ans. Elle présente une rechute au moment de l'étude suite à un arrêt du RSG pendant une durée importante. Sa sérologie est revenue positive avec un taux de t-TGA fortement positif.
 - D'une 2ème patiente cœliaque connue et âgée de 58 ans. Son diagnostic a été posé il ya 2 ans. La rechute s'est installée à la suite de l'interruption du régime. Elle consulte dès la réapparition de douleurs abdominales et d'anémie et occasionnellement des diarrhées. Sa sérologie est revenue négative.

Pour le premier cas intéressant les patients diagnostiqués dans leurs enfances, l'amélioration de l'état clinique suite au suivi du RSG ne protège pas de la possibilité de rechute qui peut survenir après plusieurs années. [1]

Pour le 2^e cas, les signes présentés sont assez fréquents et peu spécifiques de la MC. Ils peuvent orienter vers une autre affection intestinale telle qu'une parasitose ou autres justifiant l'intérêt de pousser l'interrogatoire et de demander d'autres examens complémentaires en contrôlant toujours le profil sérologique.

- Pour les patients venus pour un contrôle, ils sont au nombre de 3 soit :
 - 1 patient âgé de 8 ans suivant son régime depuis 6 mois. Une disparition totale des anticorps coéliquaques a été notée.
 - 1 patiente âgée de 12 ans sous RSG pendant 2 mois présentant une sérologie positive à des taux importants en AGA (IgA et IgG) et fortement positifs en t-TGA IgA.
 - 1 enfant âgé de 1 an et demi (18 mois), sous régime sans gluten depuis 1 mois, et dont la sérologie est négative.

Après 6 mois, une disparition totale des anticorps est remarquée chez le 1^e patient ce qui reflète une bonne assiduité dans le suivi de son régime. Théoriquement, la disparition totale se fait après 6 à 12 mois de RSG [1, 24]. Un diagnostic précoce avec des taux faiblement positifs explique probablement ce résultat.

Les résultats de la sérologie pour le 2^e patient concordent avec ceux de la théorie qui précise qu'une durée de 2 mois n'est pas suffisante pour la disparition des Ac [1, 24]. En raison de l'absence des données concernant la sérologie de départ de la patiente, il a été impossible de vérifier l'évolution des taux des anticorps chez cette patiente.

Chez l'enfant âgé de 18 mois, il n'existe pas de données sur la sérologie permettant le dépistage de sa maladie. Néanmoins, la rapidité de réponse peut être justifiée par la déclaration d'une positivité suite à un taux faiblement positif et probablement causé par une infection intestinale transitoire qui a modifié transitoirement sa perméabilité intestinale, cela en se basant sur le résultat de sa BDJ révélant une AV : II-III.

2.2. Manifestations cliniques :

Les symptômes extra-digestifs prédominent avec une fréquence de 62,5%, tandis que la moitié de la population souffre de troubles digestifs. Chez les patients positifs, les fréquences des 2 symptomatologies sont comparables.

- Pour ce qui est de la symptomatologie digestive, la diarrhée est le signe le plus représenté chez 30% des patients aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La constipation et les douleurs abdominales se partagent la même fréquence de 11,25% suivies des vomissements qui sont plus présents chez les enfants.

Donc, la symptomatologie digestive prédomine dans la catégorie des enfants ce qui est en parfait accord avec la littérature. C'est la symptomatologie digestive qui permet de déceler la maladie dans sa forme typique et à un âge précoce [1].

• Pour ce qui est de la symptomatologie extra-digestive, le RSP est présent chez plus d'un tiers de la population particulièrement chez les enfants (6fois plus que chez les adultes) constituant ainsi un important signe d'appel pour la suspicion de la maladie. L'anémie est classée en 2^{ème} position à des taux comparables dans les 2 catégories de malades chez le 1/4 des patients. Elle reflète essentiellement les carences en fer et secondairement en acide folique qu'engendre la malabsorption associée. Les autres signes tels l'anorexie et l'asthénie sont présents à une fréquence faible et variable entre les deux catégories de malades.

Chez les grands enfants et les adolescents, c'est la symptomatologie extradigestive qui prédomine comme chez les adultes [1,13].

Il est à noter que la majorité de la population présentent une symptomatologie évocatrice de la MC et que 34,54% associent à la fois des symptômes d'ordre digestif et extra-digestif. Un patient asymptomatique a présenté un résultat AGA positif plus ou moins important (74 RU/ml) nécessitant des examens complémentaires dans le but de justifier cette augmentation en surveillant toujours le taux des AGA.

2.3. Associations morbides de la MC :

Plus du quart de la population étudiée présente des maladies associées et qui sont de deux ordres :

2.3.1. Maladies auto-immunes :

Des MAI sont présents avec une fréquence de 16,25%. Les maladies concernées sont par ordre de fréquence, le diabète de type I, la dermatite, la thyroïdite et la maladie de Crohn. L'association de ces 4 affections à la MC est rapportée en théorie [1,3].

2.3.2. Maladies non auto-immunes :

La fréquence de MNAI dans notre population est de 20%.

Certaines affections pouvant mimer les signes de la MC [3], il s'agit de :

- Deux parasitoses :
 - une giardiose à *Giardia intestinalis* à sérologie positive.
 - une amibiase à *Endolimax nanus* à AGA positifs seuls.
- Un cas de gastroentérite chronique à sérologie positive.
- Une patiente souffrant de la maladie d' présente une sérologie positive.

Chez la patiente présentant la giardiose, les AGA IgA sont présents à des taux limites de 24 RU/ml alors que les t-TGA sont légèrement positifs à 24RU/ml., ce là suggère qu'elle n'est pas porteuse de MC et que l'augmentation des taux d'anticorps résulte probablement de l'altération de la muqueuse intestinale suite à la fixation des parasites de *Giardia intestinalis* sur les villosités intestinales.

Par contre, l'*Endolimax nanus* n'explique pas l'anémie à répétition que présente la patiente, l'altération des mécanismes d'absorption pouvant justifier l'anémie l'augmentation de la perméabilité intestinale justifiant l'augmentation des taux des AGA doit avoir une autre raison.

Les taux des anticorps chez les 2 derniers patients sont fortement positifs pour les IgA AGA et t-TGA confirmant la présence de la MC.

L'association des aphtoses récidivantes et de la trisomie 21 est décrite en littérature [3]. Dans notre population, il a été noté un cas d'aphtose récidivante chez un enfant et un cas de trisomie 21 chez un autre. Les 2 patients sont négatifs en sérologie.

Trois (3) patients font des infections bactériennes à répétition pour lesquels la sérologie a révélé :

- Un patient négatif à AGA positifs nécessitant donc un suivi.
- Les deux autres sont AGA et t-TGA négatifs.

Un patient tuberculeux souffrant de myocardite et une patiente thrombotique sont positifs.

Deux (2) cas de cirrhoses biliaires, une insuffisance surrénale et un cas d'ictère cholestatique sont aussi notés, avec des sérologies négatives.

2.3.3. Association MAI et MNAI :

Parmi notre population d'étude, 12,5% présentent à la fois une MAI et une MNAI, soit 3 patients :

- Une patiente négative en sérologie qui présente des dermatites et une insuffisance surrénalienne.
- Un patient négatif faisant des infections à répétition en plus de la dermatite.
- Une patiente positive à la sérologie qui présente une hépatite et une maladie de Crohn.

3. Données para-cliniques :

3.1. Arguments sérologiques :

Contrairement aux paramètres biochimiques comme la glycémie et le fer sérique qui varient de manière très importante chez un même individu d'un jour à un autre, les anticorps prennent du temps pour apparaître et davantage pour disparaître offrant donc des arguments solides en termes de diagnostic des maladies.

Sur les 80 patients recrutés, 22 patients sont positifs dont 2 t-TGA seuls positifs. Chez les patients négatifs, 14 sont AGA seuls positifs.

Différents facteurs peuvent influencer nos résultats :

- Tout d'abord, l'échantillon étudié n'étant pas très représentatif (80 patients seulement) en rapport avec la durée limitée de notre étude, ce qui diminue la validité externe des tests.
- Une conservation par congélation à une température de (-4°C) était nécessaire pour la quasi-totalité des échantillons. Néanmoins, la réalisation à distance des sérologies peut influencer la qualité des résultats [87]. Certains échantillons étaient dosés immédiatement après le prélèvement alors que d'autres après congélation et décongélation.

3.1.1. Dosage par dot-blot :

Nous n'avons pas pu réaliser le test Dot-blot pour la totalité des patients en raison de la rupture des réactifs pendant une certaine période. Nous rappelons que ce test ne permet que le dosage des anticorps de type IgG.

Dans notre série de patients, les résultats sérologiques des AGA positifs et douteux sont plus élevées ce qui n'est pas le cas pour les t-TGA.

Ce test pose le problème des résultats douteux, surtout pour les AGA IgG. Il est recommandé de faire un contrôle sur un autre prélèvement sanguin après une quinzaine de jours. Dans notre série, nous avons jugé utile de compléter par un dosage par ELISA sur le même prélèvement dans le but d'exclure une positivité possible chez les patients à dot-blot douteux.

L'importance des résultats négatifs illustre le faible développement des IgG dans cette population.

3.1.2. Dosage par ELISA :

La technique ELISA est plus performante et donne des résultats plus fiables. En parallèle, elle est très sensible :

- D'un coté, aux variations des volumes lors des manipulations d'où l'importance d'utiliser des micropipettes calibrées de bonne qualité et la nécessité d'avoir le même manipulateur lors d'un dosage.
- D'un autre coté, aux impuretés. L'eau distillée utilisée pour la préparation des solutions de lavage était préparée avant chaque dosage. Néanmoins, le lavage manuel est aussi un facteur limitant, les liquides résiduels à un volume supérieur à 10 µl interfèrent avec le réactif à déposer par la suite et peut faussement diminuer l'absorbance.

En raison du cout du réactif, le test était réalisé en duplicate pour les calibrants seulement. La reproductivité du test chez les patients n'était pas vérifiée.

Le test ELISA fournit pour certains patients des résultats fortement positifs ou fortement négatifs surtout pour les t-TGA :

- Dans le premier cas, lorsque les taux d'anticorps sont très élevés, le patient doit être mis immédiatement sous RSG sans attendre la réalisation d'une BDJ.
- Le second cas exclut la présence de la maladie, toutefois un contrôle sérologique ultérieur est nécessaire en cas de persistance des symptômes.

Ce type de résultats confirme la forte spécificité des t-TGA dans la MC , sachant qu'un taux fortement négatif signifie que la concentration en Ac est inférieure à 2RU/ml. En présence de la maladie, les taux en anticorps sont très importants voire supérieur à 200RU/ml.

Pour les échantillons qui présentent un taux fortement positifs, ils doivent être redosés après dilution afin de déterminer la concentration exacte en anticorps.

Une nette concordance est notée entre les résultats négatifs des t-TGA et AGA type IgA. Ce qui n'est pas le cas pour les résultats positifs.

Pour les anticorps de type IgG, l'ELISA a confirmé la rareté de leur développement: 17 patients sont AGA positifs et seulement 3 d'entre-eux sont t-TGA positifs.

Bien que le seuil de positivité est déterminé par le fabricant dans chaque coffret de dosage, la présence de résultats limites peut influencer le jugement du clinicien et alourdir le coût de la sérologie.

Deux (2) résultats limites ont été notés :

- Un résultat pour les t-TGA IgG où le rapport est égale à 0,96.
- Un Résultat pour des AGA IgA avec un taux de 24 RU/ml.

3.1.3. Récapitulatif des résultats sérologiques :

La sérologie combinée (ELISA et DOT-BLOT) a révélé 27,50% de patients positifs dont 82% sont des AGA et t-TGA positifs combinés.

Quatorze (14) patients sont AGA positifs seuls constituant donc les faux positifs de la population (environ 20%) et nécessitant un suivi. Les faux négatifs existent aussi (5%).

Malgré l'élévation du taux des AGA en présence d'autres maladies associées, cela peut diminuer son intérêt mais ne l'élimine pas totalement:

- Les AGA positifs seuls chez les nourrissons en dehors de toute autre atteinte doivent impliquer un suivi du fait de l'incapacité ou le retard de développement les t-TGA que présentent ses enfants. Cela illustre l'importance du dosage des AGA en pédiatrie.
- Les AGA étant les premiers anticorps à apparaître au cours d'une MC, ils peuvent être les seuls à être détectés chez un patient en début d'installation de la maladie.
- Les AGA sont trouvés seuls positifs chez une patiente cœliaque connue ne suivant aucun régime suggérant l'installation d'une rechute ce qui confirme leur intérêt dans le suivi de la MC.

3.2. Arguments histologiques :

Dans notre série d'étude, 15 patients ont réalisé une BDJ parmi lesquels 5 patients seulement ont eu une sérologie positive :

- 1 patient souffrant de giardiose présentant une AV : II-III. Comme il a été mentionné précédemment, le taux des t-TGA faiblement positif (24 RU/ml) laissant présumer que l'atrophie est causée par le parasite et non pas suite à la MC.
- 2 patients présentant une AV : IV et 2 patients présentant une AV : V. Ceci concorde avec les données de la littérature.

4. Détermination de la valeur diagnostique des AGA :

Le choix du test de référence est un facteur discriminant :

- En matière de MC, le test de référence est représenté par la BDJ est un examen invasif et donc irréalisable chez toute la population étudiée.
- Le 2^e test de référence proposé en littérature est représenté par les EMA. Quoiqu'ils constituent les anticorps les plus spécifiques et les plus sensibles dans la MC, leur réalisation à notre niveau était impossible en raison de l'absence d'équipement nécessaire pour la technique IFI.
- Les t-TGA présentent une valeur diagnostique comparable à celle des EMA, et dosés par technique l'ELISA, ils ont été pris comme test de référence dans notre étude. [1]

Considérant les t-TGA comme le gold standard pour l'établissement du diagnostic de la MC. La sensibilité et la spécificité calculées des AGA pour notre série sont en accord avec celles évoquées dans la littérature.

Tableau XXX: Sensibilité et spécificité des AGA / t-TGA.

	Notre série	Référence [1]
Sensibilité	81,82 %	~ 80 %
Spécificité	72,41 %	~ 80 %

5. Fréquence de la MC :

La fréquence de la MC en Algérie reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de la méconnaissance de la prévalence des formes atypiques de la maladie. La prévalence de la MC symptomatique déterminée suite à l'étude menée à Oran est 1 cas /917 enfants âgés de moins de 15 ans [13].

Dans notre série, la fréquence de la MC est à 27,5%.

L'étude que nous avons réalisée est une étude préliminaire. La déduction de la prévalence d'une maladie nécessite des études plus avancées. La taille de l'échantillon, la durée de l'étude... sont des éléments qui influencent le résultat obtenu.

CONCLUSION

Conclusion

L'étude que nous avons réalisée est une étude préliminaire. Elle nous a permis de démontrer l'intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, le diagnostic de la maladie cœliaque et d'évaluer sa fréquence.

Cette affection à prédominance féminine peut être diagnostiquée aussi bien chez les enfants que chez les adultes, sachant que chez ces derniers, l'existence de formes asymptomatiques ou atypiques fait souvent méconnaître cette pathologie.

Le test de référence en matière de maladie cœliaque reste la biopsie duodéno-jéjunale. Or, cet examen n'a pu être pratiqué chez toute la population suspecte car il est invasif. Le 2^{ème} test proposé est représenté par le dosage sérologique des EMA, malheureusement il nous a été impossible de l'effectuer en raison du coût du réactif et des contraintes de l'équipement qu'il impose.

Le dépistage/ diagnostic de la MC était donc posé en fonction des résultats des t-TGA et AGA.

Dans notre petite série d'étude, la sérologie est positive chez 27,5% des patients avec une prédilection chez les adultes ainsi qu'une prédominance féminine.

Par ailleurs, Le dosage des AGA offre une valeur diagnostique satisfaisante avec des valeurs respectives de sensibilité à 72,41% et de spécificité à 81,82%.

Le régime sans gluten reste le traitement le plus efficace de cette pathologie. Il permet une amélioration de la qualité de vie des patients voire même la guérison complète. L'intérêt des AGA et des t-TGA dans le suivi du RSG a été partiellement démontré en raison du nombre restreint des cas de suivi.

L'association de la MC aux maladies auto-immunes et non auto-immunes a été retrouvée. Il s'agit principalement de DID, d'hépatite, de thyroïdite et de DH. Par ailleurs, parmi les MNAI découvertes, on note des parasitoses, des infections bactériennes...

Pour les patients suspects porteurs de MC et chez qui la sérologie est négative, un contrôle du profil sérologique et biologique est nécessaire. Le typage HLA pourrait être la solution notamment chez les familles prédisposées. Sa réalisation permettra de confirmer ou d'infirmier la présence de la MC sans se avoir recours à la BDJ, néanmoins ses contraintes économiques ne sont pas négligeables.

En perspective et pour compléter cet humble travail, nous proposons la réalisation d'enquêtes plus élargies afin de déterminer la prévalence de cette affection dans notre région.

La réalisation d'une telle étude nécessitera une collaboration multidisciplinaire entre cliniciens et biologistes afin de :

- Déceler les formes typiques à un âge précoce pour éviter les complications.
- Diagnostiquer le maximum des cas atypiques.
- Démontrer l'intérêt du suivi sérologique.
- Sensibiliser la communauté du rôle protecteur de l'allaitement maternel et de l'introduction du gluten à un âge adéquat.

Enfin la création d'un carnet biologique de suivi pour le patient cœliaque serait utile au même titre que chez l'hémophile par exemple.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- [1] **Quantin F., Pagès F., Croslebailey E., Jolibois E., Despeyroux S., et Mpkhbi J.**
Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : Diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten ; 1-99.
Service évaluation des actes professionnels, Haute autorité de Santé (HAS), France, 2007.
- [2] **Pinier M.**
Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie cœliaque basée sur les polymères séquestrants ; 1- 14.
Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Canada, 2010.
- [3] **Chyderiotis G., Claudel E., Fabien N., Lucas C., Musset L., Olsson N-O., Pham B-N.**
Maladie cœliaque : La place des auto-anticorps dans le diagnostic et le suivi ; 1-8.
EASI (European Autoimmunity Standardisation Initiative), 11/2008.
- [4] **Dubucquoi S.**
La maladie cœliaque... en quelques mots. Institut d'immunologie ;
Centre Hospitalier Régional de Lille (CHRL), France.
- [5] **Leferve G.**
Maladie cœliaque : démarche diagnostique.
Service de Médecine interne ; Centre Hospitalier Régional de Lille (CHRL), France.
- [6] **El Yahouti S.**
La maladie cœliaque chez l'enfant (A propos de 266 cas) ; 1-131.
Faculté de médecine et de pharmacie, Université de Fès, Maroc 2010.
- [7] **Admou B., Sbihi M., Bienvenue F., Chabaa L.**
Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant. Mise au point.
Da immuno-analyse & Biologie spécialisée ; 14(4) : 373-378. 2008
- [8] **Manno M.**
Maladie cœliaque.
La fondation pour l'éducation médicale continue 13 (6) : 1-18; Mai 2005.
- [9] **Moodie S. et Ceclitira P.**
Maladie cœliaque : Facteurs génétiques et présentation des antigènes.
Acta endoscopy ; Volume 31 -N°3 -2001 :255-264.
- [10] Coeliac disease and autoimmune disorders
www.extranet.eurosptal.it
- [11] **Donnars F.**
Physiopathologie de la maladie cœliaque. Diagnostic chez l'enfant et chez l'adulte.
La maladie cœliaque, pratique professionnelle au service diététique des hôpitaux civils de Colmar 2007
- [12] **Caillat-Zucman S.**
Phénotype HLA de classe II.
Biologie clinique 2002 [90-30-0135] ; Elsevier Masson.

- [13] **Mazighi M.L., Khiari M.E.**
La maladie cœliaque chez l'enfant.
SAIDAL Santé ; numéro 8 ; 3^e trimestre 2010: 06-11.
- [14] **Rabhi H.**
Dysrégulation de l'immunité intestinale : de la physiologie à la maladie cœliaque.
SAIDAL Santé ; numéro 8 ; 3^e trimestre 2010: 13-23.
- [15] **Salmi T.**
Diagnosing coeliac disease: Beyond the conventional histology; 1-74.
Faculty of Medicine, University of Tampere, Finland. 2005
- [16] **Chrétien-Leprince P.**
Anticorps de la maladie cœliaque.
Biologie clinique 2002 [90-30-0100]; Elsevier Masson.
- [17] **Laadhar L., Bouaziz N., Ben Ayed M., Chaabouni M., Boudawara T., Hachicha M., Jlidi R., Triki A., Masmoudi H.**
Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans.
Ann Biol Clin 2004, 62 : 431-436.
- [18] **Patey-Mariaud de Serre N., Verkarre V., Cellier C., Cerf-Bensussan N., Schmitz J., Brousse B.**
Diagnostic éthologique d'une atrophie villositaire.
Gastroentérologie clinique & biologique 2000; 24: 436-446 ; Masson.
- [19] **Mazighi M.L., Khiari M.E.**
Régime sans gluten.
SAIDAL Santé ; numéro 8 ; 3^e trimestre 2010: 25-27.
- [20] **Benzitouni M.S.**
Quelques céréales naturellement sans gluten.
SAIDAL Santé ; numéro 8 ; 3^e trimestre 2010: 25-27.
- [21] **Sulkanen S.**
Serum antibodies in coeliac disease; 12-60.
Faculty of Medicine, University of Tampere, Finland 2000
- [22] **Cellier C.**
Actualités sur la maladie cœliaque.
Hôpital européen Georges Pompidou, Faculté Paris V, Paris, France 2006.
- [23] **Gay G., Delvaux M. et Fassler I.**
Maladie cœliaque : détection et surveillance endoscopique.
Société Française d'endoscopie digestive 2004.
- [24] **Benammar, Doudi et Djadel.**
Sérologie de la maladie cœliaque.
Séminaire Ateliers de formation en HGE, Novembre 2009, Alger, Algérie.

- [25] **NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence).**
Clinical guideline 86 (May 2009): Celiac disease: Recognition and assessment of coeliac disease Full guideline Draft for consultation. NICE, UK; 1-86.
- [26] **NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence).**
Clinical guideline (January 2009): Celiac disease: Recognition and assessment of celiac disease Full guideline Draft for consultation. NICE, UK; 1-67.
- [27] **Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncon R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A. et Zimmer KP.**
Guidelines for the diagnosis of celiac disease
ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). *JPGN* 2012; 54: 136-160.
- [28] **Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., Biagi F., Fasano A., Green P.H.R., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Kelly C.P., Leonard J.N., Erik K., Lundin A., Murray J.A., Sanders D.S., Walker M.M., Zingone F., Ciacci C.**
The Oslo definitions for celiac disease and related terms.
Gut 2013; 62:43–52.
- [29] **Schumann M., Günzel D., Buergel N., Richter J.F., Troeger H., May C., Fromm A., Sorgenfrei D., Daum S., Bojarski C., Heyman M., Zeitz M., Fromm M., Schulzke J-D.**
Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in celiac disease.
Gut 2012;61:220-228
- [30] **Heyman M., Abed J., Lebreton C., Cerf-Bensussan N.,**
Intestinal permeability in celiac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis.
Gut 2012; 61:1355-1364.
- [31] **Lewis N.R., Hubbard R.B., Sanders R.B., Logan R.F., Holmes G.K., West J.,**
Treating occult celiac disease with a gluten-free diet is associated with a significant improvement in quality of life.
Gut 2011;60:A1-A2
- [32] **Evans K.E., Higham S., Smythe A., Sanders D.S.**
Small bowel bacterial overgrowth in celiac disease: a cause of presenting symptoms? *Gut* 2011; 60:A83-A84
- [33] **Rubio-Tapia A., Murray J.A.**
Classification and management of refractory celiac disease.
Gut 2010; 59:547-557
- [34] **Zugna D., Richiardi L., Akre O., Stephansson O., Ludvigsson J.F.A.,**
Nation wide population-based study to determine whether celiac disease is associated with infertility.
Gut 2010;59:1471-1475.

- [35] **Ludvigsson J.F., Olén O., Bell M., Ekbom A., Montgomery S.M.,**
Celiac disease and risk of sepsis.
Gut 2008; 57:1074-1080.
- [36] **Grose R.H., Cummins A.G., Thompson M.F.,**
Deficiency of invariant natural killer T cells in celiac disease.
Gut 2007; 56:790-795.
- [37] **Al-toma A., Verbeek W.H.M., Hadithi M., von Blomberg B.M.E., Mulder C.J.J.,**
Survival in refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience.
Gut 2007;56:1373-1378.
- [38] **Matysiak-Budnik T., Malamut G., Patey-Mariaud de Serre N., Grosdidier E., Seguiet S., Brousse N., Caillat-Zucman S., Cerf-Bensussan N., Schmitz J., Cellier C.**
Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet.
Gut 2007; 56:1379-1386.
- [39] **Hunt K.A., Monsuur A.J., McArdle W.L., Kumar P.J., Travis S.P.L., Walters J.R.F., Jewell D.P., Strachan D.P., Playford R.J., Wijmenga C., van Heel D.A.**
Lack of association of MYO9B genetic variants with celiac disease in a British cohort.
Gut 2006;55:969-972
- [40] **Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabó I.R., Laurila K., Partanen J., Huhtala H., Király R., Lorand L., Reunala T., Mäki M., Kaukinen K.**
Endomysial antibody-negative celiac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits.
Gut 2006; 55:1746-1753.
- [41] **Smedby K-E., Akerman M., Hildebrand H., Glimelius B., Ekbom A., Askling J.,**
Malignant lymphomas in celiac disease: Evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma.
Gut2005; 54:54-59.
- [42] **Miehsler W., Reinisch W., Valic E., Osterode W., Tillinger W., Feichtenschlager T., Grisar J., Machold K., Scholz S., Vogelsang H., Novacek G.,**
Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?
Gut 2004;53:542-54.
- [43] **Baillargeon J-D.,**
Maladie cœliaque.
Le clinicien, 04/2006 : 90-94.
- [44] **Clément P.,**
Maladie cœliaque.

- [45] **Weber A-L.,**
La maladie cœliaque : Physiopathologie et traitement « Guide de conseils pour le pharmacien d'officine »,
Faculté de Pharmacie, université de Lorraine, France, 2012.
- [46] **Berrah M., Benhassine F. et Chaoui N.;**
Actualités sur la maladie cœliaque de l'enfant ;
Alger 9 novembre 2000 ; société algérienne de pédiatrie.
- [47] **Yahiaoui F., Belghanem F. et Bouseloub A. ;**
Dépistage de la maladie cœliaque chez l'adulte ;
1^{ère} journée nationale de formation continue en hépato-gastroentérologie ; Hôpital central de l'armée, Algérie.
- [48] **Cellier C.,**
Maladie cœliaque faut-il dépister ?,
Service de gastroentérologie, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.
- [49] **Bouziane-Nedjadi K., Niar S., Bessahraoui M., Naceur M., Boudraa G., Touhami M.**
Relation entre l'allaitement maternel et des maladies chroniques telles que le diabète type I et la maladie cœliaque ; Service de pédiatrie « C » (A. Cabral),
CHU d'Oran, Algérie ; XXII^{ème} rencontres francophones de pédiatrie (2008).
- [50] **N. Cerf-Bensussan ;**
Administration orale de propyl-endopeptidase : un traitement rationnel de la maladie cœliaque ?(2003).
- [51] **Cellier C. ;**
Maladie cœliaque de l'adulte : quoi de neuf en 2009 ?,
Hôpital Européen Georges Pompidou, Faculté Paris V.
- [52] **Boudraa G.;**
Epidémiologie de la maladie cœliaque dans l'Ouest Algérien,
Service de Pédiatrie « C » - CHU- Oran ; SPO – 12-13 mars 2010.
- [53] **Christol C. (DES), Bouhnik Y. (PUPH);**
Maladie cœliaque de l'adulte,
Séminaire DES 10/12/2010.
- [54] **Revue francophone des laboratoires ;**
Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque, Juillet-Août 2008.
- [55] **Boudraa G.;**
Maladie cœliaque et diabète de l'enfant et l'adolescent,
2^{ème} entretien euromaghrébin de pédiatrie, 2011, Annaba, Algérie.
- [56] **N.Cerf-Bensussan, B.Meresse;**
Le modèle de la maladie cœliaque : antigène alimentaire et inflammation intestinale ;
Inserm, Faculté de médecine Paris Descartes.

- [57] **AFDIAG (Association Française des Intolérants au Gluten) ;**
Maladie cœliaque (2012).
- [58] **Bouziiane-Nedjadi K., Bessahraoui M., Naceur M., Niar S., Hachelaf W., Boudraa G., Touhami M.,**
Dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez les sujets à risque et dans la population générale de l'ouest Algérien,
32^{ème} Congrès du groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (G10), 2011.
- [59] **Hachicha S., Laadhar L., Sallami- Kallel M., Siala N., Makni S., Maherzi A., Ben Hariz M., Unité de Recherche UR12/02 "Maladie Cœliaque", Tunis, Tunisie ;**
Que deviennent les enfants porteurs de maladie cœliaque diagnostiquée par dépistage systématique ?
32^{ème} Congrès du GFHGNP (G11), 2011.
- [60] **Boujemaa A. et ALL ;**
Polymorphisme HLA-DRB1 dans une population d'enfants de l'ouest algérien atteints de l'association diabète type I et la maladie cœliaque ;
Journal Algérien de Médecine, Volume VIII n°5-6, Sept. /Déc. 2004.
- [61] **Boudraa G, Hachelaf W., Benbouabdallah M., Berrahal N., Hamidi N., Touhami M.**
Intérêt de la sérologie dans le dépistage intrafamilial de la maladie cœliaque ;
Journées Scientifiques de l'ANDRS : 17 et 18 Décembre 2003.
- [62] **Laadhar L., Kallel-Sellami M., Maherzi A., Makni S., Ben Hariz M. ;**
Intérêt des tests rapides au doigt pour le dépistage de la maladie cœliaque ;
30^{ème} Congrès du GFHGNP (37), 2009.
- [63] **Ali Pacha I. ;**
Sérologie et maladie cœliaque de l'enfant, Mars 2007.
- [64] **Boudjerda E., Boukhebbouz A.N. ;**
Maladie cœliaque : étude du comportement alimentaire chez 200 sujets : comparaison ente les wilayas de Bouira et Constantine ;
Université Mentouri de Constantine, Algérie.
- [65] **Malamut G., Cellier C.,**
Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte ;
Pathol Biol, Paris 2011.
- [66] **Watelet C., Morali A.;**
Les patients suivis pour une maladie cœliaque : évolution à long terme (n=29) ;
31^{ème} Congrès du GFHGNP (37), 2010.
- [67] **Ingen-Housz-Oro S. ;**
Dermatitis herpetiformis: a review;
Service de Dermatologie, Hopital Henri Mondor, France.
- [68] **Rasquin H. ;**
Le lymphome malin T compliquant la maladie cœliaque à propos de deux cas,
Université Henri Poincare, Nancy 1, France 2002.

- [69] **Schär ;**
Diagnostic de la maladie cœliaque : on peut en faire plus... ;
Celiac Forum Journal for health care professionals about celiac disease,
Edition n°1 /2010.
- [70] **Ben Mekhbi H.;**
Evaluation de l'intérêt du régime sans gluten dans la maladie cœliaque de l'enfant,
14^{ème} rencontres franco-africaines de pédiatrie, 2000.
- [71] **Aepi P., Criblez C. ;**
Sprue/maladie cœliaque : une maladie aux multiples visages ;
Forum Med Suisse 2011 ; 11(49):907–912.
- [72] **Ciccocioppo R., Di Sabatino A. et Corazza G.R. ;**
The immune recognition of gluten in celiac disease;
British Society for Immunology;
Clinical and Experimental Immunology, 2005, 140:408–416.
- [73] **Sollid L.M.;**
Molecular basis of celiac disease;
Annual Reviews of Immunologie, 2000, 18:53–81.
- [74] **WGO (World Gastroenterology Organisation) Practice Guidelines;**
La maladie cœliaque ; 1-21.
- [75] **Martinelli P., Troncone R., Paparola F., Torrea P., Trapanese E., Fasano C.,
Lambertini A, Budillon G, Nardone G., Greco L.**
Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy.
Gut 2000;46:332-335.
- [76] **Cassagnou M., Declety G., Desreumaux P.,**
Signes cliniques et pathologies associées,
La lettre de l'hépatogastrologie n°6, 1998.
- [77] **Maladie cœliaque : une des formes les plus fréquentes de malabsorption, 2009.**
Laboratoire d'anatomie pathologie du CFB de Caen et d CHPC de Cherbourg.
anabile.webethan.com
- [78] **Collardeau - Frachon S. et Bovier R. ;**
Pathologie digestive pédiatrique ;
Cours DES ACP ; janvier 2006.
- [79] **Amiot A.**
Maladie cœliaque, sprue réfractaire
PMAD (pôle des maladies de l'appareil digestif), Gastroentérologie et assistance
nutritive ; CHU Beaujon, Clichy.
- [80] **Bouhnik Y.**
Maladie cœliaque de l'adulte : complications, Séminaire DES gastro, Janvier 2007.
Gastroentérologie et Assistance nutritive, Université Paris VII, Hôpital Beaujon, Clichy.

- [81] **Cellier C., Cerf-Bensussan N., Hermine O., Brousse N.,**
Maladie cœliaque, sprue réfractaire et lymphome.
Hépatogastro ; 2002 ; Volume 9, Number 3 : 175-181, Mini-revues.
- [82] **Lanzini A., Lazorotto F., Villanacci V., Mora A., Bertolazzi S., Turini D.,
Carella G., Malagoli A., Ferrante G., Cesana B. M. & Ricci C.**
Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients
despite adherence to gluten-free diet.
Aliment Pharmacol Ther 2009 ; 29 : 1299-1308.
- [83] **HAS (Haute autorité de santé) ;**
Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque.
Document de HAS, mise à jour en juin 2008 ; 1-2.
- [84] **Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Parroni R, Muzi P, D'Alo S, Ventura T et al.**
Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease.
Am J Clin Pathol 2001 ; 115(4):494-503.
- [85] **Aubry P.**
Giardiose et syndrome de malabsorption intestinale. Actualité 2011.
medecinetropicale.free.fr
- [86] **Brok-Jung S.**
Anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium circulants dans une
population de patients cirrhotiques : marqueurs de la maladie cœliaque asymptomatique
ou conséquence de l'augmentation de la perméabilité intestinale ?
Université Henry Poincaré, Nancy, France ; 2003.
- [87] **Schibli S., Spalinger J. et Nydegger A.,**
Mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la MC (ESPGHAN 2012).
Société Suisse de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatriques
Pediatrics Vol 24 n°1 201.

ANNEXES

Annexes :

Annexe 1: Iceberg cœliaque.



Annexe 2: Principe des techniques du dosage des anticorps impliqués dans la MC.

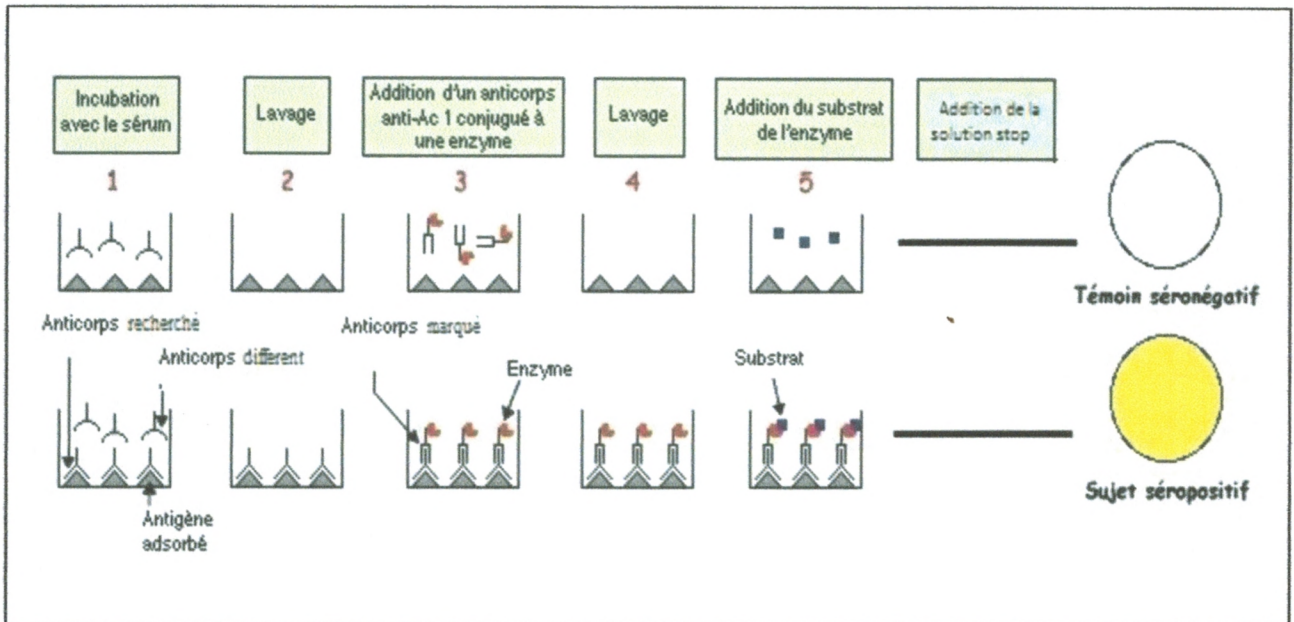


Figure 1: Principe et étape de réalisation de la technique ELISA.

(1) Fixation de l'Ac recherché sur les Ag fixés dans les puits. (2) Elimination de l'échantillon comportant l'excès des Ac. (3) Fixation de l'Ac anti-Ac recherché. (6) Elimination des Ac en excés. (5) Dégradation de l'enzyme porté par l'Ac. La solution stop arrête la réaction. La coloration jaune signifie la présence des Ac recherché.

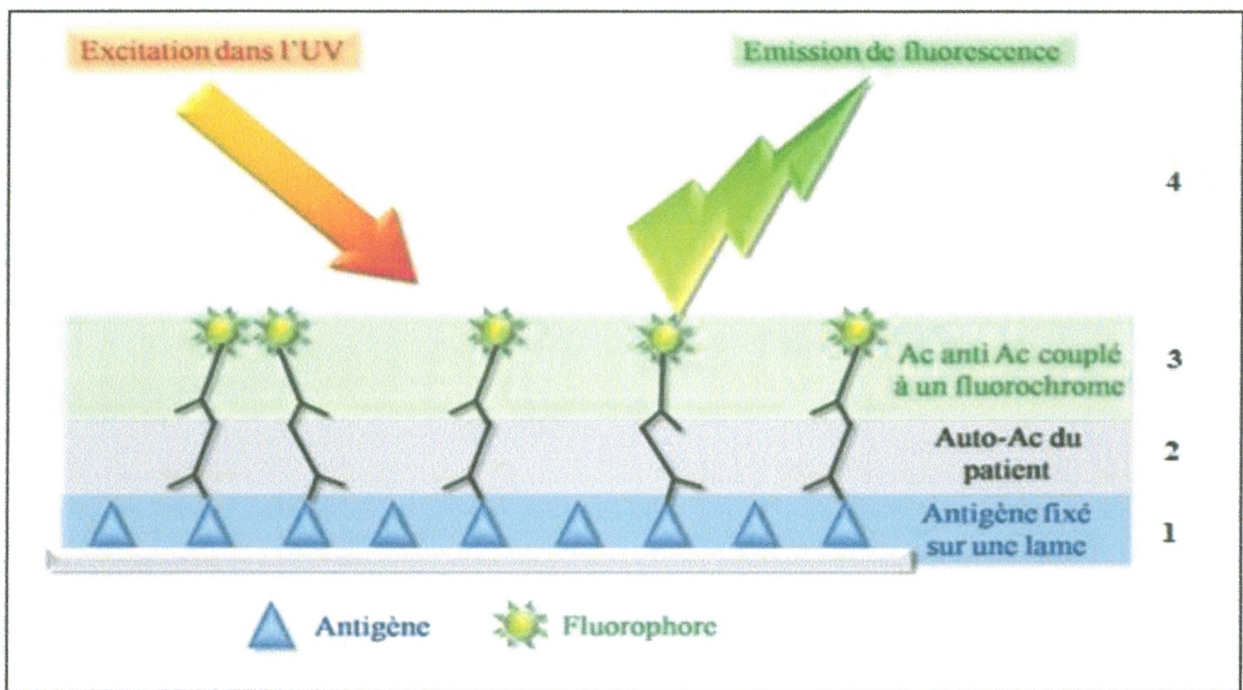


Figure 2: Principe de l'immunofluorescence indirecte (IFI).

(1) Support comportant l'Ag (2) Introduction de l'échantillon sur la matrice, l'Ac recherché se lie au Ag fixé. (3) Addition d'un substrat, Ac couplé à un fluorochrome se fixe sur l'Ac recherché lié à l'Ag. (4) Lecture.

Annexe 3: Liste des médicaments sans gluten produits par SAIDAL.

LISTE DES PRODUITS SANS GLUTEN DE SAIDAL

LISTE DES PRODUITS SANS GLUTEN DE SAIDAL

Direction du Marketing et de l'Information Médicale
Groupe SAIDAL

SPECIALITE	DCI	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE
DIABETOLOGIE		
INSUDAL COMB 25 100 UI Injectable	Insuline humaine biogénétique	Antidiabétique
INSUDAL BASAL 100 UI Injectable	Insuline humaine biogénétique	Antidiabétique
INSUDAL RAPID 100 UI Injectable	Insuline humaine biogénétique	Antidiabétique
DIAGUANID 850 mg CP	Metformine chlorhydrate	Antidiabétique oral
DIABENORM 0,5 ; 1 et 2 mg CP	Répaglinide	Antidiabétique oral
DIAPHAG 80 mg CP	Gliclazide	Antidiabétique oral
DIABENIL 2,5 et 5 mg CP	Glibenclamide	Antidiabétique oral
LAVIDA 1, 2, 3, 4 et 6 mg CP	Glimépiride	Antidiabétique oral
HEMATOLOGIE		
FERRACUR Sirop	Feredetate de Sodium	Antianémique
FUMACUR 200 mg CP	Fumarate ferreux	Antianémique
ZANITRA	Acide folique	Antianémique
ZANITRA PLUS	Acide folique/Sulfate ferreux	Antianémique
BC FER	A.folique/A.ascorbique/Sulfate ferreux	Antianémique
COBAMINE 1000 µg/ml Injectable	Cyanocobalamine (VIT B 12)	Antianémique
PNEUMOLOGIE		
BROMHEXINE Sirop	Bromhexine chlorhydrate	Fluidifiant bronchique
RINASTINE Sirop Adulte et Enfant	Carbocisteine	Fluidifiant bronchique
AMBROBIOTIC Sirop	Ambroxol	Fluidifiant bronchique
DENORAL Adulte et Enfant Sirop	Pholcodine /Buzépine / Clocinizine	Antitussif non opiacé
TENOBIOTIC Nourisson, Enfant et Adulte Suppositoire	Tenoate de sodium/Eucalyptus	Antitussif non opiacé
CAMPHOBIOTIC Nourisson, Enfant et Adulte Suppositoire	Ethylglycolate de gaiacol	Antitussif non opiacé
EUPNEX Sirop	Oxeladine citrate	Antitussif non opiacé
PENTUSSYL Sirop	Pentoxyverine	Antitussif non opiacé
SULFOLYPTOL Sirop	Sulfogaicolate de Potassium/ Codeine	Antitussif opiacé
ENCOFLUIDE Enfant et Adulte Sirop	Guaifénésine/ Pholcodine	Antitussif opiacé
ASMALINE 0,5 mg/ml Injectable	Terbutaline sulfate	Bronchodilatateur
SALBUTAMOL SAIDAL Sirop	Salbutamol	Bronchodilatateur
ALERFENE 1 mg/5 ml Sirop	Kétotifène	Bronchodilatateur
NEUROLOGIE/PSYCHIATRIE		
NEUROZEPINE 200 mg CP	Carbamazépine	Antiepileptique
VALKINE 200 mg/ml Solution buvable	Valproate de sodium	Antiepileptique
AMOTRIDAL 5, 25, 50 et 100 mg CP dispersible	Lamotrigine	Antiepileptique
NEUROLAL 50 et 100 mg CP	Phénobarbital	Antiepileptique
SULPUREN 50 mg Gélule	Sulpiride	Neuroleptique
SULPUREN 0,5% Soluté buvable	Sulpiride	Neuroleptique
ZOLAMPINE 5 et 10 mg CP	Olanzapine	Neuroleptique
HALLUDOL 2mg/ml Gouttes buvables	Halopéridol	Neuroleptique
HALLUDOL 5mg/ml Injectable	Halopéridol	Neuroleptique
VALZEPAM 10 mg/2ml Injectable	Diazépam	Anxiolytique
VALZEPAM 5 et 10 mg CP	Diazépam	Anxiolytique
NEVROSTA 1mg comprimé	Lorazépam	Anxiolytique
TRANSOMIL 1,5 ; 3 et 6 mg CP	Bromazépam	Anxiolytique
TRIPTAMYL 40 mg/ml Gouttes buvables	Amitriptyline	Antidépresseur

CARDIOLOGIE

AMLORIDAL 5 et 10 mg Gélule	Amlodipine besilate	Antagoniste calcique
LIPOCARD 200 mg Gélule	Fenofibrate	Hypolipémiant
ATOVAL 10 et 20 mg CP	Atorvastatine	Hypolipémiant
SIMVACOR 10, 20 et 40 mg CP	Simvastatine	Hypolipémiant
FUROZAL 20 mg/2ml Injectable	Furosémide	Diurétique
FUROZAL FAIBLE 20 mg CP	Furosémide	Diurétique
FUROZAL 40 mg CP	Furosémide	Diurétique
SAIPRIL PLUS 50/25 mg CP	Captopril / Hydrochlorothiazide	Antihypertenseur
SAIPRIL 25 et 50 mg CP	Captopril	Antihypertenseur
LATENSIA 150 mg CP	Irbésartan	Antihypertenseur
RENIPRIL 1,25; 2,5; 5 et 10 mg CP	Ramipril	Antihypertenseur
CORENIPRIL 5/12,5 et 10/25 mg CP	Ramipril/Hydrochlorothiazide	Antihypertenseur
ATINAL 50 et 100 mg CP	Aténolol	β-Bloquant
CARDITAL 200 mg CP	Acébutolol	β-Bloquant
ANGODAL 10mg et 20 mg LP	Isosorbide dinitrate	Anti-angoreux
INVERTER 2 et 4 mg CP	Molsidomine	Anti-angoreux
AMIOCARDONE 50 mg/ml Injectable	Amiodarone	Antiarythmique
AMIOCARDONE 200 mg CP	Amiodarone	Antiarythmique

DERMATOLOGIE

FONGENAL 125, 250 et 500 mg CP	Griséofulvine	Antifongique systémique
LAMIDAZ 250 mg CP	Terbinafine Chlorhydrate	Antifongique systémique
MYCOFLUCON 50 et 150 mg Gélule	Fluconazole	Antifongique systémique
PHANAZOL 1% Pommade	Econazole	Antifongique local
LAMIDAZ 1% Crème	Terbinafine Chlorhydrate	Antifongique local
KETOSKIN 2% Crème	Kétoconazole	Antifongique local
MICODAL 2% Pommade	Miconazole	Antifongique local
MYCOTINE 100 000UI Pommade	Nystatine	Antifongique local
ACIFUDAL 2 % Pommade et Crème	Acide fusidique	Antibactérien local
MYCOCIDE Crème	Nystatine/Triamcinolone / Néomycine	Anti-bactérien local
CLOMYCINE 3% Pommade dermatique	Chlortétracycline	Anti-bactérien local
BETACYL 0,05%/ 3 g Pommade dermatique	Bétaméthasone/Acide salicylique	Dermocorticoïde
BETASONE 0,05 et 0,1% Pommade dermatique	Bétaméthasone	Dermocorticoïde
CEVLODIL Pommade	Cétrimide	Antiseptique
POVIP 10% Solution dermatique	Polyvidone iodée	Antiseptique
HEXADERM 0,1 % Pommade et solution	Hexamidine	Antiseptique
HFM Pommade	Oxyde de zinc/Huile de foie de morue	Adjuvant de la cicatrisation
VIRODAL 5% Crème	Aciclovir	Antiviral local

INFECTIOLOGIE

ROVADAL 1,5 et 3 MUI CP	Spiramycine	Antibiotique
ROVADAL 0,375MUI/5ml Sirop	Spiramycine	Antibiotique
ORAPEN 1 000 000 UI et 1 500 000 UI CP	Oracilline (Pénicilline V)	Antibiotique
ORAPEN 250 000 UI/5ml Suspension buvable	Oracilline	Antibiotique
AMOXYPEN 250, 500 mg et 1 g CP dispersible	Amoxicilline trihydrate	Antibiotique
AMOXYPEN 500 mg Gélule	Amoxicilline trihydrate	Antibiotique
AMOXYPEN 500 mg et 1g Injectable	Amoxicilline sodique	Antibiotique
AMOXYPEN 125, 250 et 500 mg/5ml Suspension buvable	Amoxicilline	Antibiotique
AMPILINE 500 mg Gélule	Ampicilline trihydrate	Antibiotique
AMPILINE 500 mg et 1 g Injectable	Ampicilline sodique	Antibiotique
RITHRODAL 250 et 500 mg CP pelliculé	Clarithromycine	Antibiotique
DOXYLINE 100 mg Gélule	Doxycycline	Antibiotique
OXALINE 500 mg Gélule	Oxacilline	Antibiotique
OXALINE 500 mg et 1 g Injectable	Oxacilline	Antibiotique
OXALINE 250 mg /5ml Suspension buvable	Oxacilline sodique	Antibiotique

OXYMED 250 Gélule	Oxytétracycline	Antibiotique
BIOMYCINE 100 mg CP	Doxycycline	Antibiotique
BACTIZOL 1g Injectable	Céfazoline sodique	Antibiotique
CLAMOXYPEN 1g/200mg Injectable	Amoxicilline/Ac. clavulanique	Antibiotique
AZIMYCINE 200mg/5 ml Suspension buvable	Azithromycine dihydrate	Antibiotique
AZIMYCINE 250 mg Gélule	Azithromycine dihydrate	Antibiotique
RETARCILINE 600 000 et 1 200 000 UI Injectable	Benzathine Benzylpenicilline	Antibiotique
GECTAPEN 500 000 et 1 000 000 UI Injectable	Benzyl Penicilline (PENI G)	Antibiotique
METROGYL 250 et 500 mg CP	Métronidazole	Antibiotique
METROGYL 125mg/5 ml Suspension buvable	Métronidazole	Antibiotique
PRIMAZOL 400/80 mg CP	Sulfaméthozole/Triméthoprime	Antibiotique
PRIMAZOL 200/40 mg Sirop	Sulfaméthozole/Triméthoprime	Antibiotique

ANTI INFLAMMATOIRES

INDOMET 25 mg Gélule	Indométacine	Anti-inflammatoire
NIFLUMATE 400 et 700 mg Suppositoire	Morniflumate	Anti-inflammatoire
CLOFENAL 25 et 100 mg Suppositoire	Diclofénac sodique	Anti-inflammatoire
CLOFENAL 50 mg Gélule	Diclofénac sodique	Anti-inflammatoire
CLOFENAL LP 75 et 100 mg Gélule	Diclofénac sodique	Anti-inflammatoire
CLOFENAL 75 mg/3ml Injectable	Diclofénac sodique	Anti-inflammatoire
SAIFEN 100 mg Suppositoire	Kétoprofène	Anti-inflammatoire
PRIXAM 20 mg CP, Suppositoire et Injectable	Piroxicam	Anti-inflammatoire

OPHTHALMOLOGIE

ACIFUDAL 1% Gel	Acide fucidique	Antibactérien ophtalmique
CLOMYCINE 1% Pommade	Chlortétracycline	Antibactérien ophtalmique

ANTALGIQUES

PARALGAN 500 mg CP	Paracétamol	Antalgique
PARALGAN 80 et 160 mg CP orodispersible	Paracétamol	Antalgique
DOLTRAM 100, 150 et 200 mg CP LP	Tramadol chlorhydrate	Antalgique
DOLTRAM 50 mg Gélule	Tramadol chlorhydrate	Antalgique
PARALVIC 400 mg/30mg Gélule	Paracétamol/Dextropropoxyphène	Antalgique
PARALGAN 120 mg/5ml Sirop	Paracétamol	Antalgique
BUPRINAL 0,3 mg/ml Injectable	Buprénorphine chlorhydrate	Antalgique
ACEPRAL 500 mg CP	Acide acétylsalicylique	Antalgique
ASPIRINE BIOTIC 100 et 160 mg CP	Acide acétylsalicylique	Antalgique
RHUMEDRINE 500/30 mg CP	Paracétamol/Pseudoephedrine	Anti-rhume
COPARALGAN 400/20 mg CP	Paracetamol/ Codéine phosphate	Antalgique
PARALGAN 80, 100, 120, 170, 600 et 1000 mg Suppositoire	Paracétamol	Antalgique
ACEPRAL - L 100, 160, 250, 500 et 1000 mg Sachet	Acide Acétylsalicylique	Antalgique

GASTRO-ENTEROLOGIE

SAILOX CP et Suspension buvable	Hydroxyde d'aluminium et de magnésium	Antiacide gastrique
ACIDRINE 250 mg CP	Myrtecaïne Laurylsulfate	Antiacide gastrique
FLOSAS 150 mg Suppositoire	Phloroglucinol	Antispasmodique musculotrope
DUSPATALIN 100 mg CP	Mebeverine	Antispasmodique musculotrope
LATIDINE 150 et 300 mg Gélule	Ranitidine	Anti-ulcéreux
PROZOL 20 mg Gélule	Oméprazole	Anti-ulcéreux
MESOPRAL 20 mg Gélule	Mésoprazole	Anti-ulcéreux
LANZOCID 15 mg Gélule	Lansoprazole	Anti-ulcéreux
LOPESTIN 2 mg Gélule	Loperamide	Antidiarrhéique
NIFAZIDE 220 mg Suspension buvable	Nifuroxazide	Antiseptique intestinal
NAUSEDIUM Suspension buvable	Dompéridone	Antiémetique
CLOPRAMID Sirop, CP, Injectable et gouttes buvables	Métoclopramide	Antiémetique
TIMONAL Sirop, Suppositoire et Injectable	Tiémonium	Antispasmodique
HEMORRECT Crème et Suppositoire	Trimébutine /Ruscogénines	Antihémorroïdaire

GASTRO-ENTEROLOGIE

HUILE DE PARAFFINE BIOTIC Sirop	Huile de Paraffine	Médicament de la constipation
GLYCERINE Bébé/Enfant/Adulte Suppositoire	Glycérine	Médicament de la constipation
SELTRANS Poudre orale	Macrogol 4000/Sulfate de sodium	Médicament de la digestion
CONSTILAX Poudre orale	Macrogol 4000	Laxatif
CITRATE DE BETAINE Poudre orale / Ampoule buvable	Citrate de Bétaïne	Médicament de la digestion
TRIMEBUTINE SAIDAL 24 et 74,4 mg Granulés	Trimébutine	Motricité digestive

ALLERGOLOGIE

ALLERTINE CP et Sirop	Loratadine	Antihistaminique
SULAMINE Sirop	Doxylamine (succinate)	Antihistaminique
HISTAGAN CP et Sirop	Dexchlorphéniramine	Antihistaminique

ENDOCRINOLOGIE

PRECORTYL 5, 10 et 20 mg CP	Prednisonne	Glucocorticoïde
DEXASONE 4 mg/ml Injectable	Dexaméthasone	Glucocorticoïde
BETASONE CP orodispersible 0,5 et 1 mg	Bétaméthasone	Glucocorticoïde
BETASONE Gouttes buvables	Bétaméthasone	Glucocorticoïde

RHUMATOLOGIE

LATENDRA Crème	Camphre/Menthol/Méthyl salicylate	Analgésique/Antirhumatismal externe
FLUCIDAL Pommade	Acide niflumique	Analgésique/Antirhumatismal externe
CLOGEL 1% Gel	Diclofénac	Analgésique/Antirhumatismal externe
SAIFEN 2,5% Gel	Kétoprofène	Analgésique/Antirhumatismal externe
PRIXAM 0,5% Gel	Piroxicam	Analgésique/Antirhumatismal externe
ALGESAL SURACTIVE Pommade	Salicylate de diéthylamine/Myrtecaïne	Analgésique/Antirhumatismal externe
IBUMAL Gel	Ibuprofène	Analgésique/Antirhumatismal externe
ALPHATRYPSINE Pommade	Alphachymotrypsine	Analgésique/Antirhumatismal externe

METABOLISME/NUTRITION

HEPTAGYL Sirop	Cyproheptadine	Orexygène
REHYDRAX Solution et Poudre orale	Sels de rehydratation orale	Eléments minéraux
KALIGON Sirop	Gluconate de potassium	Elément minéral
ACTICAL Sirop et Ampoule buvable	Pidolate de Calcium	Elément minéral
ENERMAG Sirop et Ampoule buvable	Pidolate de Magnésium	Elément minéral
VITAFORM Solution en compte gouttes	Complexe vitaminique	Vitamines
NEUROVIT 250 mg /250 mg Comprimé	VitamineB1/B6	Vitamines
VITA C 500 mg Comprimé	Acide ascorbique	Vitamine
FRUBIAL FAIBLE Ampoule buvable	Ergocalciférol/Vit C/Calcium Gluconate	Vitamines / Elément minéral

ANESTHESIOLOGIE

KIDOCAINE 2% Injectable	Lidocaïne	Anesthésique local
-------------------------	-----------	--------------------

UROLOGIE

VIACTAL 50 mg	Sildenafil	Trouble de l'érection
GENTIX 20 mg	Tadalafil	Trouble de l'érection

Cette liste ne tient pas compte de la présence ou non de Lactose.

Annexe 4: Produits alimentaires et RSG.

Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten

(Cette liste est insuffisante pour suivre correctement son régime, contactez-nous et adhérez pour obtenir les documents complémentaires)

Type d'aliments	autorisés	vérifier les ingrédients	interdits
Céréales, Graines, Tubercules	Mais, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, fécule, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ; Fécule de pomme de terre ; Produits diététiques de substitution. <i>* non contaminé</i>	Céréales 'petit-déjeuner', Galettes de riz ; Avoine* ; Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin Papier azyme. <i>* l'avoine est consommable par une majorité de cœliaque mais souvent contaminé en France</i>	Blé (froment, épeautre, kamut*), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ; Pâtes, ravioli, gnocchi, boulgour, chapelure, Pain azyme ; Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce.
Produits laitiers	Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi-écrémé, écrémé) Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature, Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).	Préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, mousses ; Lait aromatisé, laits gélifiés, Yaourts aromatisés ou aux fruits ; Produits laitiers allégés ; Fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales ; Fromages lavés à la bière.
Viandes et volailles	Fraîches, natures, surgelées, conserves, abats nature, Steaks hachés 'pur bœuf' Confits, foie gras au naturel.	Préparations à base de viande hachée cuisinée, plats cuisinés du commerce.	Panées ou en croûte.
Charcuterie / Traiteur	Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite. Jambonneau non pané, poitrine salée, fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, museau de porc, lard, boudin noir ; Saucisses AOC : Strasbourg, Morveau, Francfort, Montbéliard, Saucissons, Andouille, andouillette, rillettes, tripes	Purée, mousse et crème de foie gras, Farce charentaise industrielle, pâtés industriels Boudin blanc ; Saucissons cuits, à l'ail, saucisse sèche Salami, chorizo, corveles	Jambonneau pané, Tomates farcies industrielles, Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas Quenelles industrielles ; Boudin créole ou antillais ; Ravioli, cannelloni, gnocchi.
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc ; Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poissons.	Poissons, mollusques et crustacés du traiteur, en conserve ou surgelés ; Beurre de poisson et de crustacés, Soupe de poissons, surimis	Poissons farinés ou panés, cuisinés industriellement ou façon traiteur. Quenelles industrielles, Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.
Œufs	Tous.		
Matières grasses	Beurres doux et demi-sel - Crème fraîche, 'Végétaline', huiles, saindoux, graisse d'oie, suif.	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées ; Margarine	Huile de germe de blé (<i>données non trouvées</i>).
Légumes	Frais, secs, surgelés au naturel, conserves au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons ; Patate douce, igname	Conserves du traiteur, potages en sachets ou en boîte ; Chips nature ou aromatisées ; pommes 'duchesse' ou 'noisettes', frites précuites	Pommes 'dauphine'.
Fruits	Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figues séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées, Marrons, châtaignes, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruits « maison ».	Oléagineux grillés à sec ; Fruits confits et marrons glacés, Pâtes de fruits du commerce.	Figues séchées dans la farine.
Sucres / Produits sucrés	Sucre de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée, Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.	Sucre glace, vanillé, nougats, dragées, calissons (papier azyme) ; Pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons Chocolat en poudre ou en tablettes,.	
Desserts	Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux œufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de fécule, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes), Desserts glacés contenant un biscuit (ex : omelette norvégienne), Pâtes à tartes, cornets de glace.
Amuse-gueule	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix, cacahuètes ...), olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés ; Chips au maïs, chips aromatisées.	Biscuits salés.
Boissons	Café nature, chicorée, café lyophilisé, thés, jus de fruits, sodas, (Tous les apéritifs et digestifs y compris whisky, vodka et gin, Vins).	Infusions, mélange chicorée/café Certaines poudres pour boissons, (Liqueurs).	Bière, panaché.
Condiments	Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel, cornichons.	Mélanges d'épices moulues, curry, Moutardes, Vinaigre de malt, sauces.	Sauce soja, 'Savora'.
Divers	Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.	Levure chimique ; Médicaments.	Hosties

Annexe 6: Interrogatoire établi.

Interrogatoire MC

N° Patient	Service	Tranche
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
N° Congélation	Sexe	Age (ans)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

But	Alimentation			
<input type="text"/>	<input type="text"/>			
Circonstance				
<input type="checkbox"/> Symptomatologie digestive	<input type="checkbox"/> BDJ évocatrice	<input type="checkbox"/> ATCD		
<input type="checkbox"/> Symptomatologie extra-digestive	<input type="checkbox"/> Maladie associée	<input type="checkbox"/> Missing		
Symptomatologie digestive		Symptomatologie extra-digestive		
<input type="checkbox"/> Diarrhée	<input type="checkbox"/> Constipation	<input type="checkbox"/> RSP	<input type="checkbox"/> Asthénie	<input type="checkbox"/> Autres
<input type="checkbox"/> Vomissement	<input type="checkbox"/> Autres	<input type="checkbox"/> Anémie	<input type="checkbox"/> Dermatitis	
<input type="checkbox"/> Douleurs abdominales		<input type="checkbox"/> Anorexie	<input type="checkbox"/> Bilan hép.perturbé	
Maladies associées	BDJ	ATCD		
MAI	Type de la BDJ	Type		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		
MNAI				
<input type="text"/>				

DOT	AGA IgG	t-TGA IgG
Réalisation <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ELISA

AGA	AGA IgG	t-TGA	t-TGA IgG
AGA IgA	AGA IgG	t-TGA IgA	t-TGA IgG
Taux AGA IgA	Taux AGA IgG	Taux t-TGA IgA	Rapport t-TGA IgG
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Résultat AA	Résultat AG	Résultat TA	Résultat TG
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Résultat final	Dosage t-TGA	Conclusion
Dosage AGA	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>		

CELIAC-DOT

REF HM 047 IgG



REF HM 048 IgA



Français

DÉFINITION

Le coffret **CELIAC-DOT** constitue une méthode d'identification qualitative d'autoanticorps sur support membranaire.

↳ **CELIAC-DOT IgA** permet la recherche simultanée des autoanticorps humains d'isotype IgA dirigés contre la gliadine et l'enzyme Transglutaminase Tissulaire.

↳ **CELIAC-DOT IgG** permet la recherche des autoanticorps humains d'isotype IgG dirigés contre la gliadine et l'enzyme Transglutaminase Tissulaire.

INTERET DIAGNOSTIQUE

La maladie coeliaque (MC) est associée à un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales. C'est, à la fois une intolérance au gluten contre lequel sont dirigés des anticorps anti-gliadine (fraction protéique du gluten), et une maladie auto-immune par la présence d'autoanticorps contre l'endomysium des fibres musculaires, la réticuline et, plus récemment découverte comme étant le principal antigène reconnu par les anti-endomysium, la transglutaminase tissulaire (tTG). La recherche de ces anticorps est nécessaire au dépistage de la maladie et au suivi de son traitement : le régime sans gluten.

Les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA ont une spécificité moindre par rapport aux anti-endomysium ou anti-tTG mais ils semblent cependant intéressants, d'une part chez les enfants de moins de deux ans chez lesquels les IgA anti-gliadine pourraient apparaître avant les IgA anti-endomysium et, d'autre part, en cas de déficit sélectif en IgA. Les anticorps anti-réticuline sont considérés comme moins sensibles que les précédents. Enfin le titre des anti-gliadine et des anti-endomysium ou anti-tTG diminue en quelques mois au cours d'un régime sans gluten bien suivi, et augmente à nouveau en cas d'écart de régime.

Le dosage combiné des anticorps anti-gliadine et anti-tTG chez l'adulte et chez l'enfant représente une technique sérologique simple, rapide, sensible et spécifique de dépistage et de suivi de traitement :

* la présence simultanée d'anticorps anti-gliadine et anti-tTG d'isotype IgA accompagnée ou non d'anticorps d'isotype IgG permet un diagnostic quasi certain d'une MC et une indication à pratiquer une biopsie duodénojunale.

* la présence d'anti-gliadine IgA et IgG constitue un diagnostic possible d'une MC en fonction des éléments cliniques.

* la présence d'anticorps anti-tTG uniquement d'isotype IgG est en faveur d'une maladie coeliaque, pour les patients ayant un éventuel déficit en anticorps d'isotype IgA.

* la présence d'anticorps anti-gliadine uniquement d'isotype IgG n'est pas en faveur d'une maladie coeliaque, il faut cependant tenir compte d'un éventuel déficit en IgA.

PRINCIPE DU TEST

Les antigènes sont adsorbés sur un support membranaire constitué de 3 puits distincts.

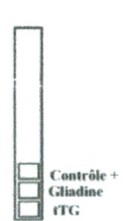
• Dans un premier temps, la membrane est plongée dans un tube réactionnel contenant l'échantillon à tester. S'il contient un ou plusieurs anticorps recherchés, ceux-ci vont se fixer aux antigènes correspondants. Après incubation, un premier lavage permet d'éliminer les éléments non fixés.

• La bandelette est ensuite plongée dans une solution d'activation. Après incubation, un deuxième lavage permet d'éliminer les éléments non fixés.

• Un conjugué, couplé à la phosphatase alcaline, viendra ensuite se fixer aux complexes précédemment capturés. Après incubation, un dernier lavage permet d'éliminer tout excès de conjugué.

• L'étape de chromogénèse est réalisée en utilisant un substrat insoluble de la phosphatase (BCIP/NBT). Au cours de celle-ci apparaissent des spots de couleur bleue, traduisant la présence d'autoanticorps dans l'échantillon testé.

COMPOSITION DU COFFRET

	HM047	HM048
Bandelettes réactives constitués de 3 puits distincts		
 Contrôle + Gliadine tTG	Antigènes coâtés : - Gliadine naturelle et - transglutaminase tissulaire (tTG) humaine recombinante	25
		25
Un flacon de Conjugué IgA-PAL (IgA couplée à la phosphatase alcaline) Δ diluer	CONJ IgA	650 µl
Un flacon de Conjugué IgG-PAL (IgG couplée à la phosphatase alcaline) Δ diluer	CONJ IgG	650 µl
Un flacon de Substrat (BCIP/NBT) Prêt à l'emploi	SUBS BCIP-NBT	18 ml
Un flacon d'Amplificateur spécifique à l'isotype recherché Prêt à l'emploi	SOLN ENH	650µl
Un flacon de Tampon Phosphate-Tween concentré 10x Δ reconstituer en eau distillée	BUF WASH 10x	30 ml
Tubes de réaction (1,5ml)		125
Etiquettes autocollantes pour le rendu des résultats		25

MATÉRIEL NÉCESSAIRE NON FOURNI

- Pipettes de précision
- Chronomètre
- Eau distillée (reconstitution du PBS-Tween concentré)
- Papier absorbant (séchage des bandelettes)
- Portoir de 96 tubes de réaction (bmd, réf. HM 501)

ÉCHANTILLONS

- Le test est à effectuer sur sérum.
- Eviter d'utiliser des sérums lipémiques ou hémolysés, ainsi que des prélèvements congelés et décongelés plus d'une fois.
- Si le dosage n'est pas effectué immédiatement, les échantillons devront être conservés réfrigérés entre +2°C et +8°C pendant 5 jours maximum, sinon congelés à -20°C.
- Afin de limiter toutes fixations non spécifiques, il est conseillé de centrifuger et de filtrer les échantillons congelés depuis plus de 6 mois et troubles.

STABILITÉ ET CONDITIONS DE CONSERVATION

- Les réactifs et les bandelettes doivent être conservés entre +2°C et +8°C dans leur conditionnement d'origine.
- Ne pas utiliser un coffret dont les dates de péremption sont dépassées.
- Après la première ouverture, conserver les bandelettes non utilisées à l'intérieur de la pochette plastique en présence du sachet déshydratant et les remettre immédiatement entre +2°C et +8°C.
- Remettre immédiatement entre +2°C et +8°C, les réactifs non utilisés.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

S'assurer que les bandelettes soient bien égouttées après chaque lavage.

Les réactifs en solutions (excepté le substrat) contiennent comme agent de conservation, de l'azide de sodium à une concentration <0.1% (w/v) ou du ProClin® 300 à 0.02% (w/v). Ne pas avaler et éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. L'azide de sodium peut former des mélanges explosifs lors de son élimination dans les canalisations de cuivre ou de plomb. Rincer abondamment lors de telles éliminations.

Les coffrets **CELIAC-DOT** ont été élaborés dans le respect des Directives européennes 67/548/CEE et 1999/45/CE en ce qui concerne la classification, l'emballage et l'étiquetage des préparations dangereuses.

CELIAC-DOT IgA et IgG ont été optimisés pour les conditions opératoires précisées dans cette notice. Le non-respect des dilutions, de la préparation des réactifs, du protocole ou la substitution d'un réactif par un autre produit peuvent affecter les performances finales du test.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

bmd propose un contrôle multiparamétrique (Immuno-Trol II, réf.: HM037) qui peut être testé en parallèle. Il renferme des anticorps humains dirigés contre l'une des 2 spécificités recherchées. Il est à tester de façon identique à celle des échantillons.

PRÉPARATION DU DOSAGE

Avant la manipulation, ramener tous les réactifs à température ambiante.

1. Préparation du Tampon de Dilution et de Lavage (TDL)

- Diluer le tampon Phosphate-Tween concentré au 1/10 en eau distillée.
- Durée de conservation : 3 mois entre +2°C et +8°C.

2. Préparation des échantillons

- Identifier une bandelette par échantillon.
- Identifier 4 tubes de réaction par échantillon. Les numéroter de 1 à 4 :
 - ≪ tube 1 : incubation de l'échantillon
 - ≪ tube 2 : incubation de l'activateur
 - ≪ tube 3 : incubation du conjugué
 - ≪ tube 4 : incubation du substrat
- Distribuer 600µl de tampon TDL dans les tubes 1, 2 et 3.
- Préparer un tube supplémentaire réservé aux 3 séries de lavages et contenant 600µl de tampon TDL.

Remarques :

- ♦ *Le substrat est sensible à la lumière. Il nécessite d'être distribué au moment de son utilisation dans les tubes 4 extemporanément.*
- ♦ *Certaines conditions environnementales comme la température peuvent influencer le résultat final. Pour des températures > +30°C, il est recommandé d'être vigilant sur la cohérence des résultats obtenus.*
- ♦ *Certaines conditions opératoires peuvent influencer l'intensité de la couleur bleue et conduire à une atténuation de celle-ci lorsque :*
 - *le temps d'agitation à chaque lavage est inférieur à 1 minute*
 - *la membrane se colle à la paroi du tube durant les différentes incubations.*
 - *l'homogénéisation, en tampon, de l'échantillon et du conjugué est incomplète.*

INTERPRÉTATION DES RESULTATS

1. Critères de Validation de la Manipulation :

- Le contrôle positif doit présenter un cercle de couleur bleue avec un contour nettement délimité.

2. Lecture des bandelettes :

Pour une interprétation aisée et fiable, vérifier que les bandelettes soient totalement sèches.

Pour chaque spécificité, interpréter selon le tableau ci-dessous :

ASPECTS DES PUIITS	RESULTATS
Aucun puits nettement cerclé	Absence d'autoanticorps NEGATIF
Présence d'un cercle distinct et bien délimité dont la coloration est nuancée du clair au sombre	Présence d'autoanticorps POSITIF

D'après l'évaluation interne des performances du coffret **CELIAC DOT**, les échantillons donnant un aspect négatif en **DOT** correspondent à un titre inférieur à 20 UA/ml avec les coffrets bmd **GLIA-LISA** et bmd **FIDIS™ CELIAC**.

Tous puits présentant un cercle peu discernable, sans contour net, doit être contrôlé sur un second prélèvement quelques semaines plus tard et interprétés en fonction d'examen complémentaires et du contexte clinique.

CARACTÉRISTIQUES ET PERFORMANCES DU TEST

Spécificités	Glia	tTG	Glia	tTG
	IgG	IgG	IgA	IgA
Test de comparaison	Tests ELISA			
Population étudiée	* 72 échantillons provenant de patient testés positifs pour une ou plusieurs spécificités relatives à la maladie Coeliaque. * 104 échantillons provenant d'individus sains ou atteints d'autres maladies		* 71 échantillons provenant de patient testés positifs pour une ou plusieurs spécificités relatives à la maladie Coeliaque. * 104 échantillons provenant d'individus sains ou atteints d'autres maladies	
Tout résultat discordant entre ces deux méthodes a été contrôlé à l'aide du coffret FIDIS™ CELIAC (réf.MX009 / MX010) commercialisé par bmd.				

• Isotype IgG

Anti-Gliadine IgG			
176	ELISA		
		Positifs	Négatifs
	CELIAC-DOT	Positifs	57
	Négatifs	3	101

Anti-tTG IgG			
176	ELISA		
		Positifs	Négatifs
	CELIAC-DOT	Positifs	29
	Négatifs	1	137

Anti-Gliadine IgG

Anti-tTG IgG

Indices de la valeur diagnostique

Sensibilité relative : 95.0% (57/60) Sensibilité relative : 96.7% (29/30)
 Spécificité relative : 87.1% (101/116) Spécificité relative : 93.8% (137/146)
 Concordance : 89.8% (158/176) Concordance : 94.3% (166/176)

Contrôle par FIDIS™ CELIAC IgG:

☞ 15 échantillons positifs en DOT et négatif en ELISA dont 12 confirmés positifs par FIDIS™ CELIAC.
 ☞ 3 échantillons négatifs en DOT et positifs en ELISA, dont 2 confirmés négatifs par FIDIS™ CELIAC.
 ☞ 9 échantillons positifs en DOT et négatif en ELISA dont 3 confirmés positifs par FIDIS™ CELIAC.
 ☞ 1 échantillon négatif en DOT et positifs en ELISA, dont non confirmé négatif par FIDIS™ CELIAC.

• Isotype IgA

Anti-Gliadine IgA			
175	ELISA		
		Positifs	Négatifs
	CELIAC-DOT	Positifs	58
	Négatifs	1	100

Anti-tTG IgA			
175	ELISA		
		Positifs	Négatifs
	CELIAC-DOT	Positifs	57
	Négatifs	0	115

Anti- Gliadine IgA

Anti-tTG IgA

Indices de la valeur diagnostique

Sensibilité relative:98.3% (58/59) Sensibilité relative: 100% (57/57)
 Spécificité relative: 86.2% (100/116) Spécificité relative: 97.5% (115/118)
 Concordance: 90.3% (158/175) Concordance: 98.3% (172/175)

Contrôle par FIDIS™ CELIAC IgA :

☞ 16 échantillons positifs en DOT et négatif en ELISA dont 5 confirmés positifs par FIDIS™ CELIAC.
 ☞ 1 échantillon négatif en DOT et positif en ELISA, confirmé négatif par FIDIS™ CELIAC.
 ☞ 3 échantillons positifs en DOT et négatif en ELISA tous confirmés positifs par FIDIS™ CELIAC.

LISTE DES SYMBOLES

	Référence produit
	Numéro de lot
	Nombre de tests
	Test unitaire
	Pour le diagnostic <i>in vitro</i> uniquement
	Date d'expiration
	Limites de température
	Lire les instructions d'utilisation
	Conforme à la réglementation CE
	A reconstituer ou diluer avec de l'eau
	Contient de l'azide de sodium
	Contient du Proclin

BIBLIOGRAPHIE

DIETERICH W et al, Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801

FOTOUAKI M et al, Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 1999 Oct;44(10):2133-8.

ANDRE C, Anticorps et auto anticorps associés à la maladie coeliaque. *Autoanticorps - Marqueurs des Maladies autoimmunes - bmd Editions* 1999, 403-415.

SARDY M et al, Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem.* 1999 Dec;45 (12):2142-9.

VITORIA JC. et al, Antibodies to gliadin, endomysium, and tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Nov;29(5):571-4.

WALTER-SMITH JA et al, Working of European society of pediatric gastroenterology and nutrition (ESPGAN). Revised criteria for diagnosis of celiac disease *Arch. Dis of Child* 1990; 65: 909

SCHEMA RÉCAPITULATIF DU MODE OPÉRATOIRE

	OPERATIONS A EFFECTUER	TEMPS D'INCUBATION
INCUBATION DES SERUMS	<ul style="list-style-type: none"> - Ajouter 20 µl d'échantillon dans le tube 1 contenant le tampon TDL. - Y plonger la bandelette identifiée. - Déclencher le chronomètre. - Agiter* manuellement la bandelette 20 fois (sur une durée totale de 15s). - Laisser ensuite incubé <u>sans agiter</u>. 	20 minutes à T.A
Pendant l'incubation des échantillons, distribuer 20µl d'activateur dans le tube 2 contenant le TDL		
LAVAGE	<ul style="list-style-type: none"> - Plonger la bandelette dans le tube de lavage contenant du TDL. - Agiter* manuellement. - Eliminer le tampon résiduel en égouttant la bandelette sur un papier absorbant. 	1 minute à T.A
AMPLIFICATION	<ul style="list-style-type: none"> - Plonger la bandelette dans le tube 2 - Déclencher le chronomètre. - Agiter* manuellement la bandelette 20 fois (sur une durée totale de 15s). - Laisser ensuite incubé <u>sans agiter</u>. 	15 minutes à T.A
Pendant l'incubation des échantillons, distribuer 20µl de conjugué dans le tube 3 contenant le TDL		
LAVAGE	<ul style="list-style-type: none"> - Plonger la bandelette dans le tube de lavage contenant du TDL. - Agiter* manuellement. - Eliminer le tampon résiduel en égouttant la bandelette sur un papier absorbant. 	1 minute à T.A
INCUBATION DU CONJUGUE	<ul style="list-style-type: none"> - Plonger la bandelette dans le tube 3. - Déclencher le chronomètre. - Agiter* manuellement la bandelette 20 fois (sur une durée totale de 15s). - Laisser ensuite incubé <u>sans agiter</u>. 	15 minutes à T.A
En fin d'incubation du conjugué, distribuer 600µl de substrat dans le tube 4		
LAVAGE	<ul style="list-style-type: none"> - Plonger la bandelette dans le tube de lavage contenant du TDL. - Agiter* manuellement. - Eliminer le tampon résiduel en égouttant la bandelette sur un papier absorbant. 	1 minute à T.A
INCUBATION DU SUBSTRAT	<ul style="list-style-type: none"> - Placer la bandelette dans le tube 4. - Déclencher le chronomètre. - Agiter* manuellement la bandelette 20 fois (sur une durée totale de 15s). - Laisser ensuite incubé <u>sans agiter</u>. 	5 minutes à T.A
LAVAGE	<ul style="list-style-type: none"> - Laver la bandelette sous l'eau du robinet. 	
SECHAGE	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminer l'eau résiduelle en déposant la bandelette sur un papier absorbant et laisser sécher complètement avant l'interprétation du résultat. 	environ 30 minutes à T.A

T.A : Température Ambiante entre +18°C et + 25°C.

* : Les agitations doivent être lentes et verticales.

BioMédical Diagnostics SA



Siège social
 Actipole 25
 4 bld de Beaubourg
 77435 Marne la Vallée Cx2
 France

Tél : 33 1 64 62 10 12
 Fax : 33 1 64 62 09 66

E-mail : support@bmd-net.com
 Internet : www.bmd-net.com

Annexe 8: Prospectus de la technique ELISA (protocole de réalisation).

EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



(EV_0010_F_DEUK_A04) EV_0010_F_DEUK_A04_13351000-0092-03.doc

ELISA-Inkubation
ELISA Incubation

		Antigen-beschichtete Reagenzgefäße <i>antigen-coated wells</i>	
	Pipettieren: 100 µl je Reagenzgefäß Pipette: 100 µl per well	Kalibratoren, Kontrollen, verdünnte Proben <i>calibrators, controls, samples</i>	
1.	Inkubieren: 30 min bei Raumtemperatur (18°C bis 25°C) Incubate: 30 min at room temperature (18°C to 25°C)		
	Waschen: 300 µl (man.)/450 µl (aut.) je Reagenzgefäß Wash: 300 µl (man.)/450 µl (aut.) per well reaction time: 30-60 s per washing cycle		3x
	Pipettieren: 100 µl je Reagenzgefäß Pipette: 100 µl per well	Enzymkonjugat <i>enzyme conjugate</i>	
2.	Inkubieren: 30 min bei Raumtemperatur (18°C bis 25°C) Incubate: 30 min at room temperature (18°C to 25°C)		
	Waschen: 300 µl (man.)/450 µl (aut.) je Reagenzgefäß Wash: 300 µl (man.)/450 µl (aut.) per well reaction time: 30-60 s per washing cycle		3x
	Pipettieren: 100 µl je Reagenzgefäß Pipette: 100 µl per well	Chromogen/Substrat <i>chromogen/substrat</i>	
3.	Inkubieren: 15 min bei Raumtemperatur (18°C- 25°C) Incubate: 15 min at room temperature (18°C- 25°C)		
	Pipettieren: 100 µl je Reagenzgefäß Pipette: 100 µl per well	Stopplösung <i>stop solution</i>	
	Auswerten: Photometrische Messung (450 nm) Evaluate: photometric measurement (450 nm)		

Annexe 9: Tables standardisées des intervalles de confiances des absorbances et concentrations.

Produkt: Anti-tissue Transglutaminase ELISA (IgA)
Product: Anti-tissue Transglutaminase ELISA (IgA)
Ch.-B.: E120710CE
Lot: E120710CE

Best.-Nr.: EA 1910-9601 A
Order No: EA 1910-9601 A
Verw. bis: 09-Jul-2013
Exp. Date: 09-Jul-2013

		Referenzwert Reference value		Valider Bereich Valid range	
Kalibrator 1 Calibrator 1	200 RU/ml	1,508	O.D.	> 0,700	O.D.
Kalibrator 2 Calibrator 2	20 RU/ml	0,284	O.D.	> 0,140	O.D.
Kalibrator 3 Calibrator 3	2 RU/ml	0,060	O.D.		
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	quantitativ quantitative	106	RU/ml	74 - 138	RU/ml
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	semiquantitativ semiquantitative	3,1	Ratio	1,7 - 4,5	Ratio
Neg. Kontrolle Neg. Control	quantitativ quantitative	2	RU/ml	0 - 15	RU/ml
Neg. Kontrolle Neg. Control	semiquantitativ semiquantitative	0,1	Ratio	0 - 0,7	Ratio

O.D. Kalibrator 1 > O.D. Kalibrator 2 > O.D. Kalibrator 3
 O.D. Calibrator 1 > O.D. Calibrator 2 > O.D. Calibrator 3

Produkt: Anti-tissue Transglutaminase ELISA (IgG)
Product: Anti-tissue Transglutaminase ELISA (IgG)
Ch.-B.: E120615BN
Lot: E120615BN

Best.-Nr.: EA 1910-9601 G
Order No: EA 1910-9601 G
Verw. bis: 14-Jun-2013
Exp. Date: 14-Jun-2013

		Referenzwert Reference value		Valider Bereich Valid range	
Kalibrator Calibrator		0,241	O.D.	> 0,140	O.D.
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	semiquantitativ semiquantitative	2,6	Ratio	1,4 - 3,8	Ratio
Neg. Kontrolle Neg. Control	semiquantitativ semiquantitative	0,1	Ratio	0 - 0,8	Ratio

Produkt: Anti-Gliadin (GAF-3X) ELISA (IgA)
Product:

Ch.-B.: E120531BQ
Lot:

Best.-Nr.: EV 3011-9601 A
Order No:

Verw. bis: 30-May-2013
Exp. Date:

		Referenzwert Reference value		Valider Bereich Valid range	
Kalibrator 1 Calibrator 1	200 RU/ml	1,429	O.D.	> 0,700	O.D.
Kalibrator 2 Calibrator 2	25 RU/ml	0,248	O.D.	> 0,140	O.D.
Kalibrator 3 Calibrator 3	2 RU/ml	0,042	O.D.		
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	quantitativ quantitative	94	RU/ml	66 - 122	RU/ml
Pos. Kontrolle 1 Pos. Control 1	semiquantitativ semiquantitative	2,9	Ratio	1,6 - 4,2	Ratio
Neg. Kontrolle Neg. Control	quantitativ quantitative	2	RU/ml	0 - 16	RU/ml
Neg. Kontrolle Neg. Control	semiquantitativ semiquantitative	0,1	Ratio	0 - 0,8	Ratio

O.D. Kalibrator 1 > O.D. Kalibrator 2 > O.D. Kalibrator 3
O.D. Calibrator 1 > O.D. Calibrator 2 > O.D. Calibrator 3

Annexe 10: Prospectus de la technique ELISA quantitative.

Incubation

For semiquantitative analysis incubate calibrator 2 along with the positive and negative controls and patient samples. For quantitative analysis incubate calibrators 1, 2 and 3 along with the positive and negative controls and patient samples.

(Partly) manual test performance

Sample incubation:
(1. step)
Transfer 100 µl of the calibrators, positive and negative controls or diluted patient samples into the individual microplate wells according to the pipetting protocol. Incubate for 30 minutes at room temperature (+18°C to +25°C).

Wash:
Manual: Empty the wells and subsequently wash 3 times using 300 µl of working strength wash buffer for each wash.
Automatic: Wash reagent wells 3 times with 450 µl of working strength wash buffer (program setting: e.g. TECAN Columbus Washer "Overflow Modus").

Leave the wash buffer in each well for 30 to 60 seconds per washing cycle, then empty the wells. After washing (manual and automated tests), thoroughly dispose of all liquid from the microplate by tapping it on absorbent paper with the openings facing downwards to remove all residual wash buffer.

Attention: Residual liquid (> 10 µl) in the reagent wells after washing can interfere with the substrate and lead to false low extinction values. Insufficient washing (e.g., less than 3 wash cycles, too small wash buffer volumes, or too short reaction times) can lead to false high extinction values.
Free positions on the microplate strip should be filled with blank wells of the same plate format as that of the parameter to be investigated.

Pipette 100 µl of enzyme conjugate (peroxidase-labelled anti-human IgG) into each of the microplate wells. Incubate for 30 minutes at room temperature (+18°C bis 25°C).

Empty the wells. Wash as described above.

Substrate incubation:
(3. step)
Pipette 100 µl of chromogen/substrate solution into each of the microplate wells. Incubate for 15 minutes at room temperature (+18°C bis 25°C) protect from direct sunlight.

Stopping the reaction:
Pipette 100 µl of stop solution into each of the microplate wells in the same order and at the same speed as the chromogen/substrate solution was introduced.

Measurement:
Photometric measurement of the colour intensity should be made at a wavelength of 450 nm and a reference wavelength between 620 nm and 650 nm within 30 minutes of adding the stop solution. Prior to measuring, slightly shake the micro-plate to ensure a homogeneous distribution of the solution.

Preparation and stability of the reagents

Note: All reagents must be brought to room temperature (+18°C to +25°C) approx. 30 minutes before use. After first use, the reagents are stable until the indicated expiry date if stored at +2°C to +8°C and protected from contamination, unless stated otherwise below.

Coated wells: Ready for use. Tear open the resealable protective wrapping of the microplate at the recesses above the grip seam. Do not open until the microplate has reached room temperature to prevent the individual strips from moistening. Immediately replace the remaining wells of a partly used microplate in the protective wrapping and tightly seal with the integrated grip seam (Do not remove the desiccant bag).

Once the protective wrapping has been opened for the first time, the wells coated with antigens can be stored in a dry place and at a temperature between +2°C and +8°C for 4 months.

Calibrators and controls: Ready for use. The reagents must be mixed thoroughly before use.

Enzyme conjugate: Ready for use. The enzyme conjugate must be mixed thoroughly before use.

Sample buffer: Ready for use.

Wash buffer: The wash buffer is a 10x concentrate. If crystallization occurs in the concentrated buffer, warm it to 37°C and mix well before diluting. The quantity required should be removed from the bottle using a clean pipette and diluted with deionized or distilled water (1 part reagent plus 9 parts distilled water).

For example: For 1 microplate strip, 5 ml concentrate plus 45 ml water.

The working strength wash buffer is stable for 4 weeks when stored at +2°C to +8°C and handled properly.

Chromogen/substrate solution: Ready for use. Close the bottle immediately after use, as the contents are sensitive to light. The chromogen/substrate solution must be clear on use. Do not use the solution if it is blue coloured.

Stop solution: Ready for use.

Warning: Calibrators and controls used have been tested negative for HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 and anti-HIV-2 using enzyme immunoassays and indirect immunofluorescence methods. Nonetheless, all materials should be treated as being a potential infection hazard and should be handled with care. Some of the reagents contain the toxic agent sodium azide. Avoid skin contact.

Preparation and stability of the patient samples

Sample material: Human serum or EDTA, heparin or citrate plasma.

Stability: Patient samples to be investigated can generally be stored at +2°C to +8°C for up to 14 days. Diluted samples should be incubated within one working day.

Sample dilution: Patient samples are diluted 1:201 in sample buffer. For example: dilute 5 µl serum in 1.0 ml sample buffer and mix well by vortexing (sample pipettes are not suitable for mixing).

NOTE: Calibrators and controls are prediluted and ready for use, do not dilute them.

EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



Test performance using fully automated analysis devices

Sample dilution and test performance are carried out fully automatically using the analysis device. The incubation conditions programmed in the respective software authorized by EUROIMMUN may deviate slightly from the specifications given in the ELISA test instruction. However, these conditions were validated in respect of the combination of EUROIMMUN Analyzer I and this EUROIMMUN ELISA. Validation documents are available on inquiry. Automated test performance using other fully automated, open system analysis devices is possible, however, the combination should be validated by the user.

Pipetting protocol

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C2	P6	P14	P22			C1	P4	P12	P20		
B	pos.	P7	P15	P23			C2	P5	P13	P21		
C	neg.	P8	P16	P24			C3	P6	P14	P22		
D	P1	P9	P17				pos.	P7	P15	P23		
E	P2	P10	P18				neg.	P8	P16	P24		
F	P3	P11	P19				P1	P9	P17			
G	P4	P12	P20				P2	P10	P18			
H	P5	P13	P21				P3	P11	P19			

The pipetting protocol for microtiter strips 1-4 is an example for the semiquantitative analysis of 24 patient samples (P 1 to P 24).
The pipetting protocol for microtiter strips 7-10 is an example for the quantitative analysis of 24 patient samples (P 1 to P 24).

The calibrators (C 1 to C 3), the positive (pos.) and negative (neg.) controls, and the patient samples have each been incubated in one well. The reliability of the ELISA test can be improved by duplicate determinations for each sample.

The wells can be broken off individually from the strips. This makes it possible to adjust the number of test substrates used to the number of samples to be examined and minimizes reagent wastage. Both positive and negative control serum serve as internal controls for the reliability of the test procedure. They should be assayed with each test run.

Calculation of results

Semiquantitative: Results can be evaluated semiquantitatively by calculating a ratio of the extinction value of the control or patient sample over the extinction value of calibrator 2. Calculate the ratio according the following formula:

$$\frac{\text{Extinction of the control or patient sample}}{\text{Extinction of calibrator 2}} = \text{Ratio}$$

EUROIMMUN recommends interpreting results as follows:

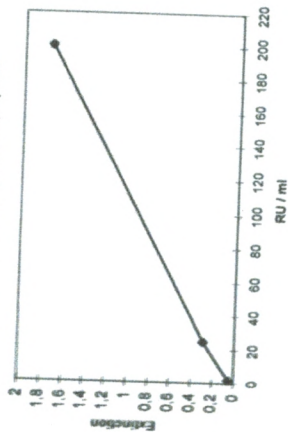
Ratio ≤ 1.0 : negative
Ratio ≥ 1.0 : positive

EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



Quantitative: The standard curve from which the concentration of antibodies in the serum samples can be taken is obtained by point-to-point plotting of the extinction values measured for the 3 calibration sera against the corresponding units (linear/linear). Use "point-to-point" plotting for calculation of the standard curve by computer. The following plot is an example of a typical calibration curve. Please do not use this curve for the determination of antibody concentrations in patient samples.



If the extinction of a serum sample lies above the value of calibrator 1 (200 RU/ml). The result should be given as >200 RU/ml. It is recommended that the sample be re-tested at a dilution of 1:800. The result in RU/ml read from the calibration curve for this sample must then be multiplied by a factor of 4.

The upper limit of the normal range (cut-off) recommended by EUROIMMUN is 25 relative units (RU) ml. EUROIMMUN recommends interpreting results as follows:

≤ 25 RU/ml: negative
 ≥ 25 RU/ml: positive

For duplicate determinations the mean of the two values should be taken. If the two values deviate substantially from one another the sample should be retested.

For diagnosis, the clinical symptoms of the patient should always be taken into account along with the serological results.

Test characteristics

Calibration: As no international reference serum exists for antibodies against Gliadin (GAF-3X), the calibration is performed in relative units (RU).

For every group of tests performed, the extinction values of the calibrators and the relative units and/or ratios determined for the positive and negative controls must lie within the limits stated for the relevant test kit lot. A protocol containing these reference values is included. If the values specified for the controls are not achieved, the test results may be inaccurate and the test should be repeated.

The activity of the enzyme used is temperature-dependent and the extinction values may vary if a thermostat is not used. The higher the room temperature (+18°C to +25°C) during substrate incubation, the greater will be the extinction values. Corresponding variations apply also to the incubation times. However, the Calibrators are subject to the same influences, with the result that such variations will be largely compensated in the calculation of the result.

Annexe 11: Prospectus de la technique ELISA semi-quantitative.

EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



EUROIMMUN

Medizinische
Labordiagnostika
AG



Incubation

Sample incubation:
(1. step)
Transfer 100 µl calibrator, positive or negative control or diluted patient samples into the individual microplate wells according to the pipetting protocol. Incubate for 30 minutes at room temperature (+18°C to +25°C).

Washing:

Manual: Empty the wells and subsequently wash 3 times using 300 µl of working strength wash buffer for each wash.
Automatic: Wash reagent wells 3 times with 400 µl working strength wash buffer (program setting, e.g. TECAN Columbus Washer "Overflow Modus").

Leave the wash buffer in each well for 30 to 60 seconds per washing cycle, then empty the wells. After washing (manual and automated tests), thoroughly dispose of all liquid from the microplate by tapping it on absorbent paper with the openings facing downwards to remove all residual wash buffer.

Note: Residual liquid (> 10 µl) remaining in the reagent wells after washing can interfere with the substrate and lead to falsely low extinction values. Insufficient washing (e.g., less than 3 wash cycles, too small wash buffer volumes, or too short reaction times) can lead to falsely high extinction values.

Free positions on the microplate strip should be filled with blank wells of the same plate format as that of the parameter to be investigated.

Conjugate incubation:
(2. step)
Pipette 100 µl of enzyme conjugate (peroxidase-labelled anti-human IgG) into each of the microplate wells. Incubate for 30 minutes at room temperature (+18°C bis 25°C).

Washing:

Empty the wells. Wash as described above.

Substrate incubation:
(3. step)

Pipette 100 µl of chromogen/substrate solution into each of the microplate wells. Incubate for 15 minutes at room temperature (+18°C bis 25°C) protect from direct sunlight.

Stopping the reaction:

Pipette 100 µl of stop solution into each of the microplate wells in the same order and at the same speed as the chromogen/substrate solution was introduced.

Measurement:

Photometric measurement of the colour intensity should be made at a wavelength of 450 nm and a reference wavelength of between 620 nm and 650 nm within 30 minutes of adding the stop solution. Prior to measuring, slightly shake the micro-plate to ensure a homogeneous distribution of the solution.

Preparation and stability of the reagents

Note: All reagents must be brought to room temperature (+18°C to +25°C) around 30 minutes before use. After first use, the reagents are stable until the indicated expiry date if stored at +2°C to +8°C and protected from contamination, unless stated otherwise below.

Coated wells: Ready for use. Tear open the resealable protective wrapping of the microplate at the recesses above the grip seam. Do not open until the microplate has reached room temperature to prevent the individual strips from moistening. Immediately replace the remaining wells of a partly used microplate in the protective wrapping and tightly seal with the integrated grip seam (Do not remove the desiccant bag).

Once the protective wrapping has been opened for the first time, the wells coated with antigens can be stored in a dry place and at a temperature between +2°C and +8°C for a minimum of 4 months.

Calibrator and controls: Ready for use. The reagents must be mixed thoroughly before use.

Enzyme conjugate: Ready for use. The enzyme conjugate must be mixed thoroughly before use.

Sample buffer: Ready for use.

Wash buffer: The wash buffer is a 10x concentrate. If crystallization occurs in the concentrated buffer, warm it to 37°C and mix well before diluting. The quantity required should be removed from the bottle using a clean pipette and diluted with deionized or distilled water (1 part reagent plus 9 parts distilled water).

For example: For 1 microplate strip, 5 ml concentrate plus 45 ml water.
The ready-to-use diluted wash buffer is stable for 1 month when stored at +2°C to +8°C and handled properly.

Chromogen/substrate solution: Ready for use. Close the bottle immediately after use, as the contents are sensitive to light. The chromogen/substrate solution must be clear on use. Do not use the solution if it is blue coloured.

Stop solution: Ready for use.

Warning: Calibrator and controls used have tested negative for HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 and anti-HIV-2 using enzyme immunoassays and indirect immunofluorescence methods. Nonetheless, all materials should be treated as being a potential infection hazard and should be handled with care. Some of the reagents are contain the toxic agent sodium azide. Avoid contact with the skin.

Preparation and stability of the patient samples

Sample material: Human serum or EDTA, heparin or citrate plasma.

Stability: Patient samples to be investigated can generally be stored at +2°C to +8°C for up to 14 days. Diluted samples should be incubated within one working day.

Sample dilution: Patient samples are diluted 1:201 in sample buffer. For example: dilute 5 µl serum in 1.0 ml sample buffer and mix well by vortexing (sample pipettes are not suitable for mixing).

NOTE: The Calibrator and controls are prediluted and ready for use, do not dilute them.



Pipetting protocol

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C	P 6	P 14	P 22								
B	pos.	P 7	P 15	P 23								
C	neg.	P 8	P 16	P 24								
D	P 1	P 9	P 17									
E	P 2	P 10	P 18									
F	P 3	P 11	P 19									
G	P 4	P 12	P 20									
H	P 5	P 13	P 21									

The above pipetting protocol is an example of the semiquantitative determination of antibodies in 24 patient samples (P 1 to P 24).

Calibrator (C), positive (pos.) and negative (neg.) control as well as the patient samples have been incubated in one well each. The reliability of the ELISA test can be improved by duplicate determinations of each sample. The wells can be broken off individually from the strips. This makes it possible to adjust the number of test substrates used to the number of samples to be examined and minimizes reagent wastage. Both positive and negative controls serve as internal controls for the reliability of the test procedure. They should be assayed with each test run.

Calculation of results

Semiquantitative: The extinction value of the calibrator defines the upper limit of the reference range of healthy subjects (cut-off) recommended by EUROIMMUN. Values above the indicated cut-off are to be considered as positive, those below as negative. Besides this qualitative interpretation, a semiquantitative evaluation of results is possible by calculating a ratio according to the following formula:

$$\frac{\text{Extinction of control or patient sample}}{\text{Extinction of the calibrator (cut - off)}} = \text{Ratio}$$

EUROIMMUN recommends interpreting results as follows:

Ratio	Finding
<1.0	negative
≥1.0	weak positive
≥2.0	positive
≥5.0	high positive

For duplicate determinations the mean of the two values should be taken. If the two values deviate substantially from one another the sample should be retested.

For diagnosis, the clinical symptoms of the patient should always be taken into account alongside the serological results.

Annexe 12: Définitions.

Sensibilité (Se):

- La sensibilité d'un test est sa capacité à détecter les cas d'une maladie.
- Déterminée à partir d'un échantillon de malades.
- Sensibilité : Vrais positifs / Total des malades.

Spécificité (Sp):

- La spécificité d'un test est sa capacité à identifier correctement les individus sains.
- Déterminée à partir d'un échantillon de non malades.
- Spécificité : Vrais négatifs / Total des sains.

Valeur prédictive positive (VPP):

- La probabilité d'avoir la maladie quand le signe est présent.
- Dépend de la spécificité.
- Valeur prédictive positive : Vrais positifs/ total des positifs

Valeur prédictive négative (VPN) :

- La probabilité de ne pas avoir la maladie quand on ne présente pas le signe.
- Dépend de la sensibilité.
- Valeur prédictive négative : Vrais négatifs / Total des négatifs

Fiabilité d'un test :

- Fiabilité : Vrais positifs / Vrais négatifs.

Résumé :

Introduction : La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune inflammatoire chronique induite par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés.

Patients et méthodes : L'étude que nous avons menée est une étude descriptive prospective. Elle a porté sur 80 patients suspects porteurs de l'affection et recrutés à titre interne ou externe. Après avoir établi un interrogatoire en vue de rassembler les données personnelles, cliniques et para-cliniques, un prélèvement sanguin sur 2 tubes sans anticoagulant a été effectué pour la réalisation des tests sérologiques, représentés principalement par les AGA et t-TGA par dot-blot (IgG) et par ELISA (IgA et IgG).

Résultats : Le taux de positivité des sérologies est de 27,5% avec un sex-ratio de 0,47. L'âge moyen est de 7,3 ans chez les enfants et de 33 ans chez les adultes. La symptomatologie extra-digestive représentée essentiellement par le RSP et l'anémie reste prédominante. L'association de MAI et MNAI a été notée. L'évaluation de la valeur diagnostique des AGA a révélé une spécificité de 72,41% et une sensibilité de 81,82%. Concernant la sérologie, les résultats positifs associant les 2 Ac sont majoritaires. Les taux fortement négatifs et fortement positifs sont trouvés dans les t-TGA. Chez certains patients considérés négatifs, seuls les AGA étaient positifs.

Conclusion : L'étude que nous avons menée est une étude préliminaire qui nous a permis d'évaluer la fréquence de la MC. Grâce à la réalisation des sérologies recherchant les AGA et les t-TGA, 22 patients étaient diagnostiqués dont 4 souffrent de MAI.

Mots clés :

Maladie cœliaque, ELISA, Dot-blot, Anti-gliadine, Anti-transglutaminase, Maladies auto-immune.

Abstract:

Introduction: celiac disease (CD) is a chronic autoimmune inflammatory enteropathy induced by the ingestion of gluten in genetically predisposed individuals.

Patients and methods: The study we conducted is a prospective descriptive study. It focused on 80 patients suspected presenting the disease and recruited internally or externally. An interrogation has been established in order to gather personal, clinical and para-clinical data. A blood sample on two tubes without anticoagulant was performed for serological tests, mainly represented by the AGA and t-TGA dosed by dot-blot (IgG) and ELISA (IgG and IgA).

Results: Positive serology represented 27.5% with a sex ratio of 0.47. The average age was 7.3 years for children and 33 adults. The extra-gastrointestinal symptoms represented mainly by the RSP and anemia are prevalent. The combination of AID and NAID was noted. The evaluation of the diagnostic value of AGA showed a specificity of 72.41% and a sensitivity of 81.82%. On serology, positive results involving two Ac are the majority. Strongly negative and strongly positive rates are found in t-TGA. Some patients considered negative had only the AGA positive.

Conclusion: The study we conducted is a preliminary study which allowed us to evaluate the frequency of the CD. Thanks to the implementation of serology looking for AGA and t-TGA, 22 patients were diagnosed with four suffering from autoimmune diseases.

Key words:

Celiac disease, ELISA, Dot-blot, Anti-gliadin, Anti-tissue transglutaminase, auto-immune disease.

التلخيص:

المقدمة: المرض الزلاقي مرض مناعي التهابي يصيب الجهاز الهضمي (الأمعاء) ، ناتج عن استهلاك الأغذية المحتوية على الذابوق (الغلوتين) لدى الأفراد ذوي القابلية الجينية للإصابة به.

المرضى والطرائق: الدراسة التي أجريناها هي دراسة وصفية استطلاعية شملت 80 فردا تحتمل إصابتهم بالمرض الزلاقي. بعد استجواب المرضى بهدف تحديد خصائصهم الشخصية، السريرية و البيولوجية حصل أنبوبان من العينات الدموية بدون عامل مضاد للتخثر لإجراء اختبارات الأمصال بحثا عن الأجسام المضادة AGA و t-TGA بتقنيتي dot-blot (IgG) و ELISA (IgA و IgG).

النتائج: قدرت نسبة النتائج الإيجابية بـ 27.5% بنسبة ذكور/إناث 0.47. متوسط العمر لدى الأطفال 7.3 سنوات و 33 سنة عند البالغين. سجل انتشار الأعراض اللاهضمية ، ممثلة أساسا بتأخر النمو و فقر الدم كما لوحظ ارتباط بين المرض الزلاقي و بعض الأمراض المناعية و اللامناعية. أظهرت دراسة القيمة التشخيصية للـ AGA نسبة تخصصية 81.82% و نسبة حساسية 72.41%. فيما يخص اختبارات الأمصال، جمعت غالبية النتائج الإيجابية بين إيجابية الجسمين المضادين معا. أظهر بعض المرضى ذوو النتائج السلبية نتائج إيجابية للـ AGA فقط. التراكمات الفائقة الإيجابية و فائقة السلبية خصت t-TGA.

الاستنتاج: تعتبر الدراسة التي أجريناها دراسة تمهيدية سمحت لنا بتقييم تواتر المرض الزلاقي. بفضل اختبارات الأمصال التي هدفت إلى البحث عن الـ AGA و t-TGA تم تشخيص 22 مريض يجمع 4 منهم أمراض مناعية.

الكلمات المفتاحية:

المرض الزلاقي ، ELISA, Dot-blot, Anti-gliadine, Anti-transglutaminase tissulaire ، الأمراض المناعية.