

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 065/10

# LA MALADIE COËLIAQUE CHEZ L'ENFANT (A propos de 266 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/04/2010

PAR

Mlle. EL YAOUTI SIHAM

Née le 03 Janvier 1983 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

## MOTS-CLES :

Maladie cœliaque - Enfant - Epidémiologie - Biopsie intestinale  
Régime sans gluten

## JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
M. HIDA MOUSTAPHA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

# Plan

Introduction .....	4
Rappel anatomo-pathologique .....	7
Physiopathologie .....	14
I- Facteurs de prédisposition génétique.....	15
II- Fraction toxique du gluten.....	17
III-Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque .....	19
1) la réponse immune adaptative .....	19
2) la réponse immune innée.....	22
IV- Hypothèse actuelle .....	26
V- Facteurs environnementaux.....	27
Patients et méthodes.....	29
Résultats : .....	35
I- Données épidémiologique:.....	36
1) Fréquence et répartition annuelle.....	36
2) L'âge.....	36
3) Sex-ratio .....	38
II- Etude clinique : .....	38
1) Antécédents.....	38
2) Age de début de la symptomatologie clinique.....	39
3) Manifestations cliniques.....	40
4) Associations morbides de la maladie cœliaque.....	44
III- Etude paraclinique.....	45
1) Bilan biologique.....	45
2) Tests sérologiques.....	46
3) Etude histologique.....	46
4) Autres.....	47
IV- Aspects évolutifs : .....	48
Discussion.....	50
I- Discussion des données épidémiologiques .....	52
1) Sexe .....	54
2) Age .....	54
3) Forme familiale .....	56

II- Discussion des données cliniques .....	57
1) Antécédents.....	57
2) Diagnostic positif.....	59
3) Manifestations cliniques.....	61
4) Associations morbides de la maladie cœliaque. ....	69
5) Arguments sérologiques .....	70
6) Arguments histologiques. ....	73
IV- Prise en charge initiale et suivi.....	78
V- En marge du RSG : autres espoirs thérapeutiques ? .....	96
Conclusion.....	101
Résumés .....	104
Annexes .....	110
Bibliographie.....	120

## Lexique des abréviations

AEM	: Anticorps Anti-Endomysium
AMIG	: Association Marocaine Des Intolérants Au Gluten
AFDIAG	: Association Française Des Intolérants Au Gluten
AGA	: Anticorps Anti-Gliadine
ALD	: Affection de Longue Durée
ATG	: Anticorps Anti-Transglutaminase
AV	: Atrophie villositaire
AVM	: Atrophie villositaire minime
AVP	: Atrophie villositaire partielle
AVST	: Atrophie villositaire subtotale
AVT	: Atrophie villositaire totale
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
C/V	: Rapport entre les cryptes et les villosités intestinales
D M O	: densité minérale osseuse
DS	: déviation standard
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IgA	: Immunoglobuline A
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
LIE	: Lymphocytes Intra-épithéliaux
LT	: Lymphocyte T
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MC	: Maladie cœliaque
MICA	: Molécule Intercellulaire d'Adhésion
NABM	: Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NIH	: National Institute of Health
NK	: Natural Killer
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RSG	: Régime Sans Gluten
TCR	: T Cell Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TG	: Transglutaminase

# Introduction

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire induite par l'ingestion des protéines du blé, de l'orge et du seigle. Elle est la conséquence d'une réponse immunitaire anormale à ces protéines chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette intolérance au gluten aboutit à une atrophie villositaire intestinale prédominant sur le grêle proximal et est responsable d'un syndrome de malabsorption d'intensité variable. Les lésions étant régressives sous régime sans gluten, le traitement repose sur l'exclusion alimentaire de celui-ci à vie.

C'est une maladie assez récente puisque, si la première publication la concernant remonte à 1888 par Samuel GEE; il faut attendre 1957 pour que soit réalisée la première biopsie, complétant ainsi la description actuelle.

Ces dernières années (deux dernières décennies), le visage de la maladie cœliaque s'est considérablement modifié. Ainsi est-elle passée du statut de maladie rare touchant surtout l'enfant dans une présentation clinique classique à celui d'une des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde sous les traits d'une affection pouvant être diagnostiquée à tout âge et comprenant surtout des expressions atypiques (celles qui prédominent chez l'adulte).

Ce changement de conception est principalement lié au développement de marqueurs sérologiques fiables et à une prise de conscience progressive de l'ensemble des acteurs de santé et du paysage scientifique dans sa globalité.

L'utilisation des tests sérologiques a permis de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie. L'émergence de ces formes atypiques explique que la fréquence de cette affection a longtemps été sous-estimée et que le diagnostic de maladie cœliaque peut être méconnu pendant plusieurs années, exposant les patients aux complications carencielles et néoplasiques de la maladie. L'amélioration des connaissances épidémiologiques de la maladie, la démonstration de la relation entre maladie cœliaque et certains groupes HLA, et l'identification récente de la transglutaminase comme auto-antigène, ont permis d'émettre de

nouvelles hypothèses sur le mécanisme physiopathologique de la maladie, et de proposer de nouveaux outils performants pour le diagnostic.

Le traitement de la maladie est le régime sans gluten à vie. C'est le seul traitement efficace et actuellement disponible de la maladie cœliaque.

Il repose sur un régime d'exclusion très contraignant mais nécessaire pour prévenir les complications: ostéoporose, infertilité, complications malignes...

Le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, Immunologique, histologique et évolutif des enfants cœliaques colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant la période allant du mois de mai 2002 au mois de décembre 2009, et de le comparer avec différentes séries existantes. Nous avons également fait une mise au point sur cette pathologie en revoyant les données récemment publiées sur cette affection.

**RAPPEL**

**ANATOMO-PATHOLOGIQUE**



## I- histopathologie de la maladie cœliaque

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

La sévérité des lésions pouvant varier chez un même patient en fonction du site de la biopsie, il faut pratiquer de nombreux prélèvements, six en moyenne, répartis sur le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup>, voire le 4<sup>ème</sup> duodénum (1). La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Une conception histologique large a été proposée par Marsh et al. Avec une classification de l'entéropathie sensible au gluten en quatre stades. (2)

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

- une atrophie villositaire totale, ou subtotale, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jejunal), se définissant comme une diminution du rapport de la hauteur des villosités sur la hauteur des cryptes qui est dans la muqueuse normale de 3 à 4.

- des altérations épithéliales faites d'une double composante: des entérocytes aplatis et cuboïdaux, voire desquamés, une hyperlymphocytose intra-épithéliale.
- une hypertrophie cryptique avec augmentation du nombre des mitoses dans les cryptes à fin d'accélérer le renouvellement épithélial.
- une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

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

digestive en dehors de l'intestin grêle. Une gastrite et/ou une colite lymphocytaire, spontanées, induites ou aggravées par une charge en gluten, sont présentes dans 20 à 30% des cas de maladie cœliaque active.

L'analyse d'images histopathologiques a montré qu'au cours de la maladie cœliaque, le volume entérocytaire de surface était diminué de 25%, celui de l'épithélium de 80%, la densité des lymphocytes intra épithéliaux étant multipliée par 5 (3).

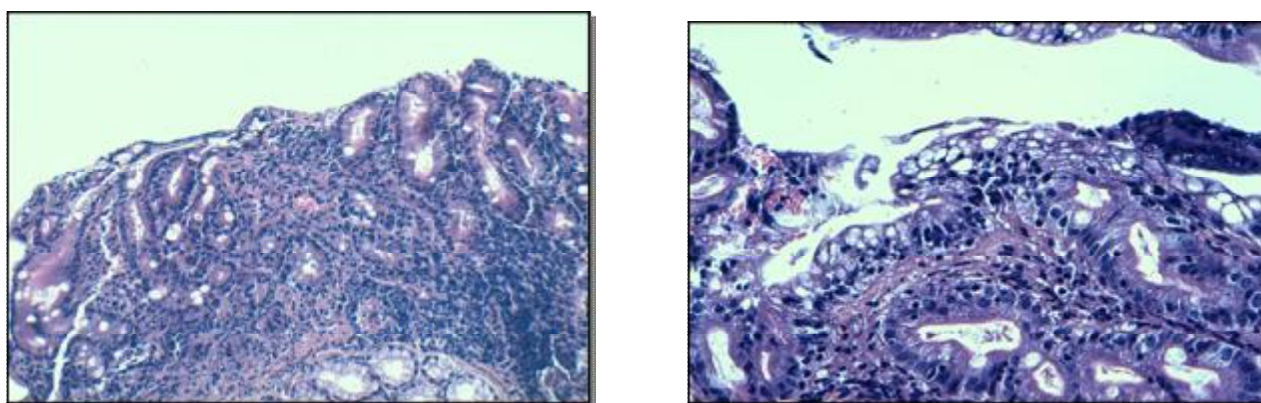


Figure 1: Atrophie villositaire subtotale (d'après le service d'anatomo-pathologie CHU Fès).

L'augmentation des lymphocytes intra épithéliaux concerne les villosités, mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celle-ci de sur-exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de continuer à produire des cellules différenciées, telles les cellules de Paneth, les cellules endocrines, ou les cellules calciformes. De même, les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et fonctionnellement (diminution notamment des hydrolases de la bordure en brosse), gardent la possibilité de sur-exprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

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

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

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

Les lésions de la lamina propria sont probablement le primum movens des lésions intestinales de la maladie cœliaque. Dans la muqueuse atrophique, le volume de la lamina propria est multiplié par deux, du fait de l'expansion de son compartiment cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes et polynucléaires éosinophiles) et à l'afflux des protéines plasmatiques par l'hyperperméabilité microvasculaire. Des signes biochimiques d'activation des polynucléaires éosinophiles mais aussi des neutrophiles ainsi qu'une dégradation des mastocytes sont présents (4). Ils s'associent à une activation du complément et à une synthèse locale de prostaglandine et de produits de la lipooxygénase.

### CLASSIFICATION :

Les altérations de la muqueuse duodénale ou jéjunale sont regroupées au sein de différentes classifications, permettant une gradation des dégâts subits par la muqueuse.

La classification française de Marche (5) est basée sur la hauteur des villosités, le rapport entre cryptes et villosités (C/V), et le nombre de cellules à calices :

- Le grade I correspond à une muqueuse normale, les villosités mesurent alors 350 à 500  $\mu$ , le rapport C/V vaut 0,27.
- Le grade II correspond à une atrophie modérée: la hauteur des villosités varie de 300 à 350  $\mu$ , le nombre de cellules absorbantes s'abaisse.
- Le grade III représente une atrophie partielle : la hauteur des villosités varie de 150 à 300  $\mu$  et le rapport C/V de 0,27 à 1. Les cellules caliciformes tendent à augmenter, il peut exister des altérations des cellules absorbantes.
- Dans le grade IV, l'atrophie est subtotale: les villosités mesurent de 50 à 150  $\mu$ , le rapport C/V est supérieur à 1. Les cellules absorbantes sont constamment anormales.
- Enfin le grade V correspond à une atrophie totale : la muqueuse est plate, les cellules caliciformes sont nombreuses et les cellules absorbantes sont aplaties.

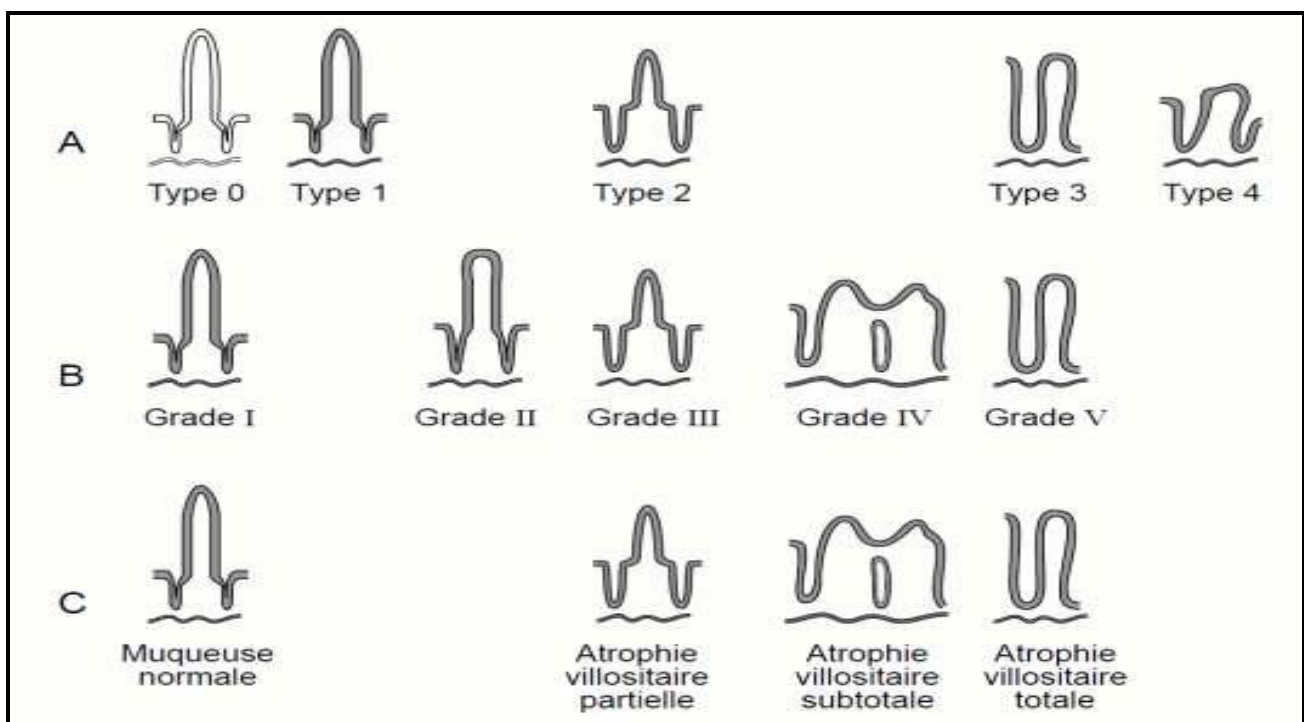


Figure 2 : Classifications des atrophies villositaires. (6)

- A Classification selon Marsh.
- B Classification selon Marche et Matuchansky.
- C Classification simplifiée.

La classification internationale qui a été élaborée par Marsh, a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes (7). Elle prend en compte le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire.

- Type 0 : Lésions pré-infiltratives.

La muqueuse est normale avec moins 40 lymphocytes par 100 cellules.

- Type 1 : Lésions infiltratives.

La seule anomalie est l'existence d'une lymphocytose intra épithéliale plus importante que la normale. Les cryptes sont histologiquement normales.

- Type 2 : Lésions hyperplasiques.

Il s'agit d'un stade 1 associé à une hyperplasie majeure des cryptes et à un infiltrat inflammatoire polymorphe dans le chorion (plasmocytes, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et neutrophiles). Il n'y a pas d'atrophie villositaire. Elle peut être rencontrée dans le cas des dermatites herpétiformes ou au début de la maladie cœliaque.

- Type 3 : Lésions destructives.

Elle est caractérisée par l'association des trois anomalies histologiques majeures de la maladie cœliaque : infiltrat lympho-épithélial, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire. Le stade 3 de Marsh a été subdivisé en 3 grades en fonction de l'atrophie villositaire (AV):

- 3 a : atrophie villositaire partielle
- 3 b : atrophie villositaire subtotale
- 3 c : atrophie villositaire totale.

- Type 4 : Lésions hypoplasiques.

Ce stade 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. Il est caractérisé par une muqueuse plate avec une taille des cryptes et un nombre de LIE normal. L'atrophie villositaire est totale (AVT).

Les lésions de stades 1 et 2 ne peuvent être rattachées à l'intolérance au gluten que si elles sont observées dans la parenté de malades cœliaques ou au cours de la dermatite herpétiforme, et/ou en cas de positivité des anticorps.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## I- Facteurs de prédisposition génétique

### 1) Gènes HLA :

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie cœliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLA (19).

La maladie cœliaque est fortement associée avec les gènes codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) (16,17): HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Ces gènes sont situés sur le bras court du chromosome 6 en position 21.3.

Environ 90-95% des malades sont porteurs des gènes DQA1\*05 et DQB1\*02 codant respectivement pour les chaînes A et B de la molécule HLA -DQ2. Cette molécule peut être produite soit en « cis » (gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA- DR3-DQ2, soit en « trans » (gènes sur des chromosomes différents) dans le cas des haplotypes HLA DR3-DQ2 / DR7-DQ2 et DR5-DQ7 / DR7-DQ2. Le risque de développer une maladie coeliaque est plus élevé chez les individus homozygotes (HLA DR3-DQ2 / DR3-DQ2 ou HLA DR3-DQ2 / DR7-DQ2). Les 5 à 10% des malades qui ne sont pas HLA-DQ2 présentent les gènes DQB1\*0302 et DQA1\*03 codant pour la molécule HLA-DQ8 dont les propriétés structurales sont proches de HLA-DQ2 (16,17).

Le mécanisme par lequel les associations HLA prédisposent à la maladie cœliaque est expliqué par le fait que les molécules DQ2 et DQ8 fixent de préférence certains peptides issus du gluten et les présentent aux lymphocytes T, grâce aux cellules présentatrices d'antigènes.



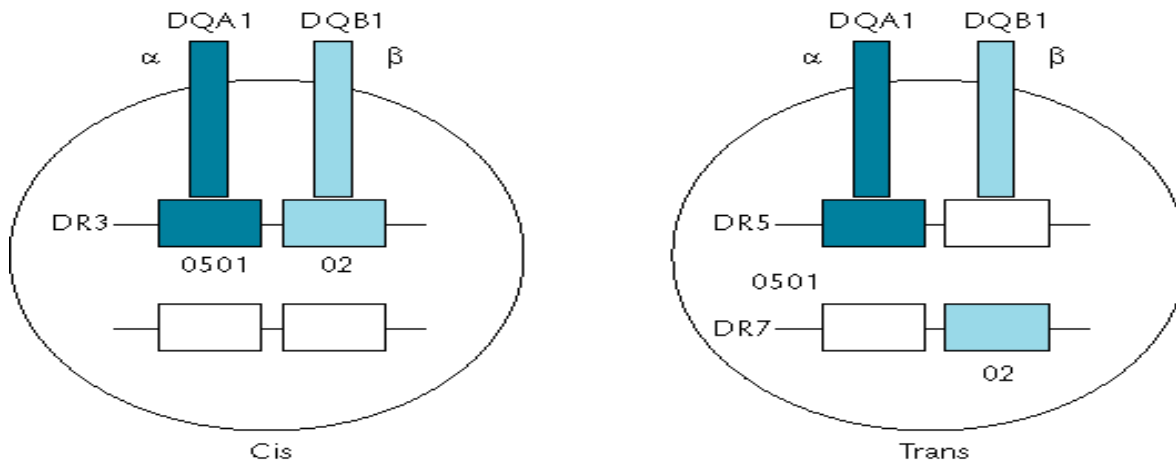


Figure 3: hétérodimère HLA-DQ2 (a1\*0501. b1\*02) codé en cis (sur un seul chromosome) ou en trans (sur 2 chromosomes) (109).

## 2) Autres gènes :

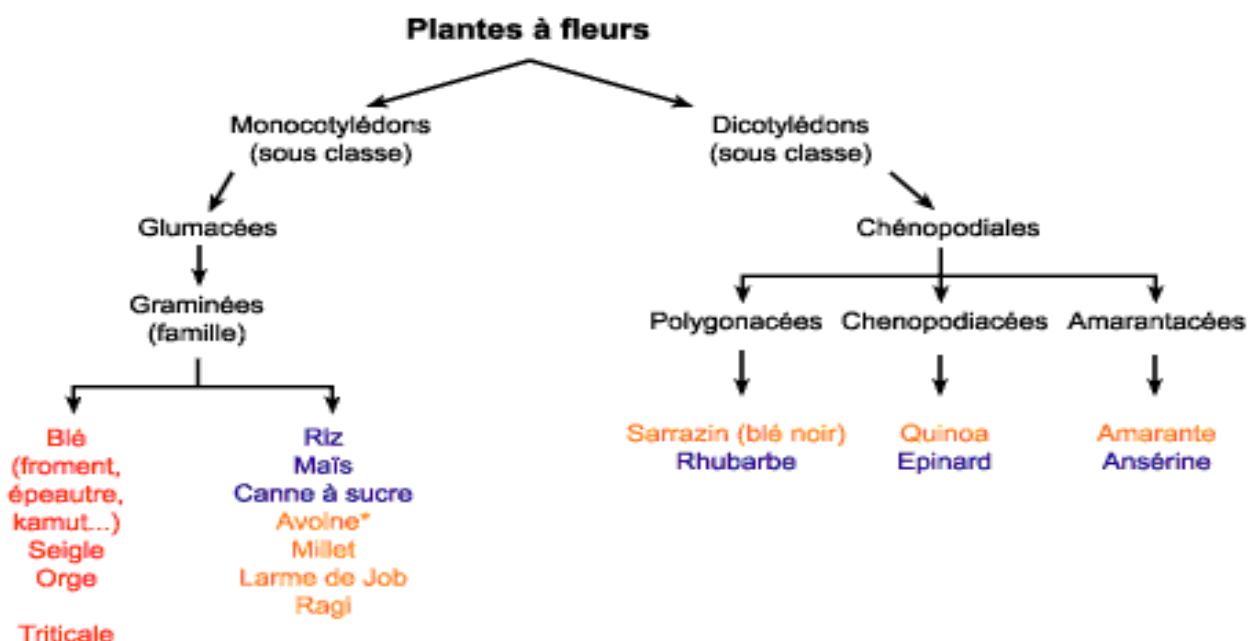
Les haplotypes à risque sont présents chez plus de 30 % des individus d'origine caucasienne mais ils n'expliquent que 40 à 50 % des effets génétiques au cours de la maladie cœliaque (16). La différence entre le risque de 30% pour un germain HLA identique et de 75% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA.

D'autres régions de prédispositions ont été identifiées en 5q31-33, 2q33, 19p13.1, 6q21.22 et 9p21, dont l'une a aussi été impliquée dans la pathogénie d'autres maladies inflammatoires intestinales et de maladies auto-immunes. Plusieurs études ont incriminé le gène CTLA4 (2q33), un régulateur négatif des réponses immunitaires, et MICA (6p21), une molécule du CMH I impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux (16).

Dans l'ensemble, ces associations sont faibles et peuvent être retrouvées seulement dans certaines populations, suggérant la faible contribution d'un grand nombre de gènes, ainsi qu'une hétérogénéité des gènes impliqués. Cette complexité des gènes de susceptibilité pourrait contribuer à la variabilité d'expression de la maladie (16,17).

## II- Fractions toxiques du gluten: facteur environnemental indispensable

Le gluten est la masse protéique retrouvée dans les grains de blé, après extraction de l'amidon. On peut diviser cette masse protéique en plusieurs groupes : les gluténines et les gliadines, toxiques pour les malades cœliaques, les albumines et les globulines. Les gliadines et les gluténines sont les fractions alcoolo-solubles du gluten, elles appartiennent au groupe des prolamines, protéines toxiques (riches en proline et glutamine), et présentes en quantité importante dans toutes les espèces de blé (froment, épeautre, kamut...), l'orge, le seigle et la triticales (hybride biosynthétique du blé et du seigle). Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles, les ab, g et w gliadines et les gluténines.



- En **rouge**: les plantes dont la toxicité a été démontrées au cours de la maladie cœliaque.
- En **orange**: les plantes théoriquement non toxiques, mais pouvant être contaminées par le gluten du blé au cours de la culture, ou des différents processus de stockages, transports ou traitements industriels.
- En **bleu**: les plantes autorisées par tous (110).

L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des ab (ou A-) gliadines (comportant au moins 9 membres distincts clonés), dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine (fraction III de Frazer). Les études in vivo et in vitro ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31-49, commun à la région N-terminale des ab gliadines (8). Ces peptides induisent des lésions intestinales lorsqu'ils sont administrés aux malades porteurs de la maladie coeliaque en rémission. Le mécanisme exact de cet effet n'est pas connu.

Un des mécanismes possibles est la carence en une peptidase muqueuse spécifique, ce qui empêche l'hydrolyse du gluten et de ses peptides à longues chaînes contenant de la glutamine, en peptides plus petits (c'est à dire en dipeptides ou en acides aminés). Les peptides toxiques s'accumuleraient alors dans la muqueuse. On sait que les malades atteints de maladie coeliaque en rémission développent une stéatorrhée et des anomalies histologiques typiques après réintroduction du gluten. Il a été démontré que lorsque le gluten est instillé dans l'iléon de malades atteints de maladie coeliaque, les modifications histologiques apparaissent dans les heures qui suivent. Cela ne se produit pas dans la partie proximale du jéjunum, suggérant un effet direct et local plutôt que systémique.

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

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

Il existe de nombreuses altérations enzymatiques au sein de la muqueuse intestinale dans la maladie coeliaque, telles que la diminution du taux des disaccharidases, des phosphatases alcalines et des peptides hydrolases, ainsi qu'une

diminution de la capacité de digestion peptique du gluten. Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten.

D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue cœliaque: la gliadine, particulièrement la fraction A-gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultra-structurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidase. Dans la muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est défectueuse et cette fraction exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie cœliaque. Des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue cœliaque entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidase mais une récupération est observée en 72 heures.

La survenue rapide de ces modifications et le prompt retour à la normale vont dans le sens de l'effet toxique direct. Cependant, en dépit d'études poussées, aucune déficience persistante, sélective ou spécifique parmi les peptidases ou les autres enzymes n'a pu être démontrée (8). Ce rôle toxique direct reste peu documenté, et de nombreux arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique.

### III- Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque:

#### 1) la réponse immune adaptative :

La découverte en 1989 par L. Sollid des molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 comme principaux facteurs de risque génétique a conduit cet auteur à tester leur rôle à travers la présentation des peptides du gluten aux lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) des patients. Cette hypothèse a été démontrée grâce à l'obtention, à partir de biopsies intestinales de patients, d'un grand nombre de clones T CD4+ dirigés

contre des peptides du gluten. Ces peptides sont présentés spécifiquement par les molécules HLA-DQ2 ou DQ8 exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (10). Ce travail a permis d'identifier un nombre important d'épitopes T dans les  $\alpha$ - et  $\gamma$  -gliadines et dans les gluténines, dont certains sont reconnus par tous les patients.

La présentation efficace de peptides aux lymphocytes T nécessite leur liaison préalable avec une bonne affinité dans la poche à peptide des molécules HLA. Les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 fixent avec une plus grande affinité les peptides qui portent des résidus chargés négativement en position cruciale. Cette observation contraste avec le caractère neutre des 40 peptides du gluten. Le mécanisme introduisant les charges négatives a été élucidé grâce à l'identification de l'auto-antigène : la transglutaminase tissulaire (TG), cible des anticorps anti-endomysium. Cette enzyme multifonctionnelle, présente de façon constitutive dans le chorion intestinal, est activée lors d'une destruction tissulaire et participe à la réparation en permettant la formation de ponts entre protéines (21). Elle peut notamment déamider des résidus glutamine neutres en acides glutamiques chargés négativement. Ainsi, elle déamide très efficacement certains résidus glutamine dans les peptides dérivés des gliadines et gluténines, introduisant les charges négatives. Ces charges négatives favorisent la liaison des peptides du gluten aux molécules HLA-DQ2/8. La TG exerce son activité de déamidation préférentiellement au niveau du motif glutamine-X-proline retrouvé dans tous les épitopes T. Ce motif a été utilisé pour rechercher la présence de potentielles séquences cibles des lymphocytes CD4+ dans les différentes prolamines (22) .

La présence de nombreux résidus proline dans les protéines du gluten favorise la génération de peptides immunogènes, non seulement en ciblant l'action de la TG, mais aussi en modulant la conformation des peptides d'une façon qui favorise leur liaison élective HLA-DQ2. Enfin, en raison de l'absence d'activité

endo-propylpeptidase dans les enzymes intra-luminales, les résidus proline confèrent aux protéines du gluten une grande résistance à la digestion intra-luminales qui laisse intacts de larges peptides aux propriétés très immunogènes. Les épitopes T sont souvent regroupés au sein des prolamines, suggérant un mécanisme général qui favoriserait la reconnaissance par le système immunitaire (11).

Un second rôle de la TG dans l'activation du système immunitaire adaptatif a été suggérée par L. Sollid (12). Celle-ci possède en effet une activité de transamidation qui permet le couplage covalent de protéines. La TG pourrait ainsi se lier aux prolamines, devenant un néoantigène reconnu par le système immunitaire et suscitant la production d'IgA spécifiques. Cette hypothèse n'est toujours pas démontrée mais elle est confortée par la disparition des IgA anti-TG après régime sans gluten. L'ensemble de ces résultats suggère que les lésions intestinales de la maladie coeliaque sont orchestrées par les lymphocytes T CD4+ du chorion. Leur rôle pathogène serait dû à la production d'interféron, détecté en quantité très élevée dans la muqueuse des patients (12).

Un effet délétère de l'interféron sur la muqueuse intestinale a été démontré in vitro sur des biopsies humaines. Mais les relais d'action de l'interféron ne sont pas entièrement élucidés (12). Cette hypothèse est très attractive puisqu'elle permet d'expliquer les interactions entre les 2 principaux facteurs (génétique et environnemental), et d'établir un lien avec l'auto-antigène. Néanmoins, la présence, chez la majorité des sujets normaux, d'IgA anti-gliadine dans le liquide intestinal montre qu'une réponse immune contre le gluten est possible même en l'absence de HLA-DQ2. De plus, le mécanisme décrit ci-dessus ne peut expliquer l'ensemble de la pathogénie. Ainsi, la maladie coeliaque n'est observée que chez 3 % environ des sujets HLA-DQ2. En outre, l'échec des tentatives pour créer un modèle de maladie coeliaque chez la souris, fondé sur la présentation du gluten par

les molécules HLA aux lymphocytes T CD4+, confirme que des mécanismes complémentaires sont nécessaires pour induire l'inflammation intestinale (10).

## 2) la réponse immune innée :

La synthèse d'interleukine-15 est massivement augmentée dans l'intestin au cours de la maladie coeliaque. L'IL-15 aurait un rôle central dans le mécanisme physiopathologique de la maladie coeliaque.

### 2-1) L'IL15 favorise la réponse CD4 spécifique du gluten dans le chorion

Les travaux de Maiuri (13) montrent que la synthèse d'IL-15 peut être induite dans les cultures organo-typiques par le peptide 31-43/49 commun à la région N-terminale des  $\alpha$ -gliadines. Ce peptide n'est pas reconnu par les lymphocytes T CD4+. Les relais à travers lesquels ce peptide induit l'IL-15 exclusivement chez les patients coeliaques ne sont pas identifiés. Ces travaux ont montré que l'IL-15 avait un effet stimulant sur la réponse adaptative HLA-DQ2-dépendante. En accord avec le rôle connu de l'IL-15 sur la maturation des cellules dendritiques, l'équipe de Maiuri a utilisé la culture organo-typiques pour montrer que le peptide 31-43 stimule, à travers la production d'IL-15, la maturation des cellules dendritiques dans la muqueuse des patients. Ainsi, l'IL-15 augmente la capacité des cellules dendritiques à présenter les épitopes T du gluten aux lymphocytes T CD4+. L'IL-15 favorise donc la réponse immune adaptative.

### 2-2) L'IL-15 permet l'activation des lymphocytes T intra-épithéliaux indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten

Ferguson et Murray (23) ont été les premiers à décrire l'augmentation massive des lymphocytes associés à l'épithélium intestinal au cours de la maladie coeliaque active. En effet, l'hyperplasie des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) est constante

chez les patients. Celle-ci n'est pas entièrement spécifique de la maladie cœliaque et peut être observée en réponse à certains agents infectieux. Mais elle est absente ou modérée dans d'autres maladies inflammatoires intestinales chroniques pourtant associées à l'activation des lymphocytes T CD4+ du chorion (maladie de Crohn et entéropathies auto-immunes). De plus, l'apparition de proliférations clonales malignes à partir des LIE, complication rare mais spécifique de la maladie cœliaque, témoigne d'une altération profonde de leur homéostasie.

Au cours de la maladie cœliaque non compliquée, l'hyperplasie affecte les deux sous-populations principales de LIE :

- Lymphocytes T cytotoxique CD8+ portant un récepteur pour l'antigène TCR de type  $\alpha\beta$  (lymphocytes CD8+  $\alpha\beta$ ) augmentée uniquement chez les patients en phase active.
- Lymphocytes T portant un TCR de type  $\gamma\delta$ . Ce second type de récepteur est exprimé sur une minorité des lymphocytes T dans la plupart des organes lymphoïdes. Son rôle, encore incomplètement cerné, semble la reconnaissance rapide de signaux de stress dans les tissus. Les lymphocytes T pourraient ainsi agir comme des sentinelles rapidement mobilisées lors d'agressions tissulaires, un rôle complémentaire des lymphocytes T CD4 et CD8 classiques qui interviennent plus tard, après une réponse spécifique (24). Une augmentation du nombre des lymphocytes T est observée à tous les stades de la maladie cœliaque, y compris dans la maladie cœliaque latente et de façon prolongée après régime sans gluten, ce qui a conduit à proposer leur rôle régulateur (25).

L'hyperplasie des LIE s'accompagne d'une expression accrue de protéines cytotoxiques et d'interféron-gamma en particulier au cours de la phase active de la maladie, démontrant l'activation de ces lymphocytes et leur rôle dans l'apparition des lésions épithéliales.

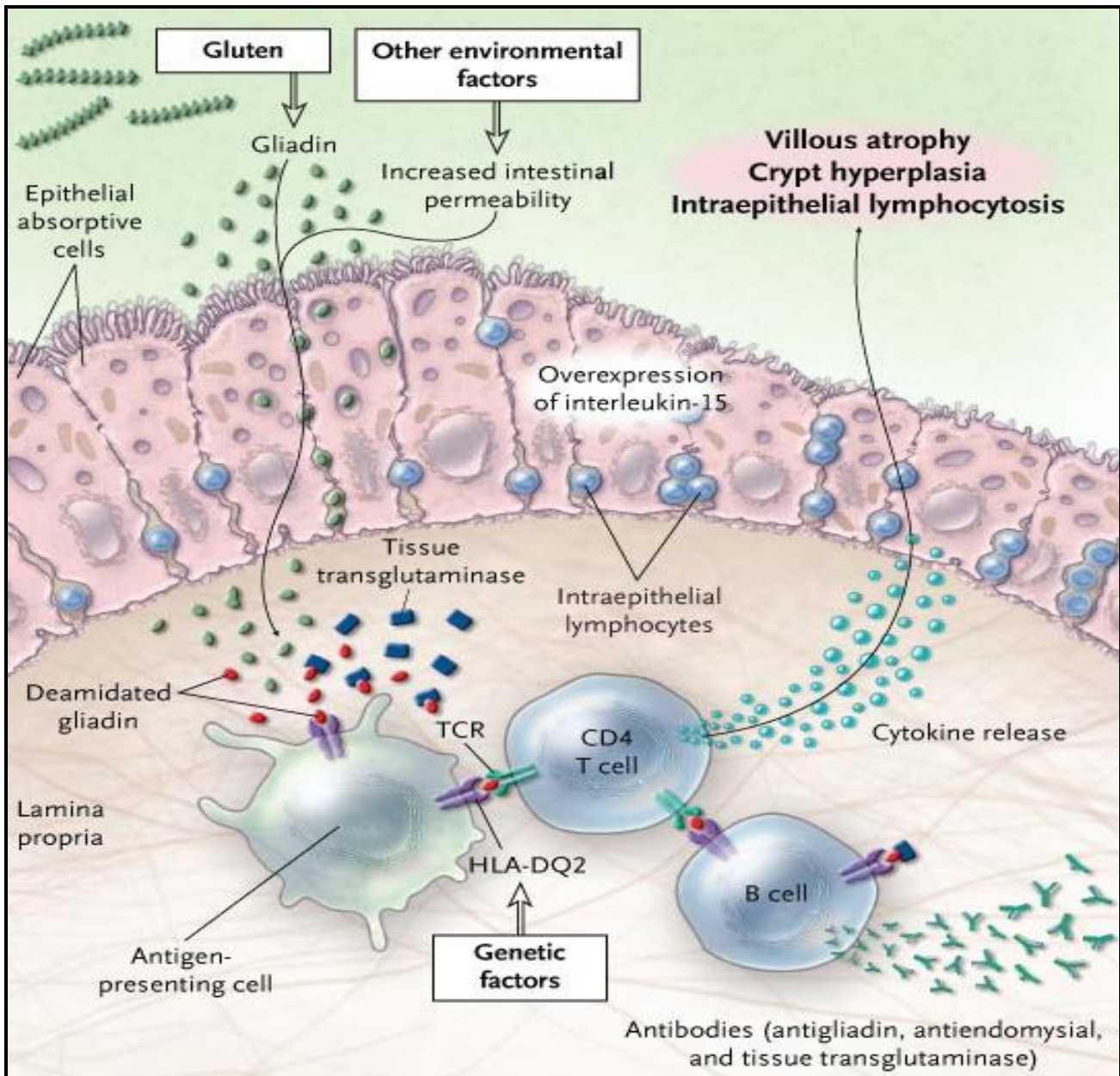


Un effet majeur de l'IL-15 dans la maladie cœliaque est l'induction des propriétés effectrices des LIE. Les études ex vivo de LIE de patients en phase active montrent que l'IL15 stimule la production d'interféron gamma mais aussi de TNF, dont la combinaison est fortement toxique pour les entérocytes. L'IL-15 stimule la cytotoxicité des LIE. Ainsi, les LIE isolés chez des patients avec une maladie cœliaque active ou une sprue réfractaire peuvent tuer des lignées entérocytaires en présence d'IL-15. Cet effet nécessite des molécules cytotoxiques induites par l'IL-15 qui lysent la membrane des cellules cibles: perforine et granzymes (10).

Les données récentes permettent de comprendre comment l'IL-15 peut orchestrer les lésions épithéliales indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten grâce aux interactions du récepteur NKG2D sur les LIE et de son ligand épithélial MICA, une molécule apparentée au CMH I. NKG2D est un récepteur inducteur de cytotoxicité exprimé par les lymphocytes de l'immunité innée, lymphocytes NK (natural killer) et lymphocytes T  $\gamma\delta$  et par les lymphocytes T  $\alpha\beta$ CD8 appartenant à l'immunité adaptative.

Au niveau des lymphocytes T  $\alpha\beta$  CD8, NKG2D agit comme un co-récepteur qui potentialise la réponse cytotoxique induite à travers le récepteur T. Cet effet pourrait favoriser l'activation des LIE par des antigènes de faible affinité présents dans l'épithélium. Au cours de la maladie cœliaque, l'IL-15 est susceptible de potentialiser cette voie d'activation. En effet, l'IL-15 augmente le nombre de récepteurs NKG2D à la surface des LIE. Et elle peut, dans les lymphocytes T  $\alpha\beta$  CD8 effecteurs, potentialiser les voies intracellulaires activées par NKG2D et autoriser une toxicité directe contre les entérocytes indépendamment de la spécificité de leur récepteur T. En plus de cet effet activateur sur les lymphocytes, l'IL-15 induit sur les entérocytes des patients le ligand de NKG2D: MICA.

L'IL15 permet ainsi à ces cellules de devenir la cible des LIE activés (10,11).



La figure 4: schématise ces processus physiopathologiques (108).

## IV- Hypothèse actuelle:

Au cours de la maladie cœliaque, une activation des lymphocytes T serait le trait immunopathologique initial de la maladie dès les premiers contacts avec le gluten. Il est actuellement retenu que cette activation cellulaire T siègerait non pas dans l'épithélium de surface, mais dans le chorion.

A la faveur d'une augmentation de perméabilité intestinale, soit chez des sujets prédisposés, soit induite par une infection intestinale, ou autre, les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium et atteindre la lamina propria. A ce niveau, la gliadine va être déamidée par la transglutaminase (TG) (16).

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

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

- induire une réponse en cytokines de type Th2, avec sécrétion d'interleukine 4, 5, 10 et 13 qui, par la stimulation des lymphocytes B puis des plasmocytes, aboutit à la production d'Anticorps anti-gliadine (AG) et anti-transglutaminase (TG).
- stimuler un profil de sécrétions en cytokines Th1, par les lymphocytes CD4+ activés, spécifiques, avec sécrétion notamment de TNF-alpha, interféron-gamma qui, par l'activation des lymphocytes CD8+ cytotoxiques et le recrutement d'autres cellules inflammatoires (PNN, macrophages, monocytes), contribuent aux lésions entérocytaires.
- stimuler les fibroblastes, à l'origine d'une amplification de la production de transglutaminase par augmentation de l'expression entérocytaire des

antigènes HLA-DR mais aussi d'une sécrétion de métalloprotéines de type 1 et 3, responsable des modifications architecturales de la muqueuse entérocytaire, à savoir l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes.

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

- une phase latente de sensibilisation au gluten, à l'expression clinique atypique ou silencieuse, qui existerait au cours de certaines dermatites herpétiformes et chez des parents au premier degré de patients avec maladie coeliaque et dont le dénominateur histopathologique commun serait une simple augmentation des lymphocytes intra épithéliaux.
- une phase ouverte correspondant à la forme classique de la maladie coeliaque, où les lésions intestinale seraient déclenchées par des facteurs intercurrents accroissant la perméabilité épithéliale, tels qu'une infection intestinale ou un déficit nutritionnel.

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

- Le stimulus: la gliadine
- La susceptibilité des gènes CMH de classe II : DQ
- L'autoantigène : la transglutaminase

## V- Autres facteurs environnementaux

Si le gluten est un facteur indispensable, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir le déclenchement de la maladie coeliaque. Ainsi, une « épidémie » de maladie coeliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de 2 ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997 (18). Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel et l'introduction du gluten au cours de l'allaitement maternel.

Cependant, on ne sait pas si ces nouvelles pratiques réduisent ou retardent l'apparition de la maladie cœliaque.

A l'inverse, les infections intestinales sont depuis longtemps suspectées d'exercer un rôle favorisant dans la maladie cœliaque. Des épisodes infectieux pourraient, en altérant la barrière épithéliale, favoriser l'entrée des peptides immunogènes. Ils peuvent aussi favoriser une rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin en induisant une réaction immunitaire. Cette hypothèse a récemment été renforcée par l'apparition de maladie cœliaque chez des patients traités par l'interféron. De plus, cette cytokine a été mise en évidence dans l'intestin de patients atteints de maladie cœliaque non traitée. Elle est produite entre autre lors d'infections virales et possède des effets immunomodulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten (16).

# PATIENTS ET METHODES

## I- type d'étude et population étudiée:

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 266 patients atteints de maladie cœliaque colligées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès et étalée sur une période de 7 ans et 7 mois allant du 16 Mai 2002 au 31 Décembre 2009 .

Ces enfants ont été adressés par les médecins de ville, les autres pédiatres, les hôpitaux régionaux du pays, et les centres de santé avoisinants.

### Critères d'inclusion:

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

→ Un tableau clinique évocateur de maladie cœliaque, survenant après l'introduction du gluten dans l'alimentation, en plus d'une confirmation histologique typique comportant une atrophie villositaire sévère de la muqueuse intestinale, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (40%).

→ Un tableau clinique, biologique et immunologique typique associé à une atrophie villositaire intestinale minime.

Nous étions limités dans notre étude par:

- l'impossibilité de réaliser certaines explorations para-cliniques : bilan de malabsorption: (protidémie, calcium, vit D), sérologies, examens radiologiques.
- l'absence de quelques informations pour certains dossiers (l'allaitement maternel, l'âge osseux).
- l'absence du suivi régulier et la perte de vue des malades après leurs sorties de l'hôpital.

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

## II- Fiche d'exploitation

Les renseignements médicaux ont porté sur les antécédents d'allaitement maternel, l'âge d'introduction du gluten, et l'âge aux premiers symptômes. Les signes cliniques à détailler étaient l'existence ou non d'une diarrhée, d'un retard statural avec DS, d'une cassure de la courbe du poids avec le poids en DS, d'un ballonnement abdominal, d'une anorexie, enfin la présence éventuelle d'autres signes à préciser. L'existence d'une pathologie associée: diabète, dermatite herpétiforme, épilepsie, arthrite ou autre devrait être mentionnée.

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



# FICHE D'EXPLOITATION MALADIE

## COELIAQUE

Nom & Prénom : .....

Age : .....

Sexe :

Adresse : .....

Tél : .....

Période d'hospitalisation : .....

### SIGNES D'APPEL

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

### ATCD

#### Personnels

- |                                |                       |                         |                       |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| - Allaitement maternel         | <input type="radio"/> | - Diarrhée chronique    | <input type="radio"/> |
| - Age d'introduction de farine | <input type="radio"/> | - SD hémorragique       | <input type="radio"/> |
| - Age de dentition             | <input type="radio"/> | - Retard psychomoteur   | <input type="radio"/> |
| - Fracture                     | <input type="radio"/> | - Parasitose intestinal | <input type="radio"/> |
|                                |                       | - Aftose buccal         | <input type="radio"/> |

#### Familiaux

- |                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| - Consanguinité                 | <input type="radio"/> |
| - Cas similaire dans la fratrie | <input type="radio"/> |

### H.D.M

- |                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| - Age de début                     |                       |
| - Signes cliniques                 |                       |
| o Trouble de transit               |                       |
| Diarrhée                           | <input type="radio"/> |
| Alternance diarrhée – Constipation | <input type="radio"/> |
| Constipation                       | <input type="radio"/> |
| Selles pâteuses                    | <input type="radio"/> |
| o Ballonnement abdominal           | <input type="radio"/> |
| o Douleurs abdominales             | <input type="radio"/> |

- |                  |   |                        |   |
|------------------|---|------------------------|---|
| ○ Vomissement    | ○ | Asthénie               | ○ |
| ○ Perte de poids | ○ | Trouble de l'humeur    | ○ |
| ○ Œdème          | ○ | Apathie                | ○ |
| ○ Pâleur CM      | ○ | Prurit                 | ○ |
| ○ Anorexie       | ○ | Dermatite herpétiforme | ○ |

### **EXAMEN CLINIQUE**

- |                         |   |                          |   |
|-------------------------|---|--------------------------|---|
| - Poids :               |   |                          |   |
| - Taille :              |   | OMI                      | ○ |
| - Distension abdominale | ○ | Trouble neurologique     | ○ |
| - Dénutrition           | ○ | Signes de déshydratation | ○ |
| - Troubles phanériens   | ○ | Ex cutané                | ○ |
| - Signes articulaires   | ○ | Etat bucco-dentaire      | ○ |

### **EXAMENS COMPLIMANTAIRES**

- |  |                |                 |                  |
|--|----------------|-----------------|------------------|
| - NFS : Hb                               | VGM            | CCMH            |                  |
| GB                                       | PLQ            |                 |                  |
| - VS :                                   | - Protidémie : | - Lipidémie :   | - Ferritinémie : |
| - Ionogramme :                           | Calcémie :     |                 |                  |
|  | Phosphorémie : |                 |                  |
|  | Urée :         |                 |                  |
|  | Créât :        |                 |                  |
| - TP:                                    | TCK:           |                 |                  |
| - Ac antiglyadine IgA:                   | IgG:           |                 |                  |
| - AC antiréticuline IgA :                | IgG :          |                 |                  |
| - AC anti transglutaminase               |                |                 |                  |
| - L'âge osseux :                         |                |                 |                  |
| - Biopsie jéjunale faite le :            |                |                 |                  |
| - Histologie                             |                |                 |                  |
| - Rx thorax                              | ○              | Echo abdominale | ○                |
| - Coproculture                           |                |                 | ○                |
| - Test régime sans gluten                |                |                 | ○                |
| - Test régime – réintroduction de gluten |                |                 | ○                |

## **TRAITEMENT**

- Régime sans gluten depuis :
- Transfusion
- Fer
- Traitement par SMD  Démarré le :

## **EVOLUTION**

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

### **III- L'analyse statistique :**

Tous ces renseignements consignés sur la fiche d'exploitation, ont été transposés sur un tableau Excel. L'analyse statistique et descriptive a été obtenue à l'aide des logiciels informatiques « épi info » et « SSPS 16.0 ».

# RESULTATS

## I- Données épidémiologiques :

### 1- Fréquence et répartition annuelle :

Deux cents soixante six cas de maladie cœliaque ont été diagnostiqués au service de pédiatrie durant la période d'étude (mai 2002-décembre 2009).

La répartition annuelle des cas de maladie cœliaque recensés de 2002 au 2009 est représentée dans la figure suivante.

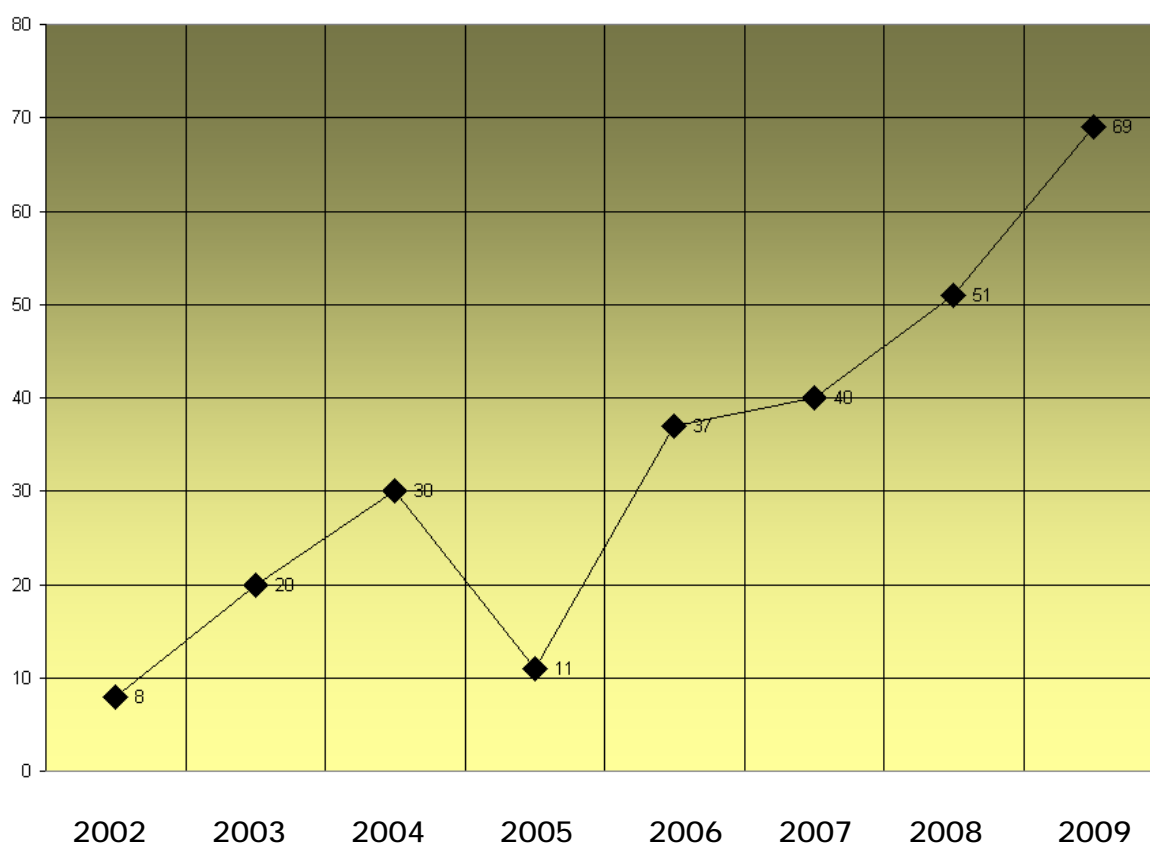


Figure5 : Répartition annuelle des malades cœliaques

### 2- L'âge :

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic est de 72.8 mois, avec des extrêmes allant de 8mois à 18 ans, et un pic de fréquence entre 2 et 10 ans.

Chez 139 patients soit 52 % des cas, le diagnostic est fait avant l'âge de 5 ans.

L'âge moyen chez les filles est de 74.6 mois alors que l'âge moyen chez les garçons est de 70,3 mois.

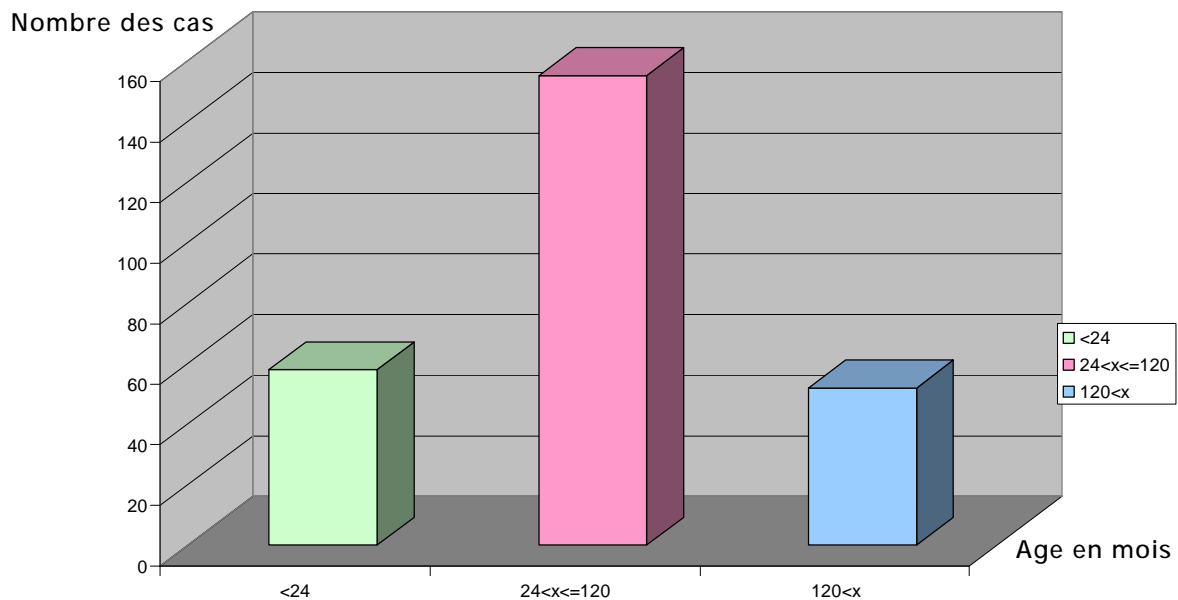


Diagramme 1: la répartition des malades par tranche d'âge selon l'âge de diagnostic.

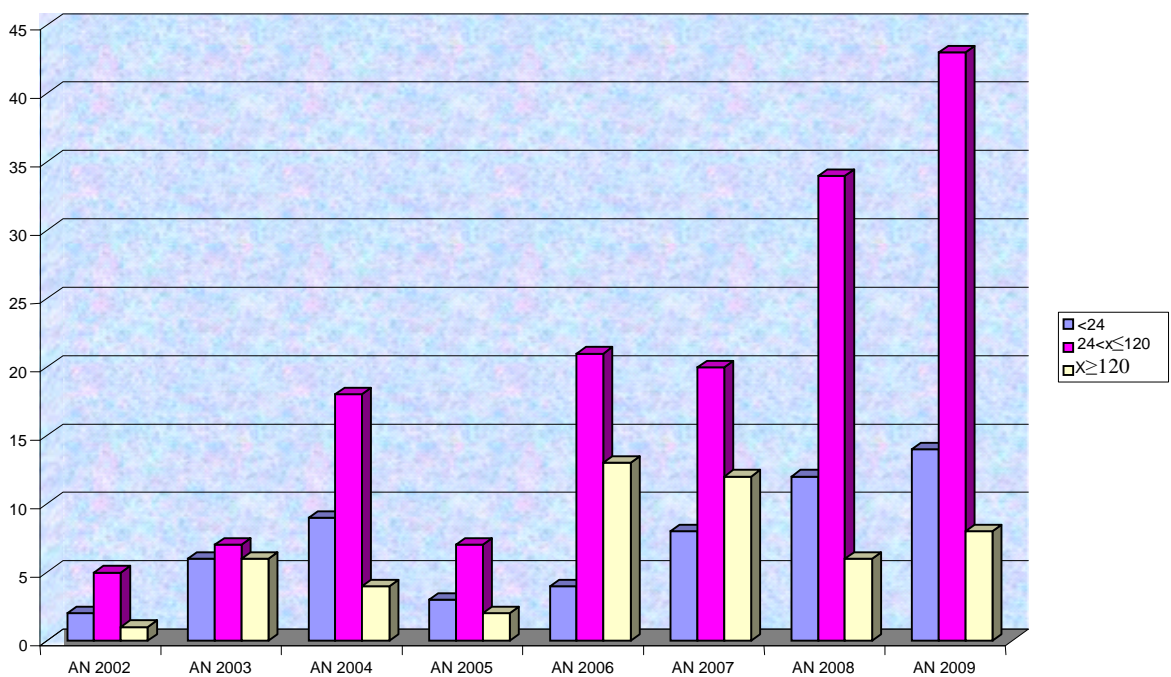
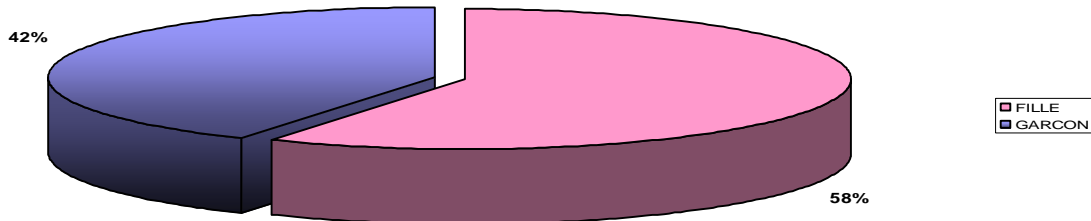


Diagramme 2 : Répartition annuelle des malades par tranches d'âge.

### 3) le sexe :

Dans notre série 58.6% étaient de sexe féminin (156 cas) alors que les garçons représentaient 41,4 %.

Le Sex-ratio F/H est ainsi égal à 1.41



## II- ETUDE CLINIQUE :

### 1- Antécédents

#### a) L'allaitement maternel :

L'existence ou non d'un allaitement maternel est connue dans 105 cas : 104 en ont bénéficié.

La durée de l'allaitement maternel varie de 1 à 24 mois.

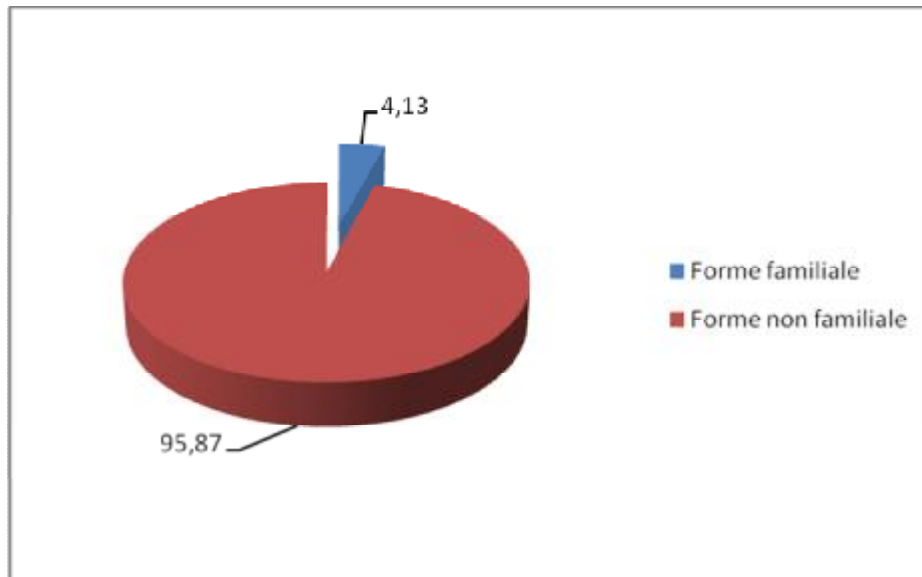
#### b) L'âge d'introduction de la farine :

L'âge d'introduction du gluten varie de 1 à 18 mois avec une moyenne de 7 mois.

### c) Forme familiale :

Dans 10 cas nous avons retrouvés que la famille comporte deux cœliaques, Il s'agit de deux garçons et leurs cousines / de trois frères / un frère et sa sœur / deux mères et leurs fils / une tante et son neveu.

Et nous avons notés dans un cas un jumeau atteint de maladie cœliaque.



## 2- Age de début de la symptomatologie :

Le début de la symptomatologie clinique varie de 1 à 144 mois avec un âge moyen de 30 mois.

L'intervalle libre séparant l'âge d'introduction du gluten et l'âge d'apparition des signes cliniques est variable de quelques jours à 135 mois. L'intervalle libre moyen est de 24 mois et demi.



### 3-manifestations cliniques :

La forme classique de la maladie cœliaque reste encore la plus fréquente chez nos patients comme le montre le tableau ci-dessous :

Forme clinique	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Total (%)
Forme typique	5	17	19	7	27	30	44	55	204 (76,7%)
Forme atypique	3	3	11	4	10	10	7	14	62 (23,3%)
Total	8	20	30	11	37	40	51	69	266 (100%)

Le groupe typique (204 patients, 76.6 %) concernait les patients cœliaques avec des symptômes typiques tels que diarrhée chroniques, une distension abdominale.

Le groupe atypique (62 patients, 23.3 %) comprend des patients avec des symptômes atypiques tels que l'anémie, une petite taille, des douleurs abdominale, une constipation, stomatite aphteuse récurrente.

La plupart de nos patients ont présentée deux symptômes ou plus.

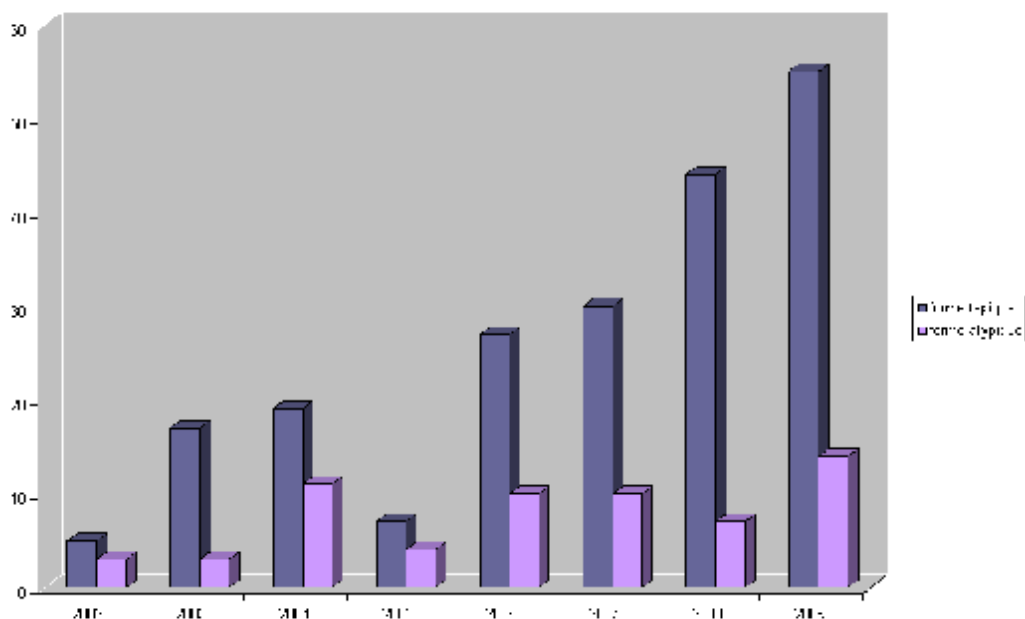


Diagramme 3: Répartition des malades avec forme typique ou atypique par année

Les principales modalités cliniques de révélation de la maladie cœliaque sont rapportées comme suite :

a) Trouble du transit :

Les troubles du transit retrouvés chez nos patients sont :

- La diarrhée dans 61.27 % (N = 163/ 266) : isolée dans 30 cas, voir 11.27% de l'ensemble des malades.
- Une alternance diarrhée-constipation est retrouvée dans 6.8% voir 18 cas.
- Une constipation a été notée chez deux cas, l'un âgé de 11 ans, l'autre de 9 ans.

b) Autres signes digestifs :

- Les vomissements: notés dans 49 cas, soit 18.4% de l'ensemble des malades.
- Le ballonnement abdominal : retrouvé dans 74 cas soit 27.8%.
- Les douleurs abdominales : sont signalées dans 32 cas soit 12 %.

c) Trouble de croissance :

Concerne 210 cas voir 78.9% de l'ensemble des malades :

- Le retard staturo-pondéral est rapporté par 162 cas voir 60.9 %.
- La cassure de la courbe pondérale intéressait 22 cas soit 8.2%.
- La stagnation pondérale a été signalée chez 26 cas soit 9.7%.

d) Signes généraux :

Les signes généraux sont retrouvés chez 101 enfants cœliaques voir dans 38% :

- La pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée chez 96 cas, soit 36 %.
- L'asthénie chez les enfants ayant une maladie cœliaque est rapportée par 18 patients, soit 6.7 %.
- L'anorexie a été signalée chez 6.7% (N = 18 malades / 266).
- Alors qu'on observe rarement une déshydratation (7 patients).

e) autres :

- Retard pubertaire :

Sur les 40 enfants qui ont atteint l'âge de la puberté, quatre ont présenté un retard pubertaire.

- Trouble du comportement :

Dans notre série ; une apathie a été retrouvée dans 4.13% (N= 11/266).

Un retard psycho-moteur a été présent dans 8 cas (3 %).

- Syndrome hémorragique a été retrouvée chez 8 malades ; soit 3% :

- Epistaxis : 5 cas
- Hématémèse : 3 cas

- Atteinte des phanères :

- Hippocratisme digital chez deux malades.
- Dermatite atopique chez un seul malade.
- Prurit chez un seul malade.
- Psoriasis chez une seule de nos malades.

- Signes ostéo-articulaires :

- Une atteinte articulaire était présente chez 3 malades.
- Un seul cas de rachitisme a été confirmé.
- Une seule fracture notée chez une fille de deux ans, il s'agit d'une fracture du fémur droit survenue dans un contexte de traumatisme.

- Signes neuromusculaires :

- Epilepsie : 4 malades.
- Crampes et tétanie : 2 malades.
- Atrophie musculaire : 2 malades.

Tableau 2 : Principaux signes cliniques observées chez nos malades

Signe clinique	Nombre des cas	Pourcentage
Diarrhée	181	68.07%
Ballonnement abdominal	74	27.8%
Douleur abdominale	32	12%
Vomissements	49	18.4%
Retard staturo-pondéral	162	60.9%
Pâleur cutanéomuqueuse	96	36%
trouble du comportement	19	7.13%

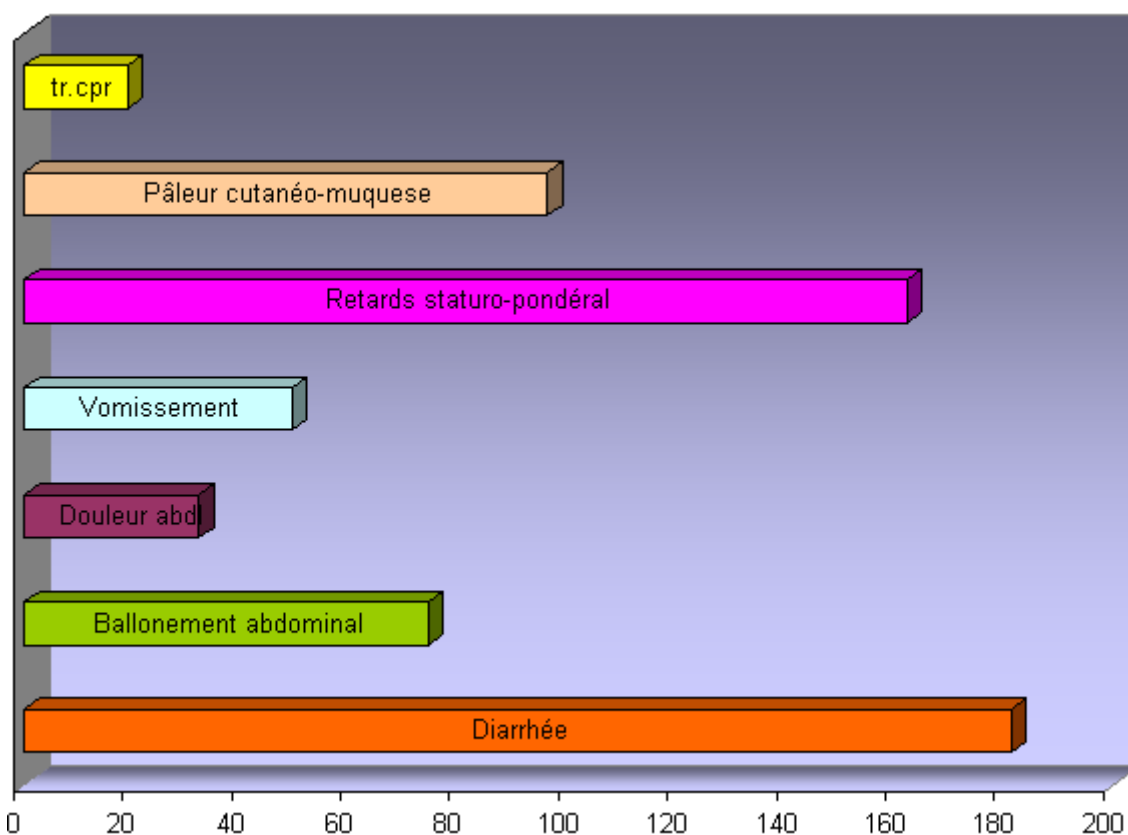


Diagramme 4: Répartition des malades selon les principaux signes cliniques.

f) l'examen physique :

Une distension abdominale : a été retrouvée chez 44 cas soit 16.91%.

Une dénutrition chez 14 malades.

Une splénomégalie chez 4 malades.

Une hépatomégalie chez deux malades.

Un syndrome oedémato-ascitique: a été retrouvée dans 18 cas.

4- associations morbides de la maladie cœliaque:

Dans 9 % des cas; nous avons noté, une association morbide à la maladie cœliaques, ces associations sont représentées par le tableau suivant :

Tableau 3: Fréquence des différentes pathologies associées a la maladie cœliaque.

Pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage %
Diabète insulino-dépendant	9 Cas	3,38 %
Dermatite herpétiforme	1 Cas	0,37 %
Psoriasis	1 Cas	0,37 %
Dysthyroïdie	1 Cas	0,37 %
Déficit en IgA	1 Cas	0,37 %
Epilepsie	4 Cas	1,5 %
Anémie hémolytique (/ Déficit en G6PD)	1 Cas	0,37 %
Syndrome de Turner	1 Cas (non confirmé)	0,37 %
Stéatose hépatique	1 Cas	0,37 %
hypertransaminasémie	2 Cas	0,75 %
Syndrome de Budd Chiari	1Cas	0,37 %
Thrombophlébite	1Cas	0,37 %

Nous avons également noté :

- RGO : chez 5 cas voir 1,88 %.
- Œsophagite : chez 3 cas 5(1,13 %).
- Plicature gastrique (hernie hiatale) : chez 3 cas voir 1,13 %.
- Sténose peptique de l'œsophage : chez 2 cas (0,75 %).

### III-ETUDE PARACLINIQUE:

#### 1) Bilan biologique : Examens d'orientation :

##### a - Hémogramme :

Une numération formule sanguine est pratiquée chez 111 cas, dont une anémie microcytaire hypochrome est observée chez 92 cas :

- La valeur de l'hémoglobine variait de 5 à 9.5 g/dl avec une moyenne de 7.83 g /dl.
- Le taux de volume globulaire moyen (VGM) variait de 50 à 80 avec une moyenne de 62 fl.
- Le taux de concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) oscillait de 17 % à 31 % avec une moyenne de 27.7 %.

##### b - La calcémie :

Est pratiquée chez 35 patients, une hypocalcémie (calcémie < 80 g/l) a été trouvée dans 11 cas.

##### c - La protidémie :

A été pratique chez 43 patients, une baisse de celle-ci a été retrouvée dans 31 cas.

##### d - Le bilan rénal :

a été réalise chez 27 patients, sans aucune anomalie.

#### e - Le bilan d'hémostase :

- Un TP a été réalisé chez 61 enfants variant entre 34 % et 100 % avec une moyenne de 84.7 %.
- Un TCK a été réalisée chez 45 enfants, variant entre 26 et 36 sec.

f- Une hypertransaminasémie a été note dans deux cas sur huit dosages des transaminases.

## 2) Tests sérologiques :

### Recherche des anticorps sérique anti-gliadine (AAG) :

Le dosage des anticorps anti-gliadine IgA a été demande chez 64 cas, il a été positif 52 fois. Même chose pour les IgG anti-gliadine.

### Recherche des anticorps sérique anti-endomysium (AAE) :

La recherche des anticorps anti-endomysium IgA a été demandée chez 85 enfants dont 73 s'est révélée positive.

La recherche des IgG-EMA a été demande chez 64 enfants dont s'est révélée positive chez 48 cas.

### Recherche des anticorps sérique anti-transglutaminases :

Les anticorps anti-transglutaminases ont été demandés et retrouvée positive chez huit patients.

## 3) Etude histologique :

Concernant l'analyse histologique, trois degrés d'atrophie villositaire sont pris en compte :

- l'atrophie villositaire totale (AVT).
- l'atrophie villositaire sub-totale (AVST).
- l'atrophie villositaire partielle (AVP).

Nous n'avons pas relevé l'état de la lymphocytose intra-épithéliale et l'hyperplasie cryptique, ces données étant trop souvent manquantes.

Tableau 2 : Importance de l'atrophie villositaire

	AVT (V)	AVST (IV)	AVP (III)	AV (degré non mentionné)
Nombre	127	57	30	37
pourcentage	47.7%	21.5%	11.3%	13.9%

On note des lésions importantes d'atrophie (AVT+AVST) dans 69.2 % des cas.

On note aussi que :

- 15 patients (5.6 %) ont présenté une atrophie villositaire minime mais avec une sérologie très positive.
- 37 patients ont eu une confirmation histologique mais sans mentionner le degré de l'atrophie villositaire.

#### 4) Autres : L'âge osseux :

Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été pratiquée chez 10 enfants qui a montré que la différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique variait entre 17 et 62 mois avec une moyenne de - 45 mois (- 3 ans et 9 mois).



## IV- Aspects évolutifs

Une fois le diagnostic est confirmé, les patients reçoivent un régime sans gluten strict :

- 46 cas ont été hospitalisés au sein du service dont le motif d'hospitalisation variait entre : anémie sévère, retard statural majeur, épilepsie associée, déshydratation, ascite...
- 220 cas sont juste venus pour réaliser la biopsie jéjunale dont 156 cas sont perdus de vue après leur sortie du service, et 110 ont été suivis.

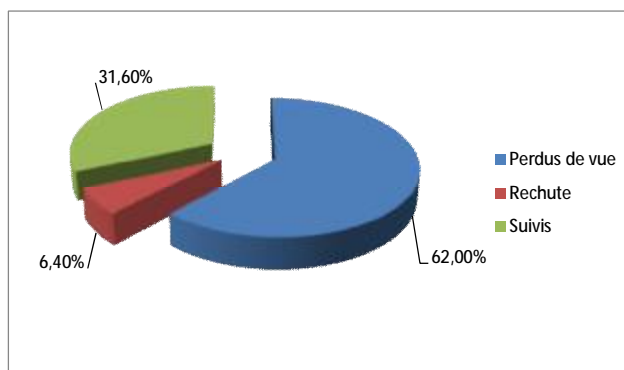


Diagramme 6: Répartition des malades selon leur évolution

Nous nous sommes intéressée dans notre suivi aux principaux signes cliniques : La diarrhée, le ballonnement abdominal, et la croissance staturo-pondérale.

Une corrélation très significative est notée entre l'adhésion au régime sans gluten et l'évolution du transit intestinal, de la croissance staturo-pondérale, ainsi que l'amélioration de l'état de la muqueuse intestinale lorsqu'une biopsie de contrôle est réalisée.

### 1) Normalisation du transit :

L'effet du régime sans gluten était spectaculaire, puisque sur 110 enfants suivis, 95 d'entre eux ont retrouvé un transit normal au premier contrôle clinique à la consultation.

### 2) Rattrapage staturo-pondéral :

92 enfants sur l'ensemble des enfants suivis, ont vu leur courbe pondérale s'améliorer dès les premiers jours du régime sans gluten.

### 3) Amélioration du comportement :

15 sur 18 qui ont présente un trouble du comportement sont améliorés.

### 4) Réparation histologique :

Elle est appréciée sur la biopsie de contrôle faite sous régime sans gluten. Cette dernière est réalisée pour quinze patients seulement dans un délai variant de 12 à 36 mois. L'amélioration de l'état de la muqueuse intestinale correspond du passage de stade IV ou V au stade II ou III ou parfois à la régression complète.

### 5) Rechute :

Pour les cas suivis nous constatons que l'évolution n'était pas toujours favorable, nous avons eu des rechutes chez 17 patients qui ont mal ou non pas suivi leur régime (RSG):

- Retard pubertaire chez quatre adolescents (2 filles et 2 garçons).
- Réapparition de la diarrhée chez 9 cas.
- Retard staturo-pondéral chez 8 cas.
- Pâleur cutanéomuqueuse chez 5 cas.

La dégénérescence maligne n'a été observée chez aucun de nos malades.

# Discussion

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

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

Notre étude est rétrospective portant sur 266 patients atteints de maladie cœliaque colligées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès et étalée sur une période de 7 ans et 7 mois allant du 16 mai 2002 au 31 décembre 2009 (et ceci depuis le démarrage de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique au sein du CHU Hassan II de Fès).

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

## I- DISCUSSION DES DONNES EPIDEMIOLOGIQUES :

La fréquence de la maladie cœliaque au Maroc reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie.

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

- En France: l'incidence de la maladie cœliaque est estimée à 1/2419 naissances alors qu'il est dans l'ordre de 1/260 dans la population nord africaine vivant dans la région parisienne (84).
- En Italie : une étude multicentrique sur une population d'étudiant retrouve entre 93 et 95 une prévalence de 1/184, à noter que la proportion de la maladie cœliaque connue/découverte était de l'ordre de 1/7 (importance de la partie immergé) (26).
- Au sein de l'Europe, il existe des différences marquées dans l'incidence brute des formes symptomatiques, ou l'incidence la plus élevée est enregistrée en Suède et la plus basse en Finlande.
- Aux Etats-Unis: une étude portant sur plus de 4000 patients, tous âges confondus, retrouve une prévalence de 1/133 (27).
- C'est en Afrique que l'on retrouve la prévalence la plus élevée dans une ethnie de l'ouest du Sahara, les « Saharawi » avec 5.6% de la population atteinte (28). Une autre étude portant sur des étudiants égyptiens retrouve quant à elle une prévalence de 0.85%.

- Le Moyen-Orient n'est pas en reste avec des chiffres assez proches, ainsi une étude sur des donneurs de sang iraniens annonce une prévalence de 1/167 (29).
- En Australie: une prévalence de 1/251 est retrouvée sur une population de plus de 3000 patients âgés de 30 à 50 ; et sur un plus petit effectif d'un millier de patients à Cristchurch en Nouvelle-Zélande, on retrouve des chiffres de l'ordre de 1.2 % (30).

Il persiste quelque données manquantes, en ce qui concerne l'Inde ou il n'y a pas encore d'études de prévalence mais on retrouve de nombreux cas de maladie cœliaque diagnostiqués à partir d'enfants se présentant à l'hôpital pour diarrhée chronique dans le nord de l'Inde: 7 à 26% des patients (31) (32).

Peu d'études concernent les populations d'Afrique sub-saharienne et le Japon, mais dans l'ensemble, on peut voir que la prévalence mondiale est comprise entre 0.5 et 1%.

Dans notre série, nous avons noté une augmentation annuelle des cas atteints de maladie cœliaque lors des deux dernières années allant de 8 cas en 2002 à 69 en 2009.

## 1) Le sexe :

Le sexe ratio fille / garçon dans notre série est de 1,41 en accord avec le sexe ratio objectivé dans les autres séries de la littérature avec des proportions de filles allant de 58 % à 66,5 %. Cette prédominance féminine est illustre dans le tableau suivant :

Série	% des filles	Sex-ratio
Notre série	58,6 %	1,41
Tunisie (33)	58 %	1,38
France (34)	61,3 %	1,58
Pays bas (35)	66,5 %	1,7
L'Amérique du nord (36)	61 %	1,56
Canada (37)	58 %	1,38
La Turquie (38)	62,1 %	1,63

## 2) L'âge :

La maladie cœliaque peut de nos jours être diagnostiquée à tous les âges mais en fonction de l'âge de survenue, la présentation sera différente, avec une présentation clinique classique prédominant chez l'enfant (diarrhée chronique avec cassure de la courbe de poids) tandis que les cas de révélation plus tardive seront plus atypique (retard pubertaire, anémie, hypertransaminémie..).

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 72,8 mois avec des extrêmes de 8mois à 18 ans. Il est comparable à celui d'autres séries telles que la Tunisie et la Turquie.

Tableau 9: Age de diagnostic et âge de début de la maladie cœliaque selon les séries internationales

Série	Nombre de cas et année d'étude	Age de début (mois)	Age de diagnostic (mois)
Notre série	266 (2002-2009)	30	72,8
Tunisie (Sfax) (33)	114 (1999-2004)	29	74,4
France (34)	124 (1996)	8,5	14
Pays bas (35)	1017 (1993-2000)	-----	25,2
L'Amérique du nord (36)	266 (2000-2006)	-----	24
Canada (Ottawa) (37)	168 (2002)	-----	36
Turquie (Samsun) (38)	87 (2000-2007)	-----	98,4

Dans les séries de la France (34), la Hollande (35), l'Amérique du nord (36) ou d'Ottawa (37), l'âge moyen de diagnostic est plus bas, l'installation précoce, avant l'âge de 5 ans semble être associée à une introduction précoce du gluten dans l'alimentation.

Cette forme à révélation précoce a été décrite dans la littérature des années soixante (39). Actuellement cette forme est devenue exceptionnelle dans des pays tels que l'Angleterre, la Finlande, et le Suède (40) ou aucun cas n'est diagnostiquée avant l'âge de 5 ans.

D'autre part, dans notre étude, l'interrogatoire a permis de déterminer à quel âge était apparu le premier symptôme de la maladie. Il est en moyenne de 30 mois. L'intervalle libre moyen séparant l'âge d'introduction du gluten et l'âge d'apparition des signes cliniques est de 24 mois et demi, ce qui permet d'avancer l'hypothèse d'un retard au diagnostic plutôt que des formes à révélation tardives.



### 3) Forme familiale :

Quand aux formes familiales de maladie cœliaque, dans cette série, 10 familles sont concernées voir 4,13 % : il s'agit de deux garçons et leurs cousines / de trois frères / un frère et sa sœur / Deux mères et leurs fils / une tante et son neveu.

Cette prévalence est de 5.6 % dans la série tunisienne.

L'existence de formes familiales confronte la théorie selon laquelle la maladie cœliaque survient sur un terrain génétique particulier, en plus l'association significative de certains antigènes classe II d'histocompatibilité à cette affection, essentiellement HLA DR3 et DR 7, et DQ W2.

Dans la littérature en générale, le risque de maladie cœliaque chez les apparentés du premier degré se situerait en effet aux alentours de 10% (41) (certains sources évoquant des chiffres allant jusqu'au 18 voire 22% dans la fratrie d'une population du Punjab) (42). A noter que les apparentées du second degré sont également à risque majoré avec une fréquence de l'affection de 2 à 3 % à comparer aux 1 % dans la population générale.

Tout ceci suffirait à justifier un dépistage systématique par sérologie des cas apparentées du premier degré, avec un dépistage personnalisé chez les apparentées du deuxième degré (en fonction des signes clinico-biologiques évocateurs, possiblement récoltés au moment du dépistage).

## II- DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES :

### 1) Antécédents :

#### a) Allaitement maternel :

Le rôle de l'allaitement maternel ou de son absence pour expliquer l'apparition précoce des premiers symptômes de la maladie n'a pu être démontré dans notre étude car il n'était pas mentionné chez plus de 60 %.

Une étude suédoise (Ivarsson) a montré que le risque de développer une maladie cœliaque était réduit si des aliments contenant du gluten étaient introduits dans l'alimentation de bébé en même temps qu'était continué l'allaitement maternel, et cet effet était d'autant plus prononcé que la durée totale de l'allaitement maternel était longue (43), ces hypothèses sont fréquemment retrouvées dans la littérature et confirmées par une méta-analyse de grande envergure (44).

Les raisons de cet effet protecteur sont à ce jour obscures, mais plusieurs propositions ont été faites :

- il se pourrait que la prise concomitante de lait maternel et de gluten limite la quantité de gluten finalement disponible dans l'intestin, diminuant par le même risque de sensibilisation à cet allergène. En effet Ivarsson et son équipe ont démontrés que les patients coeliaques ont reçu initialement de plus grande quantité de gluten (43).
- une autre hypothèse serait que l'allaitement maternel pourrait protéger de la maladie cœliaque en aidant à réduire le nombre d'infections intestinales. Une inflammation du tractus digestif tôt dans la vie pourrait entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale et ainsi faciliter le passage du gluten jusqu'à la lamina propria (45).
- d'autres auteurs ont proposés des mécanismes immunologiques tels que la complexation des molécules de gluten par des IgA spécifiques, empêchant

dés lors la captation tissulaire de celui-ci. Ou encore l'intervention de protéines contenues dans le lait maternel et ayant un effet immunosuppresseur.

L'allaitement maternel semble donc protecteur si présent lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation et ce d'autant plus qu'il est continué longtemps.

#### b) Age d'introduction du gluten :

L'âge d'introduction du gluten dans notre série varie de 1 à 18 mois avec une moyenne de 7 mois, comparable à celui rapporté par la série de Sfax (Tunisie) qui est de 9 mois. Contrairement à une étude française qui a montré que 87 % des patients ont reçu le gluten pour la première fois entre 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois et même 6 % avant 3 mois.

Une étude (Norris) a mis en évidence qu'une consommation trop précoce (dans les trois premiers mois) ou, à l'inverse, trop tardive (après le sixième mois) de céréales contenant du gluten était associée à une augmentation du risque de maladie cœliaque (46).

Les études suédoises rejoignent ce type de conception depuis la survenue dans les années 80 d'une épidémie de maladie cœliaque qui est survenue après que les autorités suédoises aient conseillé, en 1982, de repousser l'introduction du gluten du 4<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois de vie, avec plus, de nouvelles formulations commerciales lancées en même temps avec des concentrations en gluten supérieures aux précédentes. Tout ceci ayant comme résultat une introduction du gluten plus brutale après sevrage, donc sans la protection de l'allaitement maternel, ce qui s'est traduit dans les chiffres par une augmentation par 4 de l'incidence de la maladie cœliaque cette année là et les 10 ans qui ont suivi, avant que n'interviennent de nouvelles recommandations en 1996. C'est sur cet épisode de la maladie cœliaque suédoise que sont basées Ivarsson et son équipe pour leur étude épidémiologique (43).

Les nouvelles recommandations suédoises sont identiques à celle formulées par Norris et son équipe ainsi que les dernières recommandations formulées par l'ESPAGAN (datant de fin 2007), à savoir : « Il est prudent d'éviter une introduction trop précoce (avant le 4<sup>ème</sup> mois) ou trop tardive (après le 6<sup>ème</sup> mois) du gluten, et de l'introduire progressivement sous couvert de l'allaitement maternel, dans la mesure où cela réduirait le risque de maladie cœliaque, de diabète de type I ou d'allergie au blé» (47). Pourtant notre étude a démontré que si de nouvelles recommandations avaient été formulées, elles n'ont pas été suivies dans la majorité des cas, puisque près de la moitié des parents attendent encore le 6<sup>ème</sup> mois pour introduire le gluten dans l'alimentation de leur bébé.

Ceci met l'accent sur l'écart existant entre les recommandations et leur perception du grand public et donc leur efficacité, renforçant par là même l'importance du corps médical dans le suivi et l'explication de ces principes de base.

## 2- Diagnostic positif

Les critères indispensables au diagnostic de la maladie cœliaque sont:

- Sérologie positive.
  - Anti-endomysium IgA.
  - Anti-transglutaminase tissulaire IgA.
- Biopsie jéjunale avec histologie caractéristique.
  - LIE.
  - Hypertrophie des cryptes.
  - Atrophie villositaire.
- Réponse au RSG à moins de 2 semaines.
  - Amélioration clinique, sérologique et histologique.
- HLA DQ2 / DQ8 : une valeur prédictive négative à 99%.

## Les différentes étapes du diagnostic

Il n'existe pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement ou d'exclure la maladie cœliaque. C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de biopsies intestinale qui permet de poser le diagnostic.

L'étape la plus importante du diagnostic de la maladie cœliaque est de reconnaître les différents symptômes cliniques décrits ci-dessus amenant à suspecter une maladie cœliaque.

En cas de suspicion de maladie cœliaque, un test sérologique de recherche des anticorps produits au cours de la maladie est réalisé. Plusieurs tests sérologiques existent. Tous ces tests doivent être réalisés alors que l'alimentation habituelle des patients n'exclut pas le gluten.

La possibilité d'un déficit en IgA est donc à considérer au moment du test sérologique, car elle peut être source de pièges lors du diagnostic sérologique de la maladie détectant uniquement les auto-anticorps d'isotype IgA.

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. La concordance entre les résultats positifs de biopsie de l'intestin grêle et les tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie cœliaque présumée.

Le diagnostic définitif est posé après observation de la régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques suite à l'introduction d'un régime sans gluten.

Cette stratégie de diagnostic est applicable aux patients présentant des symptômes, c'est-à-dire, aux formes classiques et atypiques de la maladie cœliaque.

Le diagnostic de la maladie cœliaque asymptomatique (atrophie des villosités intestinales sans symptômes) est souvent posé chez des parents au premier degré de patients cœliaques ou chez des patients atteints d'une pathologie associée à la maladie cœliaque. Pour cette population de patients, la stratégie diagnostique

est l'association: test sérologique, biopsie de l'intestin grêle et régression sous régime sans gluten

### 3) Manifestations cliniques:

Les différents aspects que peut prendre aujourd'hui la maladie cœliaque, font de son diagnostic un challenge des plus intéressants. Si la présentation classique chez le nourrisson est toujours d'actualité, sont venues s'y greffer, des présentations plus atypiques que seuls un faisceau d'arguments cliniques associées à des tests sérologiques et un aspect histologique classique permettront de rattacher à cette maladie.

#### 3-1) La forme classique :

Elle concerne le nourrisson, dans la semaine ou le mois suivant l'introduction du gluten (le plus souvent sous forme de farines, pain, gâteaux, semoule).

L'ensemble clinique regroupe :

- Anorexie, vomissements.
- Diarrhée fétide, abondante et homogène type « bourse de vache ».
- Altération de l'état général.

Le symptôme prédominant étant la modification du transit avec l'apparition de selles diarrhéiques notées dans 80 % des cas, ailleurs elles seront normales voire rares (constipation retrouvées dans 10% des cas).L'anorexie est quant à elle quasi constante. Les vomissements qui l'accompagnent ne sont notés que dans la moitié ou le tiers des cas.

L'altération de l'état général est, dans la forme historique, majeure: L'enfant est triste, pâle, grognon, apathique. Un retard voire une diminution des acquisitions psychomotrices est fréquente.

A cet âge, l'altération de la croissance porte plus sur le poids que sur la taille, l'amaigrissement ou la stagnation pondérale, est constante, le pannicule adipeux est mince, il existe une amyotrophie marquée surtout à la racine des membres (fesses plates, tristes). Les cheveux sont secs et cassants. Contrastant avec cette maigreur, l'abdomen est quant à lui proéminent, étalé en position allongée (type ventre de batracien) avec une paroi fine laissant parfois percevoir des anses dilatées (49).

La « crise coéliqua » caractérisée par une diarrhée aqueuse profuse, une distension abdominale marquée, une déshydratation, des troubles électrolytiques, une hypotension et un état léthargique avancée, largement observée au début du 20<sup>ème</sup> siècle est de nos jours devenue exceptionnelle, grâce à un diagnostic plus précoce.

C'est souvent devenu un tableau plus modéré que les premières investigations sont entreprises, diminuant ainsi l'évolution de la malabsorption et le risque de la malabsorption telles que la tétanie, les hématomes (carence en vitamine K), et les œdèmes (hypo-protidémie).

Entre cette forme clinique classique et les formes totalement silencieuses, il existe tout un panel de présentations que l'on peut qualifier d'atypiques, chez l'enfant plus âgé comme chez l'adulte, avec des manifestations digestifs et extra-digestives. Néanmoins, il est possible de retrouver la forme classique à l'âge adulte, regroupant diarrhée chronique, malabsorption et asthénie, mais dans des proportions bien moindre (moins de 20%) (50).

### 3-2) chez le grand enfant :

La symptomatologie digestive est actuellement au second plan, et quand elle est présente elle est de toute façon moins typique que dans la forme classique, avec parfois un simple inconfort digestif ou une alternance diarrhée/constipation. C'est chez le grand enfant que l'on retrouve le plus fréquemment cette notion de

constipation dans 10% des cas. Parmi les autres signes présents à un âge plus avancé, on peut retrouver une fatigue anormale, une pâleur inexplicée (associée le plus souvent à une anémie par carence martiale), une faiblesse musculaire, des problèmes dentaires dus à un trouble de formation de l'email....Mais c'est aussi et surtout un trouble de croissance pouvant donner le change parfois pour un véritable nanisme hypophysaire et un retard pubertaire qui doivent orienter les investigations dans cette tranche d'âge (49).

### Notre étude

Dans notre groupe d'enfants cœliaques, nous trouvons les caractéristiques cliniques suivantes:

- La diarrhée est présente dans 68 % des cas.
- Un trouble de croissance est rapporté par 78.9% de l'ensemble des malades : (Le retard staturo-pondéral est rapporté par 60.9 %, la cassure de la courbe pondérale intéressait 22 cas soit 8.2%, La stagnation pondérale a été signalée chez 26 cas soit 9.7%).
- Des vomissements sont notés dans 18,4 % des cas.
- Dans 27,8 % des cas, il existe un ballonnement abdominal, avec douleur dans 12 %.
- Pour 36 % des enfants, on note une pâleur cutanéomuqueuse, et dans 7,13 % des cas le comportement est perturbé.

Dans la série de Kaller. R (33), les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance (50%), la diarrhée chronique (48%), la douleur abdominale (5%), les vomissements (2.6%), l'anémie (20.1%) et l'altération de l'état général (10%).

Dans la série de J.J. Baudon (34), les signes cliniques, par ordre de croissance, ont été: La cassure de la courbe de croissance pondérale (80%), la diarrhée (59%),



l'anorexie (59%), le ballonnement abdominal (57%), la cassure de la courbe de croissance en taille (43%). Les autres signes : tristesse, pâleur, vomissement, constipation, œdème, ont été signalé de façon trop rare.

Dans la série de Rachid. M (37) et son équipe, 90 % d'enfants cœliaques ont présenté un ballonnement et des douleurs abdominales, 71% ont rapportée une cassure de la courbe pondérale et 70% une petite taille, des vomissements et des nausées ont été noté dans 53% des cas, et une constipation dans 30 % dans cas.

Donc nous avons trouvé dans notre étude, que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquents comme en témoignage la fréquence de la diarrhée (68%).

Cette prédominance est retrouvée notamment dans les autres séries de la littérature.

Le tableau ci-dessous illustre cette comparaison :

	Notre série	Tunisie (Sfax) (33)	France (34)	Canada (37)
Diarrhée	68,07%	87%	59%	65%
Ballonnement abdominal	27,8%	80%	57%	- - - -
Douleur abdominale	12%	14%	Rare	90%
Vomissements	18,4%	50%	Rare	53%
Retard staturo-pondéral	60,9%	62,7%	CCP=80% CCT=43%	CCP= 71 % CCT= 70 %
Pâleur cutanéomuqueuse	36%	87%	Rare	40%

Par contre cette prédominance semble être faible dans les pays du sud européen tels qu'en Italie, voir même exceptionnelle dans les pays du nord européen tels que Finlande et Suède ou les formes atypiques et silencieuses sont plus fréquentes, en fait Maki et al (50) en 1988 décrivait déjà des modifications de présentation clinique de la

MC avec des formes plus modérées et un âge plus avancé à la découverte de la maladie.

Garampazzi et al (51) ont mis en évidence une diminution des symptômes typiques de 76 % pendant la période 1987-1990 à 44% entre 2001 et 2006 , et également une élévation de l'âge au diagnostic avec une médiane à 5,9 ans dans leur population d'études de 307 enfants pour la période de 2001 à 2006.

### 3-3)-Formes atypiques et pauci-symptomatiques :

#### 3-3-1) Forme à présentation extra-digestive :

Les symptômes extra digestifs peuvent être:

- Secondaires à la malabsorption: Petite taille / Ostéopénie / douleurs osseuses/ Fausse-couche récidivante/ troubles génitaux/ anémie ferriprive/ Crampes, tétanie/ Alopecie /Neuropathie périphérique mixte.
- Ou indépendantes de la malabsorption: Hypertransaminasémie inexplicée / Aptose buccale récidivante / Hypoplasie de l'émail dentaire/ hippocratisme digital, purpura / Myasthénie/ Psoriasis/ Polyneuropathie/ Troubles neurologiques tels que la dépression, l'épilepsie, la migraine, l'ataxie.

Ces symptômes peuvent occuper le devant de la scène et en imposer pour des pathologies variées. Les plus fréquents sont :

#### Les signes neuro-psychiatriques :

La maladie coeliaque a depuis longtemps été associée à des désordres neurologiques tels que l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie (avec ou sans calcifications cérébrales), les neuropathies périphériques. Des études plus récentes évoquent un spectre encore plus large de manifestations neurologique liées à la maladie coeliaque, avec ou sans signes digestifs. C'est le cas des migraines, myélopathies ou encore de démences voire de dépressions. L'efficacité du régime sans gluten (RSG) s'il est aujourd'hui reconnu dans les deux principales manifestations que sont

l'ataxie et les neuropathies périphériques, reste à prouver sur ces dernières manifestations (48).

#### Les signes cutanéomuqueux :

Si une aphtose buccale récidivante est souvent mentionnée, d'autres signes cutanés sont possibles comme de l'urticaire chronique, un purpura, un hippocratisme digital (52).

#### Les douleurs articulaires ou osseuses :

On y associe les fractures et pseudo fractures pathologiques par déficit en vitamine D et en calcium. Ainsi, la prévalence de la maladie cœliaque chez des patients atteints d'ostéoporose apparemment primitive serait 10 fois supérieure que dans la population générale.

Une ostéomalacie pourrait également être révélatrice (53).

#### Les crampes musculaires et tétanie :

Des diarrhées profuses peuvent être responsables de désordres électrolytiques, en particulier hypokaliémie et déficit en magnésium.

Une atrophie musculaire peut résulter de la malnutrition liée à la maladie.

#### Des troubles génitaux :

Un retard de puberté et d'apparition des caractères sexuels secondaires peuvent être observés. D'autres troubles, notamment de la reproduction, observés dans les 2 sexes, sont réversibles sous régime sans gluten (54):

- chez les femmes, aménorrhée, ménopause précoce, infertilité.
- chez les hommes, impuissance, diminution de l'activité sexuelle, oligo voire azoospermie.

#### 3-3-2) Forme latente :

Malgré des sérologies positives pour une maladie cœliaque et un génotype HLA positif pour DQ2 et DQ 8 ; on peut être confronté à une biopsie intestinale normale ou seulement légèrement altérée. Ce groupe de patients est à risque de

développer une maladie coeliaque plus tard dans la vie. Il faut toujours garder en tête qu'une maladie cœliaque non traitée est associée à un risque de développer d'autre maladie et des complications.

### 3-3-3) Formes silencieuses ou asymptomatiques :

Il s'agit d'une découverte fortuite d'une entéropathie au gluten chez un patient sans symptôme lors d'une endoscopie pour d'autre raison ou lors d'une recherche systématique chez un certain nombre d'individu à risque actuellement bien connus (57).

Un dépistage et un traitement précoce de la maladie cœliaque pourraient prévenir, pour certains auteurs, l'émergence de maladies auto-immunes associées (55), mais ces données restent controversées. Le régime sans gluten ne permet pas habituellement la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme (56). Une maladie cœliaque asymptomatique peut être également observée chez 1 à 5% des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D (57).

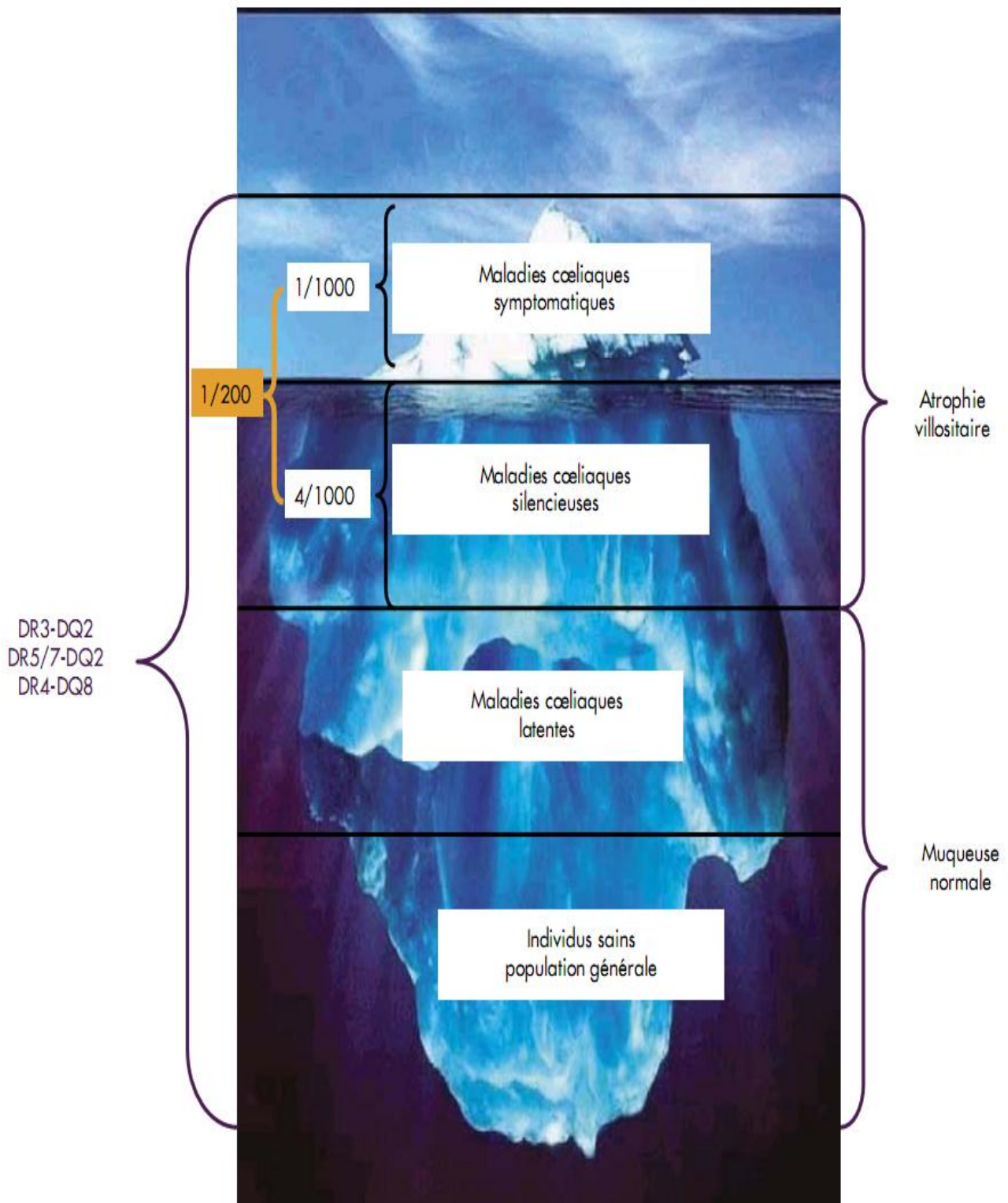


Figure 6: L'iceberg des formes cliniques de la maladie coéliquique (107)

#### 4- Principales associations morbides de la maladie :

La maladie cœliaque peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires (Annexe1). Ces maladies peuvent précéder l'apparition de la maladie cœliaque ou y succéder.

Dans notre étude, nous avons noté 9 cas de diabète insulino-dépendant type I, 4 cas d'épilepsie, 2 cas d'hypertransaminasémie, et 1 seul cas pour chacune des pathologies suivantes : (dermatite herpétiforme, psoriasis, dysthyroïdie, déficit en IgA, anémie hémolytique, syndrome de Turner, stéatose hépatique, thrombophlébite et syndrome de Budd Chiari).

Dans la série de Kallel R (33) et son équipe, ils n'ont signalé que les maladies auto-immunes, présentes dans 10 cas (9%), il s'agissait essentiellement d'un diabète insulino-dépendant (8 cas), plus rarement de pathologie dysthyroïdienne à type de thyroïdite de Hashimoto (2 cas).

Pour J.J Baudon et son équipe (34), les affections associées à la maladie coeliaque ont été peu nombreuses, un cas pour chacune des pathologies suivantes: déficit en IgA, hypothyroïdie, maladie de Chron, maladie de Chron et trisomie 21.

Pour Gönül. D et son équipe (38), les maladies associées à la maladie cœliaque sont réparties comme suite : diabète insulino-dépendant (8 cas), maladie de behçet (2 cas), épilepsie (2 cas), dysthyroïdie (1 cas), ostéoporose (1cas), down syndrome (1 cas), hépatite chronique (1 cas), urticaire chronique (1 cas).

Dans la série de Remy et son équipe, ils ont trouvé une fréquence (15%) un peu plus élevé que dans les autres études (10%) : down syndrome (4%), allergie aux protéines de lait de vache (4%), diabète insulino-dépendant (3%), autres allergies alimentaires (1%), déficit en IgA(1%), dermatite herpétiforme(<1%), arthrite juvénile chronique (<1%).

En revenant à la littérature, on trouve que l'association de la maladie coéliqua a été significativement démontrée pour 5 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie et la cirrhose biliaire primitive (58).

La portée clinique de ces associations est double :

- la maladie coéliqua peut ne se révéler que par des symptômes liés à la maladie associée.
- le régime sans gluten peut améliorer la maladie associée.

Une étude originale de Nion-Larmurier *et al.* (53) regroupant enfants et adultes a montré que la durée d'exposition au gluten n'est pas un facteur déterminant du risque de maladie auto-immune. D'après cette étude, le régime sans gluten n'aurait pas d'effet protecteur quant au développement secondaire de maladies auto-immunes.

## 5- Les arguments sérologiques :

Le diagnostic de la maladie coéliqua est assurée grâce à une combinaison d'arguments cliniques, sérologiques et histologiques (59), les tests sérologiques ont en effet complètement transformée les conditions du diagnostic, de la maladie, en permettant aux pédiatres de rattacher facilement à la maladie coéliqua tant les formes cliniques qu'une symptomatologie atypique ou extra-digestive peu spécifique (60). Ils permettent ainsi d'identifier les patients pour lesquels la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les patients à risque de MC et d'évaluer l'adhésion au RSG. Pour le dépistage de la MC, il est recommandé de combiner deux tests sérologiques. En raison de leurs faible performance par rapport aux tests tTGA et EMA (tableau 10), les AGA ne peuvent pas être utilisés seul à visée diagnostic (61). En effet, ces derniers peuvent être positifs au cours de pathologie digestive diverse

(gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache) (62). Il sont de ce fait de moins en moins utilisés, néanmoins, ils demeurent un bon marqueur diagnostique chez les enfants âgés de moins de 18 mois (59). En revanche plusieurs auteurs recommandent actuellement de rechercher uniquement les IgA-tTGA et les IgA-EMA dont la corrélation semble excellente (60). La facilité d'exécution, la fiabilité et le coût modéré du test tTGA justifient son utilisation comme test de dépistage de première intention (60, 62). Bienvenu (59) propose ainsi une démarche diagnostique basée essentiellement sur le test tTGA (figure 7). Le diagnostic doit être ensuite corroboré par la recherche d'anticorps IgA-EMA, marqueurs hautement spécifiques de la MC (63,64). L'utilisation du test tTGA ou EMA seuls peut sous-estimer la prévalence de la maladie. En effet, le test tTGA peut manquer de sensibilité chez les patients diabétiques (65) ou en cas d'hépatopathie chronique du fait d'une cross-réactivité avec les antigènes du foie (66). Les tests sérologiques peuvent cependant être pris en défaut en cas de déficit en IgA. Il est alors recommandé de rechercher les IgG-tTGA. Le dosage des IgA totales doit donc être systématiquement demandé dans le bilan réalisé devant une suspicion de MC (59,62).

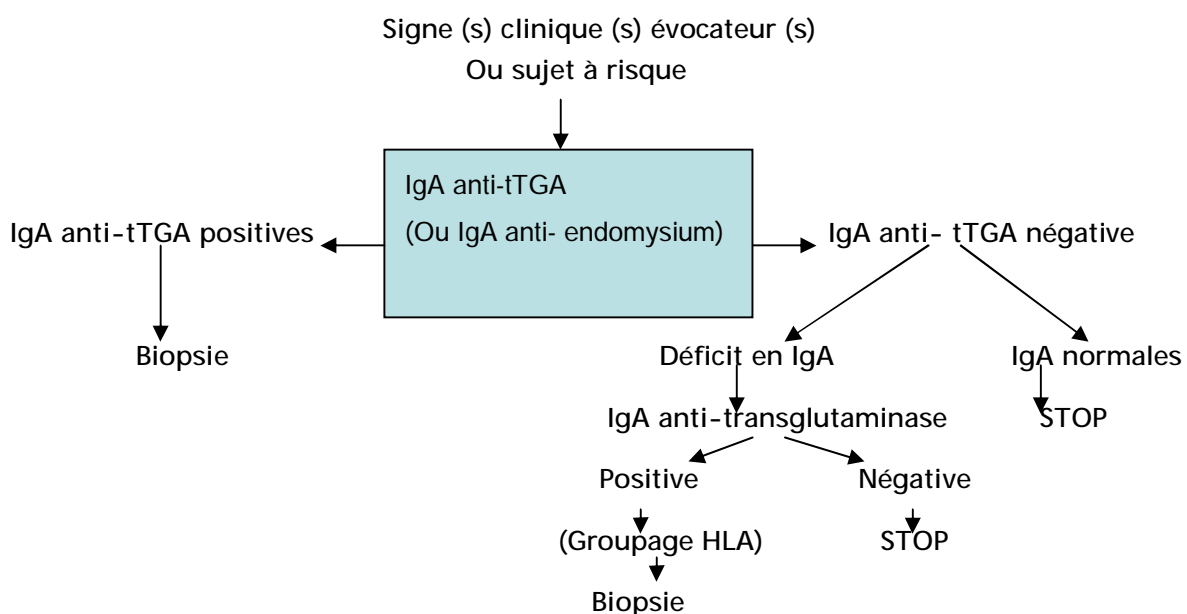


Figure 7: exemple d'algorithme décisionnel dans le diagnostic de maladie cœliaque (73).



- Dans notre série, sur 85 dosages d'anticorps anti-gliadine, 64 d'anticorps anti-endomysium et 8 anti-transglutaminase (ces derniers sont d'introduction récentes dans le service, puisque les 8 dosages étaient réalisés en 2009), effectués début du diagnostic, le nombre des dosages positifs pour chaque type d'anticorps était respectivement 52, 73, 8, soit une sensibilité respective de 81%, 85 %, 100 %.

- Dans la série de Missoum H. (Rabat) (68), la sensibilité des AAG/IgA et AEM était, respectivement, de 65 et 95 %, leurs spécificités respectives étaient de 100 %.

- Dans la série de Ghedira. I. (Tunisie) (69) les sensibilités des AAG-IgA et AAE-IgA étaient de 86%. Leurs spécificités étaient de 83 % et 100 % respectivement.

Dans la plupart des études (67) on trouve que la sensibilité et la spécificité des anticorps anti-gliadine sont largement inférieures à celles des anticorps anti-endomysium (AAE). Et pourtant les anticorps anti-gliadine gardent toujours quelques propriétés intéressantes, leur intérêt résiderait donc dans la précocité du diagnostic, à l'inverse des anticorps anti-endomysium.

Tableau 10: sensibilité et spécificité des tests sérologiques chez l'enfant (60).

test de performance (%)	IgA-EMA	IgA-tTGA	IgA-AGA
sensibilité	90	93	83
spécificité	99	95	82
reproductibilité	93	83	62

Certains auteurs suggèrent que dans un avenir proche la fiabilité des tests sérologiques autorisera de se passer des biopsies intestinales dans les formes typiques notamment en cas de taux élevés d'anticorps tTGA (70)

De plus, l'amélioration des symptômes après suppression du gluten alimentaire permettra de réconforter le diagnostic (61), l'histologie intestinale

restera en revanche un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologie atypique ou associées à un déficit en IgA, et les cas douteux (62). De plus le titre des AC IgA-tTGA et IgA-EMA corrèle avec le degré d'atrophie de la muqueuse intestinale et parfois aussi avec le mode d'expression clinique de la maladie. Cependant des formes cliniques séronégatives ont été décrites par plusieurs auteurs (71,63). Diamanti et al (72) considère que des titres de tTGA supérieurs ou égaux à 20 UI/ml sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez les patients symptomatiques, alors que les valeurs de tTGA inférieur à 20 UI/ml doivent être corrélées aux données histologiques et à l'étude HLA, en vue d'éviter des faux positifs (72). L'absence de molécules HLA DQ2 et DQ 8 fortement liée à la maladie (supérieure à 95% des cas) permet de l'éliminer avec une très forte probabilité. Un résultat positif est en revanche moins informatif (60).

#### En conclusion

- AGA ne doivent jamais être utilisés pour le dépistage de la MC, étant donné leur faible spécificité
- EMA reste le test sérologique le plus spécifique, mais sa sensibilité n'est pas à 100% (autrement la biopsie jéjunale deviendrait inutile).
- TTG est devenu le gold standard pour le dépistage (screening) de la MC. Leur sensibilité est très proche de 100%, mais leur spécificité autour de 98% les rend incapable de remplacer la biopsie jéjunale (111).

#### 6- Arguments histologiques :

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

La fibroscopie œsogastroduodénale sous anesthésie générale le plus souvent, permet de prélever plusieurs fragments de muqueuse (en règle deux à quatre) nécessaires aux différentes fixations et colorations et à la mise en évidence d'une hétérogénéité éventuelle des lésions histologiques. Les fragments prélevés sont petits cependant et doivent être bien orientés pour que les coupes puissent être correctement interprétées et que les axes C/V soient bien visibles (75).

Les lésions obtenues ne sont pas spécifiques, elles témoignent seulement d'une hypersensibilisation à un antigène alimentaire. Elles sont d'autant plus caractéristiques qu'elles sont plus sévères, une atrophie villositaire totale ou subtotale n'ayant en pratique en France en 2007, pas d'autres causes que l'intolérance au gluten.

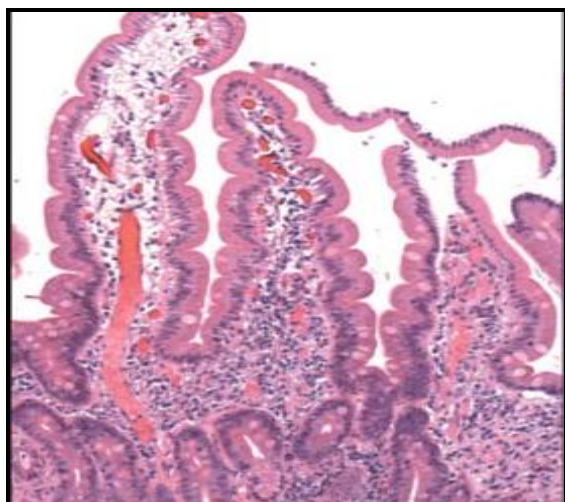
Inversement, les lésions histologiques sont d'autant plus difficiles à interpréter, d'autant moins spécifiques qu'elles sont plus modérées : (modification mineure de l'architecture de la muqueuse avec un rapport C/V inférieur à 1, hypercellularité modérée du chorion, élévation à la limite de la normale du nombre des LIE). Or ce sont souvent ces lésions modérées que met en évidence la biopsie faite chez un malade pauci-symptomatique ou simplement dépisté, bien qu'il n'y ait pas de corrélation entre la sévérité du tableau clinique et celle des lésions histologiques, puisque la biopsie intestinale toujours réalisée dans le duodénum, ne permet jamais d'apprécier l'extension des lésions sous-jacentes le long du grêle (60).

- Dans notre étude, nous avons montré que 80.5% de nos patients ont présentée le type 3 de la classification de Marsh, répartie comme suite :
  - Atrophie villositaire totale : 47.7 %
  - Atrophie villositaire subtotale : 21.5%
  - Atrophie villositaire partielle : 11.3%
- Cette prédominance a été également notée dans la série Kaller R (33), qui a montré que ce type de lésion était présent dans 86% des cas.

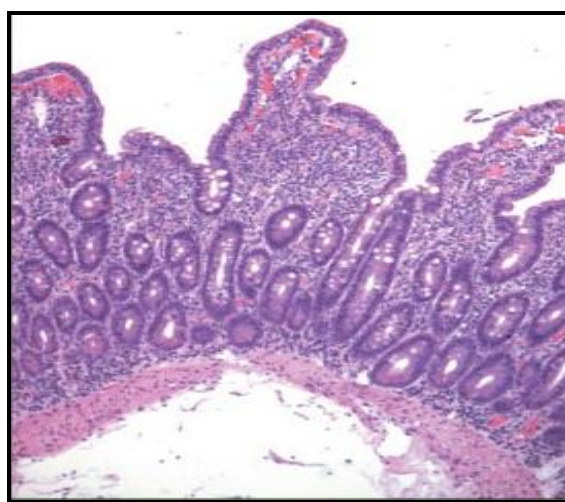
- Dans l'étude de Ravelli et al. (74), à propos de 112 enfants, l'atrophie villositaire (type 3) A représenté 92,7%, dont l'atrophie villositaire totale représente 75%.

Par contre les lésions mises en évidence ces dernières années dans certains pays, tendent à être moins sévères qu'il y a 20 ou 30 ans. Cela apparaît bien dans l'étude hollandaise (35) récente d'une cohorte d'enfants chez lesquels la maladie a été diagnostiquée entre 1993 et 2000. Durant cette période, la proportion d'enfants chez lesquels la maladie coeliaque était caractérisée par une atrophie villositaire subtotale est passée de 90% en 1993 à 62% en 2000. Le même phénomène a été observé dans la cohorte suivie à l'hôpital Neker-Enfants-Malades. Durant ces dix dernières années une atrophie villositaire totale ou subtotale n'a été observée au moment du diagnostic que dans 30 % des cas, dans le même centre, la proportion était de 79% au début des années 1980 (60). Ceci suggère une augmentation de la reconnaissance des altérations histologiques plus modérés.

Dans ces cas où la spécificité des lésions observées est incertaine, le compte des LIE est important, une élévation anormale de ceux-ci étant presque exclusivement observée dans la maladie coeliaque (75). De même la caractérisation par des techniques immunohistochimiques d'un sous-groupe de LIE, les lymphocytes T porteurs du récepteur à l'antigène dont l'augmentation de la proportion (>5% des LIE) est aussi très évocatrice de maladie coeliaque et peut être très utile au diagnostic. Donc l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) constitue le stigmate le plus précoce et le plus spécifique de l'effet du gluten sur la muqueuse digestive. Une lymphocytose de plus de 40 LIE pour 100 entérocytes indique la présence d'un processus immunologique (60).



Muqueuse intestinale normale



Atrophie villositaire subtotale

Figure 6 : Exemple de muqueuse intestinale normale, et d'une atrophie villositaire subtotale chez un cœliaque (108).

La mise en évidence d'une hyperlymphocytose intra-épithéliale isolée n'est pourtant pas spécifique de la maladie cœliaque et quelques maladie peu fréquente doivent être écartées : elle peut s'observer dans des cas de sprue tropicale, de giardiase, d'intolérance, d'intolérance aux protéines du lait de vache ou d'autres allergies alimentaires, d'entéropathie infectieuse aigue, de maladie de Crohn, de rejet de greffe intestinale, de maladie du greffon contre l'hôte, et dans divers désordres auto-immuns. Le rôle de ces lymphocytes T cytotoxique intestinaux est encore mal connu.

En fin de compte cependant, dans les cas difficiles, c'est la présence des sérologies positives très spécifiques qui permettra d'authentifier comme cœliaque des lésions histologiques modérées, non spécifiques (60).

Dans l'avenir, la confirmation du diagnostic pourrait venir de la mise évidence sur des coupes de biopsies de muqueuse intestinale de dépôts d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA par des méthodes immunohistochimiques (76) qui ne sont pas encore au point en routine.

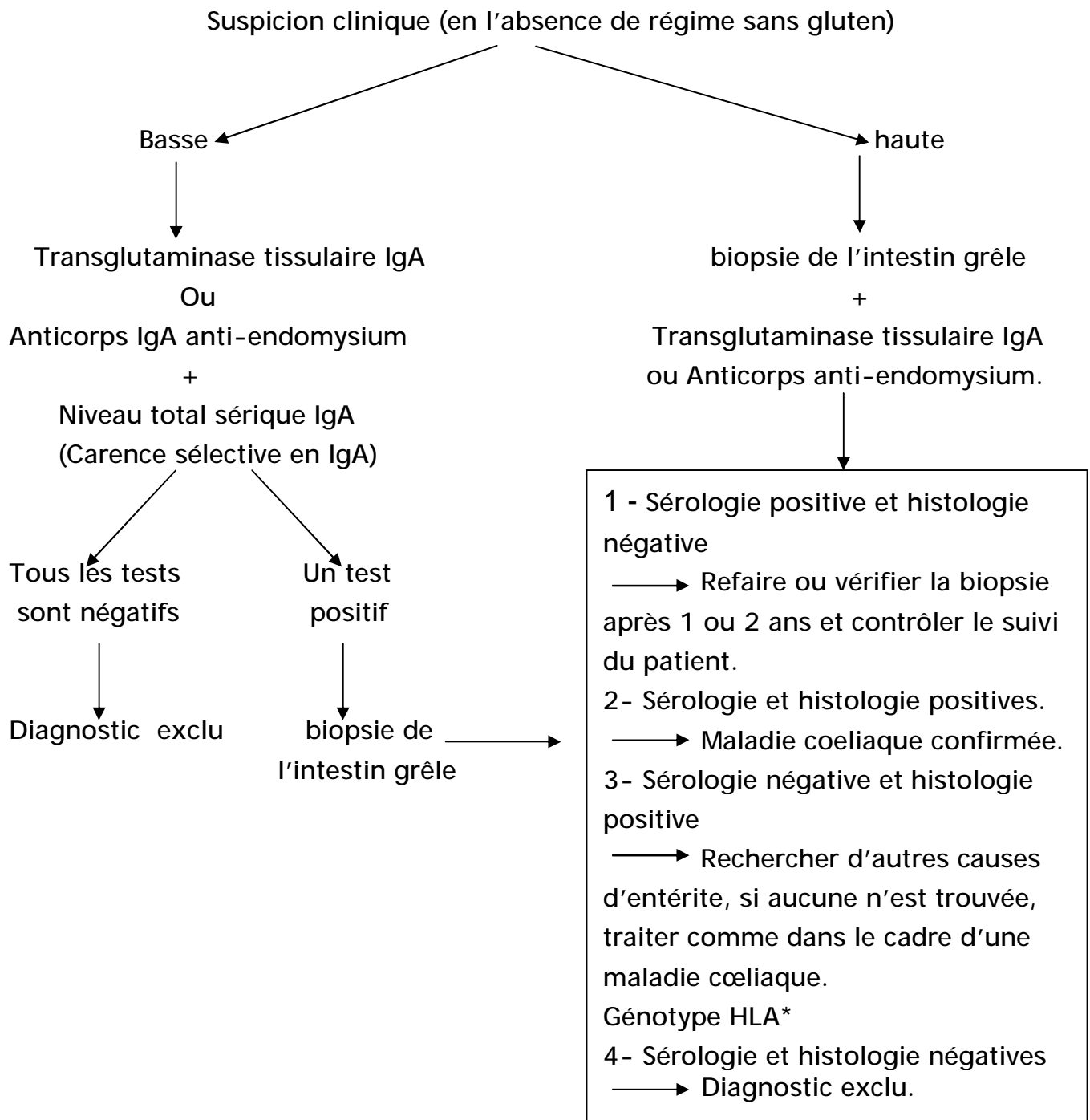


Figure 8 : les différentes étapes du diagnostic de la maladie coeliaque.

## IV- Prise en charge et suivi :

### 1- Les différentes étapes de la prise en charge :

La prise en charge initiale de la maladie cœliaque comprend :

- La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet à la recherche de signes de malabsorption, et de maladies auto-immunes associées.
- L'instauration d'un régime sans gluten.
- La mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades coeliaques.
- L'instauration d'un suivi régulier à long terme.
- L'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.

Il est recommandé de proposer la première visite avec le médecin traitant 2 à 3 mois après l'instauration du régime sans gluten, et le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement 1 an après l'instauration du régime. En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption, et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non-réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire (annexe 3), de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes (77).

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

## 2- Instauration du traitement :

### 2-1- principe du régime sans gluten :

#### Quels sont les aliments autorisés et interdits ?

Au cours de la première consultation diététique, une liste, non exhaustive, des aliments autorisés et interdits chez les patients cœliaques, est remise au patient (Annexe 5).

La présence de gluten paraît évidente dans les aliments de base comme le pain, les pâtes, les biscottes, les semoules, les biscuits, les pâtisseries. De nombreux produits issus de l'industrie agroalimentaire peuvent aussi contenir du gluten: des composants sont parfois ajoutés à ces produits pour des raisons de texture ou de stabilité. D'autres sources de gluten sont peu connues ou insolites: sauces, condiments, charcuterie, conserves, hosties, chewing-gum, bonbons et excipients de médicaments. A celui-ci, il faut ajouter celui qui peut venir contaminer des produits supposés sains lors de la récolte (avoine), la confection (industrie) ou la consommation (couverts, ustensiles de cuisine .....)

Bref le gluten est partout, et il paraît bien illusoire voire un peu naïf de croire en un régime absolument sans gluten.

Dés lors se pose la question de seuil....

#### Seuil quantitatif :

Existe-t-il un seuil en dessous duquel, il n'y aurait aucun risque pour le malade cœliaque?



Cette notion de seuil est retrouvée dans plusieurs articles et est fréquemment employée dans les publications du Pr. Jaque SCHMITZ. Si elle semble attrayante, sa définition est plus que difficile. En effet, les quantités de gluten nécessaires au déclenchement de la maladie varient d'un malade à un autre et chez un même malade, la sensibilité est variable au cours de la vie, c'est la notion de dynamisme de l'iceberg cœliaque. La seule observation fréquemment rapportée concernant l'absorption de gluten, même en petite quantité, chez des malades cœliaques est une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux. Mais la quantité de gluten nécessaire au déclenchement de la réponse immunitaire reste inconnue.

Plusieurs études ont pourtant cherché à déterminer ce seuil, c'est-à-dire la quantité de gluten acceptable dans un régime sans gluten, un chiffre de 100 ppm (particules par million) a été proposée et repris par quelques industriels, ainsi la consommation de 300 g de farine sans gluten correspondrait en fait à consommer 30 g de gluten par jour. Cette quantité semblant bien tolérée cliniquement et histologiquement.

Un des obstacles à la définition d'un seuil bien précis est lié à la difficulté qu'il y a de connaître la composition exacte des produits industriels. Leur composition, souvent complexe, est encore bien souvent tenue secrète par bon nombre de fabricants.

Des normes ont cependant été établies, les normes Codex en France (annexe 1) D'abord en 1976 puis revues en 1981 fixant des taux acceptable de gluten dans les produits sans gluten : un aliment considéré « exempt de gluten » selon les normes du Codex alimentarius était un aliment contenant moins de 0.05 g d'azote pour 100 g de grains de céréales contenant du gluten. Ces taux peuvent s'exprimer en ppm (Particules par million) et cette norme codex initiale correspondrait à 300-500 ppm. Ces normes furent révisées en 2003 et aujourd'hui sont considérée exempts de gluten les produits contenant moins de 20 ppm pour les produits

simples sans gluten et 200 ppm pour les produits dégluténisés (par exemple l'amidon de farine de blé), ces nouvelles normes étant matières à débat. Il faut cependant retenir que la norme tendant à être de plus en plus utilisée par les industriels est celle de 20 ppm (annexe 2) (78) (79) (80).

Cependant, l'étiquetage des produits sans gluten est maintenant plus clair avec les directives européennes datant de 2005 (annexe 2) et l'établissement d'une mention « gluten free » ainsi que d'un symbole (épi de blé barre) retrouvé sur de nombreux produits sans gluten et rendant le cheminement alimentaire des cœliaques moins pénible. Mais malheureusement, le grand problème au Maroc, c'est le manque et le prix élevé de ces produits sans gluten, (un kilogramme de farine sans gluten, coûte 180 DH). Cela est dû au fait que c'est un produit importé, donc assujetti à des droits de douane.

## 2-2 Indications du régime sans gluten :

Le régime sans gluten est donc un régime contraignant. C'est également un régime prescrit à vie, à de rares exceptions (81), c'est pourquoi la prescription de ce régime ne peut se faire que sur des arguments diagnostiques tangibles : lésions caractéristiques d'atrophie villositaire à la biopsie, associées aux marqueurs sériques de la maladie (anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminases).

Une fois prescrit, il l'est à priori à vie, l'intolérance au gluten étant par définition une maladie auto-immune constitutive (sur terrain génétique propice). Toutefois il peut exister quelques exceptions que nous allons détailler ici :

- Maladie cœliaque symptomatique : dans cette forme, le régime sans gluten (RSG) est systématique et indiscutable.
- Maladie cœliaque silencieuse : c'est cette forme qui peut donner lieu à discuter le RSG. En effet, on connaît mal les risques que fait courir la maladie cœliaque silencieuse. Si les risques nutritionnels sont indiscutables (anémie,

ostéoporose, fausses- couches ...) ils sont réversibles. La survenue de maladies auto-immunes est discutée (82) et le risque de cancérisation ne saurait pas plus important (83). En fait dans le cas de la maladie cœliaque silencieuse, les deux circonstances dans lesquelles on peut tolérer un régime normal (sous surveillance rapprochée) sont (81) :

- la découverte chez un apparenté du premier degré asymptomatique ou chez un patient à risque d'une atrophie villositaire. Le moindre signe clinique ou nutritionnel (anémie, hypertransaminasémie, ostéoporose....) impose à la mise sous RSG.
- deuxièmement, une maladie cœliaque devenant silencieuse chez un patient dont le diagnostic a été traité pendant plusieurs années par un régime bien suivi.

La décision d'instaurer un régime sans gluten n'est alors que préventive et peut se discuter dans la mesure :

- plusieurs études font état d'un passage à la forme latente chez l'adolescent pouvant atteindre 10 % des enfants initialement symptomatiques.
- Que le risque cancéreux ne serait alors pas majoré s'il existe une reprise du régime à l'âge adulte (vers 25 ans) (81).
- et que ce régime peut être vécu comme désocialisant par certain...La compliance étant moins bonne quand la maladie est asymptomatique (84).

Cette approche semble séduisante mais de toute façon temporaire, le régime devant être repris à l'âge adulte sous peine de complications.

- Maladie cœliaque latente : à ce stade de connaissance sur cette maladie, aujourd'hui c'est la surveillance simple clinique, biologique voire histologique qui est recommandée (81).

Dans notre série, tous les cas qu'on a récoltés étaient symptomatiques, donc le régime sans gluten était instauré de façon systématique pour tout le groupe, et on a constaté que 83.2% des malades suivis (85) étaient améliorés cliniquement par le régime sans gluten.

Pour la série de Kallel R (33), l'évolution était favorable pour 90 % des patients, avec tarissement des signes cliniques. Par ailleurs, deux malades avaient présenté une hypoplasie de l'email.

### 2-3- Maladie cœliaque sous régime sans gluten

Le régime sans gluten bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à quelques années, plus rapidement et complètement chez l'enfant que chez l'adulte. Les lésions épithéliales (dédifférenciation, pseudo-stratification) disparaissent les premières en quelques jours. L'infiltration du chorion et le nombre des LIE diminuent ensuite. Le nombre des LIE diminue tout en restant en moyenne supérieur à la normale (20 à 35% des cellules épithéliales). La repousse villositaire est plus longue et peut être incomplète avec la persistance d'une atrophie villositaire partielle modérée.

Le nombre de LIE exprimant le TCR  $\alpha\beta$  est inversement proportionnel à la repousse villositaire. Mais les LIE exprimant le TCR  $\alpha\delta$  restent plus élevés que la normale. Cette augmentation serait indépendante de l'activité de la maladie cœliaque et de l'ingestion de gluten (86). Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts de régime. Les arguments en faveur du bon suivi du régime sans gluten sont, outre l'enquête diététique, la disparition des anticorps après 6 à 12 mois de régime, le retour à une architecture villositaire normale et la diminution des LIE (<35% des cellules épithéliales), essentiellement

ceux exprimant le TCR  $\alpha\beta$  (86) .

#### 2-4- Autres mesures thérapeutiques :

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

Le principe du traitement des complications osseuses chez les patients coéliquas est le régime sans gluten strict qui lui seul permet d'obtenir une normalisation de la minéralisation osseuse en 1 à 2 ans après l'introduction du régime (87). Plus tôt le régime sans gluten est instauré dans l'évolution du déficit osseux au cours de la maladie coéliqua, plus rapide et plus complète est la normalisation de la masse osseuse. Des apports adéquats en calcium (1500mg/j) doivent être assurés, et en cas d'apports insuffisants, une supplémentation en calcium doit être instaurée. Il faut aussi rechercher un éventuel déficit en vitamine D et le traiter. Dans certains cas de déminéralisation osseuse très sévère, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complexe et de discuter un traitement complémentaire par les biphosphonates. Dans tous les cas, l'importance capitale d'une adhésion stricte au régime sans gluten doit être soulignée.

- Traitements complémentaires :

Il est important de compenser les carences, surtout au début du régime sans gluten. En fonction des besoins, en plus du calcium et de la vitamine D, une supplémentation en fer, folates, vitamine B12 ou vitamines liposolubles (ADEK) peut être indiquée. De plus, au début du régime, il peut être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades coéliquas non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten.

Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée. Le régime sans gluten est pauvre en fibres, il est donc conseillé aux malades d'enrichir leur régime en riz complet, pommes de terre et légumes. Les patients devraient être également encouragés à consommer des aliments riches en fer et en folates, surtout si des carences sont présentes.

Dans notre étude, un traitement martial a été prescrit chez 25 cas, 3 malades ont été transfusés, et deux ont été mis sous vitamine D.

### 3- Instauration d'un suivi régulier :

A l'inverse de la démarche diagnostique, il n'y a pas, en ce qui concerne le suivi, de consensus bien précis. Il est toutefois recommandé de pratiquer une visite de contrôle 2 à 3 mois après le diagnostic et la mise en place du régime. Le premier bilan biologique et histologique n'intervenant qu'après un an de RGS bien suivi, en dehors de rechutes ou complications.

Dans notre étude, Nous constatons que nous avons encore des difficultés de suivi des enfants atteints de maladie cœliaque puisque 62% sont perdus de vue ou réadressés à leur médecins de villes), ces difficultés découlent de plusieurs facteurs tels que :

- Le faible niveau socio-économique de nos patients.
- Nos moyens de diagnostic basé sur des biopsies multiples.
- L'effet spectaculaire du régime sans gluten sur la symptomatologie dès le premier mois.
- La non disponibilité des produits sans gluten, et le prix élevé des céréales dépourvus de gluten.

### 3-1- Première visite de contrôle : clinique et observance :

Cette consultation se tient donc dans les deux à trois mois suivant l'instauration du régime et a pour principal but de vérifier la bonne application de celui-ci, les difficultés rencontrées et de réexpliquer l'importance d'un suivi scrupuleux. Nous avons déjà vu par ailleurs à quel point le régime sans gluten peut être astreignant et c'est la raison pour laquelle le praticien doit tout au long du suivi d'un patient cœliaque, soutenir et guider le malade pour augmenter l'observance.

Réévaluer régulièrement cette bonne observance du régime est en effet un enjeu majeur, car celle-ci semble ne pas être à la hauteur de sa capacité à diminuer les complications d'une gravité certaine (maladies auto-immune, ostéoporose, cancers...).

En effet, le nombre d'études font état d'une observance stricte est faible, ainsi une étude américaine à propos d'une population de cœliaques adultes en France et en Belgique rapporte un chiffre inférieur à 50 % pour caractériser les patients ayant une observance stricte du régime à 1 an du diagnostic (88). L'âge au moment du diagnostic aurait une importance certaine, ainsi une étude suédoise retrouve une proportion de seulement 36% de patients (ayant été diagnostiqués après l'âge de 4 ans) suivant bien leur régime, ce chiffre étant de 80 % pour ceux ayant été diagnostiqués avant leur quatrième anniversaire (89). Une autre période bien connue où les bénéfices du régime peuvent sembler minime en regard de la marginalisation qu'elle peut entraîner, il faut dès lors insister sur les conséquences néfastes que pourrait avoir une reprise spontanée à long terme (retard de croissance, minéralisation osseuse...).

Ainsi l'observance est elle un problème majeur de l'efficacité de la prise en charge des patients cœliaques. Dans le rapport de la conférence de consensus du NIH (The National Institutes of Health) 2005, ils ont pu identifier les 6 éléments clés pour réussir un régime sans gluten (RSG):

- C) consultation chez un diététicien qualifié.
- E) Education sur la maladie.
- L) L'adhésion au régime sans gluten à vie.
- I) Identification et traitement des déficiences nutritionnels.
- A) Adhésion à un groupe de soutien.
- C) Continuer le suivi par une équipe multidisciplinaire à long terme.

Si l'adhésion est parfois difficile, le corps médical est là pour apporter les réponses et le soutien nécessaire au maintien d'un régime bien suivi, d'où l'importance de cette première consultation à 2-3 mois du début du régime mais aussi par la suite pour optimiser l'efficacité réelle du seul traitement actuel de la maladie coéliqua (Annexe 4).

### 3-2- Suivi des tests sérologiques

Le dosage des anticorps anti-gliadine n'est plus recommandé dans le diagnostic ni pour le suivi de la maladie coéliqua du fait de leur faible sensibilité et spécificité. Les anticorps IgA AEM et ATG ont une très bonne spécificité et sensibilité et leur présence corrèle bien avec le degré d'atrophie. Les taux des IgA-AEM et ATG reviennent à la normale après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi [88]. La normalisation des AEM quand ils sont positifs avant le régime sans gluten est un indice fiable de bonne observance. La persistance d'anticorps circulants AEM ou ATG plaide fortement en faveur d'écarts au régime sans gluten. Cependant, l'absence d'anticorps n'exclut pas l'existence d'écarts mineurs.

Le dosage des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium aura lieu vers un an de régime sans gluten, pour surveiller la bonne observance du régime.

Les tests sérologiques doivent donc être interprétés avec prudence en prenant en compte tous les autres éléments cliniques et biologiques.



A noter que le titre d'anticorps peut rester élevé sous régime dans le cas des coeliaques atteints d'un diabète de type 1, leur utilisation dans cette situation n'est donc pas un bon moyen de surveillance de la compliance au régime.

### 3-3- Suivi histologique, pour qui ? Comment ?

Si l'on se réfère aux critères diagnostiques de l'ESPAGAN révisés de

1989, il n'est plus de mise de réaliser une deuxième biopsie si la première était typique et que l'amélioration clinique et biologique sous traitement a été indiscutable. Pourtant il y a des cas où une deuxième biopsie est préférable :

Chez les patients asymptomatiques, dans le cas d'une première biopsie n'ayant pas tous les critères requis (hypertrophie des cryptes, hypercellularité du chorion, atrophie villositaire, infiltration lymphocytaire épithéliale), dans tous les cas où la clinique est équivoque et le diagnostic reste incertain (rare de nos jours). Parfois suite à une épreuve de challenge gluténique.

Peu d'études se sont donc penchées sur l'aspect histologique retrouvé sous régime d'exclusion du gluten. Une étude américaine retrouve pourtant une normalisation considérable de la biopsie sous régime sans gluten, mais avec un retour à la normale dans seulement 21% des cas (90).

Dans notre série, la biopsie de contrôle faite sous régime sans gluten a été réalisée chez 15 patients seulement, dans un délai variant de 12 à 36 mois. L'amélioration de l'état de la muqueuse intestinale correspond au passage de stade IV ou V au stade II ou III ou parfois à la régression complète.

La notion de normalité est de plus soumise à caution, tant il est vrai qu'il persiste un stigmate pathognomonique des patients coeliaques sur toutes les biopsies dites normales: Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (plus de 40/100 cellules épithéliales).

Certaines équipes (87) recommandent néanmoins la réalisation de cette deuxième biopsie à un an du diagnostic.

Dans la série de Kallel R (33), seuls les patients n'ayant pas présenté une amélioration clinique avaient bénéficié d'une biopsie de contrôle, l'atrophie villositaire était persistante chez 80 % de ces malades.

### 3-4- Examens complémentaires associées :

Biologie : en parallèle des marqueurs sérologiques, des dosages complémentaires visant à mettre en évidence un syndrome de malabsorption peuvent également être demandés au cours du suivi des patients coeliaques. S'il n'existe pas de carence majeure sur les dosages initiaux, un nouveau dosage lors du bilan complet au bout d'un an de traitement semble être une attitude raisonnable (11).

On recherche dès lors :

- Une anémie microcytaire secondaire à l'hyposidérémie ou plus rarement macrocytaire liée à une carence en folates. La carence en vitamines B12 est exceptionnelle chez l'enfant en raison des stocks importants dès la naissance, mais elle peut se manifester chez les adultes non dépistés.
- une hypoalbuminémie-hypoprotidémie pouvant entraîner des œdèmes par baisse de la pression oncotique.
- une malabsorption des vitamines liposolubles A,D,E,K qui pourra notamment entraîner un allongement du temps de prothrombine responsable de trouble de coagulation à un stade avancée de la maladie.
- Des anomalies du métabolisme phosphocalcique (baisse de la calcémie et de la protidémie) avec un risque d'ostéoporose.
- Une hypocholestérolémie inférieure à 2 g / l.
- Une carence en oligoéléments : Zn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>.

Les tests d'absorption dynamiques, peu utiles au diagnostic, ne sont plus qu'exceptionnellement réalisés lors du suivi :

- Le dosage de la stéathorée atteint des valeurs de 5 à 10 g / l.
- Le test au D-xylose est positif : il correspond au dosage de laxylosémie 1h après une dose de charge, et sera supérieur à la normale (0.2 g/l).
- Le test de schilling montrerait également une malabsorption de la vitamine B12.

Ostéodensitométrie : si elle est fortement recommandée au diagnostic car la déminéralisation osseuse est une complication fréquente de la maladie cœliaque, retrouvée chez plus de 50% des malades cœliaques non traitées, symptomatiques ou non (103), sa place dans le suivi des patients cœliaques ne se justifie qu'en cas d'une ostéotensitométrie initiale perturbée. Se normalisant en 1 à 2 ans suite à la mise au RSG, elle permet ainsi une surveillance indirecte de l'observance.

#### 4- Faut-il dépister la maladie cœliaque ?

L'émergence d'un nombre très important de cas de maladie cœliaque asymptomatiques ou peu symptomatiques pose actuellement la question du dépistage et du bénéfice attendu. Certains prônent un dépistage à grande échelle en s'appuyant sur les recommandations de l'OMS. Celles-ci préconisent le dépistage de masse d'une maladie si :

- la détection précoce de celle-ci est difficile à partir des signes cliniques caractéristiques.
- la maladie est fréquente et responsable d'une morbidité significative au sein de la population générale.
- les tests de dépistage sont sensibles et spécifiques.
- un traitement est disponible.
- l'absence de diagnostic précoce favorise la survenue de complications sévères et difficiles à traiter.

La maladie cœliaque pourrait en effet rentrer dans ce cadre et certains experts sont ouvertement favorables à la généralisation de ce dépistage (91).

Le dépistage des formes peu symptomatiques ou silencieuses pourrait être justifié par la disparition des symptômes mineurs ou atypiques, et la prévention des complications à long terme, par le régime sans gluten. Plusieurs études ont montré que le régime sans gluten permettait de réduire l'incidence des complications malignes et carencielles (79). Le risque de lymphome de haut grade avait été initialement estimé à 80 fois celui d'une population témoin pour les sujets ne suivant pas le régime sans gluten. Cependant, des études plus récentes ont

réévalué le risque d'ostéoporose et de malignité : ces études montrent que le risque est plus faible que celui attendu (93). Ceci est probablement lié à la différence des sujets participants aux études. Les études récentes incluent des personnes asymptomatiques ce qui n'était pas le cas dans les études précédentes. De plus, dans une étude comportant plus de 1000 malades sur 30 ans, les cas de lymphomes invasifs (1%) ont été observés uniquement chez des sujets symptomatiques au moment du diagnostic et jamais chez les malades asymptomatiques diagnostiqués lors d'un dépistage. Cependant, la majorité des séries décrivant des lymphomes associés aux entéropathies rapporte que seule la moitié des cas survient sur une maladie cœliaque préalablement diagnostiquée (93). Le bénéfice d'un dépistage pour prévenir ces cas de lymphomes compliquant une maladie cœliaque asymptomatique n'est donc pas connu. Mais le risque de lymphome associé à la maladie cœliaque semble si faible qu'il ne peut lui seul justifier un dépistage de masse.

La recherche d'une maladie cœliaque peut aussi être envisagée si un bénéfice thérapeutique est attendu. Le risque de déminéralisation osseuse est important au cours de la maladie cœliaque, que la maladie soit symptomatique ou non. Le régime sans gluten permet une régression partielle de la déminéralisation

osseuse et constitue un argument pour justifier et motiver un régime contraignant chez des sujets asymptomatiques. Inversement, la recherche systématique d'une maladie cœliaque méconnue serait envisager chez les malades atteints d'ostéoporose inexplicée, puisqu'une maladie cœliaque silencieuse a été diagnostiquée comme la cause de déminéralisation osseuse dans 5 % des cas. Cependant, deux études récentes minimisent le risque de fracture osseuse chez les malades cœliaques (93). En l'état actuel des connaissances, le risque de fracture ne justifie pas non plus un dépistage systématique à grande échelle de la maladie cœliaque.

Il semble difficile de réaliser un dépistage et de préconiser un régime sans gluten aux sujets asymptomatiques. En effet, l'observance du régime sans gluten est mauvais: il n'est suivi que chez 30 à 50% des malades. La seule possibilité d'apprécier le bénéfice d'un dépistage et d'un traitement serait d'évaluer sur une durée très prolongée le devenir de 2 groupes (régime sans gluten et régime normal) de maladie cœliaque asymptomatiques diagnostiqués par dépistage. Cette étude semble difficile, voire impossible à mettre en place.

Pour tenter d'obtenir une réponse à cette question, une étude a été réalisée sur le devenir à l'âge adulte de malades cœliaques diagnostiqués dans l'enfance qui avaient repris un régime normal sans réapparition des symptômes (94). Après 18 ans en moyenne d'un régime normal, aucun cas de lymphome ou de maladie auto-immune n'a été observé à l'âge adulte dans cette série de 30 malades. Cependant, 70 % avaient une atrophie villositaire persistante associée à des carences biologiques, et une déminéralisation osseuse sévère dans plus de 50% des cas.

L'incertitude entourant encore le bénéfice du régime sans gluten dans les formes asymptomatiques ou latentes de maladie cœliaque fait qu'un dépistage à grande échelle n'est actuellement pas recommandé (93). Il paraît en revanche plus opportun de préconiser un diagnostic ciblé dans les groupes de malades

à haut risque (apparentés au premier degré, maladies auto-immunes) ou avec des symptômes évocateurs notamment lorsqu'un bénéfice thérapeutique est attendu.

## 5- Démarche devant une résistance au régime sans gluten :

La résistance au régime sans gluten nécessite une analyse rigoureuse car elle doit faire redouter certaines complications graves de la maladie.

En l'absence d'une amélioration clinique, histologique ou biologique après 6 à 12 mois de régime sans gluten, les principales causes de la non-réponse au régime sans gluten doivent être envisagées. Il peut s'agir d'un diagnostic erroné, d'une mauvaise observance, de la présence de pathologies associées, et de l'apparition des complications graves de la maladie cœliaque (lymphome intestinal ou sprue réfractaire).

### 5-1- Diagnostic erroné (annexe 3). :

Chez un patient ne répondant pas au régime sans gluten, il faut toujours envisager la possibilité d'une erreur diagnostique. Il convient d'exclure les autres causes d'atrophie villositaire.

### 5-2 Mauvaise observance :

La mauvaise observance est probablement la cause la plus fréquente de la non-réponse au régime sans gluten. Elle est rapportée chez environ 50% des patients cœliaques adultes [99]. L'élément principal dans cette situation est de motiver le patient quant à l'importance du régime sans gluten et de l'adresser à une consultation diététique.

Il existe 3 moyens principaux pour vérifier l'observance :

- faire une enquête alimentaire approfondie par un diététicien

expérimenté dans la maladie coeliaque et le régime sans gluten.

- mesurer les anticorps sériques spécifiques de la maladie coeliaque.
- réaliser un examen histologique des biopsies duodénales, qui constitue toujours la référence dans l'évaluation de l'observance.

Pour les cas suivis dans notre série, nous avons eu des rechutes chez 17 enfants répartis comme suite : (Retard pubertaire chez quatre adolescents soit 6.8% de l'ensemble des malades qui ont atteint l'âge de la puberté, Réapparition de la diarrhée chez 5 cas, Retard staturo-pondéral chez 8 cas, et Pâleur cutanéomuqueuse chez 5 cas).

En cas de non-réponse au régime sans gluten, il convient d'abord de réadresser le patient à la consultation diététique spécialisée pour évaluer à l'aide d'un questionnaire alimentaire détaillé et spécifique la vraie consommation de gluten et pour expliquer au patient comment adhérer au régime. La détermination du patient joue un rôle important. Les patients symptomatiques ont tendance à mieux suivre leur régime que les patients silencieux. Les adolescents suivent habituellement très mal leur régime. Il revient au médecin traitant d'expliquer aux malades tous les enjeux de ce traitement et les risques qu'ils encourent en consommant du gluten.

### 5-3- Pathologies associées :

En présence d'une diarrhée persistante sans atrophie, il convient de rechercher les anomalies qui peuvent être associées à la maladie coeliaque comme la colite inflammatoire, l'insuffisance pancréatique exocrine, le déficit secondaire en lactase, les troubles fonctionnels intestinaux

#### 5-4- Lymphome intestinal :

La persistance ou l'aggravation des symptômes cliniques, l'amaigrissement, l'apparition de fièvre, de douleurs abdominales, de sueurs nocturnes ou d'un saignement digestif occulte devrait faire penser à une complication rare mais grave de la maladie cœliaque, le lymphome intestinal. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un lymphome de type T, dont le traitement n'est pas codifié et le pronostic sombre. Dans ce cas, il est urgent de faire un bilan d'imagerie complet pour rechercher des lésions lymphomateuses intestinales et obtenir du matériel pour l'examen anatomopathologique. Le patient doit être adressé le plus tôt possible à un centre spécialisé pour la prise en charge.

#### 5-5- Sprue réfractaire :

Le dernier diagnostic envisagé est celui d'une sprue réfractaire. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion posé après écart de toutes les autres causes de la non-réponse au régime sans gluten. La sprue réfractaire est définie comme un syndrome de malabsorption sévère avec atrophie villositaire, évocateur d'une maladie cœliaque mais résistant à un régime sans gluten strict depuis plus de 6 mois. Le diagnostic de la sprue réfractaire est relativement simple quand il s'agit d'une maladie cœliaque connue, avec un syndrome de malabsorption et une atrophie villositaire régressant auparavant sous régime sans gluten. Dans d'autres cas, il est important d'exclure toutes les autres causes de malabsorption et de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque en utilisant notamment le génotypage dont le résultat est doté d'une très forte valeur prédictive négative. La sprue réfractaire nécessite une prise en charge spécialisée et donc tous les malades avec cette suspicion doivent être adressés au plus vite aux centres spécialisés. Mais elle reste exceptionnelle voire inexistante en pédiatrie.

Dans notre série nous n'avons noté aucun cas de décès ou de



dégénérescence maligne, ceci peut être expliqué par la durée du suivi post-diagnostic qui est courte, et de l'échantillon qui est pédiatrique.

## V- En marge du RSG : autres espoirs thérapeutiques ?

Une première série d'approches vise à inhiber l'activation des Lymphocytes T CD4+, soit en inhibant la fonction de déamidation de la Ttgase, soit en bloquant le site de liaison des peptides du gluten dans Les molécules HLA-DQ–DQ8. Plusieurs classes d'inhibiteurs de la Ttgase ont été développées.

### 1) Inhibiteur de la transglutaminase 2 et blocage de la présentation des peptides par les molécules HLA-DQ 2 (et DQ 8) :

Le composé KCC009 inhibe le site actif de la TG2 humaine intestinale et est bien toléré chez les rongeurs aux doses pharmacologiquement actives (95). Sa demi-vie courte devrait limiter ses effets sur les autres organes, il faut néanmoins rappeler que les souris dont la Ttgase est inactivée développent des maladies auto-immunes. Des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA DQ2/DQ8 ont récemment été mis au point pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T (95,96). Des études in vivo sont nécessaires pour définir la voie d'administration possible de tels composés, valider leur efficacité mais aussi leur innocuité, compte-tenu du risque théorique possible de bloquer la réponse a un agent infectieux. Une autre proposition repose sur une vaccination contre les peptides immuno-dominants du gluten pour tolérer les lymphocytes T réactifs (97). Néanmoins, cette approche permettra-t-elle d'empêcher la réponse contre des motifs moins fréquemment reconnus qui pourraient devenir la cible principale de la réponse T ? Cette approche comporte, en outre, un risque d'aggraver plus que d'inhiber La

réponse immune T.

Fasano et al. ont proposé de réduire la perméabilité paracellulaire grâce à l'utilisation d'une molécule appelée AT1001. Celle-ci serait un inhibiteur compétitif de la zonuline, une molécule qu'il a décrite et qui participerait à la régulation des jonctions serrées (98). Des essais cliniques de phase II sont actuellement en cours. Cette stratégie nous paraît discutable car basée sur l'hypothèse d'un passage des peptides de gliadine par la voie paracellulaire qui ne semble pas jouer un rôle majeur dans les travaux récemment réalisés dans notre laboratoire (99). En outre, la caractérisation de la zonuline (dont la séquence peptidique complète n'est pas publiée) et de son inhibiteur est à ce jour limitée. Enfin, les premiers résultats obtenus chez l'homme avec AT-1001 ne semblent pas concluants (100).

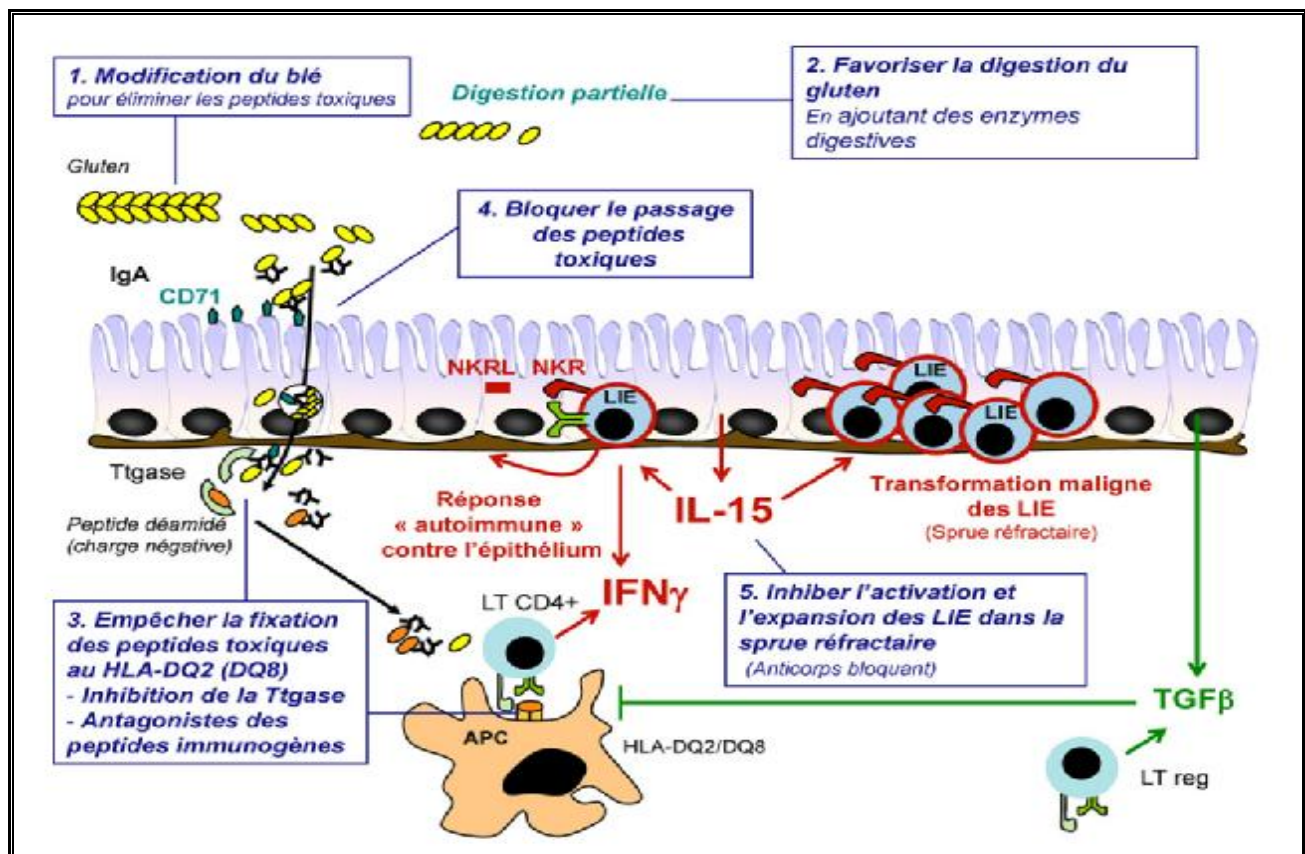


Figure 10: Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques (98):

La digestion incomplète des protéines du gluten par les enzymes digestives libère des peptides immunogènes qui peuvent pénétrer dans la muqueuse. La génération et la diffusion de blés moins immunogènes ont été proposées mais semblent très hypothétiques (1). Une stratégie plus accessible repose sur l'administration orale d'enzymes capables de compléter l'action des enzymes digestives et de détruire l'immunogénicité du gluten (2). Les peptides du gluten entrant dans la muqueuse se fixent électivement aux molécules HLA-DQ2/8 exprimées à la surface des cellules dendritiques, induisant l'activation des lymphocytes T (LT) CD4 intestinaux. Cette étape est amplifiée par la transglutaminase tissulaire II (Tgase) qui, déamidant les peptides du gluten, facilite leur fixation à HLA-DQ2/8. Des travaux en cours cherchent à obtenir des analogues structuraux inhibant la fixation des peptides HLA-DQ2/8 mais non reconnus par les LT ou des inhibiteurs de la Tgase (3). Les LT CD4+ activés par le gluten favorisent la production d'IgA contre le gluten et contre la Tgase. Ces IgA sont transportées dans la lumière intestinale où ils peuvent complexer les peptides du gluten. L'expression anormale du récepteur de la transferrine (CD71) à l'apex des entérocytes chez les patients actifs et/ou présentant une carence en fer permet la translocation anormale de la lumière vers le chorion de peptides intacts probablement sous forme de complexes immuns qui pourraient favoriser une réponse inflammatoire. L'importance de ce mécanisme reste à vérifier mais il pourrait représenter une cible (4). La production excessive d'interleukine-15 (IL-15) semble jouer un rôle déterminant dans l'activation et l'accumulation massive des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), en particulier des LIE transformés au cours de la sprue réfractaire. Bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation pourrait diminuer l'attaque cytotoxique contre l'épithélium et surtout permettre de rétablir la mort par apoptose de ces lymphocytes, évitant leur accumulation et leur transformation en lymphomes de haut grade. IFN: interféron; TGF: transforming growth factor; APC: antigen-presenting cell.

## 2) Thérapie enzymatique :

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 (101), 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 (102). Si la première enzyme proposée avait une efficacité insuffisante pour réduire de façon efficace le contact de la muqueuse duodénale avec les peptides immunogènes, de nouvelles enzymes ont été identifiées qui sont actives dès l'estomac et permettent une digestion plus efficace du gluten (101). Deux médicaments sont actuellement en cours de développement. Le premier, ALV003, combine EB-P2 une cystéine-protéase dérivée de L'orge à la prolyl-endopeptidase de *F. meningosepticum* initialement proposée (103). EB-P2 a été testée dans une petite colonie de macaques récemment identifiée qui développe spontanément une entéropathie sensible au gluten. Si l'administration de l'enzyme Lors d'une épreuve orale par le gluten prévient la rechute clinique, elle n'empêche pas la réapparition des anticorps contre la gliadine et la Ttgase, posant la question d'une efficacité suffisante de cette enzyme (104). Une autre enzyme dérivée d'*Aspergillus niger*, 60 fois plus active que la PEP de *F. meningosepticum* et efficace dès l'estomac a été décrite (88). Son efficacité a été testée de façon originale dans un modèle mécanique de tractus gastro-intestinal en l'administrant simultanément avec une tranche de pain ou un repas type « fast-food ». Dans ce modèle, l'ajout de l'enzyme évite l'apparition dans le compartiment duodéal des motifs immunogènes du gluten (105). Des essais cliniques sont en cours ou débiteront prochainement. Cette stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus prometteuse dans la maladie coeliaque non compliquée en raison de sa simplicité et de son innocuité probable, cette approche étant utilisée depuis de nombreuses années pour traiter

l'insuffisance pancréatique. Sera-t-il possible de développer des enzymes suffisamment efficaces pour protéger à long terme les patients (L'ingestion de plus 100 mg de gluten/jour semblant suffisante pour induire des lésions intestinales)?

On peut en tout cas espérer que ces enzymes puissent protéger contre des écarts occasionnels au régime sans gluten et ainsi alléger les contraintes de son suivi. Une autre piste repose l'utilisation de médicaments visant à interférer avec les réseaux cytokiniques qui contrôlent la réponse inflammatoire, stratégie couramment utilisée actuellement dans de nombreuses maladies inflammatoires et/ou auto-immunes. Compte tenu des risques importants d'effets secondaires, cette approche n'est pas actuellement envisagée pour la maladie cœliaque non compliquée. Elle pourrait, en revanche, être utile pour les patients développant des sprues réfractaires. Une étude clinique utilisant l'interLeukine-10, une cytokine immuno-régulatrice capable d'inhiber l'activation cellulaire T dépendante du gluten en culture organotypique (98) s'est révélée décevante chez des patients atteints de sprues réfractaires (102). L'utilisation d'anti-TNF- $\alpha$  chez des patients atteints de sprue réfractaire de type I ou de type II peut améliorer au moins transitoirement les symptômes mais ne permet pas de véritable rémission (106). Pour ces patients, la cible la plus pertinente à ce jour semble l'IL-15 pour bloquer l'activation des lymphocytes intestinaux mais surtout induire l'apoptose des lymphocytes intra-épithéliaux transformés au cours de la sprue réfractaire II et tenter de prévenir l'évolution vers un Lymphome de haut grade. Un anticorps humanisé anti-IL-15 n'ayant pas provoqué d'effet secondaire sévère Lors de son utilisation chez des patients présentant une arthrite rhumatoïde est disponible, l'utilisation de cet anticorps seul ou en complément d'autres traitements représente un espoir important pour améliorer le pronostic sévère de la sprue réfractaire II. La définition encours de voies de signalisation impliquées dans les effets de l'IL-15 pourrait à terme fournir de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces patients (98).

# Conclusion

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

Et si le dépistage de masse n'est pas à l'ordre du jour, il semble logique de préconiser un dépistage (ou plutôt un diagnostic) ciblé dans les groupes de malades à haut risque ou avec des symptômes évocateurs. Le trépied diagnostique constitué par la séquence Clinique-Biologie- Histologie reste obligatoire à la définition de la maladie cœliaque, même si ces dernières années quelques modifications sont venues alléger le nombre de biopsies nécessaire.

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

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

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

Notre travail a porté sur les enfants atteints de maladie coeliaque ayant colligées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès et étalée sur une période allant du 16 Mai 2002 au 31 Décembre 2009.

Nos résultats confirment la prédominance féminine, la présentation clinique demeure classique puisque les symptômes typiques prédominent le tableau clinique, notamment la diarrhée, le retard staturo-pondéral, et le ballonnement abdominal. Et on note également que l'incidence annuelle est en nette augmentation : 38 nouveaux cas/an (Ces chiffres sont encore sous estimés du fait de l'émergence de formes frustes, silencieuses et latentes qui représentent la partie immergée de l'iceberg).

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

Et si le principe du traitement est simple sur le plan théorique, le suivi de ce régime à vie est en pratique difficile, et ses difficultés découlent essentiellement de la non disponibilité des produits sans gluten (comme les gâteaux, les pâtes...), le prix élevé des céréales dépourvus de gluten (Riz et le maïs).

D'où l'intérêt de l'adhésion aux associations des malades. Au Maroc il s'agit de l'association marocaine des intolérants au gluten (l'AMIG) dont la vocation est de soutenir, informer et défendre les malades cœliaques. Elle aide les patients cœliaques à mieux connaître leur maladie et à suivre le régime sans gluten grâce à la mise à jour de la liste des produits autorisés et à la diffusion de recettes de cuisine sans gluten. Elle offre également aux patients un soutien psychologique, indispensable en particulier dans la phase initiale de la maladie lors de la mise en place du régime sans gluten. Le patient ne doit en aucun cas se sentir isolé dans sa maladie mais au contraire se sentir accompagné.



# Résumés

## Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune, induite par l'ingestion du gluten chez des sujets génétiquement prédisposés, d'étiopathogénie complexe, multifactorielle et avec des manifestations cliniques polymorphes. Le traitement repose sur le régime sans gluten, à vie (RSG).

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de mai 2002 au décembre 2009 et dont le but est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, para-clinique et thérapeutique des patients ayant colligés dans le service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès.

Cette série comporte 266 cas, dont 156 filles (58.6%) et 110 garçons (41.4%) avec un sex-ratio de 1.41. Le diagnostic initial fait en moyenne à l'âge de 72.8 mois avec un pic de fréquence entre 2 et 10 ans. D'autre part, l'interrogatoire a permis de déterminer à quel âge était apparu le premier symptôme de la maladie. Il est en moyenne de 30 mois.

La symptomatologie clinique était dominée par la diarrhée (68%), le retard staturo-pondéral (60.9%), la pâleur cutanéomuqueuse (36%), le ballonnement abdominal (27.8%), et les vomissements (18.4%). La plupart de nos patients ont présenté deux symptômes ou plus.

Sur le plan histologique, une atrophie villositaire, stade 3, était notée chez plus de 80,5% des cas.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont été mis sous régime sans gluten, mais seulement 110 cas sont régulièrement suivis, dont nous avons obtenu une rémission complète chez 93 patients et nous avons eu 17 rechute à cause de la non observance au RSG.

Notre série confirme la prédominance féminine, le polymorphisme des manifestations cliniques, ainsi que la prédominance de la forme symptomatique de la maladie chez nos patients, retrouvées également dans la littérature.

Nous insistons, enfin, sur l'intérêt d'un diagnostic précoce basé sur les méthodes immunologiques, en plus de la biopsie intestinale, et d'une meilleure information des malades et de leurs familles afin d'éviter les complications et de permettre une croissance et une puberté normales.

## SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune enteropathy induced in genetically susceptible people by the ingestion of gluten, of a complex patho-etiology and a great clinical polymorphism. Treatment relies on a life long gluten-free diet.

This is a retrospective study from the period between may 2002 to December 2009, that aims is to describe and precise the epidemiological, clinical, and therapeutical of patients collected in the department of pediatric service of the C.H.U Hassan II of Fez.

This series comprised 266 patients with 156 girls (58.6 %) and 110 boys (41.4 %), with a sex-ratio of 1,41. The initial diagnosis made on an average age of 72,8 months. Another share, the interrogation made it possible to determine with which age had appeared the first sign of the disease, it is on average of 30 months. The most frequent clinical manifestations were: Diarrhea (68 %), failure to thrive (60.9%), abdominal bloating (27.8 %), and vomiting (18.4%). Most of the patients presented with two or more symptoms.

Histologically, villositary atrophy (stage 3) wase observed in more than 80.5% cases.

Therapeutically, all patients have been under gluten-free diet, but only 110 patients are regulary examined, we obtained a complete remission in 93 cases and we were 17 relapses due to non-compliance of gluten-free diet.

Our series confirms the female prevalence, the polymorphism of the clinical manifestations and the predominance of symptomatic form of the celiac disease in our patients, also found in the literature.

We insist on the efficiency of an early diagnosis based on the immunological techniques in addition to the intestinal biopsy and a better information to the patients and their families so as to avoid complication and to allow a normal growth and puberty.

## ملخص

المرض الزلاقي مرض مناعي ناتج عن استهلاك المواد التي تحتوي على الذابوق (الغلوتين) لدى الأشخاص ذوي قابلية جينية للإصابة به، ويتميز بتنوع الأعراض السريرية. العلاج يستند في الأساس على نظام غذائي خال من الذابوق.

هذه دراسة استرجاعية بخصوص 266 حالة مصابة بهذا المرض، سُجِّلت ما بين ماي 2002 و دجنبر 2009 بقسم الأطفال بالمستشفى الجامعي بفاس، تطرّقنا من خلالها إلى الخصائص الإحصائية، السريرية، البيولوجية والعلاجية، حيث شملت هذه القائمة 156 فتاة (58,4%) و 110 صبيا (41,4%)، يناهز متوسط أعمارهم إبان التشخيص 72,8 شهرا و 30 شهرا عند ظهور أول علامة للمرض.

وسجلنا خلالها الإصابة بالإسهال في 68%، تأخر في النمو في 60,9%، شحوب جلدي مخاطي في 36%، انتفاخ بطني في 27,8% وقيء في 18%.  
على المستوى النسيجي لوحظ ضمور التزغيب (المرحلة 3) 86,5% من الحالات.

على مستوى العلاج، تم وضع جميع المرضى تحت حماية خالية من الذابوق، ولكن 110 حالة فقط تابعوا زيارة القسم بانتظام، تمكنا من خلالها الحصول على شفاء كلي في 93 حالة، وسجلنا 17 حالة انتكاسة سريرية ناتجة عن عدم الإمتثال للحماية.

لقد سجلنا في عملنا هذا، غلبة جنس الأنثى، وتعدد الأعراض السريرية، وكذلك هيمنة الحالات المرضية الظاهرة، وهو ما وجد في السلسلات الأخرى.

نُحِجُّ على جدوى التشخيص المبكر المعتمد على التقنيات المناعية مع الخزعة الصائمية، بالإضافة إلى إعلام المرضى وعائلاتهم حتى يتم تحاشي المضاعفات والحصول على نمو وبلوغ طبيعيين.

# Annexes

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

principales maladies associées à l'intolérance au gluten

Dermatite herpétiforme

Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdies

Cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante

Déficit en IgA

Néphropathie à IgA

Trisomie 21

Maladie de Chron et rectocolite hémorragique

Lupus érythémateux diffus, syndrome de sjogren, polyarthrite rhumatoïde

Vascularite systémique et cutanée

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

Myasthénie, polymyosite, sarcoïdose, sclérose en plaque

Epilepsie (calcifications cérébrales)

Anémie hémolytique et purpura thrombocytopénique auto immune

Trisomie 21, syndrome de Down, syndrome de Turner



ORGANISATION MONDIALE  
DU COMMERCE

G/TBT/N/USA/237  
29 janvier 2007

(07-0383)

Comité des obstacles techniques au commerce

Original:

NOTIFICATION

La notification suivante est communiquée conformément à l'article 10.6.

1.	Membre de l'Accord adressant la notification: <u>ÉTATS-UNIS</u> Le cas échéant, pouvoirs publics locaux concernés (articles 3.2 et 7.2):
2.	Organisme responsable: Office de contrôle des médicaments et des produits alimentaires (FDA) (244). Les nom et adresse (y compris les numéros de téléphone et de télécopie et les adresses de courrier électronique et de site Web, le cas échéant) de l'organisme ou de l'autorité désigné pour s'occuper des observations concernant la notification doivent être indiqués si cet organisme ou cette autorité est différent de l'organisme susmentionné:
3.	Notification au titre de l'article 2.9.2 [X], 2.10.1 [ ], 5.6.2 [ ], 5.7.1 [ ], autres:
4.	Produits visés (le cas échéant, position du SH ou de la NCCD, sinon position du tarif douanier national. Les numéros de l'ICS peuvent aussi être indiqués, le cas échéant): Tous les aliments réglementés par le FDA qui sont commercialisés aux États-Unis, ce qui exclut la viande, la volaille et certains ovoproduits qui sont réglementés par le Département de l'agriculture ainsi que toutes les eaux-de-vie distillées et boissons à base de malt, indépendamment de leur titre alcoométrique, et les vins d'un titre alcoométrique volumique de 7% ou plus qui sont réglementés par la Direction de la fiscalité et du commerce des alcools et des tabacs (SH 1905; domaine 67 de l'ICS)
5.	Intitulé, nombre de pages et langue(s) du texte notifié: <i>Food Labelling; Gluten-Free Labelling of Foods</i> (Étiquetage des produits alimentaires. Étiquetage des produits alimentaires comme étant exempts de gluten). 23 pages, en anglais
6.	Teneur: L'Office de contrôle des médicaments et des produits alimentaires (FDA) propose de définir le terme "gluten-free" (exempt de gluten), aux fins de son utilisation volontaire dans l'étiquetage des aliments, comme signifiant qu'un aliment ne renferme aucun des éléments suivants: un ingrédient de toute espèce des céréales

blé, seigle ou orge, ou d'un hybride de ces céréales obtenu par croisement (toutes ces céréales sont collectivement dénommées céréales interdites); un ingrédient issu d'une céréale interdite et qui n'a pas subi de traitement aux fins de l'extraction du gluten (farine de blé par exemple); un ingrédient issu d'une céréale interdite et qui a subi un traitement aux fins de l'extraction du gluten (amidon de blé, par exemple), si l'utilisation de cet ingrédient se traduit par la présence de 20 parties par million (ppm) ou plus de gluten dans l'aliment; ou une teneur en gluten de 20 ppm ou plus. Tout aliment dont l'étiquetage comporte l'allégation "*gluten-free*" (exempt de gluten) ou une allégation similaire et qui ne remplit pas les conditions spécifiées dans la définition proposée pour le terme *exempt de gluten* serait réputé faussement étiqueté. Le FDA propose aussi de considérer comme faussement étiqueté tout aliment dont l'étiquetage comporte une allégation d'absence de gluten si cet aliment est intrinsèquement exempt de gluten et que l'allégation ne fait pas référence à tous les aliments du même type (par exemple "*milk, a gluten-free food*" (lait, aliment exempt de gluten) ou "*all milk is gluten-free*" (tous les laits sont exempts de gluten)). De plus, tout aliment à base d'avoine dont l'étiquetage comporte une allégation d'absence de gluten serait considéré comme faussement étiqueté si l'allégation donne à penser que tous les aliments de ce genre sont exempts de gluten ou si une quantité de 20 ppm ou plus de gluten est présente dans l'aliment. Il est nécessaire d'établir une définition du terme "*gluten-free*" (exempt de gluten) et de fixer des conditions uniformes pour son utilisation dans l'étiquetage des aliments afin que les personnes affectées par la maladie cœliaque ne soient pas induites en erreur et qu'elles disposent de renseignements fiables et exacts au sujet des aliments ainsi étiquetés. Cette proposition fait suite à la Loi de 2004 sur l'étiquetage des allergènes alimentaires et la protection des consommateurs (FALCPA).

Le FDA a émis une proposition de règle, accessible à l'adresse:

<http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/01jan20071800/edocket.access.gpo.gov/2007/E7-843.htm>

dans le but de modifier sa réglementation en ajoutant au Titre 21 du Code des règlements fédéraux une nouvelle section 101.91 définissant le terme "*gluten-free*" (exempt de gluten) et fixant ses conditions d'utilisation dans l'étiquetage des aliments. Les dispositions proposées s'appliqueraient à tous les aliments réglementés par le FDA qui sont commercialisés aux États-Unis, qu'ils soient de production nationale ou d'importation. La règle proposée dispose qu'un aliment dont l'étiquetage comporte l'allégation "*gluten-free*" (exempt de gluten) ou une allégation similaire (par exemple "*free of gluten*" (libre de gluten), "*without gluten*" (sans gluten) ou "*no gluten*" (pas de gluten)) ne peut pas renfermer de céréales interdites spécifiées (c'est-à-dire toute espèce de blé, de seigle ou d'orge ou leurs hybrides obtenus par croisement, tel le triticale), d'autres ingrédients issus de ces céréales qui n'ont pas été rendus exempts de gluten, ou une quantité de 20 ppm de gluten ou plus. Il est aussi indiqué dans la proposition comment une allégation d'absence de gluten dans l'étiquetage d'un aliment ne renfermant intrinsèquement pas de gluten pourrait être formulée

7. Objectif et justification, y compris la nature des problèmes urgents, le cas échéant:  
Protection de la vie et de la santé des personnes. Cette action est une réponse à une prescription de la Loi de 2004 sur l'étiquetage des allergènes alimentaires et la protection des consommateurs (FALCPA) aux termes de laquelle le Secrétaire du Département de la santé et des services sociaux des États-Unis doit publier en 2006

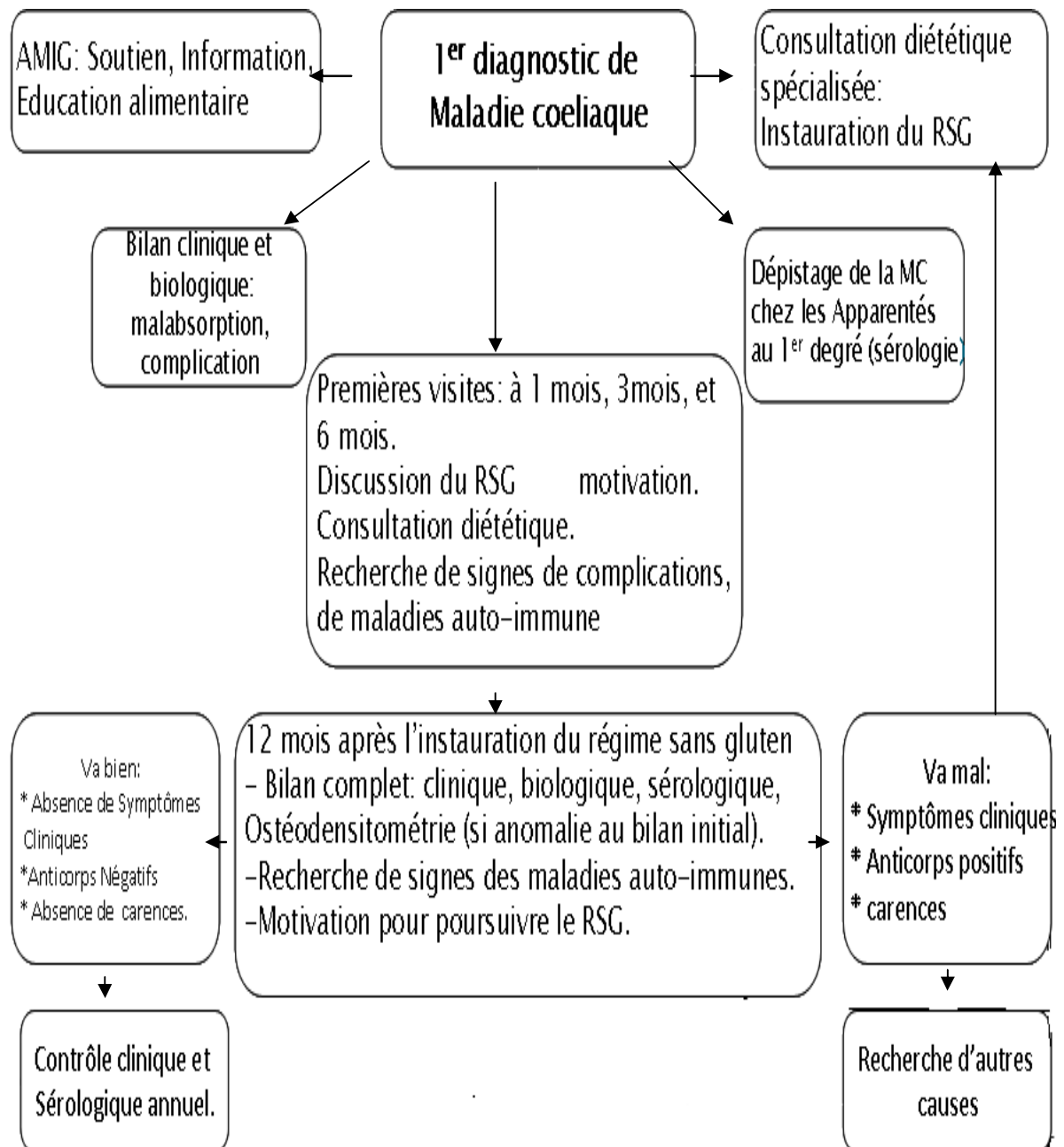
### Annexe 3: Autres causes d'atrophie villositaire

LIE normaux	LIE augmentés
Sprue collagène*	Tuberculose
Giardiase	Sida
Sprue tropicale	Déficit immunitaire commun variable
Diarrhée post-infectieuse	Maladie de Whipple
Intolérance aux protéines (lait)	Entérite post-radique
	Maladie de Crohn
	Gastroentérite à éosinophiles
	Maladie immuno-proliférative intestinale
	Entéropathie auto-immune*

(\* : Peuvent être associées à la maladie coéliquaue)



Annexe 4 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.



ANNEXE 5 : LISTE DES ALIMENTS PERMIS (NATURELS ET INDUSTRIELS)  
DANS LE RSG :

Groupes alimentaires	Aliments permis
<b>Lait et produits laitiers</b>	<p><b><u>Lait :</u></b> Frais, pasteurisé, stérilisé (entier, demi-écrémé, écrémé, liquide) : natures ( Jaouda, Centrale laitiers) Lait concentré sucré ou non (Nestlé, Jaouda) Lait de nourrisson (toutes les marques) Lait aromatisé (Jaouda) Mixy, Assiri : pas de confirmation</p> <p><b><u>Produits laitiers :</u></b> Lait fermenté nature Lait fermenté industriel (Jaouda)</p>
<b>Yaourt</b>	<p>Fromage blanc, yaourt, suisse nature : Cremy Muscly Perly</p> <p><b><u>Fromages :</u></b></p> <p>- Fromages traditionnels à pâte molle dure, cuits, non cuits : Fromage blanc. - Fromage fondus à tartiner</p> <p>Cheddar Bombel sialim Babybel Mozarella</p> <p>- Fromages à moisissures Blue d' Auvergne (PRODIAAL)</p>

<p><b>Viandes, poissons et œufs</b></p>	<p><b><u>Viandes :</u></b></p> <p>Toutes les viandes, volailles, gibiers :</p> <p>Surgelés, préparés sans chapelure, farine, ni autre ingrédients à éviter.</p> <p><b><u>Charcuteries :</u></b></p> <p>Faite maison : sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcuterie maison.</p> <p><b><u>Poissons :</u></b></p> <p>Poissons frais, salés, fumés : tous poissons surgelés ou naturel.  Poisson en conserve : au naturel, à l'huile  Crustacés et mollusques : tous.  Œufs de poisson  Œufs  Jaune et blanc</p>
<p><b>Féculents</b></p>	<p><b><u>Tubercules</u></b></p> <p>Pommes de terre à l'état frais : sautée, vapeur, en purée  Patate douce  Fécule de pomme de terre.  Préparations industrielles : toutes les marques : flocons instantanées, pomme de terre sous vide précuite, frite  Pomme de terre en rondelles et cubes, chips</p> <p><b><u>Légumes secs</u></b></p> <p>Lentilles, pois chiche, pois, haricots secs, fèves : frais, en conserve au naturel  Farine pures de légumes secs.  Céréales ( voir annexe n 3)  <b><u>Mais et ses dérivés</u></b> : farine pure, maïzena, seoule</p> <p><b><u>Soja</u></b> : farine pure, gains</p> <p>Pâtes alimentaires sans gluten  Céréales soufflées  Corn flakes : ( KELLOGG'S – QUAKER )  Nesquick céréales : (NESTLE)  Muesli : (LIMA)  Farine et céréales infantiles : celles portant la mention &lt; sans gluten &gt;</p> <p><b><u>Fruits amylacés</u></b></p> <p>-banane  - Châtaigne marron et sa farine pure</p>

<b>Légumes et fruits</b>	<p><b><u>Légumes :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Légumes frais</li> <li>- Légumes surgelés non cuisinés ou en conserve au naturel (tout)</li> <li>- Légumes cuits sous vide non cuisinés</li> <li>- Purée de légumes naturels en conserve au naturel ou surgelé</li> <li>- Potages maison</li> <li>- Petits pots portant la mention &lt; sans gluten &gt;</li> </ul> <p><b><u>Fruits :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fruits frais, surgelés au naturel</li> <li>- Fruits au sirop</li> <li>- Compotes surgelés ou en conserve</li> <li>- Petits pots purs fruits</li> <li>- Fruits confits faits à la maison</li> <li>- Extraits et essences de fruits</li> <li>- Fruits secs (sauf figues en vrac)</li> <li>- Fruits oléagineux non grillés à secs</li> </ul>
<b>Sucre e produits sucrés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sucre de betteraves, de canne</li> <li>- Gelées de fruits, miel, caramel liquide</li> <li>- Confiture &lt; pur fruits, pur sucre &gt;</li> <li>- Pâtes de fruits &lt; pur fruits, pur sucre &gt;</li> <li>- Bonbons, friandises, sucette et barres chocolatées :</li> </ul> <p>Sucette : LA PIE QUI CHANTE  Bonbons gélifiés sans chocolat (FERRERO France)  Chocolat au lait (MARS)  Chocolat tablette (NESTLE)  Chocolat poudre (NESQUICK)</p>
<b>Matières grasses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurre ordinaire doux demi-sel et salé</li> <li>- Crème fraîche</li> <li>- Saindoux</li> <li>- Graisse d'ore</li> <li>- Huile (toutes les marques)</li> </ul>
<b>Boissons</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eau de robinet</li> <li>- Eau des bouteilles (toutes les marques)</li> <li>- Sirops de fruits (tous)</li> <li>- Nectars de fruits (tous)</li> <li>- Thé, infusions, café pur.</li> </ul>
<b>Condiments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ail, oignons</li> <li>- Cornichons</li> <li>- Vinaigre et légumes crus au vinaigre</li> <li>- Fons préparés à la mousse</li> <li>- Fumet poisson</li> <li>- Toutes les fines herbes non mélangées</li> </ul>
<b>Epices et aromates</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tous purs sans mélange</li> </ul>
<b>Levures</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Levure chimique (Ancel)</li> </ul>
<b>Divers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fécule de tapiocas (voir annexes n 3), Tapiocas, poudre de caroube, poudre de cacao, bicarbonate de sodium, Mais éclaté nature ou avec sel et beurre véritable, lecerhine de soja, crème de tarte.</li> </ul>

## النظام الغذائي بدون غلوتين

المجموعة الغذائية	المواد المباحة	المواد الغير المباحة
الحليب ومشتقاته	الحليب المبستر والمعقم. الحليب المجفف. الجبن الأبيض. يوغورت طبيعي بدون نكهة.	
اللحوم	جميع اللحوم الطبيعية البيض السماك الطري فواكه البحر	اللحوم المصنعة النقانق- كاشير- مورتديلا- السماك المعلب
القطاني	العدس- الحمص- اللوبيا البيضاء- الفول- الذرة- الأرز- مايزينة- صوجا.	القمح- الشعير- الخرطال- مزينة.
الخضر والفواكه	جميع الخضر الطرية واليابسة المحضرة في المنزل	كل الخضر والفواكه المعلبة
السكر والحلويات	السكر بكل انواعه. العسل- كراميل مهينة في المنزل	الحلويات المصنعة باتيسري شكولا
المواد الدهنية	زبدة طبيعية كريم فريش محضرة في المنزل جميع الزيوت ( زيت المائدة وزيت الزيتون)	
المشروبات	الماء المعلب او الطبيعي عصير الفواكه المنزلي- الشاي- القهوة	
التوابل	التوابل المطحونة في المنزل الخميرة	كنور
مواد أخرى الأدوية	الخروب- الملح يجب استشارة الطبيب أو	الصيدلي قبل استعمالها



## Bibliographies

1. Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie, doin éditeurs-paris.
2. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillere's Clin Gastroenterol* 1995; 9; 273-93.
3. Marsh MN. Gluten, Major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
4. Corrao G., Corraza G.R., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M. Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*, 2001; 358 : 356-361
5. MARCHE C. LAUMONIER R. METAYER J. Les atrophies villositaires; aspects histologiques; histochimiques; et ultrastructuraux. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972 ; 8(4) : 387-405
6. Miauri L., Ciacci C., Ricciardelli I., Vacca L., Raia V., Auricchio S. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet*, 2003; 362: 30-37
7. OBERHUBER G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (7) 368-372
8. Wieser, H. Relation between gliadin structure and celiac toxicity. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:3-910.
9. Koning F., Schuppan D., Cerf-Bensussan N., Sollid L.M. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 19: 373-387
10. Cerf-Bensussan N., Jabri B. La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 2001 ; 17 : 1129-1138

11. Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf -Bensussan N.  
La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépatogastro*, 2006 ; 13 : 223-235
12. Sollid L. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder.  
*Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 9: 647-655
13. Miauri L., Ciacci C., Ricciardelli I., Vacca L., Raia V., Auricchio S.  
Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*, 2003; 362: 30-37
14. Cerf-Bensussan N., Jabri B. La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 2001 ; 17 : 1129-1138.
15. Kutlu T., Brousse N., Rambaud C., Le Deist F., Schmitz J., Cerf-Bensussan N.  
Numbers of T cell receptor TCR  $\beta$  + but not of TCR  $\delta$  + intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*, 1993; 34: 208-214
16. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30:232-40
17. Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf -Bensussan N.  
La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépatogastro*, 2006 ; 13 : 223-235
18. Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A., Duggan J.M  
Strongly associated with celiac disease. *Gut*, 1997; 40: 492-496
19. Greco L., Romino R., Coto I., Di Cosmo N., Percopo S., Maglio M.  
The first large population based twin study of celiac disease.  
*Gut*, 2002; 50: 624-628
20. Matuchansky C., Vahedi K., Morin M.C., Bouhnik Y.  
Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte.  
*Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1999 ; 23 : B115-B123.
21. Siegel M, Strnad P, Watts RE, Choi K, Jabri B, Omary MB, et al.  
Extracellular transglutaminase 2 is catalytically inactive, but is transiently activated upon tissue injury. *PLoS ONE* 2008;3:e1861.

22. Stepniak D, Koning F. Celiac disease—sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum Immunol* 2006;67:460—8.
23. Ferguson A., Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut*, 1971; 12: 988-999
24. Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 8-23.
25. Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, et al. Small intestinal CD8+TCR $\gamma$ delta+NKG2a+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest* 2008;118: 281—93.
26. Catassi C., M., Fabiani E. Ratsch IM et al. the Celiac iceberg in Italy *Acta Paediatr* 1996; 85 (412):29-35
27. FASANO A. BERTI I. GERARDUZI T. NOT T. COLETTI RB; DRAGO S; et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups. A large; multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 286-292.
28. CATASSI C ; RATSCH IM; GANDOLFI L PRATESI R; FABIANI E; EL ASMAR R et al. Why is celiac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354(9179):647-648
29. SHAHBAZKHANI B; MALEKZADEH R; SOTOUDEH M; FAYAZ MOGHADAM K ; FARHADI M; ANSARI R et al . High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(5):475-478
30. FREMAN HJ. Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians. *Can J Gastroenterol* 2003; 17 (7): 433-436.
31. YASHNA SK; MISRA S; MALIK AK et al. Spectrum of malabsorption syndrome in north India children. *Indian J Gastroenterol* 1993; 12(6):120-125.

32. VARMA S; MALHOTRA P; KOCHHAR R et al. Celiac disease presenting as iron deficiency anemia in northern India...

Indian J Gastroenterol 2001; 20(6):234-236.

33- Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellami-Boudawara. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : étude de 114 cas pédiatriques.

La Tunisie Médicale -2009; Vol 87 (n°04) : 262 - 266

34. Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGPN): J.J. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, B. Digeon, J.L. Giniés, M. Larchet, C. Le Gall, B. Le Luyer, C. Lenaerts, C. Maurage, J.P. Merlin, A. Morali, J.F. Mougnot, O. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz : Incidence de la maladie coéliquaue symptomatique de l'enfant en France . Presse Med 2001 ; 30:107-11 © 2001, Masson, Paris

35. REMY F. R. STEENS, MSC, CASSANDRA G. D. S. CSIZMADIA, MD, PHD, ELVIRA K. GEORGE, MD, PHD, MAARTEN K. NINABER, MD, REMY A. HIRA SING, MD, PHD, AND M. LUISA MEARIN, MD, PHD. A NATIONAL PROSPECTIVE STUDY ON CHILDHOOD CELIAC DISEASE IN THE NETHERLANDS 1993-2000: AN INCREASING RECOGNITION AND A CHANGING CLINICAL PICTURE.

J Pédiatr 2005; 147:239-43.

36. Kelly E. McGowan, BHSc, Derek A. Castiglione, and J. Decker Butzner, MD. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing. PEDIATRICS Vol. 124 No. 6 December 2009

37. Mohsin Rashid, FRCP(C); Ann Cranney, FRCP(C); Marion Zarkadas, MSC; Ian D. Graham, PhD; Connie Switzer, FRCP(C); Shelley Case, BSc; Mavis Molloy, BSc; Ralph E. Warren, FRCP(C); Vernon Burrows, PhD; and J. Decker Butzner, FRCP(C). Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. Pediatrics 2005; 116; e754-e759

38. Gönül Dinler , Kalayci AG, Atalay E; Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. World J Pediatr 2009; 5(4):282-286

39. MODIGLIANI R. JOS J. Maladie coéliquaue in JJ. Bernier. Gastroentérologie. ed Flammarion 1984: 725-742.

40. ARSHER H. MOHLK K. KRISTIANSSON B. MAKEI M. Different features of celiac disease in two neighbouring countries. *Arch. Dis Child* 1993, 69: 375-380.
41. HOMMEL M. BONIFACIO E. STERN M, et al. Development of coeliac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(2): 1005-1011
42. GAUTAN A. JAIN BK. MIDHA V. SOOD A. SOOD N. Prevalence of celiac disease among siblings of celiac disease patients. *Indian J Gastroenterol Nut* 2006 (2) 55: 233-235.
43. IVARSSON A. HERNELLI O. STENLUND H. PERSSON LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: (5) 914-921.
44. AKOBENG AK. RAMHAN AV. BUCHAN I. HELLER RF. Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review, and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91 (1) 39-43.
45. SOLLID LM. Breast milk against celiac disease. *Gut* 2002; 51(6):767-768.
46. NORRIS JM. BARRIGA K. HOFFENBURG EJ... Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293 (19) 2343-2351.
47. AGOSTONI C. DESCIT. FEXTRELL M. et al. Complementary feeding: a commentary by ESPAGAN committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastro and Nut* 2008; 46: 99-110
48. Walker-Smith J., Guandalini S., Schmitz J., Shmerling D., Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch. Dis. Child.*, 1990 ; 65 : 909-911
49. SCHMITZ J. la maladie coeliaque In : NAVARRO J. ; SHMITZ J. Dir. .Gastroentérologie pédiatrique ; Paris : Flammarion Médecine-science 1986 ; 212-228.
- 50- Maki M., Kalloneii K., Lahdeaho M.L and Visakorpi J.K., Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*, 1988.77(3): 408-12.

- 51- Garampazzi A., Rapa A., Mura S., Capelli A., Valori A., Boldorini R., and Oderda, G., Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. 45(5):611-4.
52. CANDELLI M. NISTA.EC.GABRIELLI M. SANT ARELLIL, PINGANTARO G, CAMMAROTA G. GASBIRRINI G, GASBARINI A. Celiac disease and chronic urticaria resolution: a case report. *Dig Dis Sci*. 2004; 49 (9): 1489-1490.
53. SLOT O, LOCHT H. Arthritis as presenting symptom in silent adult celiac disease. Two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol* 2000, 29 (4): 260-3
54. SHAMALY H, MAHAMEED A, SHARONY A, SHMIR R. Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta obstet Gynecol Scand* 2004, 83(): 1184-8
55. Ventura A., Magazzu G., Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, 1999; 117: 297- 303
56. Green P., Bana Jabri. Coeliac disease. *Lancet*, 2003; 362: 383-391 28.
57. Malamut G., Cellier C. Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2004 ; 28 : 863-867
58. Rambaud J.C.Traité de gastro-entérologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000 ; chapitre 34 : 415-431 105
59. Bienvenu F. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie cœliaque. *Rev Fr Lab* 2008; 404:31-6.
60. Schmitz J-H, Garnier-Lengliné. Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. *Arch Pediatr* 2008;15:456—61.
61. Helms S. Celiac disease and gluten-associated diseases. Review. *Altern Med Rev* 2005;10(3):172—92.

62. Lamireau T, Clouzeau H. Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? Arch Pediatr 2008;15:504—5.
63. Herzog D. La maladie cœliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire. Paediatrica Erschienen 2000; 11(6):S.39.
64. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 2005; 128(4 Suppl. 1):S74—8.
65. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet 2003; 362(2)(9381): 383—91.
66. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. Review. Nutr Clin Care 2005;8(2):54—69.
- 67- Hellen R, GILLET MD, HUGH J, FREEMAN MD. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. Can J Gastroenterol 2000, 14 (8) 668-671
68. H. Missoum , N. Arji , N. Mouan , R. El Aouad. Anticorps antigliadine et anticorps antiendomysium : détection et valeur diagnostique dans la maladie cœliaque Antiendomysium and antigliadin antibodies: Detection and diagnostic value in coeliac disease  
Immuno-analyse et biologie spécialisée (2008) 23, 45—48
69. GHEDIRA I. ; SGHIRI R. ; AYADI A. ; SFAR M. T. ; HARBI A. ; ESSOUSSI A. S. ; AMRI F. ; KORBI S. ; JEDDI M. Anticorps anti-endomysium, anti-réticuline et anti-gliadine, intérêt dans le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant.  
Pathologie et biologie 2001, vol. 49, n°1, pp. 47-52 (46 ref.)
70. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 572-7
71. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in paediatric celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol= 2007;5(5): 567—73.
72. Diamanti A, Colistro F, Calce A, Devito R, Ferretti F, Minozzi A, et al. Clinical value of immunoglobulin A anti-transglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease. Paediatrics 2006; 118(6):1696—700.

73. BIENVENUE F. La sérologie pourra t-elle suffire à poser le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant ?  
*Arch Pédiatr* 2006 ; 13 (6) 572-578
74. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177-85.
75. Patey-Mariaud de Serre N, Verkarre V, Cellier C, et al. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 436-46.
76. Salmi TT, Collin P, Jarvinen O, et al. Immunoglobulin A antibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 541-52.
77. Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C. Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi.  
*Hépatogastro*, 2006 ; 13 : 369-377
78. KUPPER C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease.  
*Gastroenterology* 2005. 128 (4suppl 1) S121-127
79. PETER HR. GREEN MD. CELLIER C. Celiac disease.  
*N Eng J Med* 2007.357 (17) 1731-1743
80. HISCHENHUBER C. CREVEL R. JARRY B. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (5) 559-575.
81. SCHMITZ J. Régime sans gluten chez l'enfant;  
*Encycl Med Chir, Pédiatrie*, 4-002-H-30,2006.
82. VILJAMAA M. KAUKIN K. HUHLATA H. KYRONPALO S. RASMUSSEN M. COLLIN P. Celiac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 40 (4) : 347-43
83. MEARINI ML. CATASSI C. BROUSSE N. BRAND R. COLLIN P. FABIANI E, et al. European multi-center study on celiac disease and non-hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006, 18 (182) : 187-94



- 84- HACHICHA M. ; CHAABOUNI M. ; MARREKCHI S. ; HADJ LETAIEF A. BEN AMOR F. ; KASSIS M. ; JLIDI R. ; DAMMAK J. TRIKI A. Profil épidémiologique et évolutif de la maladie coeliaque de l'enfant : (à propos de 118 cas) Tunisie médicale 1999, vol. 77, n°1, pp. 6-11 (17 ref.)
85. LEEFER DA. EDWARDS-GEORGE J. DENNIS M. SCHUPPAN D.COOK F.FRANKO DL. BLOM-HOFFMAN. CIARAN PK. Factors that influence adherence to gluten-free diet in adults with celiac disease.  
Dig Dis Sci 2008; 53 (6) 1573-1581
86. BIENVENUE F. La sérologie pourra t-elle suffire à poser le diagnostic de la maladie coeliaque chez l'enfant ?  
Arch Pédiatr 2006 ; 13 (6) 572-578
87. Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C.  
Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi.  
*Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 :369-377
88. VAHEDE K.MASZART F.MARY JY.LABERENE JE...Rliability of anti-glutaminase antibaodies as predictors of gluten-free diet. Compliance in adult celiac disease. Am J Gastroenterol 2003; 98 (5): 1079-1087
89. HOBERG L. GRODAINSKY E. STENHAMMAR L. Beeter dietary compliance in patients with celiac disease diagnosed in early childhood.  
Scand J Gastroenterol Hepatol 2003 ; 38 (7) : 751-754
90. LEE SK.LO W. MEMEO L.ROTTERDAM H. GREEN PHR. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet.  
Gastrointest endosc 2003; 57 (2): 187-191
91. Fasano A. European and North American populations should be screened for celiac disease. *Gut*, 2003; 52: 168-169
92. Mearin M.L., Ivarson A., Dickey W. Coeliac disease: is it time for mass screening?  
*Best Pract. Res. Clin. Gastroentero.l*, 2005; 19: 441-452
93. Malamut G., Cellier C. Maladie coeliaque de l'adulte: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2004 ; 28 : 863-867

94. Grodidier E., Patey N., Verkarre V., Rault D., Cerf-Bensussan N., Brousse N., Schmitz J., Cellier C. Devenir à l'âge adulte des enfants coeliaque non symptomatiques après arrêt du régime sans gluten. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2002 ; 26 : A115
95. Choi K, Siegel M, Piper JL, Yuan L, Cho E, Strnad P, et al. Chemistry and biology of dihydroisoxazole derivatives: Selective inhibitors of human transglutaminase 2. *Chem Biol* 2005;12:469—75.
96. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim C et al. Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting Y, Khosla C DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 6565—73.
97. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009;2:3—7.
98. G.Malamuta,b,c, B. Meresse,a,b, C. Celliera,b,c, N. Cerf-Bensussana,b, La maladie coéliqua en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 635—647
99. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton. Menard S, Candalh C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008; 205: 143—54.
100. Leffler DA, Kelly C, Paterson B, Abdullah H, Collatrella A, Murray J. A randomized, double-blind study of at-1001 for the prevention of celiac disease activation with gluten challenge (abstract). *Gastroenterology* 2008; 134: A80.
101. Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, David CS, Vezina A, Rivard N, et al. Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2009;136:288—98. .
102. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G621-9.
103. Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007;133:472—80. .

104. Bethune MT, Ribka E, Khosla C, Sestak K. Transepithelial transport and enzymatic detoxification of gluten in gluten-sensitive rhesus macaques. *Plos one* 2008;3: e1857.

105. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 2008;57:25—32.

106. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009; 136: 81—90

107. OLIVES Jean-Pierre. Maladie coeliaque : nouvelles perspectives 2006, vol. 9, n° 2 (54 p.) [Document : 12 p.] (40 ref.), pp. 87-98 [12 page(s) (article)]

108. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D. Celiac Disease. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 2007; Volume 357:1731-1743, N (17)

109. Table ronde : interface Inserm/SFP-épidémiologie en pédiatrie : de la recherche à la clinique. Génétique épidémiologique de la maladie coeliaque. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 817-819

110. [www.maladiecoeliaque.com](http://www.maladiecoeliaque.com), site du GERM (groupe d'étude et de recherche sur la maladie coeliaque)

111. Stefano GUANDALINI, Celiac disease, page 221-230 *IL* Stefano GUANDALINI *Essentiel pediatric gastroenterology hepatology and nutrition*. Edition 2005 ;