



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 73

**Profil épidémiologique, clinique,
immunologique, histologique et évolutif
de la maladie cœliaque Chez l'enfant
(A propos de 220 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/07/2014

PAR

Mr. Abdelali HADI

Né le 03 Mars 1988 à Ouarzazate

Médecin Interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie cœliaque -Enfant - Hypersensibilité au gluten - Atrophie villositaire
Evolution sous RSG

JURY


Mr. M. BOUSKRAOUI	PROFESSEUR DE PEDIATRIE	PRESIDENT
Mr. M. SBIHI	PROFESSEUR DE PEDIATRIE	RAPPORTEUR
Mr. B.ADMOU	PROFESSEUR AGREGÉ D'IMMUNOLOGIE	JUGE

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

"رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي
بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

*Connaissance qui leur sont dus.
et dignité. La santé de mes malades*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et honneur.
Le bien-être de mon malade sera mon premier but.*





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie–Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche et la coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Nom	Prénom	Spécialité
ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo–phtisiologie(Doyen)

AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie–Pathologique
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie– Orthopédie
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale

MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie
RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
	Mohamed	
SAMKAOUI	Abdenasser	Anesthésie– Réanimation
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ABKARI	Imad	Traumato– orthopédie
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anésthésie– réanimation
ADERDOUR	Lahcen	Oto–Rhino–Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique

AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie- obstétrique
AIT ESSI	Fouad	Traumato- orthopédie
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique (Militaire)
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo- phtisiologie
ARSALANE	Lamiaie	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BOUKHIRA	Abderrahman	Biochimie-Chimie (Militaire)
BOURROUS	Monir	Pédiatrie
CHAFIK	Rachid	Traumato- orthopédie
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL HAOURY	Hanane	Traumato- orthopédie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation

EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice et plastique
FOURAJI	Karima	Chirurgie pédiatrique
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KAMILI El Ouafi	El Aouni	Chirurgie pédiatrique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICH	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie

MADHAR	Si Mohamed	Traumato- orthopédie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MOUFID	Kamal	Urologie(Militaire)
NARJISS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto rhino laryngologie
OUALI IDRISSI	Mariem	Radiologie
NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
QACIF	Hassan	Médecine interne(Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie- réanimation(Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
SAMLANI	Zouhour	Gastro- entérologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne

PROFESSEURS ASSISTANTS

ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Reanimation (Militaire)

ALJ	Soumaya	Radiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOUCHE	Ahlam	Rhumatologie
BENALI	Abdeslam	Psychiatrie (Militaire)
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie–orthopédie
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo–phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUCHE	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
DAROUASSI	Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro – entérologie

DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique
FAKHIR	Anass	Histologie – embryologie cytogénétique
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)

LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MAOULAININE	Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B (Militaire)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie – Réanimation
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUERIAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie–Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto–Rhino–Laryngologie
SAJIAI	Hafsa	Pneumo– phtisiologie
SALAMA	Tarik	Chirurgie pédiatrique
SERGHINI	Issam	Anésthésie – Réanimation (Militaire)
SERHANE	Hind	Pneumo–Phtisiologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie

ZAOUI

Sanaa

Pharmacologie

ZIADI

Amra

Anesthésie – Réanimation



DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse à ...

A DIEU

Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'apprêtais à faire un pas décisif dans ma vie. Aujourd'hui j'ose vous demander une chose comme la fait le roi Salomon dans le temps : l'esprit, non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans les plus grands respects des principes fondamentales de la vie.

A

Mon très cher père Boujamaa Hadî

ET

A

Ma très chère mère Fadma Alimouch

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A

Mes très chères sœurs Naïma, Fadma, Khadija, Saïda, et Hamida

Pour leur amour et leur attention

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement en vous souhaitant beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unisse pour toujours.

A

Mes très chers frères Mohamed et Abdellah Hadî, Mustapha Boufakri

Pour leur amour et leur bonté

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon attachement en vous souhaitant une vie pleine de succès, de santé et d'amour

A

Mes oncles, tantes, cousins et cousines

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma
profonde estime.

Que dieu vous protège

A

Toutes les familles HADI ET ALIMOUCHE

Avec toute mon affection et mon respect.

A

Mon très cher ami Chakir Mohamed

Merci pour ton amour, ton amitié. Tu étais toujours là pour me soutenir,
m'aider et m'écouter. Merci pour les bons moments qu'on a passé
ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur et que notre amitié reste
à jamais

A

Mes très chers amis et collègues : Imrane ELberdouzi , Hasna

Amechmachi, Meriem Chiquier ,Najoua Abbala , Houda

Ahammou Cheikh Hadidi, Saïd Fkhar, et Ahmed Ghazza

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre
soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage
de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A

Mes très chers amis et collègues Amimiens :

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je
respecte.

Je vous remerci pour tous ce que vous m'avez apporté. Avec tout mon
respect et toute mon affection

A

Toute l'équipe du service de Pédiatrie CHU MOHAMED VI

Marrakech

A

Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

A

Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.





REMERCIEMENTS





A

Mon maître et directeur de thèse :

Mr M.SBIHI

Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux et une disponibilité de tous les instants.

Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignant qui ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haut estime.

A

Pr. A. BOURHOUI, professeur agrégé au service de Pédiatrie-B, CHU

Mohammed VI

Je tiens à vous remercier Mme BOURHOUI pour la confiance que vous m'avez accordé en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour vos multiples conseils et pour toutes les heures que vous avez consacré à diriger cette recherche. J'aimerais également vous dire à quel point j'ai apprécié votre grande disponibilité et votre respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que j'ai vous adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

Je vous remercie également pour votre accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité votre aide, ainsi que pour vos multiples encouragements, notamment lors de ma première communication au congrès de l'Association Pédiatrique de Gastroentérologie.

Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable que vous nous avez prodigué.

Veillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude et ma profonde estime.

A

Notre maître et président de thèse :

Pr. M. BOUSKRAOUI, chef de service de Pédiatrie A, CHU Mohamed VI

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A

*Notre maître et juge de thèse :
Pr B.ADMOU Pr Agrégé d'immunologie*

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Aux

Résidents du service de Pédiatrie, CHU Mohamed VI

A

*A Mme Saloua, Adila et Nadia et tout le personnel du service de Pédiatrie-B,
CHU Mohamed VI*

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

A

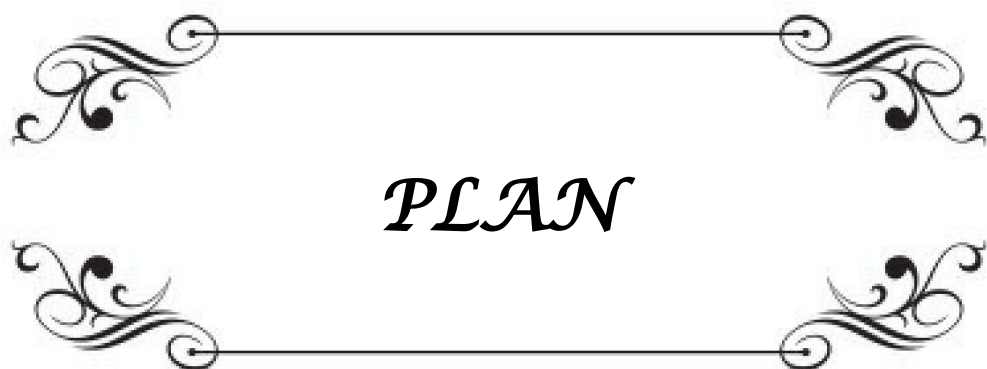
Toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.



ABBREVIATIONS



AEM	:	Anticorps antiendomysium
AGA	:	Anticorps antigliadine
ATG	:	Anticorps antitransglutaminases
AV	:	Atrophie villositaire
BJ	:	Biopsie jéjunale
CBP	:	Cirrhose biliaire primitive
CSP	:	Cholangite sclérosante primitive
DHA	:	Déshydratation aiguë
DNT	:	Dénutrition
DT1	:	Diabète Type 1
EATL	;	Enteropathy associated T cell Lymphoma
Elisa	:	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ESPGHAN	:	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
HLA	:	Human leukocyte Antigen
HP	:	Helicobacter pylori
IFI	:	Immunofluorescence indirecte
IFN γ	:	Interféron γ
Ig	:	Immunoglobuline
LIE	:	Lymphocytes intra épithéliaux
MAI	:	Maladies auto-immunes
MC	:	Maladie coeliaque
PCM	:	Pâleur cutanéomuqueuse
RSG	:	Régime sans gluten
RSP	:	Retard staturo-pondéral
Sd OEd	:	Syndrome œdémateux
SIR	:	Standardized Incidence Ratio
tTG	:	Transglutaminase tissulaire



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
RESULTATS	7
I. Données épidémiologiques	8
1- répartition annuelle	8
2- Age	8
3- Sexe	9
4- Antécédents	10
4.1 Régime alimentaire	10
4.2 Forme familiale et terrains à risque	11
II. Etude clinique	11
1-Circonstances de découverte	11
1.1 Forme classique	11
1.2 Forme mono-symptomatique	15
2- Pathologies associées	16
III. Etude para-clinique	16
1- Biologique	16
2- Radiologique	18
3-Immunologique	18
4-Histologique	19
5- Génétique	19
IV. Prise en charge thérapeutique	20
1- Régime sans gluten	20
2- Traitement symptomatique	20
V. Etude évolutive	20
1- Evolution à court terme	21
2- Evolution à long terme	24
3- Epreuve de rechute	25
DISCUSSION	27
I. Rappels	28
1- Historique	28
2- histologique	29
3- Physiopathologique	40
II. Discussion des données épidémiologique	48
1- Fréquence	48
2- Age	50
3- Sexe	51
4- Délai diagnostique	52
III. Discussion des données cliniques	52
1- Allaitement maternel	52
2- Manifestations cliniques:	54
IV -Discussion des données para cliniques	60
1-Bilan du diagnostique	60
2-Bilan de retentissement	69

V- Formes cliniques	70
1- Forme silencieuse	70
2- Forme latente	71
VI. Pathologies associées	72
1. Maladies auto-immunes	73
2. Le déficit en immunoglobulines	76
3. Pathologies hépato biliaire	76
4. Anomalies chromosomiques	77
5. Allergies	78
6. Maladies respiratoires	78
7. Troubles neuropsychiatriques	80
VII. Stratégie diagnostique	80
1- Clinique	80
2- Sérologie	80
3- Histologie	80
4- Efficacité du régime sans gluten	81
5- Typage HLA	81
6- Epreuve de rechute	81
7- Algorithmes	82
VIII. Diagnostics différentiels	88
1. Pathologies infectieuses	89
2. Allergie aux protéines du lait de vache.	89
3. Pathologies dysimmunitaires.	89
4. Maladie des chaînes alpha	90
5. Atrophie villositaire iléale primitive	90
6. Autres	90
IX. Complications	91
1. Les complications directes ou reliées :	91
2. Les complications indirectes	93
3. Affections néoplasiques :	94
X. Traitement.	96
1. Régime sans gluten	97
2. Traitement symptomatique :	102
3. Perspectives thérapeutiques	103
XI- Evolution	106
1. Evolution favorable :	106
2. Evolution défavorable	107
CONCLUSION	109
ANNEXES	112
RESUMES	120
BIBLIOGRAPHIE	124



INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune due à une intolérance au gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette hypersensibilité aboutit à une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse intestinale qui guérit après exclusion du gluten de l'alimentation et réapparaît lorsqu'il y est réintroduit (épreuve de rechute) et responsable d'un syndrome de malabsorption d'intensité variable. Le mode de présentation clinique de la maladie cœliaque s'est progressivement modifié (58). Ainsi elle est 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 le grand enfant).

Son diagnostic est généralement facile reposant sur la constatation d'un syndrome de malabsorption avec retentissement sur la croissance et l'état nutritionnel. Les formes silencieuses et atypiques sont souvent méconnues et doivent être dépistées systématiquement chez certains terrains dites à risque.

Malgré la richesse du tableau clinique et la performance des moyens diagnostiques, notamment sérologiques, elle est encore fréquemment diagnostiquée tardivement au stade de retentissement dans notre contexte.

Le traitement de la maladie est le régime sans gluten à vie (150). C'est le seul traitement efficace et actuellement disponible de la maladie cœliaque. Il repose sur un régime d'exclusion très contraignant mais nécessaire de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge, seigle) pour prévenir les complications. La surveillance de l'efficacité du régime sans gluten est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps antitransglutaminases diminuent puis disparaissent après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi.

L'objectif de ce travail est de :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique, immunologique et histologique de la maladie cœliaque chez les enfants de la région de Marrakech.
- Apprécier l'évolution et le gain staturo-pondéral sous RSG.



*PATIENS
& METHODES*

I. Patients :

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 220 patients atteints de maladie coéliquaue colligés au sein du service de pédiatrie-B du CHU Mohamed VI étalée sur une période de 8 ans du janvier 2005 au Décembre 2012.

II. Méthodes :

Nous avons collecté ,à travers une fiche d'exploitation,les données épidémiologiques des patients, leur régime alimentaire et spécialement la date d'introduction du gluten corrélée à la date d'apparition des troubles, les différentes manifestations cliniques, les résultats du bilan biologique, de la biopsie intestinale et du dosage des anticorps, l'évolution clinique (notamment le suivi régulier du gain staturo-pondéral lors des consultations d'abord /3mois puis /6mois sur une durée de 18mois) et histologique sous régime sans gluten, les résultats de l'épreuve de rechute et les éventuelles complications. (Annexe 1)

1. Les critères d'inclusion :

- ✓ Un âge au moment du diagnostic inférieur à 18 ans.
- ✓ Un tableau clinique évocateur de maladie coéliquaue, 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 avec hyperplasie cryptique et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux supérieure à 40%.
- ✓ Evolution nette sous RSG surtout le gain staturo-pondéral.
- ✓ Epreuve de rechute histologique ou sérologique (anticorps antitransglutaminases) positive.

2. Les critères d'exclusion :

- L'absence de quelques informations intéressant surtout l'enquête alimentaire.
- l'impossibilité de réaliser certaines explorations para-cliniques : faible niveau socio-économique des parents ainsi que la non disponibilité de certains tests sérologiques et génétiques (HLA).

III. Analyse statistique des résultats :

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 version 10.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "RESULTATS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Répartition annuelle des patients

Deux cents vingt cas de maladie coéliquue ont été diagnostiqués au service de pédiatrie-B durant la période d'étude (janvier 2005-décembre 2012). La répartition annuelle des cas de maladie coéliquue recensés de 2005 au 2012 est représentée dans la figure1 suivante :

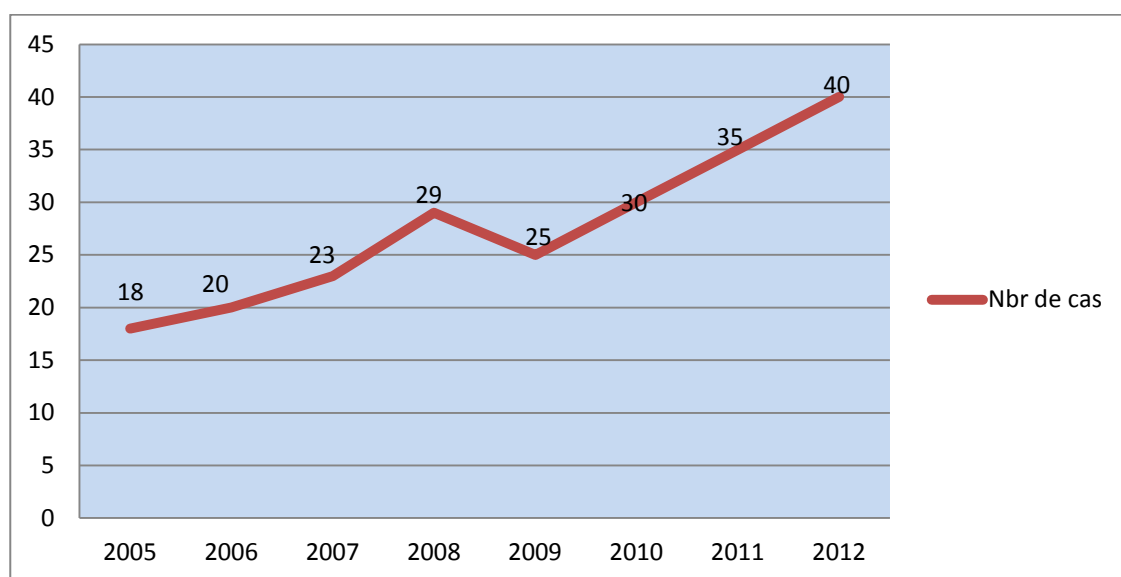


Figure 1 : Répartition annuelle des malades coéliquues

2. Age

- La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 5ans 8mois \pm 3ans 8mois avec des extrêmes allant de 12mois à 17ans et un pic de fréquence à 4 ans (15.5%). (figure 2)
- Chez 103 patients soit 46.82% des cas, le diagnostic a été fait avant l'âge de 5 ans et avant l'âge de 2ans dans 19.1%.

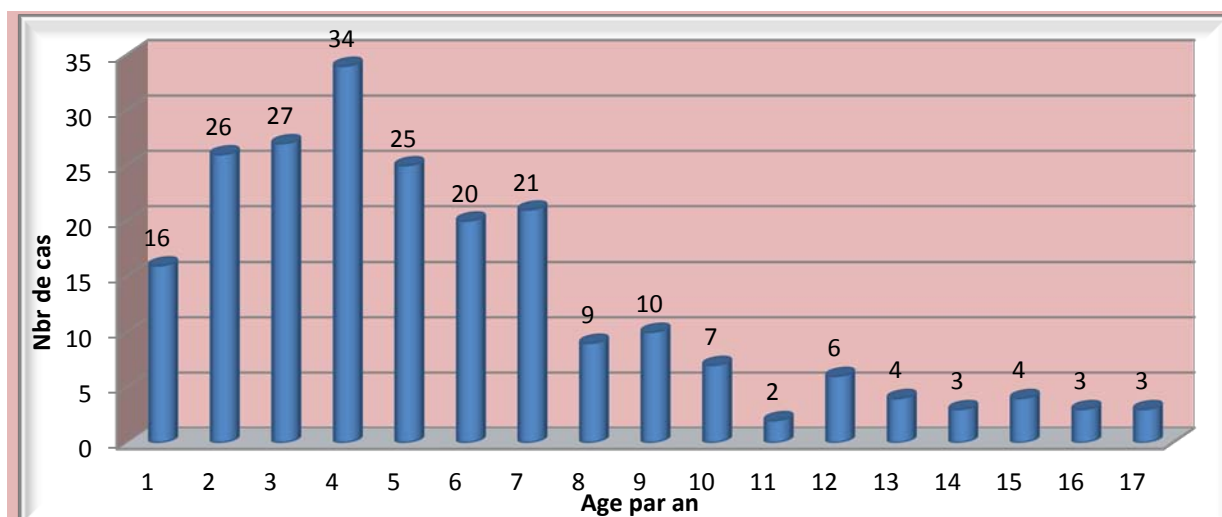


Figure 2 : Répartition selon l'âge au moment du diagnostic

- L'âge moyen d'introduction du gluten: 6 mois (45 jours–24 mois).
- L'âge d'apparition des troubles: 21,60 mois (la symptomatologie s'est révélée chez 75% des nourrissons après 4 mois d'introduction du gluten = 29 nourrissons parmi les 42).
- Les extrêmes allant de 4 mois à 11 ans chez les grands enfants vu la latence de la symptomatologie.
- Délai moyen entre l'apparition des troubles et le diagnostic était de 4 ans chez 70.9% des patients = 156 cas avec des extrêmes allant de 2 mois à 6 ans.

3. Sexe

- Dans notre série 56.8% étaient de sexe féminin (125 cas) alors que les garçons représentaient 43.2%. (figure 3)
- Le Sex-ratio F/H est ainsi égal à 1.31.

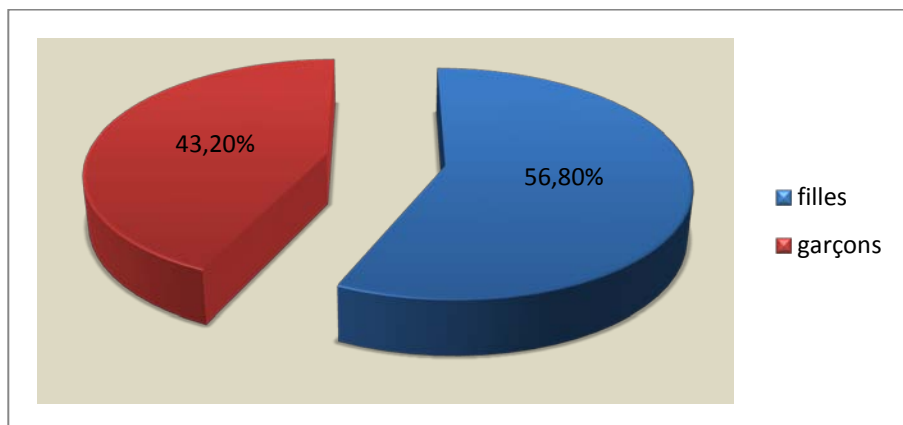


Figure 3 : Répartition selon le sexe

4. Antécédents:

4.1. Régime alimentaire : (figure 4)

- Allaitement maternel exclusif : 18,50% des cas.
- Allaitement artificiel : 25% des cas.
- mixte : 56,50% des cas.
- Type du lait :
- Lait de pharmacie dans 40% des cas.
- Lait de vache entier dans 60% des cas.

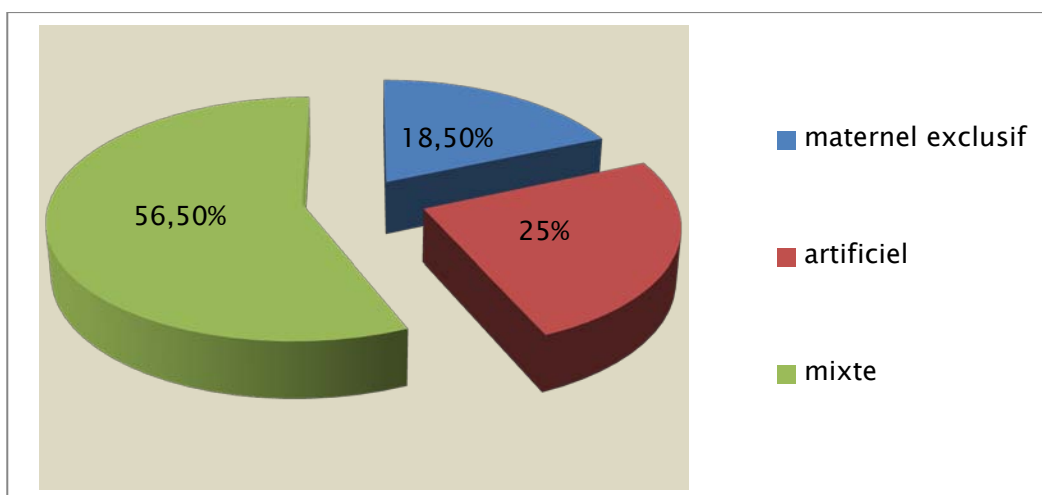


Figure 4 : régime alimentaire

4.2. Forme familiale et terrains à risque :

La forme familiale a été étudiée par la consanguinité et l'atteinte dans la fratrie :

- Consanguinité chez 49 cas:22,27%.
- Cas similaires dans la fratrie chez 13 cas:5.9%.

II. Etude clinique:

La forme classique de la maladie cœliaque reste encore la plus fréquente (166cas=75.3%).

1. Circonstances de découverte :

1.1. Forme Classique :

❖ **Signes digestifs :** (figure 5)

- Trouble du transit : 140/220 cas = 63.6% .

Les troubles du transit retrouvés chez nos patients sont :

- La diarrhée chronique dans 57 % (N = 126/ 220).
 - L'alternance diarrhée–constipation : retrouvée dans 7cas soit 3% de l'ensemble de nos patients.
 - La constipation: notée chez 7 cas soit 3% de l'ensemble de nos malades.
- Les vomissements: notés dans 71 cas, soit 32.27% de l'ensemble des malades.
 - Le ballonnement abdominal : retrouvé dans 73 cas soit 33%.
 - Les douleurs abdominales : sont signalées dans 29 cas soit 13 %.

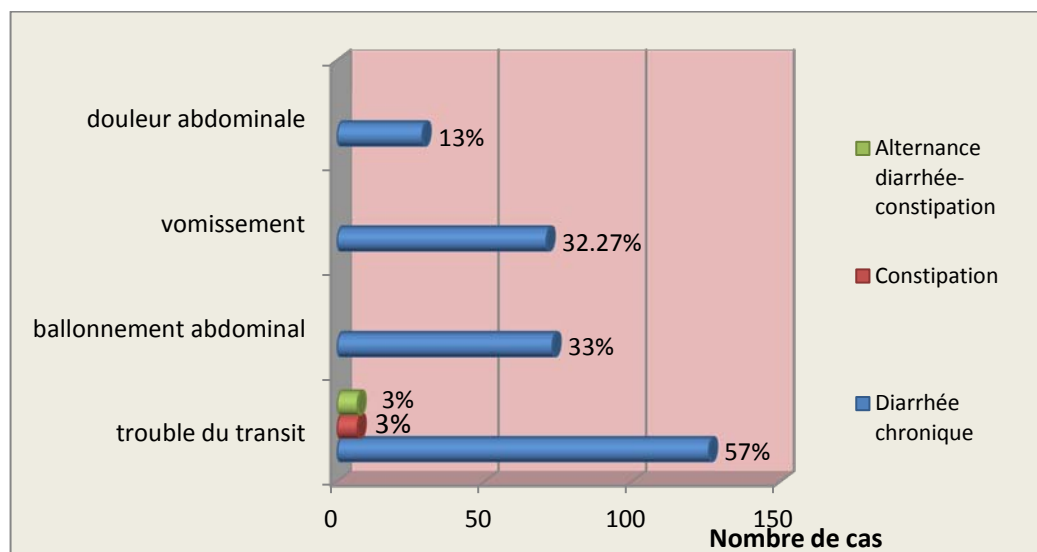
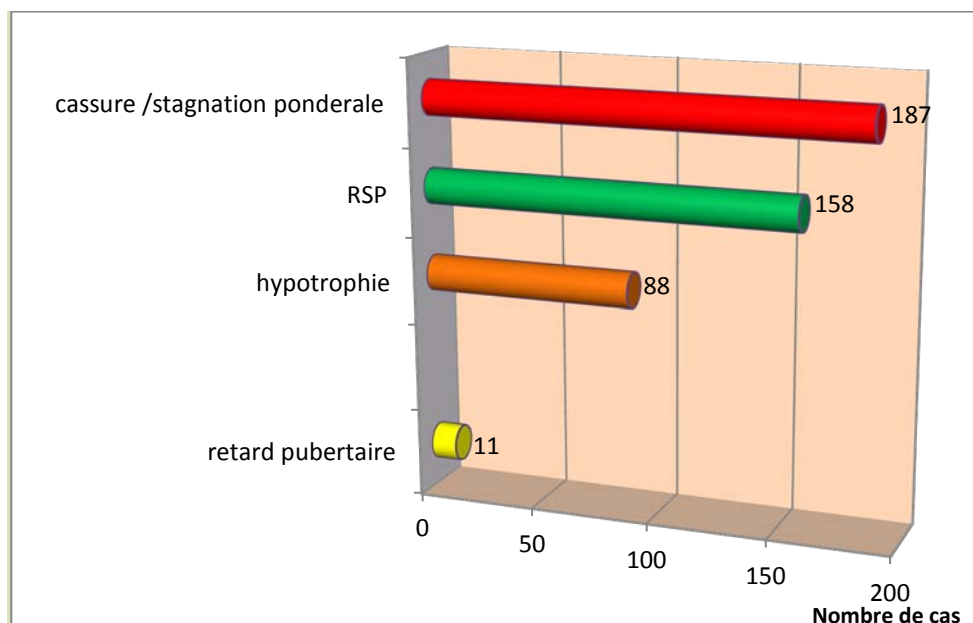


Figure 5 : Répartition des malades selon les principaux signes digestifs.

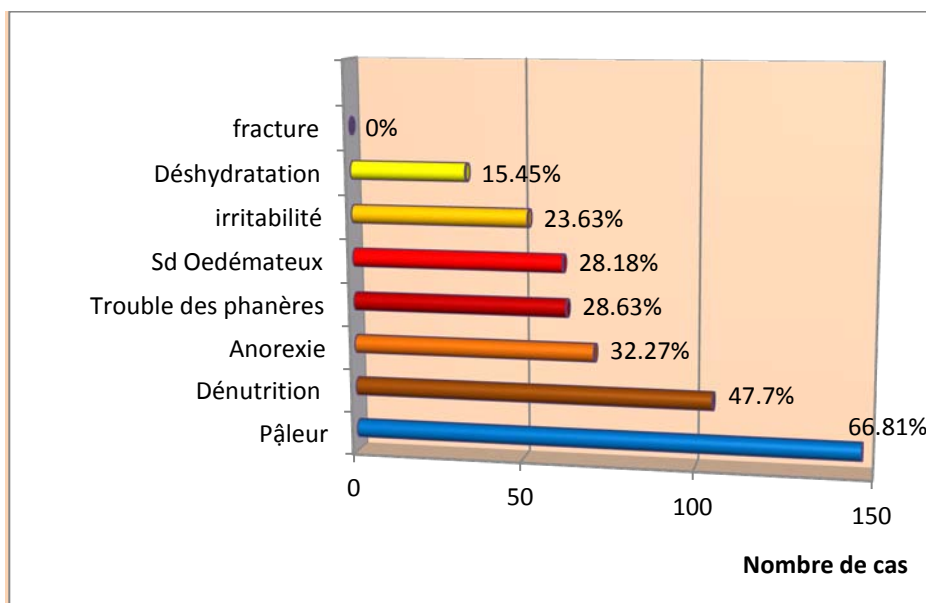
❖ **Signes extra-digestifs :** (figure 6)

- Le retard staturo-pondéral est retrouvé dans 71% des cas (N=158/220). Il est isolé dans 10% des cas. La moyenne du poids est à - 2,64 DS et la taille à -3,1DS.
- 85% des nourrissons présentaient une hypotrophie (N=88cas/103 nourrissons).
- Cassure et/ou stagnation pondérale est retrouvée dans 85%.
- Un retard pubertaire a été signalé dans 11 cas parmi les 33 cas ayant atteint l'âge de puberté (correspondant à 5% de la totalité de nos malades).



❖ **Signes généraux de retentissement :** (figure 7, Photo 1 et 2)

- Pâleur cutanéomuqueuse N=147/220cas :66.81%.
- Anorexie 71 cas/220cas :32.27%.
- Trouble des phanères 63/220cas :28.63 %.
- Déshydratation aigue 34/220cas :15.45%.
- Dénutrition 105/220cas: 47.7%.
- Syndrome œdémateux 62/220cas :28.18%.
- Irritabilité 52/220cas :23.63%.
- Fracture : aucun cas.



~~Figure 6: Répartition des malades selon les principaux signes extra-digestifs.~~
~~Figure 7: Répartition des malades selon les principaux signes généraux.~~



Photo 1 : Dénutrition sévère chez un nourrisson atteint de maladie coeliaque
Service de Pédiatrie-B CHU Med VI



Photo 2 : Dénutrition sévère chez un nourrisson atteint de maladie coeliaque
Service de Pédiatrie-B CHU Med VI

1.2. La forme mono-symptomatique :

Les principaux signes cliniques rencontrés dans notre étude sont dominés par le RSP isolé dans 10% des cas, l'anémie soit par résistance au traitement martial dans 22% ou mégaloblastique dans 3.2% et des signes hémorragique (épistaxis-gingivorragie) en rapport avec un défaut d'absorption de la vitamine K dans 5% des cas. (Tableau I)

Tableau I : Principales formes cliniques monosymptomatiques observées chez nos malades

Signes cliniques	Nombre de cas	%
RSP isolé	22	10 %
Anémie ferriprive résistante au traitement martial	48	22%
Syndrome hémorragique par défaut d'absorption de la vitamine K	11	5%
Anémie mégaloblastique et/ou Pancytopénie	7	3.2%

2. Pathologies associées :

Dans 4% des cas; nous avons noté, une association morbide à la maladie coeliaques, ces associations sont représentées essentiellement par le diabète type 1, l'hypothyroïdie et l'anémie hémolytique auto-immune comme illustre le tableau II suivant :

Tableau II : Fréquence des différentes pathologies associées a la maladie coeliaque.

	Nombre de cas
Diabète type 1	3
Hypothyroïdie	2
Anémie hémolytique auto-immune	1
Neuropathie périphérique auto-immune	1
Hypertransaminasémie	1

III. Données paracliniques :

1. Etude biologique (Signes biologiques de malabsorption) :

1.1. Anémie :

Le dosage de l'hémoglobine, de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen a été réalisé chez 91 patients chez qui une anémie a été suspectée cliniquement.

L'anémie était retrouvée dans 82 cas, soit 90%. Elle était hypochrome microcytaire dans 75 cas (91.46%) et normochrome macrocytaire dans 7 cas (8,54%).

L'anémie hypochrome microcytaire était le seul signe révélateur chez 7 cas et rebelle au traitement marial chez 48 cas (22%)

- Hémoglobine: variait entre 4,5g/dl et 9,8 g/dl (moyenne 7.69g/dl)

- VGM : variait entre 50 et 80 fl. (moyenne de 62fl)
- TCMH : variait entre 15 et 20 pg /l (moyenne de 17.31pg/l)

1.2. Hypoferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez 21 patients. Une hypoferritinémie était retrouvée chez 91% d'entre eux.

1.3. Hypocholestérolémie

Le dosage du cholestérol total a été effectué chez 95 patients. Une hypocholestérolémie était retrouvée chez 93patients, soit 97%. Il était normal chez les 2 autres patients.

1.4. Hypo protidémie/hypo albuminémie

Le dosage de la protidémie/Albuminémie a été effectué chez 96 patients. Une hypo protidémie était retrouvée chez 74 patients, soit 34% de la totalité de nos patients.

1.5. Hypocalcémie

Le dosage de la calcémie a été réalisé chez 23 patients. L'hypocalcémie isolée était retrouvée chez 6 patients (10.45%).

1.6. Taux de prothrombine

Le dosage du taux de prothrombine a été effectué dans 52 cas. Il était bas dans 11 cas, soit 5%.

1.7. Transaminases :

Le dosage des transaminases a été réalisé chez 6cas. Il était élevé chez un seul cas.

1.8. Ionogramme sanguin :

Ce bilan a été réalisé chez 23 patients, ayant montré une hypokaliémie et hyponatrémie sévère chez 3cas et une insuffisance rénale fonctionnelle chez 5cas.

2. Etude radiologique (L'âge osseux)

- ✓ Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été pratiqué chez 53 enfants. 84% des patients avaient un âge osseux bas (45 enfants)
- ✓ Ostéopénie était présente chez tous nos malades.
- ✓ La différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique variait entre 13 et 66 mois avec une moyenne de - 39 mois.

3. Etude immunologique :

- ✓ **Recherche des anticorps sérique antitransglutaminases avec dosages des immunoglobulines IgA totales:** ont été demandés chez 94 patients (42.73% de nos enfants) dont 84 cas (89%) étaient positives. (figure 8)
- ✓ **Recherche des anticorps sérique antiendomysium (AAE) :** La recherche des anticorps antiendomysium IgA a été demandé en 2ème intention chez 10 enfants dont le dosage des antitransglutaminases s'est révélé négatif avec des signes cliniques évocateurs de la MC: positive chez tous ces malades.

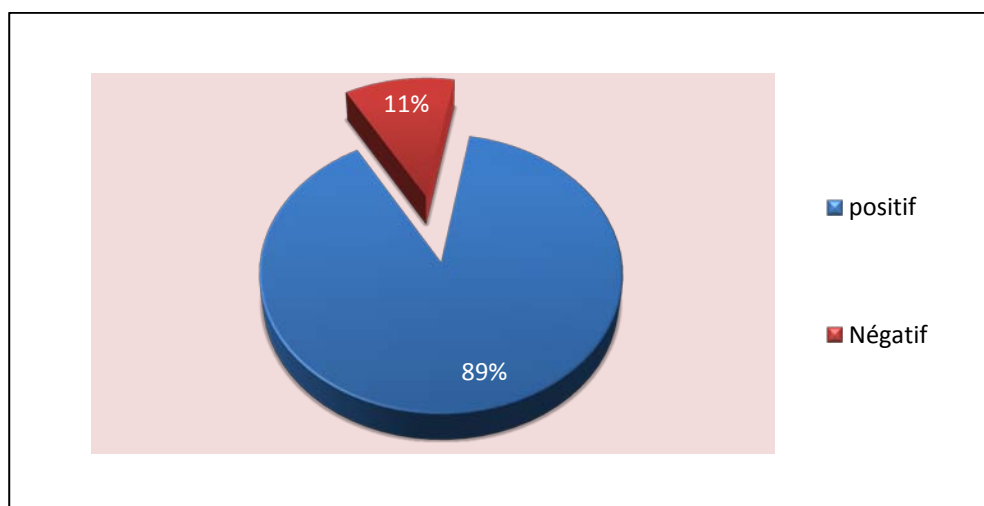


Figure 8 : Pourcentage de positivité des anticorps antitransglutaminases

4. Etude histologique :

-Les stades histologiques retrouvés sont les suivants : (Figure 9)

- ❖ Atrophie villositaire :
 - ✓ Atrophie villositaire totale (AVT) chez 132 cas
 - ✓ Atrophie villositaire subtotale (AVST) chez 58 cas
 - ✓ Atrophie villositaire partielle chez 30 cas
- ❖ L'Hyperplasie cryptique chez 82% de nos patients
- ❖ Augmentation de taux des Lymphocytes Intra épithéliaux supérieure à 40% mentionnés sur les comptes rendus Anatomopathologiques dans seulement 63% des cas.

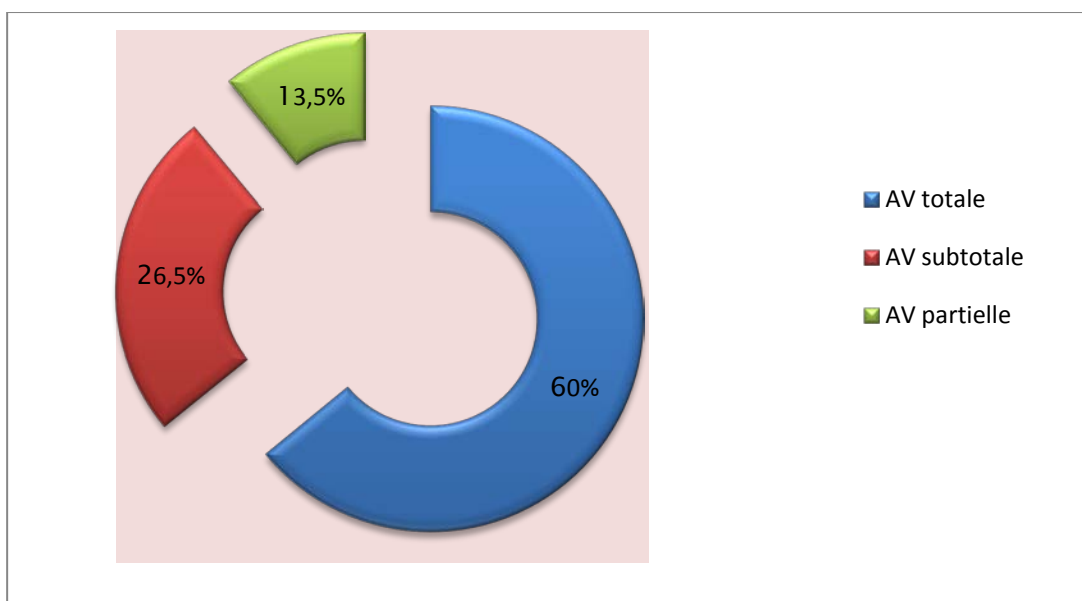


Figure 9 : Degré de l'atrophie villositaire

5. Etude génétique :

Le typage HLA DQ2/DQ8 a été réalisé chez une seule patiente ayant un tableau clinique évocateur de la maladie coeliaque avec atrophie villositaire totale et sérologie négative sans

amélioration sous RSG. Ce bilan s'est révélé négatif permettant ainsi d'exclure la maladie coeliaque.

IV. Données thérapeutiques :

1. Régime sans gluten

Le régime sans gluten (RSG) a été prescrit chez tous nos malades, une fois le diagnostic est retenu. Une liste rédigée des produits interdits leur était remise (annexe 2). Il leur a été expliqué qu'il s'agissait d'un traitement à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé.

2. Traitement symptomatique

- Une supplémentation en fer a été prescrite pour tous les patients présentant une anémie ferriprive et quelques-uns ont nécessité des transfusions sanguines.
- Une supplémentation calcique a été prescrite pour les patients présentant une hypocalcémie.
- Tous les enfants dénutris ont été mis systématiquement sous réhabilitation nutritionnelle par un lait sans lactose.
- Traitement antiparasitaire par metronidazole a été prescrit chez tous les malades présentant des troubles digestifs en particulier les nourrissons.

V. DONNEES EVOLUTIVES :

Nous nous sommes intéressés dans notre suivi au rattrapage staturo-pondéral, normalisation du transit, amélioration de l'état général, de l'anorexie et la négativation des anticorps. 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 la négativation des anticorps spécifiques après 12 à 24 mois de régime.

1. Evolution à court et à moyen terme :

L'évolution à court terme était marquée par :

- Une bonne évolution chez 215 patients, soit 97,73%. (Figure 10)
- Une mauvaise évolution chez 5 patients (2.27%), jugée sur la persistance des signes cliniques constatés à l'admission. Cela était secondaire à une mauvaise observance chez 2 cas. Les 3 autres sont décédés par hypokaliémie secondaire à la dénutrition sévère.

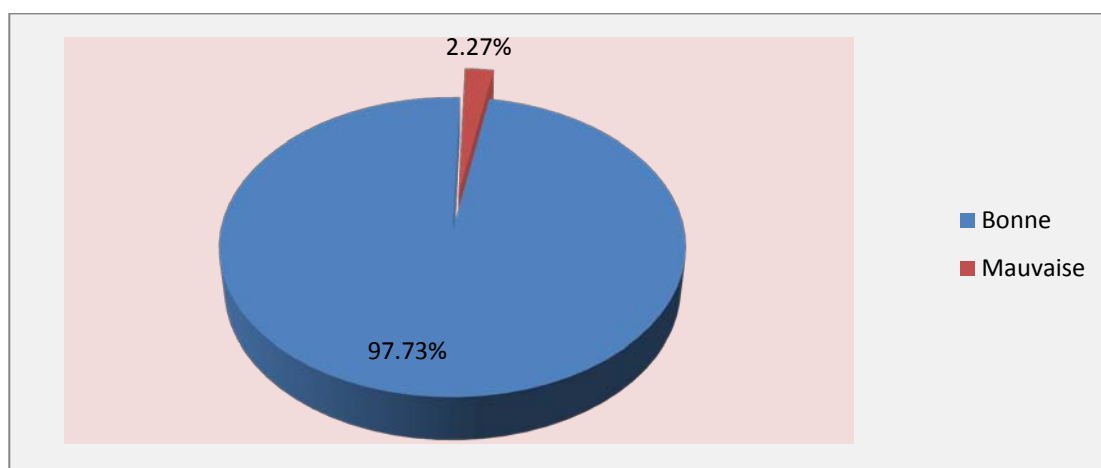


Figure 10: Evolution à court terme

1.1. Evolution clinique

Chez les 215 patients présentant une bonne évolution, on a remarqué : figure 11

a. **Une normalisation du transit :**

L'effet du régime sans gluten était spectaculaire, puisque sur 136 enfants ayant eu des troubles du transit, 98.52% d'entre eux ont retrouvé un transit normal au premier contrôle clinique à la consultation à partir de la 2^{ème} -3^{ème} semaine du RSG.

b. **Un rattrapage staturo-pondéral :**

- ✓ 98.73% des enfants sur l'ensemble des enfants ayant eu un RSP ont vu leur courbe pondérale s'améliorer dès les premiers mois du régime sans gluten.(figure 12)
 - 56.8% des cas ont gagné 3kg de poids au bout de 5mois du RSG.

- 89% des malades dont l'évolution est bonne ont retrouvé leurs poids idéal en 10mois et les 8.73% restants l'ont retrouvé en 14mois.

✓ 76.9% des nourrissons=40cas/52cas ont récupéré une taille normale après 9 mois du RSG.

c. Une amélioration du comportement et de l'anorexie:

Tous les patients qui ont présenté un trouble du comportement ont vu leur irritabilité se corriger dès la première semaine du traitement avec reprise de l'appétit progressivement.

d. Une amélioration du syndrome anémique :

82.6% des malades anémiques ont retrouvé un taux normal d'hémoglobine après 4 mois du traitement.

e. Une régression des œdèmes chez les patients présentant un syndrome œdémateux à l'admission au cours de la 2ème semaine du traitement.

1.2. Evolution immunologique :

Parmi les 17 sérologies de contrôle réalisées : 13 sont révélées négatives après 2ans sous RSG (76.47%). Les quatre autres sérologies sont restées élevé mais à des taux inférieur à 3 fois la normale.

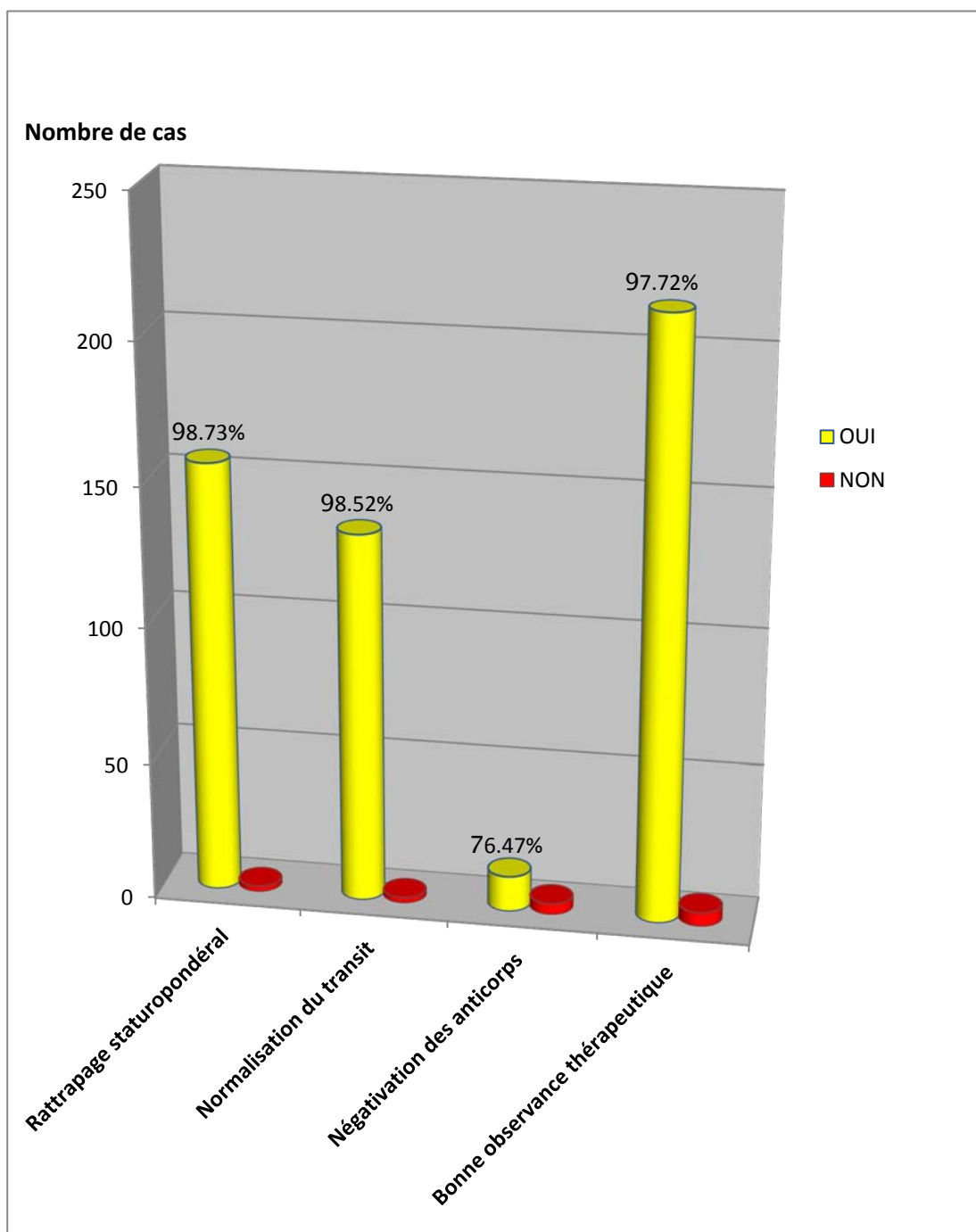


Figure 11: Evolution à court et à moyen terme

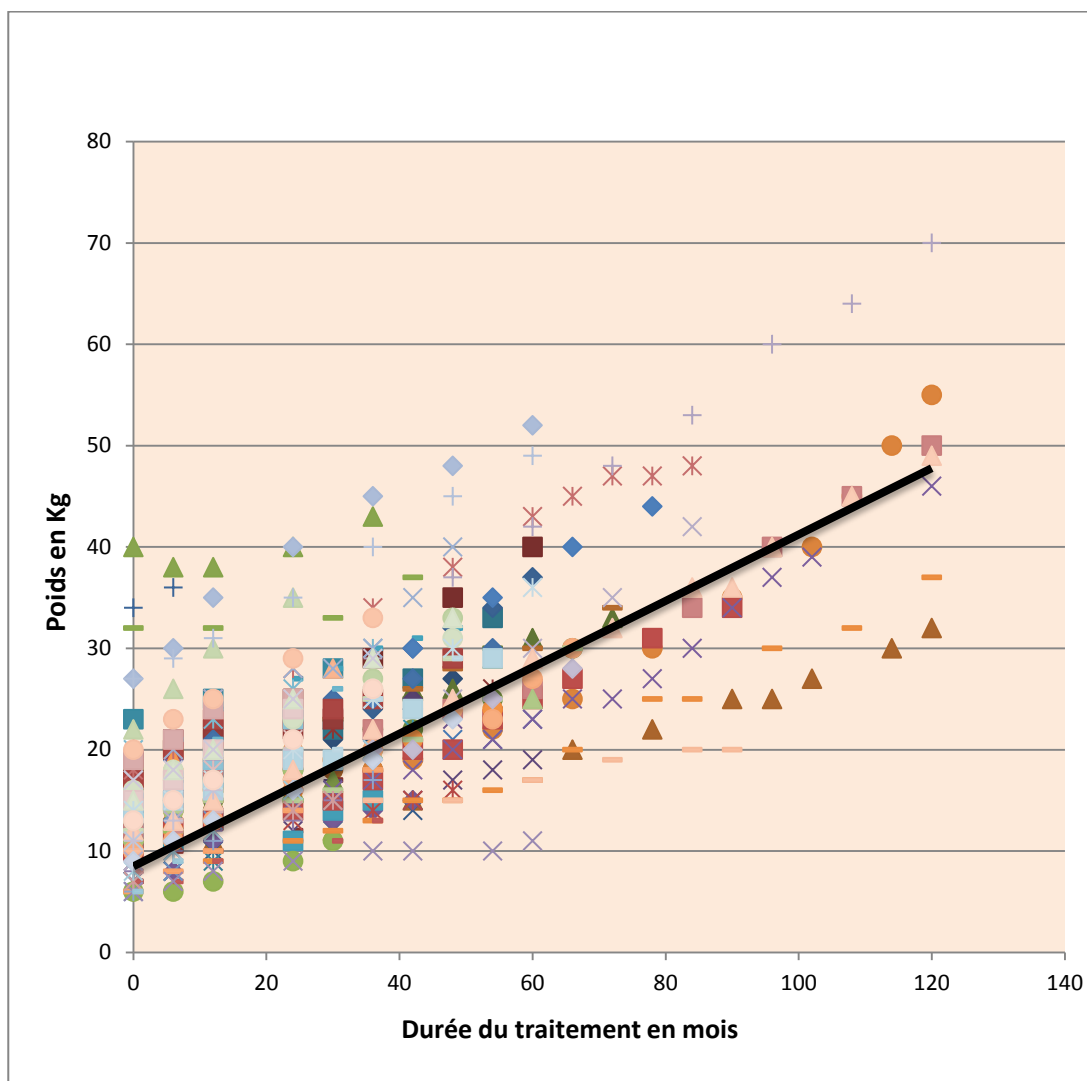


Figure 12 : Evolution de la courbe pondérale en fonction de la durée du traitement

2. Evolution à long terme :

Nous n'avons pas retrouvé de complications durant la durée de l'étude.

3. Epreuve de rechute :

Réalisée chez 52.27% des patients (115cas) qui ont suivi le régime sans gluten pour une durée suffisante après récupération de la taille et en dehors de période de croissance. Nous

avons réalisé cette épreuve après 3mois du régime libre instauré progressivement et elle s'est révélé :

- Positive:98.27%
- Négative:1.73%(2cas)

Les différentes manifestations cliniques de la rechute sont représentées par :(figure 13)

- ✓ La réapparition de la diarrhée chronique dans 57.57% des cas.
- ✓ Les Vomissements dans 15.15% des cas.
- ✓ La stagnation pondérale dans 78.78% des cas.
- ✓ La réapparition de la pâleur cutanéomuqueuse dans 21.21% des cas.

Nous nous sommes basés pour confirmer cette rechute initialement sur les données de la BJ et depuis 2011, étant donné la disponibilité de la sérologie, nous n'avons plus recours à la biopsie de la muqueuse intestinale et on s'est contenté de l'augmentation du taux de ces anticorps notamment les antitransglutaminases. C'est ainsi que la rechute était clinico-histologique dans 59.3% des cas et clinico-immunologique dans 40.7%.(figure 14)

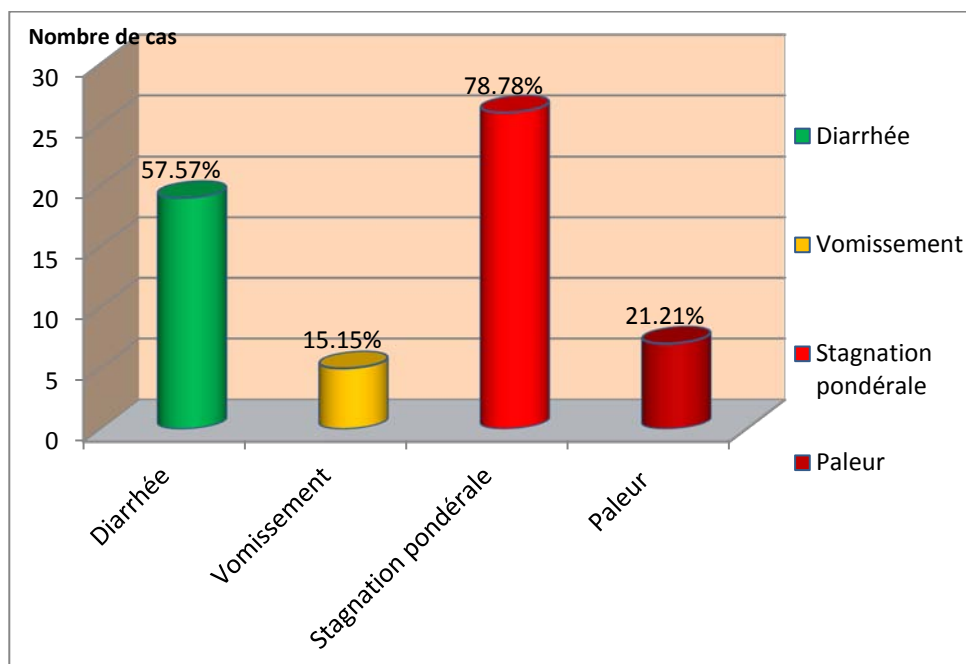


Figure 13 : Les différents aspects de la rechute clinique

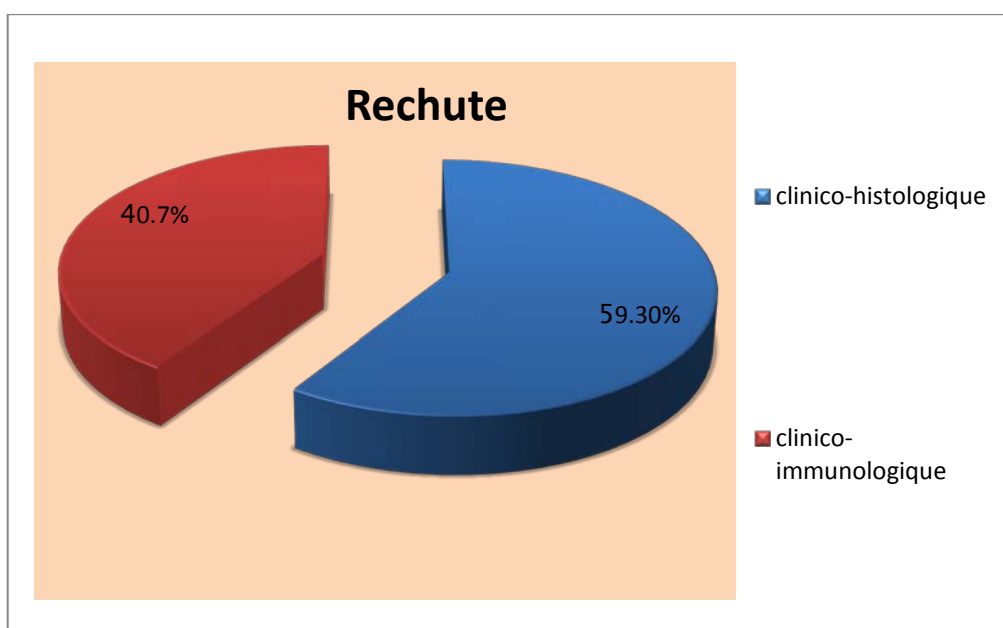
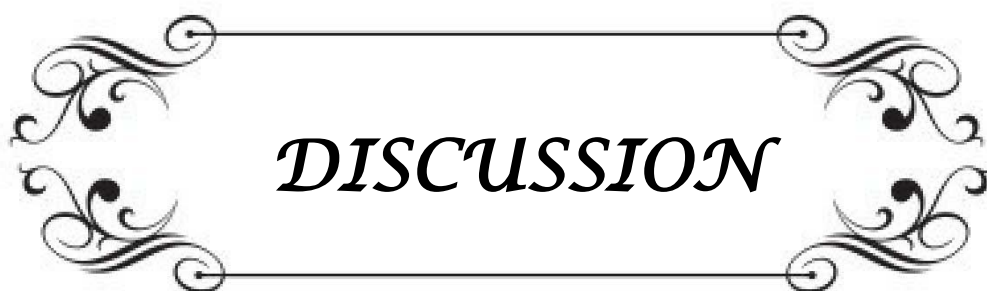


Figure 14 : Les différents types de rechute

A decorative horizontal frame with ornate, symmetrical scrollwork at both ends. The word "DISCUSSION" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

DISCUSSION

Définie comme une entéropathie induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés, la maladie coeliaque a été l'objet ces dernières années d'un indiscutable regain d'intérêt et elle est 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.

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

I. Rappels :

1. Historique:

Le terme "cœliaque" provient du grec "koeliakos" qui signifie "souffrance dans les intestins". L'entéropathie au gluten (MC ou sprue non tropicale) a été décrite pour la première fois par Samuel Gee en 1888 dans un article intitulé "On the coeliac affection" quoiqu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Arateus de Cappadocie remonte au 2ème siècle avant Jésus-Christ.(1-2)

La cause de l'entéropathie au gluten était inexplicée jusqu'à ce qu'un pédiatre hollandais, Willem K. Dicke, reconnaisse une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes. Cette observation a été corroborée quand, durant la période de restriction alimentaire de la 2ème guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois que le pain était remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains ; cette observation confirmait l'utilité des diètes empiriques utilisées antérieurement à base de fruits, pommes de terre, bananes, lait ou viandes. Comme la symptomatologie récidivait lorsque le pain fut réintroduit, après la guerre, Dicke et Van de Kamer ont initié des expériences contrôlées exposant des enfants atteints de l'entéropathie au

gluten à des diètes prédéfinies et ont mesuré le poids des selles et dosé les graisses fécales comme mesure de malabsorption. Le blé, le seigle, l'orge et l'avoine (à un degré mineur) induisent un syndrome de malabsorption, qui peut être inversé après l'exclusion de la diète de ces produits céréaliers "toxiques"(2). Peu de temps après ces observations, le gluten (fraction soluble de la portion protéique du blé) fut prouvé comme étant l'agent commun responsable de cette toxicité(4).

La biopsie intestinale à l'aveugle, utilisant un tube biopsique, a été faite avec succès au cours des années 40. Néanmoins, jusqu'à la seconde moitié des années 50, le diagnostic histologique des maladies de l'intestin grêle était uniquement fondé sur le matériel d'autopsie, et dans de rares cas, sur prélèvement au cours de laparotomie. En 1957, MARGOT Shiner a introduit la biopsie intestinale en pratique pédiatrique [5]. Au cours des dernières années 50 et au début des années 60, l'amélioration des capsules, pour biopsie de l'intestin grêle, tel les modèles de Crosby et Weston [6,7] ont connu une diffusion universelle.

La lésion coeliaque au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954. Les premières descriptions sont celles de l'inflammation de la muqueuse, l'hyperplasie cryptique et l'atrophie villoseuse. Avec le développement des biopsies par voie orale, il est devenu évident que l'entéropathie au gluten et la sprue non tropicale de l'adulte étaient en fait la même pathologie.

2. Histologique :

a. Histologie normale de l'intestin grêle : (8)

L'intestin grêle joue un rôle prépondérant dans la dégradation enzymatique des aliments et dans l'absorption des produits de la digestion. Il a un diamètre de 45 cm pour une longueur de 6 m; ses différentes parties anatomiques sont le duodénum (0,25m), le jéjunum (2,5m) et l'iléon (3,5m). Il présente plusieurs dispositifs de niveau d'amplification de surface : (figure 15)

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

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

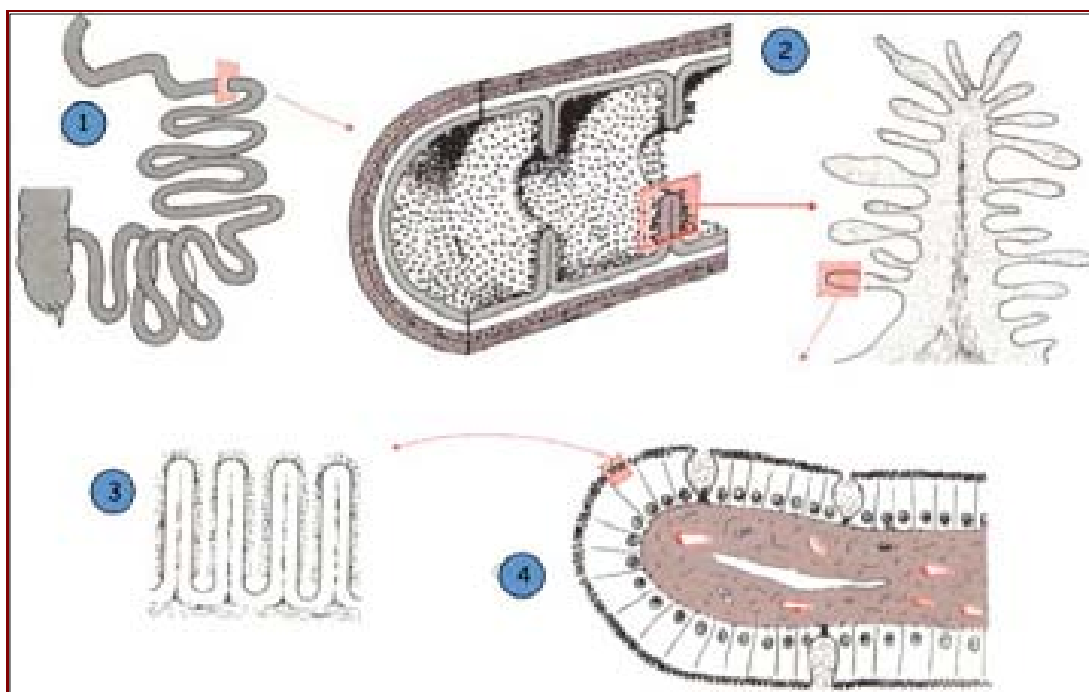


Figure 15: Schéma général de la paroi de l'intestin grêle [8]

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

❖ **Muqueuse** : (figure 16-18)

➤ L'étage des villosités intestinales : (figure 16)

Comporte les villosités intestinales, expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface. L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatic simple constitué de plusieurs types cellulaires. On y rencontre

4 types cellulaires : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines et au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique, des cellules « M ».

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

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

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

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

L'axe des villosités comporte un tissu conjonctif lâche, avec des fibres réticulées, un muscle de Brücke : expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse, un vaisseau lymphatique en cul de sac : le chylifère central, un réseau de capillaires sanguins en position sous épithéliale et de nombreux lymphocytes libres. (Figure 16)

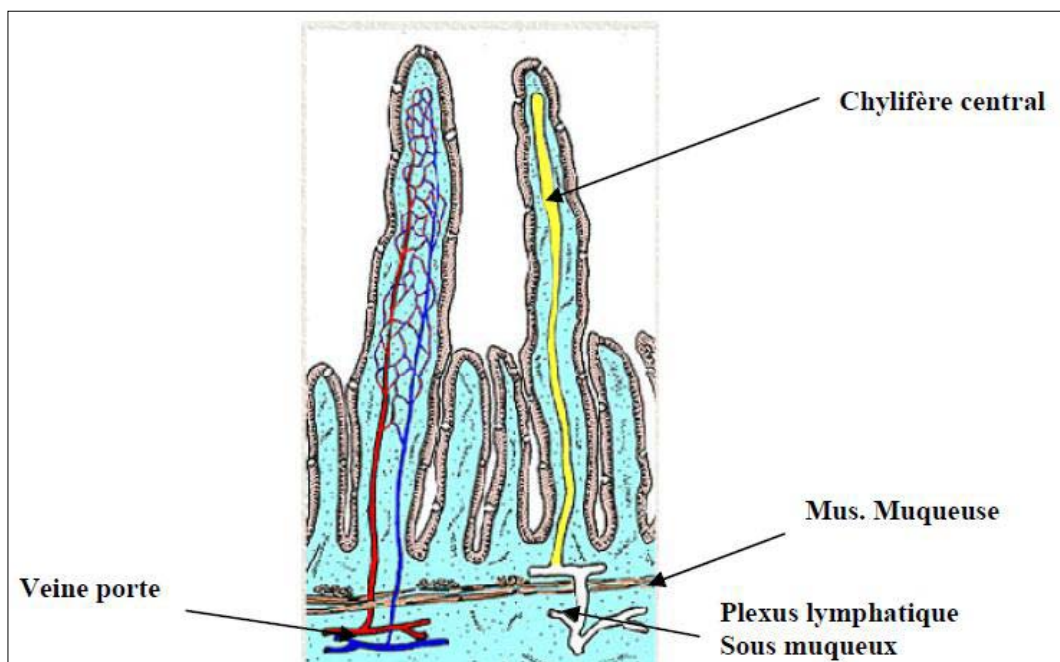


Figure 16: Coupe schématique d'une villosité [9,10]

➤ L'étage des glandes

Comporte des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn invaginées en doigt de gant. On y observe cinq types cellulaires : des cellules caliciformes, des entérocytes, des cellules « intermédiaires », des cellules neuroendocrines et au fond des cryptes, des cellules de Paneth.

Les cellules caliciformes et des entérocytes, bien qu'un peu moins hautes sont du même type que celles des villosités.

Les cellules dites « intermédiaires » sont des cellules immatures encore capables de se diviser et situées vers le fond des cryptes ; elles se différencient ensuite en un des deux types précédents.

Les cellules neuroendocrines intestinales sont rencontrées en plus grand nombre dans les cryptes qu'au niveau des villosités (poussée migratoire).

Les cellules de Paneth sont situées au fond des cryptes : ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes.

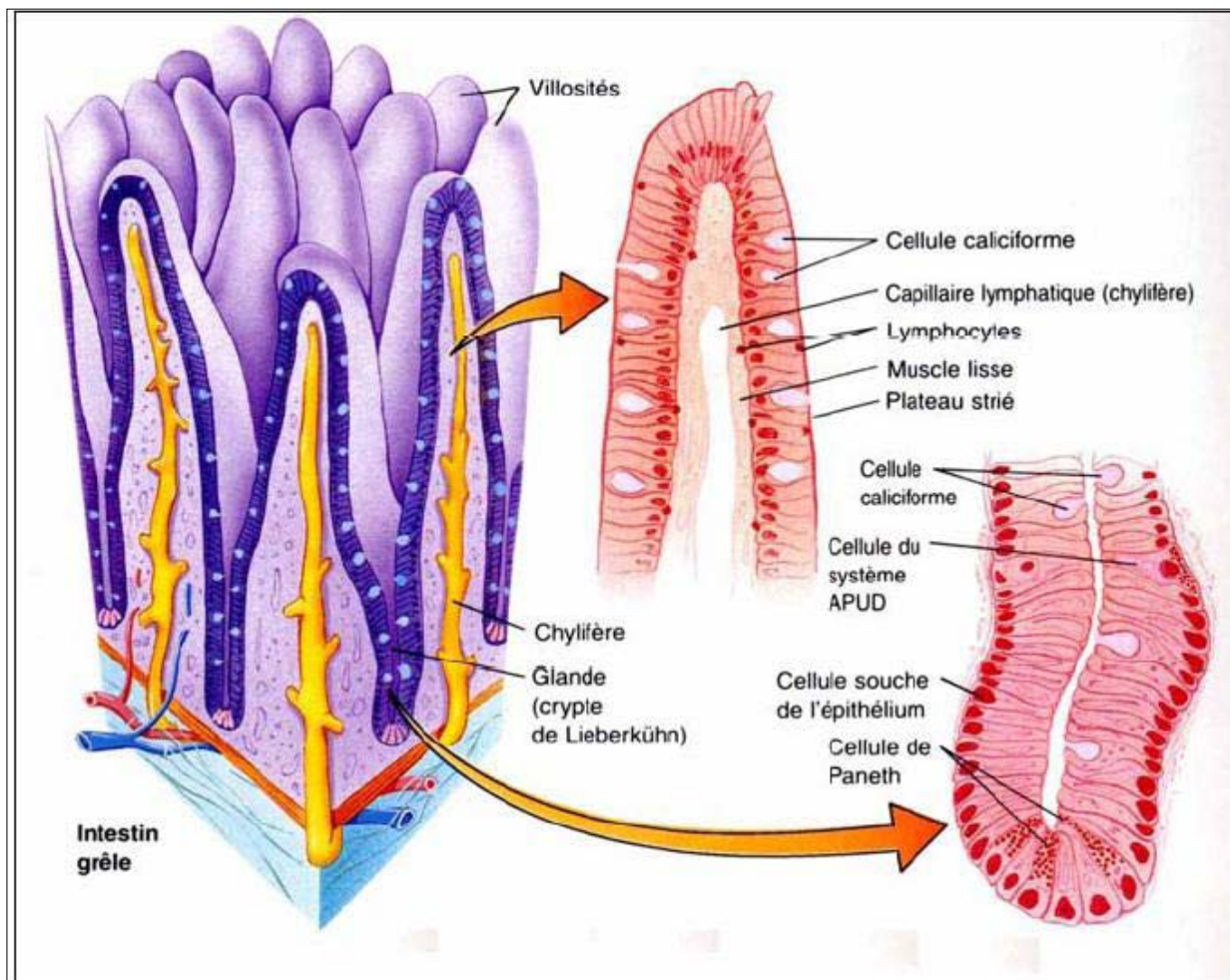


Figure 17 : Architecture histologique de la muqueuse de l'intestin grêle [9,10]

❖ **La musculaire muqueuse**

Deux couches de fibres musculaires lisses: circulaire interne et longitudinale externe. Elles donnent des émergences vers le sommet des villosités et forment le muscle de "Brücke" qui joue un rôle dans l'absorption.

❖ La sous-muqueuse

Possède des soulèvements macroscopiques permanents (de l'ordre du centimètre) qui constituent les « valvules conniventes ». La tunique conjonctive de la sous-muqueuse est banale sauf au niveau du duodénum où elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brunner ».

❖ La musculieuse

Deux plans de fibres musculaires lisses: circulaires internes et longitudinales externes. La couche circulaire interne est épaisse. Entre ces couches, se trouve le plexus d'Auerbach.

❖ La séreuse

Correspond au feuillet viscéral du péritoine. Au niveau du duodénum, pas de séreuse mais une adventice.

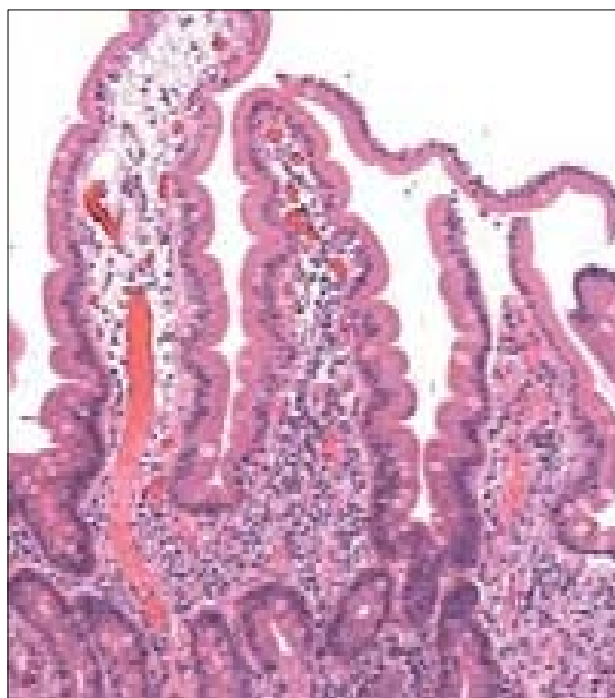


Figure 18 : aspect histologique d'une muqueuse intestinale normale [11]

b. Histopathologie de la maladie coeliaque : (12-16)

La définition de la maladie coeliaque 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^{ème} et le 3^{ème}, voire le 4^{ème} duodénum. La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Une conception histologique large a été proposée par Marsh et al. Avec une classification de l'entéropathie sensible au gluten en quatre stades. (12,17-19)

Dans la classification de Marsh, la lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associée: (Figure 19,20)

- 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 2 à 3.
- des altérations épithéliales faites d'une double composante: des entérocytes aplatis et cuboïdaux, voire desquamés, une hyper-lymphocytose 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'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 (CMH) et de continuer à produire des cellules différenciées, telles les cellules de Paneth, les cellules endocrines, ou les cellules caliciformes. 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 autoantigène 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.

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. Ils s'associent à une activation du complément et à une synthèse locale de prostaglandine et de produits de la lipooxygénase.

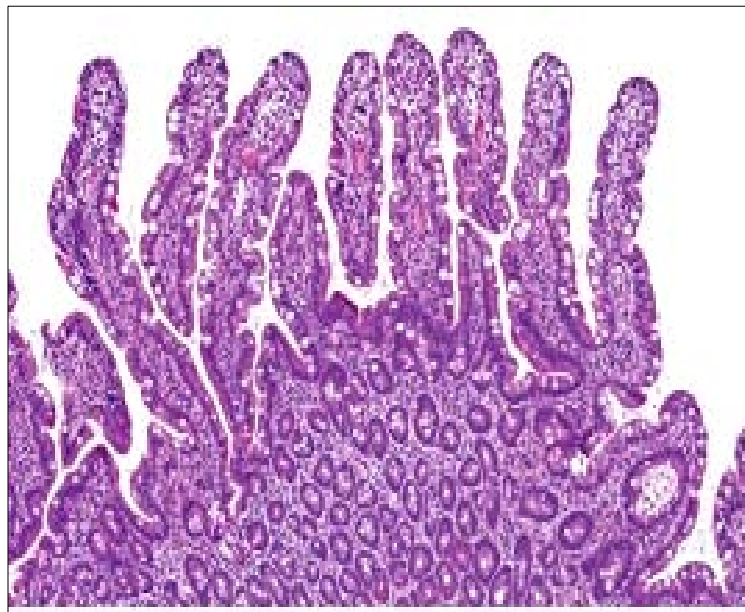


Figure 19 : Muqueuse duodénale montrant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, mais l'architecture des villosités est préservée .Cette constatation peut être classée comme Marsh 1 modifié (H&E, orig. mag. 100). (12)



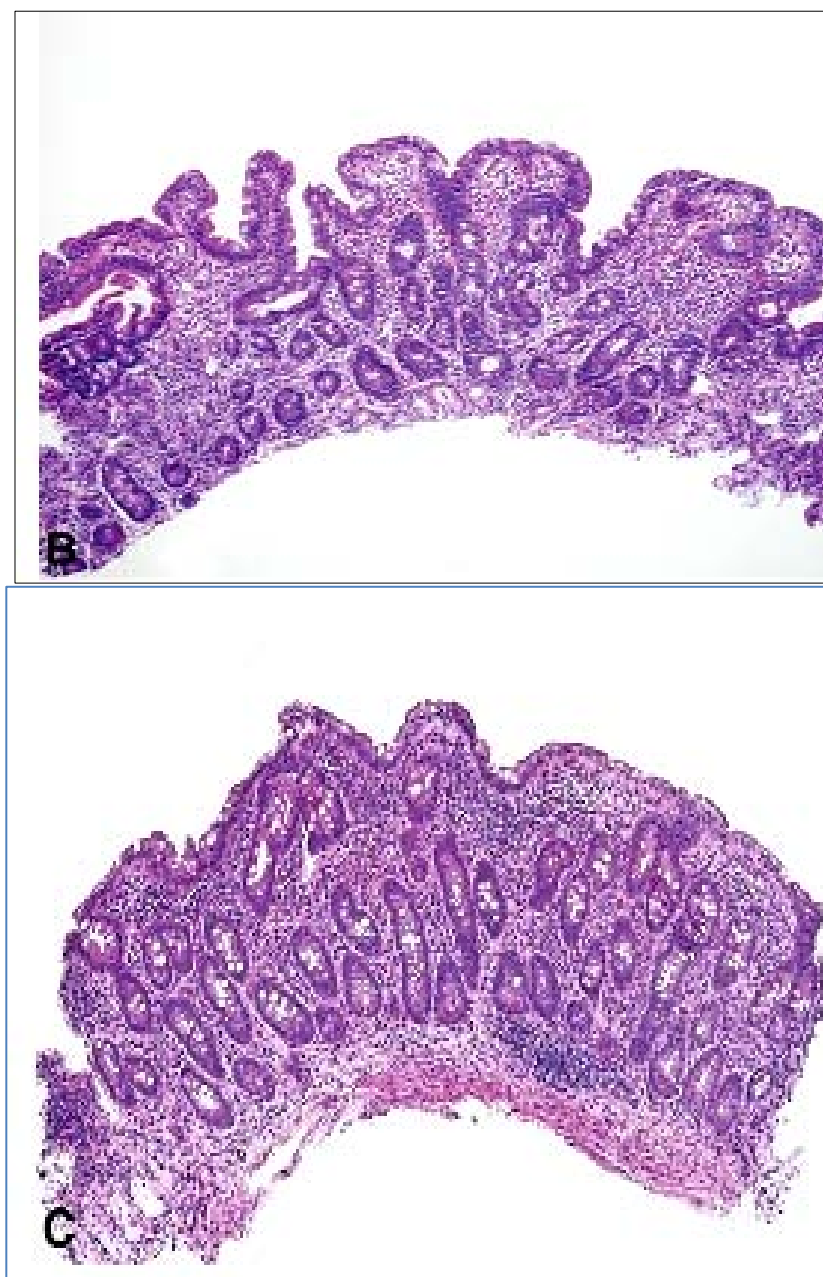


Figure 20 : A, Marsh 3a. Muqueuse duodénale montrant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux avec atrophie villositaire partielle (H & E, orig.mag. 200)/ B, Marsh3b. Muqueuse duodénale montrant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux avec atrophie villositaire modérée /C, Marsh3c. Muqueuse duodénale montrant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux avec atrophie villositaire complète (H & E, orig. Mag. 100).

c. **Classification** : (figure 21)

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. L'évaluation de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). La classification internationale qui a été élaborée par Marsh (12), a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes. 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 de 40 lymphocytes par 100 cellules. Rapport V/C est normal entre 2 et 3

○ **Type 1 : Lésions infiltratives.**

La seule anomalie est l'existence d'une lymphocytose intra épithéliale plus importante que la normale (supérieure à 40%). 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 .1>Rapport V/C<2
- ✓ 3 b : atrophie villositaire subtotale .Rapport V/C<1
- ✓ 3 c : atrophie villositaire totale. Disparition totale des villosités avec un aspect aplati de la muqueuse intestinale.

- **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).

Lesion type	Pre-infiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplastic	Flat destructive			Total atrophic hypoplastic
Modified grade	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
IEL per 100 enterocytes	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Crypt hyperplasia	-	-	+	+	+	+	-
Villous atrophy	-	-	-	Mild	Moderate	Total	Total

IEL, Intraepithelial lymphocytes.

Figure 21 : Classification histologique selon Marsh(12)

3. Physiopathologique : (figure 22–23)

Depuis la description clinique par Samuel Gee, en 1888, de la maladie cœliaque (MC) typique et de la découverte par Dicke du rôle de la gliadine du blé dans le déclenchement de cette maladie, les données concernant cette pathologie ont beaucoup évolué, en particulier en ce qui concerne la compréhension du rôle des facteurs génétiques, environnementaux et

immunologiques dans sa pathogénie grâce à de nombreuses recherches et études immunogénétiques, biochimiques et moléculaires.

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

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

❖ **Théorie toxique : rôle du gluten**

Le gluten est la masse protéique retrouvée dans les grains de blé, après extraction de l'amidon. On peut diviser cette masse protéique en plusieurs groupes : les gluténines et les gliadines, toxiques pour les malades cœliaques, les albumines et les globulines. Les gliadines et les gluténines sont les fractions 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, l'orge, le seigle et la triticale (hybride biosynthétique du blé et du seigle). Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles (α , β , γ et ω) gliadines et les gluténines. La gliadine A (région N-terminale de la fraction α) semble la molécule toxique responsable de la majorité des troubles observés au cours de la MC. (21)

L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des ab (ou A-) gliadines (comportant au moins 9 membres distincts clonés), dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine. Les études in vivo et in vitro ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31-49, commun à la région N-terminale des ab gliadines (4). 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 (22). Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten.

D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue non tropicale: la gliadine, particulièrement la fraction A- gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultra-structurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidases. Dans la

muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est défectueuse et cette fraction exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie coéliquaue. Des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue coéliquaue entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidase mais une récupération est observée en 72 heures.

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

❖ Théorie immunologique :

On a également suggéré que le gluten ou ses métabolites pourraient être responsables d'une réaction immunologique au sein de la muqueuse intestinale. L'interaction des lymphocytes T avec l'épithélium des cryptes pourrait être l'événement initial dans la pathogénie des lésions intestinales(21). De nombreux faits ont été avancés à l'appui de cette hypothèse :

-la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires mono-nucléées dans la lamina propria de la muqueuse, la réponse favorable aux corticoïdes, la présence d'anticorps anormaux antigliadine dans le sérum des malades atteints de maladie coéliquaue(23,27)

-la synthèse d'anticorps antigliadine, d'autoanticorps dits antiendomysium en raison de leur fixation sur le tissu conjonctif. La cible de ces derniers a été récemment identifiée: il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, la transglutaminase(28,29). L'une des propriétés enzymatiques de la transglutaminase est de catalyser la liaison covalente de protéines entre un résidu lysine et un résidu glutamine. Il a donc été suggéré que la liaison de la transglutaminase à la gliadine ou à certains peptides de la gliadine, démontrée in vitro, induit la formation de néo antigènes

reconnus par le système immunitaire, et ainsi la production d'autoanticorps contre la transglutaminase.

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

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

❖ **Mise en évidence et rôle potentiel des LT CD4+ DQ2/8 restreints spécifiques de la gliadine dans le chorion** (31-36)

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

❖ **Facteurs génétiques** : (37-43)

La maladie coeliaque représente un modèle simple d'association avec le système HLA: 95% des patients expriment la molécule DQ2 formée par le dimère DQA1*0501-DQB1*0201, codée en position cis chez les sujets DR3, ou trans chez les hétérozygotes DR5/7, alors que cet haplotype est représenté chez environ 30% des sujets d'origine caucasienne. Les rares patients non DQ2 sont DQ8.

Dans la fratrie d'un patient, les germains HLA-identiques ont un risque de 32% de développer la maladie, ce qui signifie que les gènes HLA contribuent pour environ 40% au degré d'agrégation familiale. La différence entre le risque de 32% pour un germain HLA-identique et de

71% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA. Ce(s) gène(s) n'est (ne sont) pas connu(s). Récemment, trois équipes ont réalisé une recherche sur l'ensemble du génome et suggéré certaines localisations chromosomiques pour des gènes de prédisposition, en particulier en 6p, 5qter, 11p, 11q et 15q (67, 68, 69). Cependant, la discordance des résultats publiés et les valeurs des tests statistiques ne permettent pas de conclusion définitive.

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

❖ **Autres facteurs environnementaux** : (28, 44)

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

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 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.

❖ **La réponse immunitaire au cours de la maladie cœliaque** : (20, 21,45) (figure 22-23)

L'auto antigène de la MC est une transglutaminase tissulaire (tTG), enzyme assez ubiquitaire, notamment libérée par les macrophages et les entérocytes, et déjà connue pour avoir la gliadine parmi son petit nombre de substrats. C'est finalement aussi l'antigène reconnu par les AEM.

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

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

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

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

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

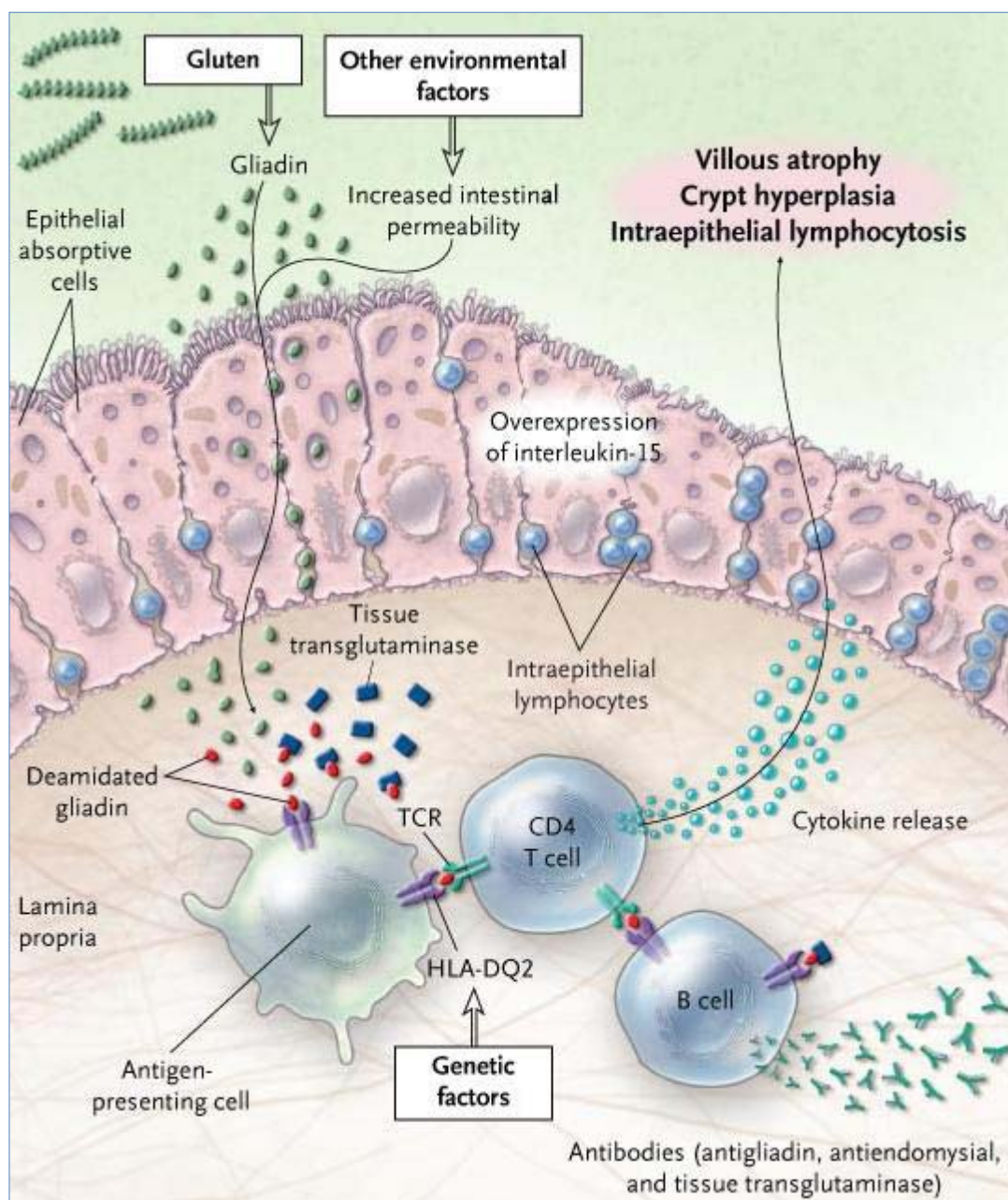


Figure 22 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie coeliaque (30)

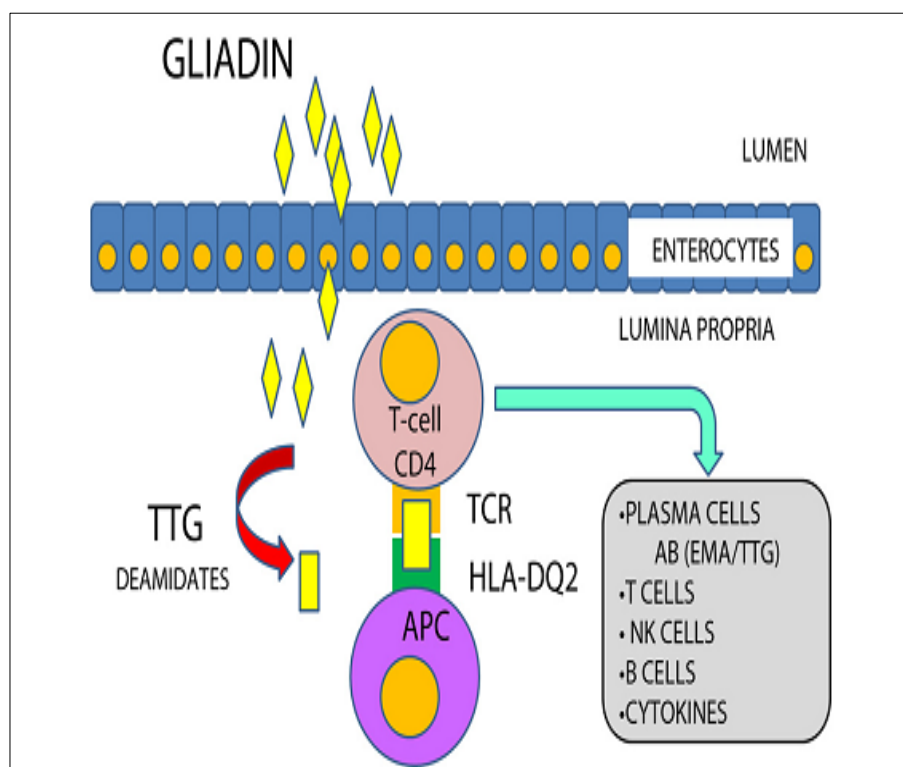


Figure 23 : Mécanisme physiopathologique de la Maladie coeliaque (M. Marsh 1997 Nature Med 725-726). (12)

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

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

II. Discussion des données épidémiologique

1. Fréquence :

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

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

- En France, la prévalence de la maladie cœliaque dans sa forme symptomatique est estimée à 1/1000—1500 et son incidence annuelle à 1,3/100 000. Cependant, la prévalence réelle est plus élevée en tenant compte des formes silencieuses, paucisymptomatiques ou atypiques. (47)
- 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 immergée).
- Au sein de l'Europe et aux Etats-Unis, des études épidémiologiques se fondant sur la recherche d'anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et/ou antigliadine au sein de la population générale révèlent une prévalence de 1/100 à 1/300.
- C'est en Afrique que l'on retrouve la prévalence la plus élevée dans une ethnie de l'ouest du Sahara, les « Saharawi » avec 5.6% de la population atteinte.
- En Australie: une prévalence de 1/251 est retrouvée sur une population de plus de 3000 patients âgés de 30 à 50 ; et sur un plus petit effectif d'un millier de patients à Christchurch en Nouvelle Zélande, on retrouve des chiffres de l'ordre de 1.2 % .
- Peu d'études concernent les populations d'Afrique sub-saharienne et le Japon, mais dans l'ensemble, on peut voir que la prévalence mondiale est comprise entre 0.5 et 1%.
- Une méta-analyse publiée en 2001 par Fasano et Catassi indique que pour un cas de MC connue, il en existe sept qui restent non diagnostiquées.

- Dans notre série, nous avons noté une augmentation annuelle des cas atteints de maladie coeliaque allant de 18 cas en 2005 à 40 en 2012. Cela peut être expliqué par le déménagement au service de Pédiatrie-B Hôpital Mère-Enfant du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech où on recevait plus de malades. De même l'augmentation de l'effectif des personnels et la disponibilité des tests sérologiques ainsi que l'accès devenant facile aux explorations endoscopiques a contribué à cette augmentation des cas au sein de notre formation.

- L'incidence chez les consanguins paraît beaucoup plus élevée que dans la population générale ce qui suggère que la maladie coeliaque pourrait être héréditaire sur le mode dominant à pénétrance incomplète. Dans notre série, la consanguinité a été constatée dans 22.27% des cas.

2. Age : (tableau III)

La maladie coeliaque peut de nos jours être diagnostiquée à tous les âges mais sa présentation sera différente en fonction de l'âge de survenue, avec une présentation clinique classique prédominante chez l'enfant de moins de 2ans tandis que chez l'enfant plus grand, les formes silencieuses et asymptomatiques prédominent.

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 68 mois avec des extrêmes allant de 12mois à 17 ans.

Il existe cependant deux pics de fréquence sur l'histogramme représentant l'âge des patients au moment du diagnostic :

Le premier pic se situe entre 1 et 5 ans, avec un maximum à 2 ans.

Le deuxième se situe à l'âge adulte, avec une différence entre les deux sexes : entre la troisième et les cinquièmes décennies pour les femmes, alors que le diagnostic se fait plus tardivement chez les hommes (48).

Dans notre série, le pic de fréquence se situe entre 2ans et 5ans avec un maximum à 4ans (34cas).

Tableau III : Age de diagnostic de la maladie coeliaque selon les séries internationales

	Nombre de cas	Age du diagnostic (mois)
FES (Maroc)	266(2002-2009)	72.8
Tunisie SFAX	114-1999-2004)	74.4
Pays Bas	1017 (1993-2000)	25.2
L'Amérique du Nord	266 (2000-2006)	24
Canada OTTAWA	168 (2000)	36
TURQUIE	87 (2000-2007)	98.4
FRANCE	124 (1996)	14
Notre série	220 (2005-2012)	68

3. **Sexe:** Tableau IV

La plupart des études rapportent une nette prédominance féminine pendant l'enfance sans pour autant en déterminer les causes.

Cette prépondérance féminine semble s'inverser avec l'âge.

Dans notre série, il existe une prépondérance du sexe féminin (56,80%), ce qui rejoint les données de la littérature.

Le tableau IV suivant illustre cette prédominance féminine:

Tableau IV : Pourcentage de l'atteinte féminine selon les séries internationales

	% des Filles	Sex-Ratio
FES (Maroc)	58.60	1.41
Tunisie SFAX	58	1.38
FRANCE	61.3	1.58
PAYS BAS	66.5	1.7
Amérique du Nord	61	1.56
CANADA	58	1.38
Turquie	62.1	1.63
Notre Série	56.80	1.31

4. Délai du diagnostic :

Le nombre de nouveaux cas de la MC est en augmentation presque annuelle, et pourtant il y a toujours un retard diagnostique.

L'étude indienne, menée par Makharia et al a noté un retard diagnostique de 2,5 ans.
(56)

Dans notre série, le délai de diagnostic était de 4 ans en moyenne chez 70.9% de nos enfants.

III. Discussion des données cliniques

1. Allaitement maternel :

Les résultats de notre étude nous a permis d'avancer l'hypothèse que l'allaitement maternel pourrait protéger les enfants contre la maladie coeliaque puisque parmi les 18.5 % des

enfants qui ont été allaité exclusivement au sein durant les 6 premiers mois, la maladie n'est apparut qu'après 4mois au moyenne après introduction du gluten alors que les autres cas allaités de façon mixte ou artificiel la maladie s'est déclarée précocement.

Une étude suédoise (Ivarsson) a montré que le risque de développer une maladie coéliquaue 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 (49), ces hypothèses sont fréquemment retrouvées dans la littérature et confirmées par une méta-analyse de grande envergure (50).

Les études suédoises rejoignent ce type de conception depuis la survenue dans les années 80 d'une épidémie de maladie coéliquaue qui est survenue après que les autorités suédoises aient conseillé, en 1982, de repousser l'introduction du gluten du 4ème au 6ème mois de vie. 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 coéliquaue cette année là et les 10 ans qui ont suivi, avant que n'interviennent de nouvelles recommandations en 1996.

Les nouvelles recommandations suédoises sont identiques à celle formulées par l'ESPAGAN (datant de fin 2007), à savoir : « Il est prudent d'éviter une introduction trop précoce (avant le 4ème mois) ou trop tardive (après le 6ème mois) du gluten, et de l'introduire progressivement sous couverture de l'allaitement maternel, dans la mesure où cela réduirait le risque de maladie coéliquaue, de diabète de type I ou d'allergie au blé»(53,55).

Parmi les propositions qui ont essayé d'expliquer l'effet protecteur de l'allaitement maternel on note :

- Il se pourrait que la prise concomitante de lait maternel et de gluten limite la quantité de gluten disponible dans l'intestin, diminuant la sensibilisation à cet allergène (49)

- l'allaitement maternel pourrait protéger de la maladie coeliaque 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(51).
- Hypothèses immunologiques tels que la complexation des molécules de gluten par des IgA spécifiques, empêchant dès lors la captation tissulaire de celui-ci. Ou encore l'intervention de protéines contenues dans le lait maternel et ayant un effet immunosuppresseur.

Au total, 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.

2. Manifestations cliniques :

Le mode de présentation clinique de la maladie coeliaque s'est progressivement modifié (58). Si le tableau pédiatrique habituel associant une diarrhée chronique avec malabsorption responsable d'une cassure de la courbe pondérale chez un enfant, et répondant favorablement à un régime sans gluten (RSG), n'est plus aujourd'hui celui qui amène le plus souvent au diagnostic dans le monde. Cette présentation classique est toujours d'actualité dans notre contexte et sont venues s'y greffer, des présentations plus atypiques que seuls un faisceau d'arguments cliniques associé à des tests sérologiques et un aspect histologique classique permettront de les rattacher à cette maladie.

❖ Forme classique:

Les formes classiques sont les mieux connues et les plus rapidement diagnostiquées. La forme typique débute entre 6 et 9 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. L'aspect clinique est très évocateur chez le nourrisson et le jeune enfant.

En quelques semaines, voire en quelques mois se constitue un ensemble clinique associant :

✓ **Les troubles du transit :**

Le symptôme prédominant étant la modification du transit avec l'apparition de selles diarrhéiques notées dans 70 à 75% des cas. Elle peut avoir des aspects variés continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normales voire de constipation. La diarrhée faite de selles typiquement « bouse de vache » est le symptôme digestif majeur. Cependant les caractères sémiologiques des selles peuvent changer à cause des surinfections virales ou bactériennes. Elles peuvent alors devenir liquidiennes, glaireuses ou glairo-sanglantes.

✓ **Nausées, vomissements.**

✓ **Ballonnement abdominal**

Le météorisme abdominal est lié à la distension gazeuse du colon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbé par le grêle et s'accompagne d'une flatulence malodorante.

✓ **Douleurs abdominales** (57)

Elles sont généralement diffuses et modérées. Les douleurs abdominales sévères sont rares et doivent faire rechercher une complication, en particulier une jéjunite ulcérée et ou un lymphome intestinal [25].

✓ **L'anorexie** : est quant à elle quasi constante.

✓ **Syndrome anémique** :

Se manifeste cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et palpitation, secondaire à une anémie par carence martiale ou mégaloblastique par malabsorption en folates et/ou en vitamine B12.

✓ **Oedemes et signes de dénutrition** :

Témoignant d'une hypo protéinémie et hypo albuminémie et l'entéropathie exsudative. Le pannicule adipeux deviendrait inexistant * fesse triste* .

✓ **Retard staturo pondéral** :

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 avec une paroi fine laissant parfois percevoir des anses dilatées

✓ **Une décompensation aigue est possible** : avec une diarrhée aqueuse profuse, une distension abdominale marquée, une déshydratation, des troubles électrolytiques une hypotension et un état léthargique avancée définissant la crise coeliaque observée chez 3cas dans notre contexte et dont l'issu était fatal.

✓ **L'état général est altéré**, dans la forme historique, majeure: L'enfant est triste, pâle, grognon, apathique et irritable.

❖ **Forme atypique et formes paucisymptomatiques :**

La symptomatologie digestive est actuellement au second plan, et quand elle est présente, elle est 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 4 à 12% 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 staturo-pondéral pouvant être isolé et un retard pubertaire qui doivent orienter les investigations dans cette tranche d'âge. Les autres manifestations cliniques sont représentées par :

▪ **Tétanie et crampes musculaires**

Ils sont secondaires à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie.

▪ **Troubles génitaux**

À type de spanioménorrhée voir d'aménorrhée, infertilité et fausse couches chez les femmes, impuissance, diminution de l'activité sexuelle, stérilité ou oligo voir azoospermie chez les hommes.

- **Troubles psychiatriques**

À type d'irritabilité, d'anxiété, de syndrome dépressif [49] et de trouble psychotiques schizophréniques.

- **Troubles neurologiques**

À type de fatigue chronique, ataxie cérébelleuse, épilepsie, démence, myoclonies, myopathie, myélopathies, neuropathies périphériques et de leucoencéphalopathies multifocales progressives.

- **Signes hémorragiques**

À type d'hémorragies extériorisées, plus rarement des hématomes. Ces signes sont secondaires à une hypoprothrombinémie par carence d'absorption de la vitamine K.

- **Signes cutanéomuqueux : (65)**

La dermatite herpétiforme actuellement considérée comme l'une des manifestations cutanée de la maladie coeliaque et non pas une pathologie associée est largement observée. On peut remarquer également un discret hippocratisme digital réversible sous traitement ou des aphtes récurrents.

Dans notre série, les formes dites « classiques » sont largement prédominantes intéressant plus de 75.3% des enfants. Dans ces formes, les symptômes typiques sont majoritaires qu'ils soient digestifs ou extra-digestifs. Pour les signes digestifs, la diarrhée chronique constitue le maître symptôme retrouvé dans 57% des cas, souvent accompagnée de vomissements (32.27%), de ballonnement abdominal (33%) et presque toujours avec des signes de retentissement. Les signes extra-digestifs sont largement dominés par le retard staturo-pondéral (71%). (Tableau V)

Les autres formes retrouvées sont surtout des formes monosymptomatiques, dominées par l'anémie ferriprive résistante au traitement martial (22%) et le retard staturo-pondéral isolé

(10%). Par ailleurs, il existe un grand retard diagnostique, qui est en moyenne de 4ans après l'apparition des troubles cliniques.

Ce retard diagnostique pourrait être expliqué par les présentations atypiques, digestives ou extradiigestives souvent méconnues par le corps médical mais aussi par la banalisation des symptômes aussi bien par les parents que par les médecins et le recours à l'automédication devant une diarrhée et l'attente d'une récupération spontanée avec l'âge d'un retard staturo-pondéral.

Dans la série de Fès (66) portant sur 266 patients atteints de maladie coeliaque colligées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans(2002–2009)la diarrhée chronique était prédominante(68.07%) suivie de RSP (60.9%) puis pâleur cutanéomuqueuse observée chez 36% et ballonnement abdominal 27.8%.

Dans la série de France publiée par J.J. Baudon en 2001 (67), les principaux signes cliniques rencontrés sont : La cassure de la courbe de croissance pondérale (80%), la cassure de la courbe de croissance en taille (43%), la diarrhée (59%), le ballonnement abdominal (57%) alors que les douleurs abdominales, vomissements et pâleur cutanéomuqueuse sont rare.

Dans la série de Rachid. M (68) et son équipe, 71% des enfants ont rapportée une cassure de la courbe pondérale et 70% une petite taille, des vomissements et des nausées ont été notées dans 53% des cas, et une constipation dans 30% dans cas.

Dans la série de Tunisie publiée par de Kaller. R en 2009 (69), 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%).

Le tableau V ci-dessous illustre cette comparaison :

Tableau V : les différents signes cliniques selon les données de la littérature

	Série de Fes Maroc (66)	Série de Tunisie: Sfax (69)	Série de France (67)	Notre série
Diarrhée chronique	68.07%	48%	59%	57%
Ballonnement abdominal	27.8%	----	57%	33%
Douleur abdominal	12%	5%	rare	13%
Vomissement	18.4%	2.6%	rare	32.27%
Retard Staturo-pondéral	60.9%	50%	CCP= 80% CCT=43%	71%
Pâleur cutanéomuqueuse	36%	20.1%	rare	66.81%

Ces données rejoignent celles publiées par l'ESPGHAN 2012 :

Tableau VI : les différents signes cliniques selon l'ESPGHAN(70)

Feature	Percentage of total no. children/adolescents with CD	Study population	Studies
Iron-deficiency anaemia	3-12	Adults and children	(19,27)
	16	Adults and children	
Other or unspecified anaemia	3-19	Adults and children	(28,105)
	23	Adults and children	
Anorexia	8	Adults and children	(15,19)
	26-35	Children	
Weight loss	44-60	Children and adults	(15,28)
	6	Children and adults	
Abdominal distension/bloating	28-36	Children	(15,16,27)
	10	Adults and children	
Abdominal pain	20-39	Children	(16,17,27,28)
	12	Adults and children	
	8	Adults and children	
Vomiting	11- 21	Children	(15)
	90	Children	
	26-33	Children	
Flatulence	5	Adults and children	(27)
	70-75	Children	
Dianthoea	51	Adults and children	(15,16,27,28)
	13	Adults and children	
	12-60	Children	
Short stature/growth failure	19	Adults and children	(19,28)
	20-31	Children	
Irritability	10-14	Children	(15)
Increased level of liver enzymes	5	Adults and children	(28)
Chronic fatigue	7	Adults and children	(28)
Failure to thrive	48-89	Children	(16)
Constipation	4-12	Children	(16)
Irregular bowel habits	4-12	Children	(16)

IV. Discussion des données para cliniques :

1. Bilan de diagnostic :

1.1. Sérologie : (71-84)

Les tests sérologiques ont en effet complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie coeliaque, en permettant aux médecins traitants de rattacher facilement à la MC tant les formes cliniques classiques qu'une symptomatologie atypique ou extradigestive peu spécifique. Ils permettent ainsi d'identifier les patients pour lesquels la BJ est indiquée, de dépister les patients à risque de MC et d'évaluer l'adhésion au RSG.

a. Anticorps anti-réticuline (71)

Au début des années 1970, les ARA ont été les premiers anticorps décrits dans la MC. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus murins. Leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre. Actuellement ils sont abandonnés car leur performance diagnostique est mauvaise ainsi qu'il existe des alternatives plus efficaces.

b. Les anticorps antigliadine (71-72)

La recherche des AGA de classe IgA et IgG ont été largement utilisée dans l'exploration de la MC il y a quelques années. Ces anticorps peuvent être mis en évidence par différentes techniques, mais ils sont généralement détectés par méthode ELISA.

Globalement, le dosage des AGA de type IgA manque de sensibilité et de spécificité, alors que la recherche des AGA de type IgG pêche surtout par manque de spécificité.

Pour les IgA, la sensibilité des AGA de classe IgA varie de 74 à 95 % (sensibilité médiane de 83 %). La spécificité des AGA de classe IgA varie de 83 à 94 % (spécificité médiane de 82 %). Le dosage des anticorps antigliadine garde son intérêt chez les nourrissons de moins de 18 mois.

Les recommandations actuelles préconisent formellement de ne pas rechercher les AGA IgA et IgG dans la stratégie diagnostique de la MC car :

- La performance diagnostique est variable ; l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier une technique de recherche des AGA donnant la meilleure performance diagnostique;
- Il existe des alternatives plus efficaces ; l'expérience des professionnels et l'analyse de la littérature rapportent que les actes de recherche des AGA IgA et IgG sont moins efficaces que les actes de recherche des AEM et des ATG pour poser le diagnostic de la MC.

c. Les anticorps antiendomysium (71, 72, 82)

Les AEM ont été décrits pour la première fois en 1983. Ils sont détectés par IFI sur coupe d'œsophage de singe, dans son tiers inférieur.

Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, des techniques sur coupe de cordon ombilical humain ont été développées.

Le principal antigène reconnu par les AEM est la tTG. (73)

La recherche des AEM d'isotype IgA, constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité

Cet acte est indiqué en 2ème intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

La recherche des AEM IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG chez les patients déficitaires en IgA. Pour le suivi de l'observance du traitement, ces 2 actes sont à réaliser après 6 et 12 mois de RSG, chez les patients qui étaient positifs pour la recherche d'AEM IgG et/ou IgA au moment du diagnostic, après un examen clinique et après avoir vérifié l'observance du RSG par un interrogatoire. Ceci permet d'encourager le patient dans l'observance du RSG.

d. Les anticorps antitransglutaminases tissulaires (71, 72, 73, 74, 80, 82)

L'identification en 1997 de la transglutaminase (TG) tissulaire comme étant l'antigène principal reconnu par les AEM a permis de mettre en place une nouvelle génération de tests sérologiques La première génération permettant de doser les ATG d'isotype IgA [6], relativement

imparfaite, recourait à une tTG de cobaye; les tests actuels dosent spécifiquement et séparément les IgA et IgG reconnaissant une tTG humaine purifiée ou recombinante.

La recherche des ATG IgA (antigène utilisé : transglutaminase humaine recombinante) est indiqué :(72-73)

- En 1ère intention, chez les adultes et les enfants suspectés de MC ;
- En 2ème intention, après un premier test négatif pour la recherche des ATG IgA, chez les enfants suspectés de MC, ayant une alimentation habituelle n'excluant pas le gluten, et ne présentant pas de déficit en IgA.

Chez les patients déficitants en IgA, la recherche des ATG IgG est un acte efficace pour poser le diagnostic de la MC et pour suivre l'observance du RSG.

Dans notre série, sur 0 dosages d'anticorps antigliadine, 10 d'anticorps antiendomysium et 94 antitransglutaminase, le nombre des dosages positifs pour chaque type d'anticorps était respectivement 84 pour les antitransglutaminases et 10 pour les anticorps antiendomysium.

AU total :

- AGA ne doivent jamais être utilisés pour le dépistage de la MC, étant donné leur pauvre spécificité.
- EMA reste le test sérologique le plus spécifique, mais sa sensibilité n'est pas à 100%.
- tTG est devenu le gold standard pour le dépistage (screening) de la MC. Leur sensibilité est très proche de 100%, (84, tableau VII) mais leur spécificité autour de 98% les rend incapable de remplacer la biopsie jéjunale.

e. Les tests sériques peuvent ils remplacer la biopsie intestinale ? (74-75-102-103)

Il existe actuellement une polémique sur la possibilité de se passer de la biopsie intestinale devant l'existence de tests sérologiques sensibles et spécifiques de plus en plus utilisés dans le dépistage et le suivi de la MC. Les arguments avancés par les adeptes de cette théorie (135, 161, 172) sont principalement basés sur la grande sensibilité et spécificité apportées par ces anticorps : les AEM et le tTG de type IgA. Cette sensibilité et spécificité qui

avoisinent selon d'innombrables études les 100% (173, 174).).Parmi ces études, une méta-analyse réalisée par l'ESPGHAN en 2012 pourtant sur 2510 articles (3110 patients repartis en 1876 avec MC et 1234 sans MC entre 2004 et 2009) et ayant comme conclusion :(70)

- Pour **IgA-EMA**, la sensibilité $\geq 90\%$ et de la spécificité **98,2%**.
- Pour **IgA anti-TG2**, sensibilités $\geq 90\%$ et spécificités $\geq 90\%$.
- Pour **IgA-DGP**, sensibilité entre **80,7% et 95,1%** Spécificité de **86,3% -93,1%**.

Pour ces auteurs, la présence de ces anticorps et leur disparition après RSG sont suffisantes pour confirmer la MC et dispensent ainsi de pratiquer la biopsie intestinale. Cette dernière, restera réservée pour les patients présentant des symptômes typiques de la MC avec anticorps négatifs et chez les enfants ayant un déficit en IgA.

Sur l'autre versant, la plupart des auteurs défendent avec force la biopsie intestinale qui constitue toujours selon eux le « gold standard » pour le diagnostic de la MC (1, 75, 162, 163, 171, 175). Selon ces auteurs, un test sérologique positif ne dispense pas de la réalisation d'une biopsie duodénale avant d'instaurer un régime sans gluten du fait de la possibilité de faux positif. En effet, ces anticorps, notamment les EMA, peuvent être positifs chez des patients ne présentant aucune anomalie histologique (176) ou bien une inflammation muqueuse mineure(177).Les biopsies encouragent également l'adhérence au RSG, souvent difficile vu l'ubiquité du gluten dans l'alimentation. Finalement, en cas de résistance au RSG, le retour à la biopsie initiale sur laquelle a été posé le diagnostic de MC et sa relecture, constitue une étape essentielle dans la gestion d'une telle situation.

Pour toutes ces raisons, la biopsie intestinale demeure une étape essentielle dans le diagnostic et le suivi de la MC.

Tableau VII : Valeur diagnostique de la recherche des anticorps dans la maladie coeliaque (84, 85)

	Sensibilité (%)		Spécificité(%)		Valeur prédictive positive(%)		Valeur prédictive négative(%)	
	ESPGHAN 2012 (70)	Hill I.D. (84)	ESPGHAN 2012 (70)	Hill I.D. (84)	ESPGHAN 2012 (70)	Hill I.D. (84)	ESPGHAN 2012 (70)	Hill I.D. (84)
Antiendomysium type IgA	≥90	85-98	98.2	97-100	-	98-100	-	80-95
Antitransglutaminases type IgA	≥90	95-98	≥90	94-95	-	91-95	-	96-98
Antigliadine type IgA	-	75-90	-	82-95	-	28-100	-	65-100
Antigliadine type IgG	-	69-85	-	73-90	-	20-95	-	41-88
Antigliadine peptide diamidé type IgA	80.7-95.1	-	86.3-93.1	-	-	-	-	-

1.2. B-Biopsie intestinale : (85-93)

Malgré le débat soulevé par certains auteurs sur la possibilité que le dosage des anticorps puisse remplacer la biopsie intestinale (74,75), l'examen anatomopathologique de la muqueuse intestinale reste à l'heure actuelle l'examen de référence pour établir le diagnostic de maladie coeliaque et évaluer l'importance des lésions qui témoigne le degré de la sensibilisation anormale à la gliadine.

Les biopsies étagées du deuxième et/ou troisième duodénum sont prélevées lors d'une FOGD. Quatre à six biopsies sont recommandées idéalement en raison, d'une part, de la distribution hétérogène de l'atrophie et, d'autre part, de l'orientation variable des biopsies dans les blocs de paraffine pouvant conduire à des prélèvements inadéquats pour le diagnostic. C'est au niveau de l'angle de Treitz que les biopsies duodénales ont le meilleur rendement (100). La MC touche d'abord le duodénum puis s'étend progressivement vers l'aval. Les fragments prélevés sont petits et doivent être bien orientés pour que les coupes puissent être correctement interprétées et que les axes C/V soient bien visibles.

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse, une AV de degré variable et une augmentation

du nombre des LIE. Ces deux signes majeurs, bien que non spécifiques sont fortement évocateurs d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

a. L'atrophie villositaire (99) (figure 24)

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaire à la surface et à visualiser l'axe C/V. une hauteur villositaire normale correspond à un rapport V/C de deux à trois.

La quantification de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature, celles de Marche [12] et Matuchansky [12] sont voisines et comportent 5 degrés.

Classification de March modifié:

- a. **type 0** : muqueuse normale, rapport $V/C > 2$ à 3 (figure 26)
- b. **type I infiltratif** : LIE $> 40\%$, sans modification architecturale.
- c. **type II hyperplasique** : LIE $> 40\%$ hyperplasie des cryptes, sans atrophie villositaire.
- d. **type III destructif** :
 - LIE $> 40\%$
 - Hyperplasie des cryptes,
 - AVP** : IIIA, $2 < \text{rapport } V/C > 1$.
 - AVST** : IIIB, rapport $V/C < 1$.
 - AVT** : IIIC, disparition totale des villosités, aspect de muqueuse plate.

Dans notre étude, nous avons montré que 100% de nos patients ont présenté le type 3 de la classification de Marsh, répartie comme suit :

- Atrophie villositaire totale : 60 %
- Atrophie villositaire subtotale : 26.5%
- Atrophie villositaire partielle : 13.5%

Cette prédominance a été également notée dans la série Kaller R (69), qui a montré que ce type de lésion était présent dans 86% des cas.

Dans l'étude du centre hospitalier universitaire de Fès, (66) à propos de 266 enfants, l'atrophie Villositaire (type 3) a représenté 80,5%, dont l'atrophie villositaire totale représente 47.7%.(tableau VIII)

Par contre les lésions mises en évidence ces dernières années dans certains pays, tendent à être moins sévères qu'il y a 30 ans. Cela apparaît bien 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, alors qu'elle a été de 79% au début des années 1980. Le même phénomène a été observé dans une étude hollandaise d'une cohorte d'enfants chez lesquels la maladie coeliaque caractérisée par une atrophie villositaire subtotale est passée de 90% en 1993 à 62% en 2000.Ceci suggère une augmentation de la reconnaissance des altérations histologiques plus modérées.

Tableau VIII: pourcentage de l'atrophie villositaire selon les données de la littérature

	Série de Fès Maroc (66)	Ravelli et Al (93)	Kaller (69)	Notre série
Nombre de cas	266	112	220
AVT	47.7%	75%	60%
AV. subtotale	21.5%	26.5%
AV. partielle	11.3%	13.5%
Total	80.5%	92.7%	86%	100%

b. b-Augmentation des LIE : (figure 25)

Le nombre normal des LIE est inférieur à 30 pour 100 cellules épithéliales (40% pour Ferguson et Murray(89), <25% pour Hayat et Al).

Dans la MC l'augmentation du nombre des LIE, variant de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales [94] est considéré comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic. Les LIE sont augmentées dès les premiers stades histologiques de la MC, avant même l'apparition des lésions épithéliales.

c. Hyperplasie des cryptes (89)

Contrastant avec l'aplatissement des villosités, les glandes de Lieberkühn sont élargies et souvent ramifiées, s'ouvrant directement sur la surface de l'épithélium. En raison de cette hypertrophie des cryptes compensant l'atrophie villositaire, l'épaisseur totale de la muqueuse peut être conservée.

d. Augmentation de la densité cellulaire du chorion : (89)

La densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes, des lymphocytes, et des polynucléaires éosinophiles; des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés.

e. Corrélation anatomo-clinique :

Il semblerait que les atteintes muqueuses les plus sévères se voient préférentiellement chez les patients qui présentent une forme clinique précoce et bruyante d'évolution rapide (94).

En revanche aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la sévérité de l'atteinte muqueuse et l'importance des signes physiques. Si une corrélation entre présentation clinique, aspect endoscopique et atteinte histologique a été rapportée par Tursi et al. [91], une autre étude récente réalisée dans une cohorte de 499 patients ayant une maladie coeliaque de l'adulte, n'a pas trouvé, comme rapporté par Malamut et al (94), de relation entre le degré de l'atrophie villositaire et le mode de présentation clinique.

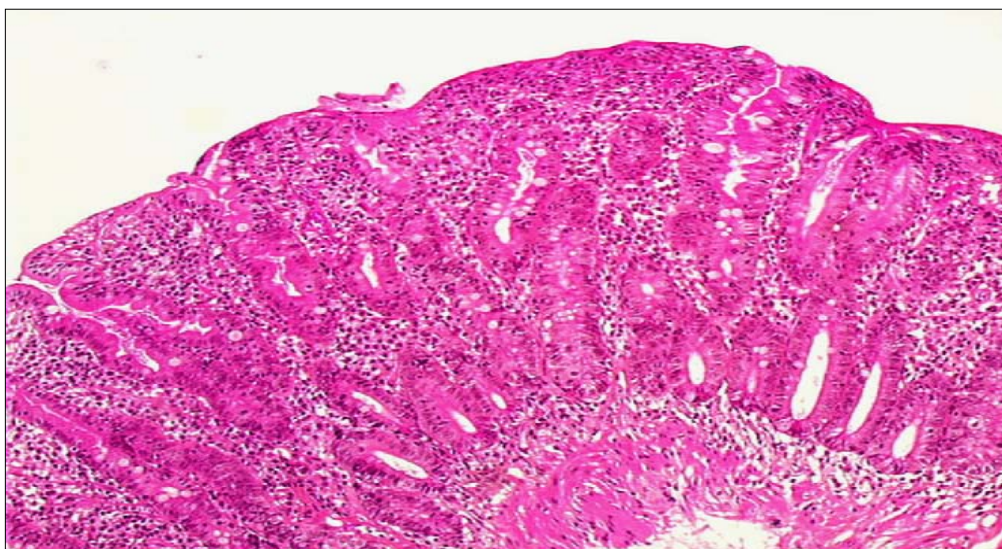


Figure 24 : Aspect histologique de maladie coeliaque avérée, avec hypertrophie cryptique et atrophie villositaire totale (Marsh 3c)

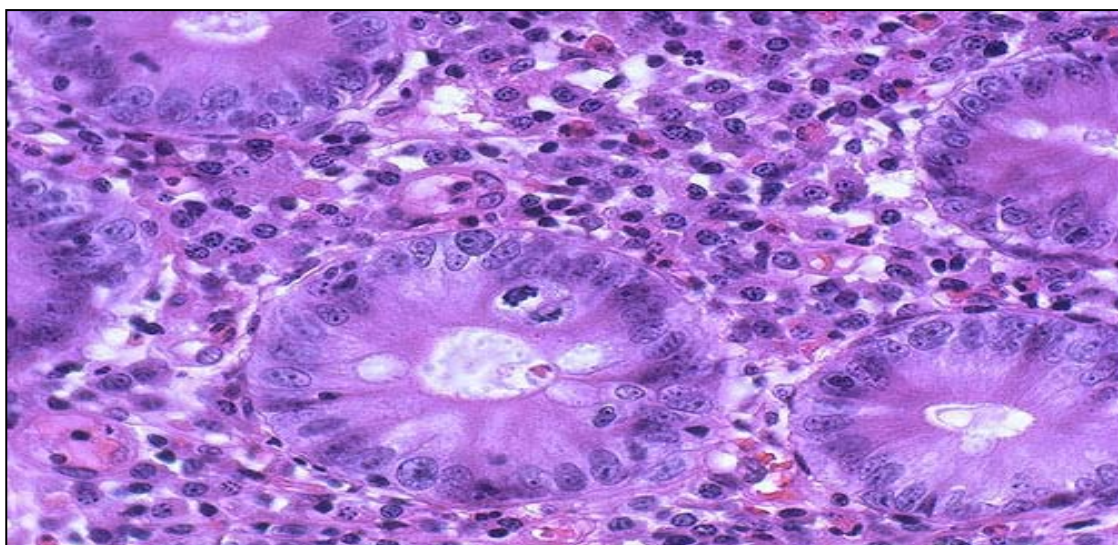


Figure 25 : Inflammation chronique de la muqueuse intestinale, diminution des cryptes, augmentation de l'activité mitotique, diminution de la bordure en brosse et infiltration par les lymphocytes et cellules plasmatisques (cellules-B sensibles au gluten).

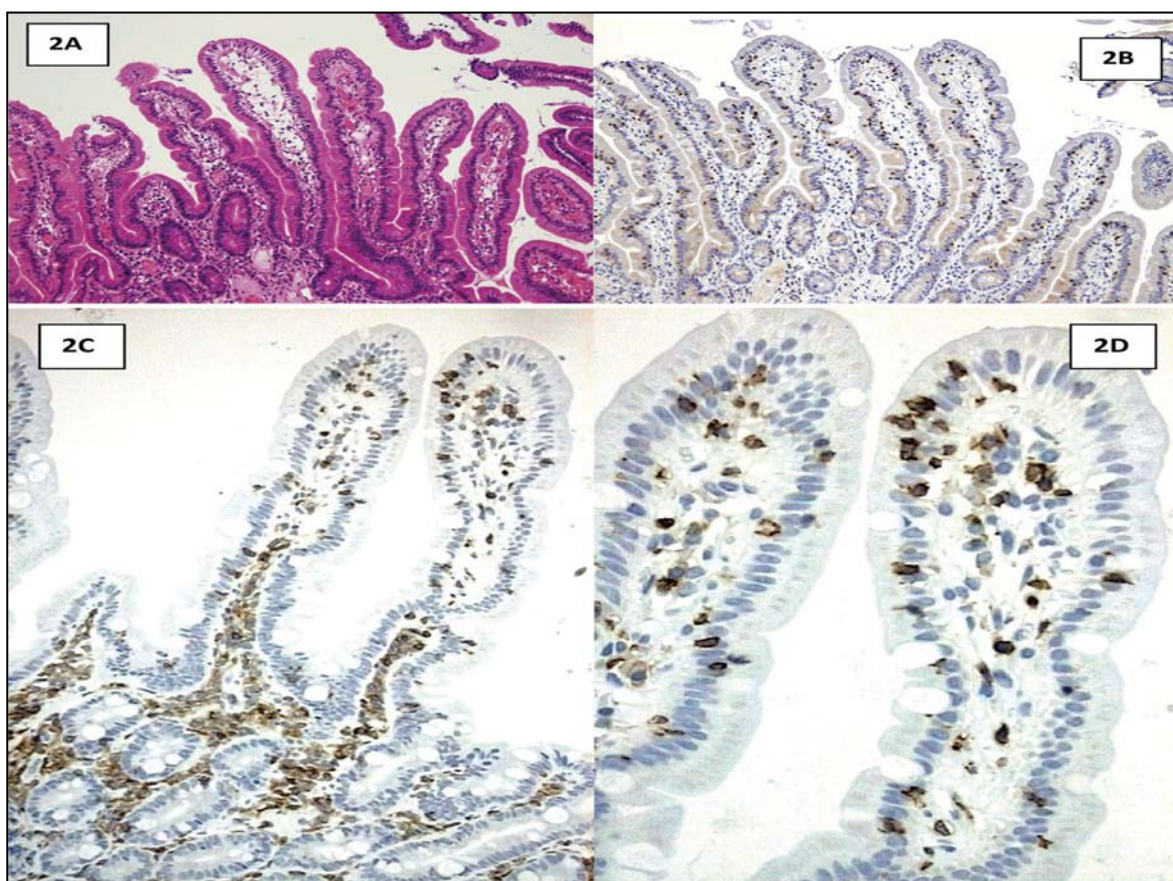


Figure 26: Muqueuse duodénale normale: rapport villosités / cryptes 3: 1. Lymphocytes intra-épithéliales normales (87)

2. Bilan de retentissement:

Une fois le diagnostic de maladie coeliaque posé, un certain nombre d'examen complémentaires peuvent être demandés afin de rechercher un syndrome de malabsorption, une maladie auto-immune (MAI) associée ou une complication.

- L'hémogramme : (96, 97)

- ✓ Anémie(96), par carence martiale hypochrome microcytaire confirmée par le dosage de la ferritinémie, ou discrètement macrocytaire par carence en acide folique et /ou vit B12 ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes [18].CHU de Fès a estimé la prévalence de l'anémie au cours de la MCA à 82.88% à partir d'une série de 266 malades coeliaques. Dans notre série, 90% des malades avaient une anémie.

- ✓ Leuco-Neutropénie : L'atteinte de la lignée blanche est possible au cours de la MC. La leucopénie et la neutropénie, peuvent être d'origine auto-immune ou secondaire à un déficit en acide folique ou en vitamine B12 ou en cuivre.
- ✓ Thrombopénie : L'existence d'une thrombopénie guérissant sous RSG a été signalée au cours de la MC.
- **La mesure du TP** peut être indiquée en cas de syndrome hémorragique dû à une carence en vitamine K.
- **Dosage pondéral des immunoglobulines** (pour rechercher un déficit en IgA présent dans 2 à 3 % des cas)
- **Ionogramme sanguin** : à la recherche des troubles hydro électrolytiques pouvant compliquée une dénutrition sévère et engageant le pronostic vital (hypokaliémie)
- **Dosage de la Protidémie et l'Albuminémie** révélant souvent une baisse de leurs taux.
- **Dosage de calcium** : à la recherche d'une hypocalcémie pouvant être responsable d'une crise tétanique ou convulsive.
- **Ostéodensitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique** (recherche d'une ostéopénie) (95).
- **Les tests d'absorption tels que le D-xylose ou la mesure de la stéatorrhée** sont rarement nécessaires.
- **Transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie** : Leur pratique est justifiée en cas de suspicion de complication grave de la MC, comme le lymphome intestinal ou encore la sprue réfractaire [98].

V. **Formes cliniques**

1. **Formes silencieuses** :

Il s'agit de la découverte d'une atrophie villositaire chez des sujets apparemment sains qui ont bénéficié d'une recherche diagnostique, soit parce qu'ils sont sujets à risque (patients

diabétiques de type 1, ou apparentés du 1^{er} degré de malades coeliaques, Antécédents personnels : trisomie 21, déficit en IgA, maladies auto-immunes, Signes cliniques atypiques : douleurs abdominales récurrentes, hypoplasie de l'émail dentaire, aphtes buccaux récidivants , Perturbations biologiques : anémie ferriprive, hypertransaminasémie...) soit dans un programme de dépistage systématique par sérologie. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la maladie et doivent donc bénéficier d'un RSG souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques.

2. Formes latentes :

Leur définition reste controversée. Pour Ferguson et al, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la MC, présentant une hyper lymphocytose intra épithéliale sans hyperplasie cryptique ni atrophie villositaire sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique MC lors de l'exposition prolongée au gluten .L'évolution de ces formes latentes est incertaine et l'introduction d'un RSG chez ces sujets reste discutée. En pratique, certains auteurs proposent une surveillance endoscopique régulière tous les deux à trois ans. (73-101)

Ces formes cliniques posent essentiellement des problèmes de décisions thérapeutiques : faut-il imposer les contraintes d'un régime très sévère chez des sujets absolument asymptomatiques pour un bénéfice ultérieur probable?

Dans notre série, aucun cas de maladie silencieuse ou latente n'a été retrouvé.

Ces différentes présentations ont amené le Professeur Anne Ferguson [102] à comparer la maladie coeliaque à un iceberg : la faible population de patients symptomatiques correspond à la partie visible de l'iceberg, et les formes silencieuses et latentes correspondent à la partie immergée [102]. Ceci est illustré par la figure 27 ci-dessous.

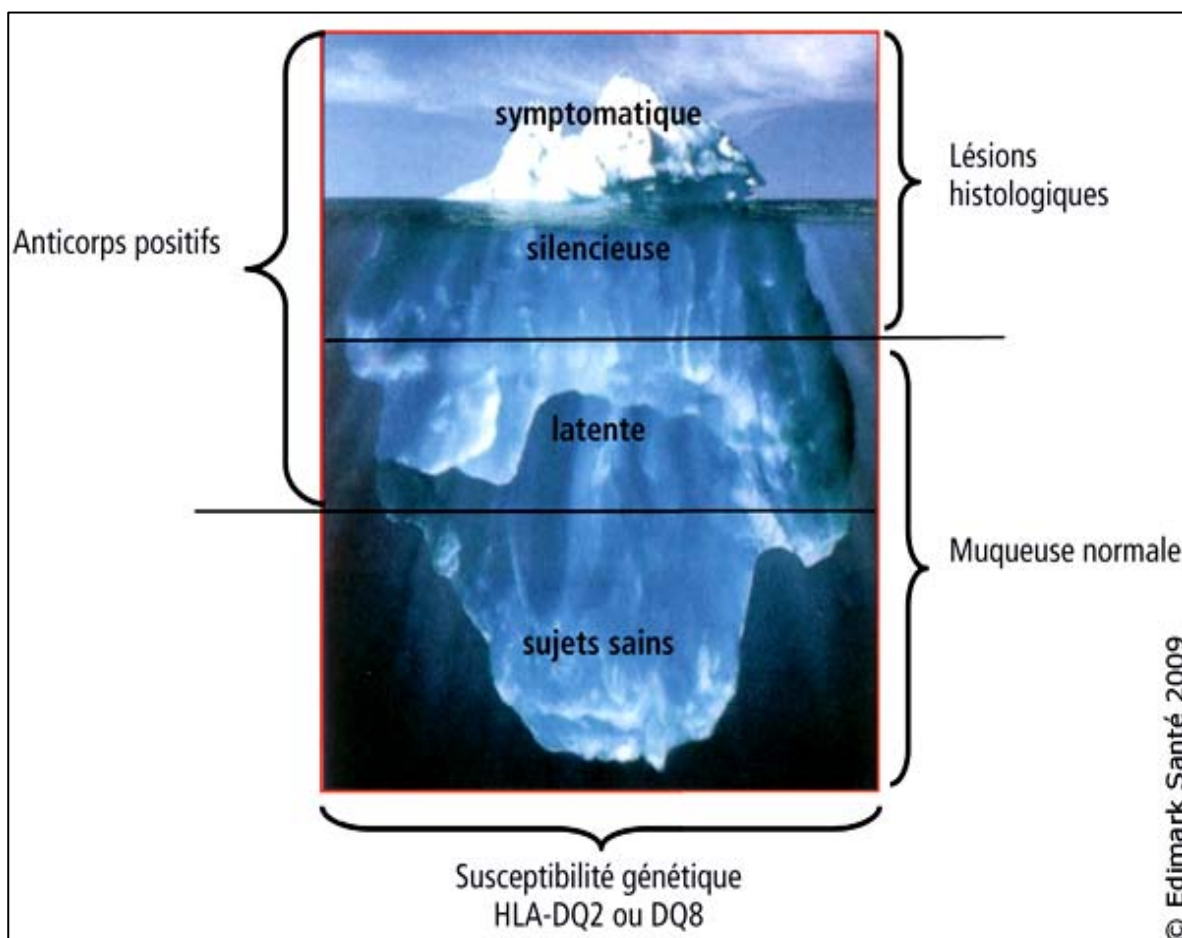


Figure 27 : L'iceberg coeliaque (102)

VI. Pathologies associées :

Elles sont très nombreuses [104]. La raison de leur association à la maladie coeliaque peut être de différents ordres. Un terrain génétique commun prédisposant aux pathologies auto-immunes peut être évoqué comme un lien de causalité entre l'intolérance au gluten et d'autres atteintes, par le caractère ubiquitaire de la transglutaminase. Un autre mécanisme serait, pour certaines pathologies, de favoriser la maladie coeliaque...

L'association a été significativement démontrée au DT1, thyroïdite avec dysthyroïdie, déficit sélectif en IgA, dermatite herpétiforme et CBP. La majorité de ces associations a été décrite chez l'adulte mais elles existent aussi chez l'enfant, leur rareté explique que peu

d'études leur aient été consacrées. Le dépistage des pathologies associées à la MC paraît essentiel devant chaque cas de MC nouvellement diagnostiqué.

1. Maladies auto-immunes : (106-117-121)

Il a été clairement prouvé que le risque de maladie auto-immune est augmenté chez les patients atteints de maladie coeliaque. Il existe des divergences entre les auteurs sur la relation entre l'exposition au gluten et sa durée et entre l'apparition des pathologies auto-immunes. Certains ont démontré que le diagnostic et le traitement précoces de la MC ne protègent pas contre ces pathologies associées et que ce risque est indépendant de l'exposition au gluten. D'autres, par contre, ont trouvé dans leurs séries que la prévalence des pathologies auto-immunes est d'autant plus élevée que le diagnostic de la MC se fait tardivement (121). Par ailleurs, le rôle préventif du RSG n'est pas bien démontré. L'association triple la plus fréquente est maladie coeliaque - thyroïdite auto-immune - diabète de type 1.

❖ Le diabète de type 1 :

L'association entre la MC et le diabète de type 1 a été étudiée depuis plusieurs années. Le diagnostic de la MC peut être fait avant, au même temps ou plusieurs années après le diagnostic du DT1 (105). Les deux maladies sont des pathologies auto-immunes résultant de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. On ne sait pas encore le lien qui associe ces deux pathologies mais la première hypothèse qui semble la plus vraisemblable et acceptée par la plupart est la présence d'un mécanisme génétique commun du système HLA, lié aux antigènes HLA DR3-DQ2. Les estimations de fréquence varient de 2 à 11%.

Chez les sujets cumulant les deux affections, une prise en charge précoce par un régime dépourvu de gluten améliore l'état général, réduit le risque de complications à long terme, non seulement de la MC, mais peut être également des complications du diabète grâce à une meilleure équilibration métabolique.

Un dépistage régulier de la MC semble justifié non seulement chez les diabétiques de type 1 mais aussi chez leurs parents au premier degré (107), et vice-versa un dépistage

systématique, par le dosage des ATG de type IgA, doit être proposé chez les patients diabétiques de type 1, compte tenu du caractère parfois asymptomatique de la MC.

L'étude de Fès [66], a trouvé 9 cas de DID de type 1, associé à la MCA.

Nous rapportons dans notre série, 3 cas (1.36%) de DT1.

❖ **La dermatite herpétiforme** : photo 3

La dermatite herpétiforme est considérée comme une manifestation cutanée de la réaction au gluten, chez les patients souffrant de MC (114). Elle est caractérisée par des poussées de vésicules ou de petites bulles prurigineuses, souvent groupées en bouquet. L'éruption est symétrique et prédomine sur les faces d'extension des membres, le dos et les fesses. Les lésions vésiculobulleuses et prurigineuses caractéristiques de la maladie répondent favorablement au RSG. Le diagnostic de certitude est, comme pour la maladie coeliaque, histologique : Les biopsies cutanées montrent des décollements sous épidermiques et des microabcès des papilles, constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'étude en immunofluorescence directe des biopsies de peau sur les vésicules et en peau saine retrouvant des dépôts d'IgA.

Sur le plan génétique, la plupart de ces patients sont HLA B8 et DR3, renforçant l'hypothèse d'un lien génétique entre les deux maladies dépendants du gluten que sont la dermatite herpétiforme et la MC (121). Le régime sans gluten est absolument indispensable car le traitement médicamenteux fait disparaître les lésions cutanées mais ne traite pas l'entéropathie. Le traitement diététique permet généralement de réduire les doses de Dapsone voire de l'arrêter.

Dans notre série, aucun cas de dermatite herpétiforme n'a été retrouvé. Par contre, dans la série de Fès (66) un cas a été rapporté.



Photo 3. Éruption de dermatite herpétiforme sur le coude d'un patient coeliaque. (121)

❖ **Les thyroïdites auto-immunes :**

Il a été démontré que plusieurs patients coeliaques sont sujets à une dysfonction thyroïdienne auto-immune. Cette association est probablement liée à une base génétique commune (HLA-DQ2 et HLADQ8) (112-113). L'association thyroïopathie auto-immune - maladie coeliaque concernait plus souvent la thyroïdite d'Hashimoto (21%) que la maladie de Basedow (4,5%). La présence des autres maladies auto-immunes était plus fréquente chez les sujets affectés à la fois d'une thyroïdite auto-immune et d'une MC que chez ceux qui n'avaient qu'une thyroïdopathie.

Dans une étude tunisienne portant sur 161 patients atteints de la maladie de Basedow, la prévalence de la MC prouvée histologiquement était de 1,86% [122].

Dans la série de Fès (66), un seul cas de dysthyroïdie a été rapporté.

Dans notre série, 2 cas d'hypothyroïdie auto-immune acquise ont été retrouvés,

❖ **Stomatite aphteuse buccale récurrente:** (123)

Il s'agit d'une entité particulièrement intéressante pouvant rentrer dans le cadre d'une véritable maladie coeliaque, apparaissant parfois avant tout autre symptôme. Parfois elle s'améliore sous régime sans gluten, mais on ne trouve aucune lésion de la muqueuse du grêle : on la considère alors comme une maladie dépendante du gluten distincte de la maladie coeliaque, comme la dermatite herpétiforme.

Dans une étude finlandaise publiée en 1998, Jokinen et coll ; ont trouvé une prévalence de la maladie coeliaque au moins 15 fois plus élevée parmi les patients souffrants d'aphtes récidivants que dans la population générale.

2. Le déficit en immunoglobulines A :

Le déficit en immunoglobulines A (IgA) est d'une prévalence 10 à 15 fois plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2% (124). Cataldo et coll ont démontré que les formes cliniques silencieuses sont prédominantes ont association avec le déficit en IgA ,à l'origine d'un retard diagnostique et donc thérapeutique.(124-125)

L'existence d'un déficit en IgA est à l'origine de faux séronégatifs vu que les méthodes sérologiques répandues actuellement utilisent surtout des anticorps de type IgA. Il est donc recommandé d'utiliser les isotypes IgG des anticorps EM et ATG.

Dans notre série, aucun cas de déficit sélectif en IgA n'a été observé chez les patients qui ont bénéficié d'un bilan dans ce sens.

3. Pathologies hépato biliaire :

L'atteinte hépatique lors de la MC est essentiellement représentée par des anomalies non spécifiques des tests biologiques hépatiques (cytolyse). Cependant, la MC peut s'associer à des atteintes hépatiques plus spécifiques comme la CBP, la cholangite sclérosante primitive ou l'hépatite auto-immune [126].L'élévation inexplicée des transaminases est l'anomalie la plus courante (126-127). Le mécanisme de cette augmentation des transaminases est mal connu. Il a

été suggéré que l'augmentation de la perméabilité intestinale à la phase active de la maladie permettrait le passage de toxines ou d'antigènes dans le système porte et induirait une cytolyse.

Sur un suivi médian de 7 ans, Kingham et Parker ont trouvé que 3% des malades atteints de MC développaient une CBP. Certains auteurs ont suggéré que l'interféron alpha institué pour le traitement de l'hépatite chronique virale C pourrait également favoriser le développement d'une MC [109]; cela semble théoriquement possible puisque l'interféron peut aggraver une MAI préexistante ou engendrer une pathologie auto-immune (109).

Dans notre série, nous rapportons une cytolyse inexplicée dans un cas.

4. Anomalies chromosomiques :

➤ **La trisomie 21 (syndrome de Down) :** (111-128-129)

La prévalence de la MC chez les patients trisomiques peut atteindre 4,6 à 16% ce qui rend son dépistage indispensable, Cette maladie peut être complètement asymptomatique chez ces patients, ou survenir avec des symptômes habituellement associés au syndrome de Down. Le retard de croissance staturo- pondéral ne doit être pris en compte comme critère de dépistage de MC chez ces patients. Même en présence de symptômes évocateurs, un retard diagnostique de 3,8 ans en moyenne a été rapporté entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC.

Le mécanisme reliant la MC et la trisomie 21 demeure largement inconnu. Aucun loci génétique de susceptibilité de MC n'a été retrouvé au niveau du chromosome 21. Il semblerait que ceci est du au grand polymorphisme des gènes de susceptibilité sur le chromosome 21 et à la présence au niveau de ce chromosome d'un gène de régulation auto-immune.

A cause de leur retard mental, la réalisation de la biopsie intestinale chez les patients trisomiques peut être très difficile.

Le suivi des enfants porteurs d'une trisomie 21 doit comporter un dosage régulier systématique des autoanticorps antiendomysium, même en l'absence de signes digestifs. Il y a un nombre non négligeable de faux positifs pour les AGA parmi les trisomiques 21 (surtout les

IgG) : le meilleur critère de sélection est donc la positivité des antiendomysium chez les enfants de plus de deux ans sans déficit en IgA.

➤ **Syndrome de Turner** : (130-131)

Il existe une association significative entre le syndrome de Turner et la MC (130), avec une prévalence estimée à 5 et 8% selon certaines séries (131). La MC peut être en cause de retard de croissance staturale ne répondant pas à l'hormone de croissance dans la population des filles porteuses d'un syndrome de Turner. Il est donc recommandé de dépister la MC par la recherche d'autoanticorps spécifiques avant la mise en œuvre de ce traitement, pour ne pas compromettre le gain potentiel au niveau de la taille définitive.

5. **Allergies** :

➤ **Atopie** : (133)

La dermatite atopique, déjà fréquente dans la population générale, le serait encore plus parmi les enfants coeliaques, avec une fréquence dépassant 3% dans certaines séries (133).

➤ **Allergies alimentaires** :

L'allergie aux protéines du lait de vache, en particulier, peut être un diagnostic différentiel de l'intolérance au gluten alimentaire mais elle peut aussi lui être associée (101-132).

Cette allergie touche beaucoup d'enfants coeliaques mais elle régresse avec le temps, ce qui n'est pas le cas de la MC.

6. **Maladies respiratoires** :

➤ **Mucoviscidose** :

Certaines publications rapportent des cas d'association entre MC et mucoviscidose (101).

Un test de la sueur doit être pratiqué de manière systématique au moment du diagnostic de MC, tout comme une biopsie duodénale est indiquée en cas de malabsorption rebelle à l'opothérapie pancréatique chez un enfant atteint de mucoviscidose.

- Maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux.

7. Troubles neuropsychiatriques :

Plusieurs manifestations neurologiques peuvent être associées à la MC, tels que l'ataxie, la neuropathie périphérique, la myélopathie, la myopathie et la démence. La prévalence de la MC chez ces patients varie selon les études de 0,4 jusqu'à 16%.

Les causes des troubles neurologiques chez les patients coeliaques ont longtemps été attachées aux carences vitaminiques (B12, E, D, Acide folique, Pyridoxine) secondaires à la malabsorption (134). Cependant, la supplémentation en vitamines améliore rarement le déficit neurologique. Une nouvelle hypothèse suggère l'implication d'un processus auto-immun via des autoanticorps neurotoxiques. On pense que l'anticorps AGA est directement lié au processus neuropathologique. Mais si les autoanticorps sont directement ou indirectement liés à ce processus, pourquoi le RSG n'apporte pas d'amélioration de la dysfonction neurologique ? Deux explications ont été avancées, la première est le caractère non régénératif des cellules neurologiques endommagées. L'autre est la mauvaise adhérence au RSG, particulièrement difficile à suivre chez les patients ne présentant pas de signes digestifs. Même en l'absence d'amélioration neurologique, le traitement diététique garde toute son importance, en particulier pour la prévention des lymphomes intestinaux. Les manifestations neurologiques de l'intolérance au gluten touchent préférentiellement les adolescents et les adultes, en pédiatrie la relation entre symptômes neurologiques mal étiquetés et MC est beaucoup moins évidente. Une association significative a cependant été démontrée par plusieurs auteurs entre la MC et l'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent, en particulier dans une forme comportant des calcifications occipitales bilatérales (134-135). Les crises convulsives peuvent être de tout type (partielles complexes, généralisées tonico-cloniques, à type d'absence...) et résistent souvent au traitement médicamenteux. Le RSG peut améliorer ces crises, probablement par une meilleure absorption des traitements anticonvulsivants.

Ainsi, face à une épilepsie pharmaco-résistante et/ou avec calcifications cérébrales il faut avoir à l'esprit l'éventualité d'une MC. Concernant les manifestations psychiatriques, on trouve des troubles de comportement à type d'irritabilité, tristesse et apathie ; des troubles de l'humeur (dépression névrotique) et même des tendances psychotiques.

VII. Stratégie diagnostique :

1. La Clinique :

La maladie coeliaque doit être suspectée devant un tableau clinique évocateur dominé essentiellement par un syndrome de malabsorption avec retentissement sur la croissance et l'état nutritionnel. De même, elle doit être dépistée systématiquement chez certains terrains particuliers ayant un risque élevé d'être atteints par cette affection.

2. La sérologie:

Il est actuellement recommandé de rechercher les ATG type IgA avec dosage des IgA totales et en cas de négativité de ces derniers, il faut rechercher les ATG type IgG avant de recourir au dosage des anticorps antiendomysium. Le recours aux AGA n'est plus recommandé.

En termes de diagnostic, les ATG et AEM peuvent être utilisés en cas de suspicion de MC devant un tableau atypique. Le résultat positif conduit alors à pratiquer des biopsies intestinales. Inversement, en cas de découverte d'une AV sur des biopsies intestinales, le résultat positif donne un quasi diagnostic de certitude de MC. Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies duodénales avant d'instaurer un RSG du fait de la possibilité rare de faux positifs.

3. L'histologie:

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence d'une AV, le plus souvent totale ou subtotale, associée à une augmentation des LIE et d'une hyperplasie des cryptes sur les biopsies duodénales obtenues lors d'une FOGD.

4. Efficacité du régime sans gluten;

L'amélioration clinique sous RSG, notamment le gain staturo-pondéral, permet de conforter le diagnostic.

5. Le typage HLA:

La réalisation du typage HLA II DQ2 et/ou DQ8 permet essentiellement d'écarier le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux ou dans une population à risque. Il permet également de retenir le diagnostic de la MC devant un tableau clinique évocateur avec un taux d'anticorps antitransglutaminases supérieur à 10fois la normale et anticorps antiendomysium positifs sans avoir recours à la BJ.

6. Epreuve de rechute :

Il s'agit d'une épreuve de réintroduction du gluten, réalisée après deux ans au moins de traitement diététique bien conduit. Elle a pour but de confirmer la toxicité du gluten chez l'enfant et son caractère « permanent ». Elle a longtemps constitué une étape essentielle dans le diagnostic de la MC selon les critères établis en 1969 par l'ESPGHAN (136). Cependant l'aspect contraignant (3 biopsies) de cette procédure et la nécessité parfois de plusieurs années avant que la reprise du régime normal n'entraîne à nouveau des lésions histologiques ainsi que le développement des tests sérologiques a conduit l'ESPGHAN à réviser ses critères (137). Ainsi l'épreuve de rechute n'est réalisée que si l'enfant est très jeune et qu'il existe un doute que la guérison observée sous RSG soit liée en réalité à la guérison spontanée d'une intolérance à d'autres protéines (du lait de vache par exemple) ; également, si la première biopsie n'est pas caractéristique ou que les variations des anticorps ne soient pas significatives.

Le gluten est réintroduit une fois que la croissance de l'enfant et sa muqueuse sont revenues à la normale, après 2 à 4 ans de RSG. Il est recommandé d'éviter la réintroduction du gluten avant la puberté, phase rapide de croissance, par crainte de compromettre la taille définitive. L'épreuve peut être réalisée soit par l'ajout à l'alimentation de poudre de gluten ou de biscuits à teneur déterminée en gluten.

Dans moins d'un tiers des cas, la rechute clinique survient dans un délai de quelques mois à 1 an. Elle est rarement plus précoce. Les signes digestifs sont d'autant plus marqués qu'elle est plus précoce. Elle se limite, chez ces enfants, plus souvent à une perte de poids, voire à un ralentissement de croissance. Dans certains cas, la reprise de l'alimentation normale n'entraîne qu'une malabsorption infra clinique. Enfin, dans la moitié des cas, elle ne provoque aucun trouble clinique, mais seulement de discrètes anomalies biologiques et une rechute des lésions histologiques, recherchée alors systématiquement après 1 an de régime normal.

7. Algorithmes :(70)

En 1969, la Société européenne de gastro-entérologie et nutrition pédiatrique proposait des critères diagnostiques, reposant sur trois biopsies jéjunales successives et en 1989, elle proposa une procédure simplifiée, qui est majoritairement appliquée à l'heure actuelle.

La séquence des trois biopsies peut donc être évitée chez un enfant de plus de deux ans si la biopsie initiale est caractéristique, ce qui impose un prélèvement d'excellente qualité, si la rémission clinique est indiscutable et totale après mise au régime d'exclusion, et si les taux d'anticorps élevés au départ, se normalisent ensuite, ce qui est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic.

En revanche, chez les sujets asymptomatiques, le contrôle de la biopsie jéjunale est nécessaire pour vérifier la restitution d'une muqueuse intestinale normale sous régime sans gluten. De même, une biopsie de contrôle doit être réalisée en cas de rémission clinique incomplète.

L'Epreuve de rechute doit être réalisée en cas de doute sur le diagnostic initial, si l'enfant a été mis au régime sans gluten sans avoir réalisé de biopsie initiale ou si celle-ci n'était pas suffisamment caractéristique. Elle ne doit pas être faite avant l'âge de six ans, ni au moment de la puberté, devant le risque de troubles de l'Email dentaire et d'altération de la croissance.

En 2012, l'ESPGHAN proposait une nouvelle procédure diagnostique difficilement applicable dans notre contexte vu le coût élevé des examens sérologiques et la non disponibilité du typage HLA.

Deux algorithmes ont été développés sur la base des recommandations. Le premier algorithme (Fig28) peut être appliqué aux enfants et aux adolescents présentant des symptômes évocateurs de MC. Dans ce groupe de patients, on a la possibilité de ne pas avoir recours à l'étude histologique, mais seulement si certaines conditions sont remplies. Le second algorithme (Fig29) doit être appliquée aux enfants et aux adolescents ne présentant aucun signe ou symptôme évocateur de la MC mais ayant un risque accru pour cette maladie. Dans ce deuxième groupe, le bilan clinique doit chercher auparavant les signes pouvant être en rapport avec cette affection telle que l'anémie par carence en fer ou élévation des enzymes hépatiques, et quand ils sont présents on applique le premier algorithme.

❖ **Algorithme 1 : Patients présentant des signes évocateurs de la MC : figure 28**

L'approche initiale pour les patients symptomatiques est de tester les anticorps anti-TG2 type IgA avec un dosage des IgA totales afin d'exclure un déficit en IgA. Il n'est pas rentable d'ajouter d'autres tests spécifiques de la MC au bilan initial chez les patients symptomatiques.

Si des anticorps anti-TG2 IgA sont négatifs et les IgA sériques totales sont normale pour l'âge, la MC est peu probable d'être la cause des symptômes, mais certaines conditions qui sont connus pour donner des faux négatifs des anticorps anti-TG2 doivent être pris en considération. Il s'agit notamment d'un régime alimentaire faible en gluten, la prise de médicaments immunosuppresseurs et les patients de moins de 2 ans. Si les symptômes sont sévères, les biopsies duodénales peuvent être justifiées.

Si les anticorps anti-TG2 sont positifs, les patients doivent être référés à un gastro-entérologue pédiatrique pour étayer le diagnostic qui dépend des taux d'anticorps sériques. Les patients ayant des taux d'anticorps anti-TG2 positifs inférieure à 10 fois la valeur normale donnée par le laboratoire, devraient subir une FOGD avec biopsies multiples. Les gastro-entérologues pédiatriques devraient discuter avec les parents et le patient qui ont des taux

d'anticorps anti-TG2> à 10 fois la valeur normale donnée par le laboratoire, la possibilité de ne pas faire de biopsie. S'ils acceptent cette option, on pratique alors un dosage des anticorps anti EMA avec un test HLA. La MC est confirmée une fois les anticorps anti EMA sont positifs ainsi que le typage HLA DQ2/DQ8.

Dans des rares cas où les résultats pour HLA et / ou l'EMA reviennent négatifs chez un enfant avec des titres d'anticorps anti TG2> à 10 fois la valeur normale donnée par le laboratoire, il faut prendre en considération la possibilité de faux positifs et de faux négatifs. Dans ces circonstances, le bilan diagnostique devrait être étendu, y compris des tests répétés et biopsies duodénales multiples.

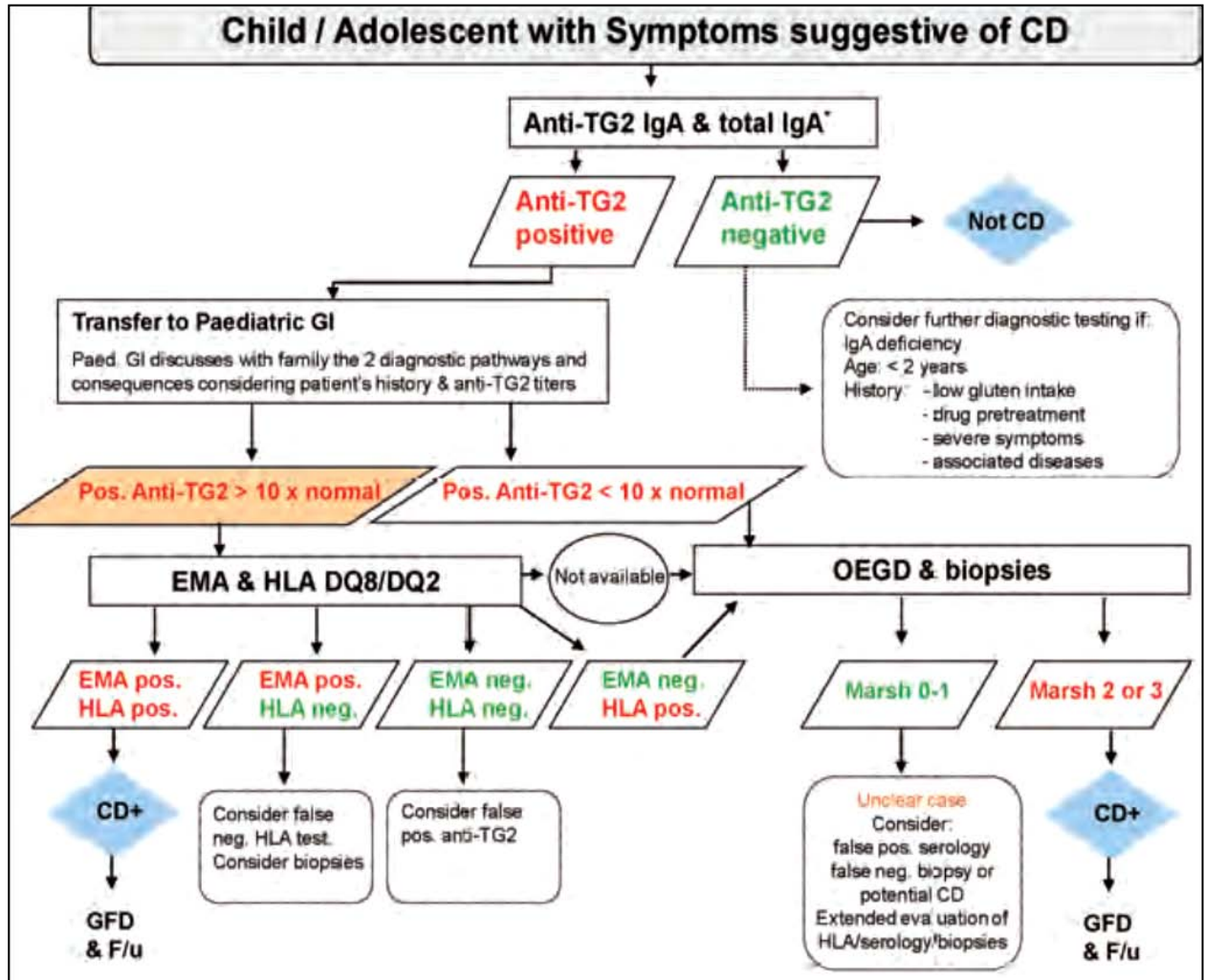


Figure 28: patients symptomatiques. (70)

CD: coeliac disease. EMA: endomysial antibodies. F/u: follow-up. GFD: gluten-free diet

GI: gastroenterologist. HLA: human leukocyte antigen. IgA: immunoglobulin A

IgG: immunoglobulin G. OEGD: oesophagogastroduodenoscopy. TG2: transglutaminase type 2.

❖ **Algorithme 2 : enfants et adolescents sans Symptômes évocateurs de MC qui appartient à un groupe à haut risque : figure 29**

Chez les personnes totalement asymptomatiques appartenant à des groupes avec un risque élevé de MC, le diagnostic doit être fait par biopsie jéjunale. D'autres algorithmes sont recommandés car les personnes appartenant à cette population ont plus souvent des anticorps anti-TG2 faussement positifs.

Considérant que la MC est un trouble permanent avec la nécessité d'une adhésion à un régime restrictif, l'opinion du groupe de travail était que chez les sujets asymptomatiques, la preuve histologique est nécessaire pour accepter le diagnostic.

Dans ce groupe, le typage HLA-DQ2 et HLA-DQ8 comme première action est probablement rentable car une proportion importante des patients peuvent être exclues par un test négatif. Toutefois, si le test HLA n'est pas faisable, la procédure de dépistage peut commencer par le dosage des anticorps spécifiques.

Chez les personnes chez qui le typage HLA DQ2 ou DQ8 n'est pas possible ou ceux ayant un test HLA positif, le dosage des IgA totales et les anticorps anti-TG2 type IgA doit être effectué. Si les anticorps anti-TG2 IgA sont négatifs et un déficit en IgA est exclue, le diagnostic de la MC est peu probable. Cependant, la maladie peut encore se développer plus tard. Par conséquent, les tests sérologiques doit être répétés à intervalles réguliers (généralement tous les 2 à 3 ans) (70).

Si des anticorps anti-TG2 sont positifs, les signes liés à la MC doivent être recherché (par exemple, l'anémie, élévation des enzymes hépatiques) et s'ils sont présents, le patient devrait être qualifié comme symptomatique (algorithme 1). Si ces signes sont absents avec une concentration des anticorps anti-TG2 >3 fois de la valeur normale donnée par le laboratoire, le patient doit être adressé à un pédiatre gastro-entérologue pour l'endoscopie avec biopsies duodénales multiples.

Si les niveaux des anticorps anti-TG2 sont positives mais faibles, c'est-à-dire inférieure à 3 fois la valeur normale donnée par le laboratoire, un résultat faussement positif est possible.

En l'absence de tout signe ou symptômes cliniques, la personne peut être mise sous alimentation normale.

Dans ce cas, le dosage des anticorps anti-EMA peuvent aider à distinguer entre faux et vrais positifs anticorps anti-TG2. Si les EMA sont positifs, la probabilité pour la MC augmente en raison de la grande spécificité de l'EMA.

Dans cette situation, le patient doit être référé pour l'endoscopie malgré le taux faible des anticorps anti-TG2. Si les EMA sont négatifs, le patient devrait suivre un régime alimentaire normal et les tests anti-TG2 devraient être répétés tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le niveau d'anticorps soit tourne négatif ou les taux augmentent à des niveaux pour lesquels l'endoscopie est indiquée.

Si la personne est asymptomatique avec un risque séropositif ne démontrant pas une preuve concluante de MC après évaluation approfondie, le patient devrait suivre un régime normal contenant du gluten et réévalué à intervalles réguliers.

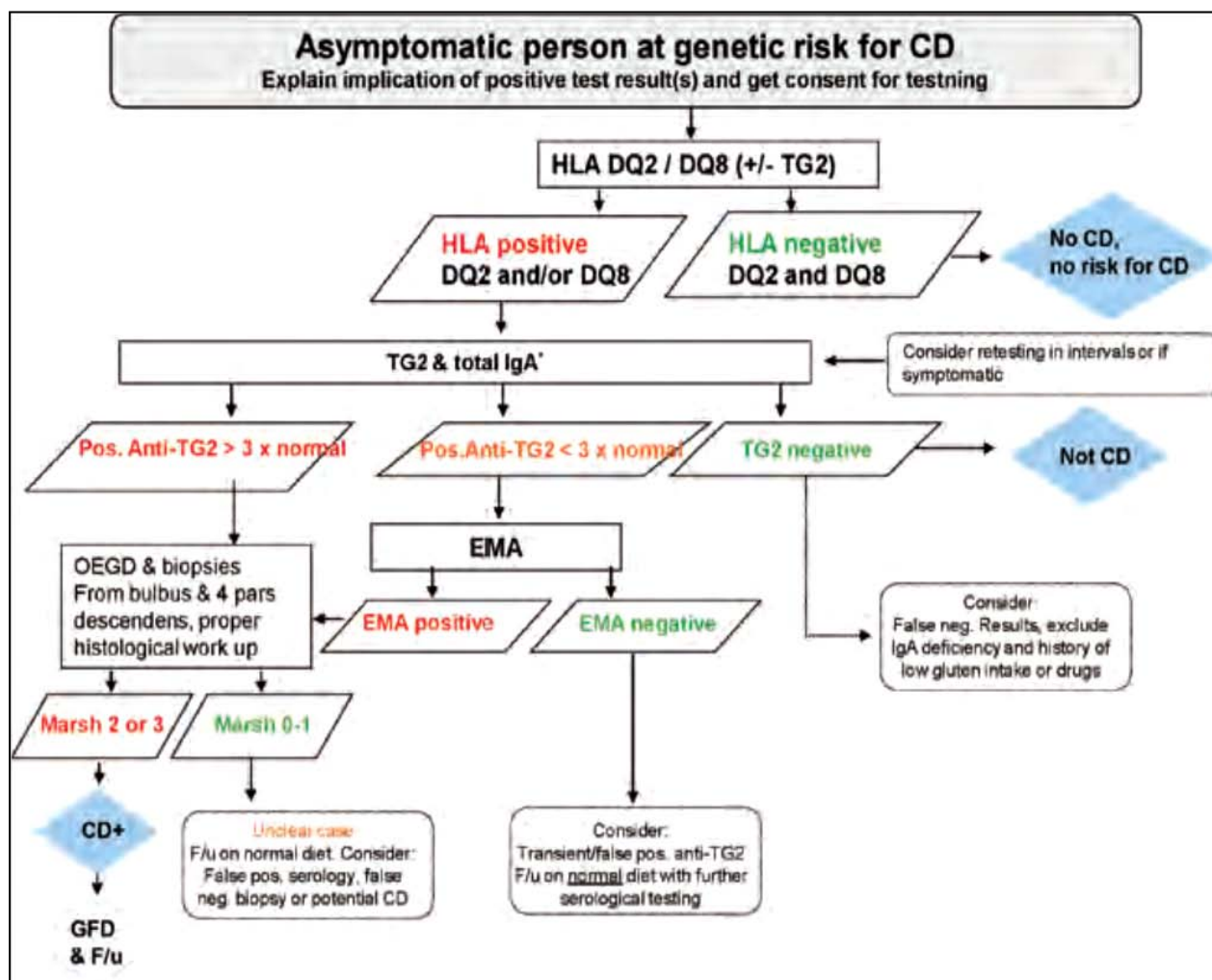


Figure 29. Patients asymptomatiques.

VIII. Diagnostiques différentiels : (99)

L'association d'une atrophie villositaire et d'un infiltrat lymphocytaire de la muqueuse de l'intestin grêle n'est pas spécifique de la MC. D'autres maladies peuvent donner le même aspect anatomopathologique. Dans ces cas on pourra faire le diagnostic différentiel grâce au contexte clinique, à la négativité des anticorps antiendomysium et en raison de l'absence de réponse au test thérapeutique constitué par le régime sans gluten. En cas de doute diagnostique initial, on appliquera les critères classiques de l'ESPGHAN, c'est-à-dire avec trois biopsies.

1. Pathologies infectieuses

Le contexte clinique (voyage, déficit immunitaire...) est indispensable à l'orientation diagnostique. Ces affections surviennent à un stade avancé d'immunodépression et sont rarement associées à une AV. Les examens bactériologiques, parasitologiques et virologiques, de même que l'examen histologique, apportent le plus souvent une preuve formelle en mettant en évidence l'agent pathogène [99]. De nombreux agents pathogènes peuvent entraîner une AV de degré variable, le plus souvent corrélée au degré d'infestation. Citons [99] :

- La giardia.
- La cryptosporidiose intestinale.
- la schistosomiase.
- la strongyloïdose.
- la microsporidiose.

2. Allergie aux protéines du lait de vache.

3. Pathologies dysimmunitaires.

❖ Entéropathie auto-immune

Les diarrhées auto-immunes touchent essentiellement l'enfant, mais peuvent s'observer également chez l'adulte. Elles sont définies comme des diarrhées graves rebelles en l'absence de déficit immunitaire connu, associées à un syndrome dysimmunitaire se manifestant par la présence d'autoanticorps [99].

Les autoanticorps anti-entérocytes sont mis en évidence en IFI sur coupe d'intestin grêle normal. Ils sont dirigés contre le cytoplasme et/ou la bordure en brosse. L'AV est le plus souvent sévère. Les lésions épithéliales sont essentiellement visibles au niveau des cryptes, associant une nécrose cellulaire isolée (apoptose) et des abcès cryptiques. L'épithélium de surface présente un aspect normal sans augmentation des LIÉ.

L'infiltrat du chorion est net, parfois très intense, constitué de lymphocytes T essentiellement CD4+, de plasmocytes et de macrophages [99].

❖ **Déficits immunitaires** [99]

- Déficit sélectif en IgA.
- Déficits immunitaires communs variables.

4. Maladie des chaînes alpha

Il s'agit d'une prolifération diffuse du système lymphoïde B responsable d'une synthèse d'IgA dans le tube digestif. Elle est caractérisée par la synthèse monoclonale d'une chaîne lourde alpha anormale (délétion d'une partie de la région variable), non sécrétée.(99)

Cette entité serait due à une stimulation antigénique infectieuse excessive du tube digestif chez des sujets porteurs d'un déficit immunitaire induit par la malnutrition. L'atteinte de l'intestin grêle est variable, impliquant toujours le duodénum et le jéjunum.

Le tableau clinique est en règle celui d'une diarrhée chronique avec malabsorption et entéropathie exsudative, avec survenue tardive possible de masses abdominales et de signes obstructifs(108). Histologiquement, trois stades sont décrits avec un degré variable de l'AV.

5. Atrophie villositaire iléale primitive

L'AV iléale primitive est caractérisée par une diarrhée sécrétoire sévère avec épisodes d'hypokaliémie et signes de malabsorption iléale. Sa pathogénie est inconnue, peut être dysimmunitaire. L'examen histologique permet de mettre en évidence une AV iléale subtotale à totale, sans AV proximale. Les LIE sont normaux ou peu augmenté. Il s'y associe souvent une colite lymphocytaire et rarement une colite collagène. Le chorion est inflammatoire, comportant essentiellement des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles [99].

6. Autres

- Les allergies alimentaires (lait, soja, poisson, oeuf...).
- Maladie de crohn
- Le lymphome T

- La gastroentérite aiguë,
- L'intolérance transitoire post-entéritique aux disaccharides

IX. Complications (46, Tableau IX)

Les complications de la MC sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques, cardiovasculaires, neurologiques et osseuses. Cette affection est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes et surtout de cancer. Le RSG à vie protège en grande partie contre la survenue de la plupart de ces complications et corrige la surmortalité associée à celles-ci.

Dans ce chapitre nous avons distingué trois types de complications, celles qui sont directement liés à la MC, les complications indirectes et les affections malignes.

1. Les complications directes ou reliées :

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

❖ Complications nutritionnelles :

✓ **La dénutrition**: c'est la complication historique de la maladie coeliaque que l'on voit plus guère aujourd'hui dans les pays développées car l'apanage des formes évoluées qui continuent toujours à sévir dans notre contexte. C'est une forme avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypo albuminémie et complications carencielles multiples.

✓ **Le retard de croissance** : Le retard de croissance, et particulièrement la petite taille, est une complication bien reconnue de la maladie coeliaque (46). Il constitue, après la diarrhée, le signe clinique le plus fréquent, pouvant être le seul signe révélateur de la maladie. Il est d'autant plus fréquent quand le diagnostic se fait tardivement notamment après l'âge de 10 ans, quand le RSG est précocement abandonné ou encore quand le diagnostic n'est établi chez ces patients

que tardivement. La croissance se normalise très rapidement après instauration du RSG, et les coeliaques ayant suivis le régime pendant l'enfance ont une taille adulte normale. L'absence de normalisation de la croissance par le RSG doit faire rechercher et traiter un déficit en GH.

✓ **Carences vitaminiques** : une carence en vitamine K responsable d'un allongement de TP est observée chez 20% des coeliaques, et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées. Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre.....) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un risque particulier est le risque de carence en vitamine B induit par la suppression des céréales alimentaires sous RSG.

❖ **Complications osseuses** :

Ces complications sont dominées par l'ostéopénie et l'ostéoporose avec un risque fracturaire qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic (95). Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic de l'Ostéodensitométrie.

Le rachitisme et l'ostéomalacie constituent deux complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observés dans des contextes particuliers. La présentation sous forme de myopathie des racines, isolée, est particulièrement trompeuse.

❖ **Complications hématologiques** (97)

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des coeliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie et thrombopénie puis si la carence n'est pas corrigée des troubles de l'humeur et manifestations neurologiques. Par ailleurs la MC expose à la carence martiale par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire (96). La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.

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

2. Les complications indirectes (46)

Elles regroupent les pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi, et l'effet bénéfique du RSG non démontré.

❖ Retard pubertaire et troubles de la reproduction (46)

Le retard pubertaire est classiquement retrouvé chez les patients vus tardivement ou qui abandonnent le traitement diététique avant l'âge de la puberté. Il est fréquemment associé au retard de croissance staturo-pondéral et peut toucher les deux sexes, avec un retard pouvant aller de 2 à 6 ans.

Le retard pubertaire peut être le signe inaugural et révélateur de la maladie. Chez le garçon, ce retard pubertaire peut être suivi d'une infertilité à l'âge adulte. Chez les femmes, les troubles de la reproduction et l'infertilité, la maladie abortive, l'accouchement prématuré et le retard de croissance intra-utérin sont fréquemment observés (). Ces complications sont plus fréquentes chez les patientes ayant présenté les symptômes de la maladie durant l'enfance. Elles peuvent être prévenues par le RSG.

❖ Accidents cardio-vasculaires :

Les coeliaques ont un risque d'accident cardio-vasculaire double de celui de la population générale. La cholestérolémie est souvent abaissée, mais surtout la fraction HDL. L'hyperhomocystéinémie est trouvée plus fréquemment, et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté.

❖ Les neuropathies : (46-135)

Ces complications doivent faire éliminer en premier une pathologie carencielle particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et le cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une composante inflammatoire et ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie. Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leucoencéphalopathie

multifocale. La comitialité est la plus fréquente des complications neurologiques souvent associée dans le cadre du syndrome de calcifications cérébrale.

Enfin les troubles cognitifs et les manifestations psychiatriques peuvent avoir une évolution progressive éventuellement fatale.

❖ **Les hépatopathies** : (46)

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC. D'une part, l'hypertransaminasémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part les des transaminases hépatopathies auto-immunes. (144-147) L'élévation, isolée, généralement modérée, des transaminases est l'atteinte hépatique la plus fréquente, retrouvée chez 50% des malades coeliaques. L'élévation des transaminases est l'expression d'une dysfonction hépatique modérée avec à l'histologie une hépatite fonctionnelle non spécifique se normalisant après 6 à 12 mois de RSG. Dans des rares cas, il existe une hépatopathie plus sévère caractérisée par une hépatite chronique et parfois une cirrhose.

La MC est retrouvée chez 3% à 7% des patients ayant une CBP (144), 3% à 6% une hépatite auto-immune et 2% à 3% une CSP. Lors de ces maladies, il n'y a généralement pas de d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG.

❖ **Autres affections** :

La maladie coeliaque est également associée à d'autres affections pouvant être reconnues comme des complications, notamment l'hémorragie pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, la Pancréatite aigue, l'hyperplasie nodulaire régénérative.

3. Affections néoplasiques :

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de

population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement, peut être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée. Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG. De même, les coeliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps [141].

✓ **Cancers digestifs**

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

✓ **Les lymphomes :** (138-139-142) Le risque relatif de lymphome dans la population coeliaque est augmenté de trois à 80 selon les études. Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal [EATL], qui est une complication très particulière. Le risque individuel d'EATL est de l'ordre d'un pour 1000, et l'incidence annuelle d'un cas pour 10 000. La MC est associée à un sur-risque de lymphomes B non hodgkiniens, de localisation intestinale ou non. Le risque de maladie de Hodgkin est aussi augmenté, mais non celui de leucémie lymphoïde chronique. Le sur-risque de lymphome, globalement de l'ordre de cinq sur un, tend à diminuer depuis les années 1990. Ce sur-risque est partagé par les parents du premier degré non coeliaques, ce qui suggère une forte participation génétique.

✓ **Sprue réfractaire et lymphome cryptique :** La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique.

✓ **Le lymphome T intestinal (EATL)** : Le lymphome T intestinal constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il est plus fréquent chez l'homme et autour de 60 ans. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Le diagnostic peut être difficile et parfois nécessiter une cœlioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire de grêle. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % [138-142].

Tableau IX : Les principales complications de la MC

Complications	
Nutritionnelles	Retard de croissance chez l'enfant, dénutrition, carences vitaminiques
Hématologiques	Anémie
Osseuses	ostéoporose fracturaire
Gynécologiques	troubles de la fécondité
Cardiovasculaire	coronaropathie et thromboses veineuses
Hépatiques	Cytolyse et cirrhose
Cancers	cancer des voies digestives supérieures, carcinome hépatocellulaire, lymphomes).
Digestifs	la colite microscopique –la sprue réfractaire – Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

X. Traitement : (148-152)

Depuis qu'on a démontré dans les années 50 l'implication du gluten dans la pathogénie de la MC, l'exclusion de cette protéine de l'alimentation constitue la base du traitement de la maladie. La prise en charge initiale de cette affection comprend:

- ✓ La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet à la recherche de signes de malabsorption et de MAI associées.
- ✓ l'instauration d'un RSG et la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la MC et avec une association locale de soutien aux malades coeliaques.
- ✓ l'instauration d'un suivi régulier à long terme et l'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.

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

1. Régime sans gluten

Le traitement de la maladie coeliaque est fondé sur le RSG à vie. Le RSG impose la suppression des aliments contenant les céréales toxiques (blé, seigle et orge) et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de féculé de pomme de terre. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, peut être autorisée à la condition de ne pas être contaminée par d'autres céréales, car une étude prolongée de cohorte finlandaise a montré qu'elle était parfaitement tolérée sur les plans cliniques, immunologiques et histologiques par les coeliaques [150]. L'objectif du RSG chez les malades atteints de MC est de corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et de diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui de Lymphome malin de l'intestin grêle.

1.1 Instauration du traitement

L'alimentation sans gluten est le seul traitement efficace et ne comporte aucun effet secondaire. En théorie le RSG paraît simple, mais en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades et, pour ce qui est de sa surveillance, pour les diététiciennes et les médecins. Le gluten de blé est, en effet, présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires; leur suppression rend difficile le suivi du régime,

notamment par l'exclusion sociale que ces règles diététiques peuvent entraîner, mais aussi par le surcoût des produits de substitution.

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. 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)

Le régime sans gluten n'existe pas et il vaudrait mieux parler de régime très pauvre en gluten puisqu'il n'est pas possible de supprimer complètement le gluten de l'alimentation. Déterminer la dose maximale de gluten tolérable dans la maladie coeliaque a deux conséquences importantes, d'abord pour l'industrie agroalimentaire et la définition des produits « sans gluten », ensuite pour le patient mauvais répondeur apparent au régime sans gluten.

La nouvelle Norme du Codex définit deux types d'aliments (150) « exempts de gluten », ceux contenant moins de 20 ppm de gluten, ce qui correspond à 20mg par kilogramme de farine (ces produits sont étiquetés « sans gluten » et ceux contenant 21 à 100 ppm, qui sont le plus souvent des produits issus de céréales traitées spécialement pour réduire au maximum leur teneur en gluten : ces produits sont souvent présentés comme inoffensifs pour les coeliaques. Mais un patient coeliaque grand amateur de ce type de produits de substitution peut ainsi arriver à des apports de gluten de l'ordre de 20 mg par jour, ce qui est probablement sans danger pour la majorité, mais peut-être pas pour tous. Le malade atteint de MC doit apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter ou suspecter des traces de gluten, tout comme le médecin doit les reconnaître dans les excipients des médicaments qu'il prescrit. L'apparition de nouveaux modes de préparation alimentaire, en particulier en matière d'additifs, rend encore plus difficile le suivi du RSG (150-152). Ces difficultés démontrent la nécessité

d'information et d'éducation des malades et de leur famille, non seulement sur le régime lui-même, mais aussi sur les risques néoplasiques au long cours d'un régime non ou mal suivi [138].

Le médecin se doit de convaincre et de motiver les coeliaque adultes sur la rigueur et le caractère définitif du RSG, y compris lorsque et après qu'ils sont devenus cliniquement asymptomatiques.

Au cours de la première consultation diététique, une liste, non exhaustive, des aliments autorisés et interdits chez les patients coeliaques, est remise au patient (Annexe 2).

2.1 Indications du RSG (72-73-150)

Le régime sans gluten est donc un régime contraignant. C'est également un régime prescrit à vie, à de rares exceptions (150), 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 antiendomysium et antitransglutaminases).

Une fois prescrit, il l'est à priori à vie, toutefois il peut exister quelques exceptions:

- ❖ **Maladie coeliaque symptomatique** : dans cette forme, le régime sans gluten (RSG) est systématique et indiscutable.
- ❖ **Maladie coeliaque 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 coeliaque silencieuse. Si les risques nutritionnels sont indiscutables (anémie, ostéopénie....) et réversibles. La survenue de maladies auto-immunes est discutée (72-73) et le risque de cancérisation ne saurait pas plus important (150). En fait dans le cas de la maladie coeliaque silencieuse, les deux circonstances dans lesquelles on peut tolérer un régime normal (sous surveillance rapprochée) sont :
 - 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,...) impose à la mise sous RSG.

- deuxièmement, une maladie coeliaque 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.
- ❖ **Maladie coeliaque latente** : à ce stade de connaissance sur cette maladie, aujourd'hui c'est la surveillance simple clinique, biologique voire histologique qui est recommandée. (73)

3.1 Adhérence au RSG (120)

Le suivi strict du RSG ne pose pas de problème chez l'enfant, mais devient plus aléatoire au moment de l'adolescence et au moins un adolescent sur deux fait des écarts volontaires. Chez l'adulte, le suivi du RSG est très variable selon le pays, le médecin, l'âge au diagnostic et la symptomatologie initiale. Le régime est mieux suivi dans les pays du Nord de l'Europe, lorsqu'il est prescrit par un médecin convaincu et convaincant, avec l'aide d'une diététicienne spécialisée, chez le sujet jeune, et en cas de maladie grave ayant un fort retentissement clinique. En France, seulement un adulte sur deux est observant de façon prolongée [120]. Ce mauvais résultat est en partie expliqué par le caractère très contraignant du régime, qui retentit sur la vie sociale, limitant les invitations, les repas au restaurant et les voyages, et par l'absence habituelle de traduction clinique immédiate de la reprise du gluten, qui peut faire croire à tort à son innocuité. Le rôle d'explication et de persuasion du médecin est essentiel.

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):

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

4.1 Efficacité du régime

L'efficacité du RSG sera jugée sur une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, par la négativation des anticorps spécifiques et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime. Soixante-dix pour cent des patients ont une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG [120-155]. L'amélioration histologique est quant à elle plus lente et peut rester incomplète, en particulier chez l'adulte [155-156]. Les anticorps antiendomysium et antitransglutaminases se négativent chez sept patients sur huit dans l'année sous RSG strict [157]. Cependant, la décroissance rapide ou la disparition de ces anticorps n'est pas un bon indicateur du suivi du RSG. Enfin, il n'y a pas de parallélisme strict entre le taux des anticorps et la repousse villositaire [157-158]. Après normalisation, les sérologies peuvent être utilisées comme un indicateur de la poursuite d'un RSG.

5.1 Surveillance et suivi du RSG (151-154)

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. Le contrôle de la régression des lésions histologiques est important car il s'agit d'un élément rassurant pour le malade et le médecin et motivant pour la bonne observance du régime.

Un contrôle de la reminéralisation osseuse par ostéodensitométrie après plus d'un an de RSG est souhaitable s'il existait une ostéopénie sévère lors du diagnostic.

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, de signes biologiques de malabsorption et d'AV) constatée à l'issue de ce bilan, un contrôle annuel sérologique et biologique (sans endoscopie) peut être proposé pendant 5 ans et ensuite de manière plus espacée [151].

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), dans un premier temps, une enquête alimentaire approfondie spécialisée à la recherche d'une mauvaise observance du RSG, la cause la plus fréquente de la non réponse au traitement, devrait être réalisée. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'AV, des maladies associées ou d'éventuelles complications malignes (sprue réfractaire, lymphome intestinal) de la MC devrait être réalisé [151].

2. Traitement symptomatique :

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.

Certains patients peuvent avoir besoin d'une hospitalisation, de recevoir une réhydratation, correction des troubles électrolytiques et parfois une alimentation intraveineuse (151–152). C'est le cas de la crise coeliaque, décompensation suraiguë avec déshydratation majeure par vomissements et diarrhée profuse, de moins en moins fréquente actuellement.

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 coeliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée.

D'autres mesures symptomatique peuvent être nécessaire notamment le traitement anti parasitaire, transfusion sanguine et d'albumine (à défaut le PFC) en cas d'hypo-albuminémie sévère.

3. Perspectives thérapeutiques : (153–164, Figure 30)

Grace aux études de la physiopathologie de la MC, de nombreuses cibles thérapeutiques alternatives au RSG se dessinent. Se pose la question surtout sur leur efficacité et innocuité face à une maladie génétiquement bénigne, au prix d'un traitement certes astreignant mais efficace et sans risque. Plusieurs approches peuvent être explorées :

3.1. Le développement d'un blé modifié non immunostimulant : (159-164)

Le développement de nouveaux blés contenant moins de motifs immunostimulants est théoriquement intéressant, cependant la très grande redondance des épitopes T dans les gliadines et gluténines et la complexité de la génétique du blé semblent être des obstacles majeurs à cette stratégie. L'intérêt d'un retour à certaines espèces ancestrales de blé moins toxiques du fait de leur génome diploïde. Néanmoins, il est vrai semblable que le rendement des récoltes et la qualité de la planification puissent être sérieusement affectés par l'utilisation de ce type de blés. La faisabilité de cette stratégie reste actuellement difficile à évaluer.

3.2. La digestion intraluminaire complète du gluten en fragments non immunogènes : (159-164)

A ce jour, la prévention de l'interaction des fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire est la piste thérapeutique alternative la plus prometteuse. Cela peut être réalisé soit en utilisant un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten, soit à travers la supplémentation orale par des prolyl-endopeptidases exogènes qui pourraient permettre une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes. 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. Deux médicaments sont actuellement en cours de développement. Le premier, ALV003, combine EB-P2 une cystéineprotéase dérivée de L'orge à la prolyl-endopeptidases de *F. meningosepticum* initialement proposée. 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 Transglutaminase, posant la question d'une efficacité suffisante de cette enzyme. 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. 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. Cette stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus prometteuse dans la maladie coéliquaue non compliquée en raison de sa simplicité et de son innocuité probable. 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.

3.3. L'inhibition de la déamination des peptides du gluten : (159-164)

Une autre approche vise à rendre le gluten et ses dérivés moins immunostimulants, en inhibant la fonction de la déamination de la transglutaminase. Le composé KCC009 inhibe le site actif de la TG2 humaine intestinale et est bien toléré chez les rongeurs aux doses pharmacologiquement actives. 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.

3.4. Le blocage du site de liaison des peptides toxiques aux molécules HLA : (159-164)

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. 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 à un agent infectieux. Une autre proposition repose sur une vaccination contre les peptides immuno-dominants du gluten pour tolérer les lymphocytes T réactifs. 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 la réponse immunitaire T plus que de l'inhiber.

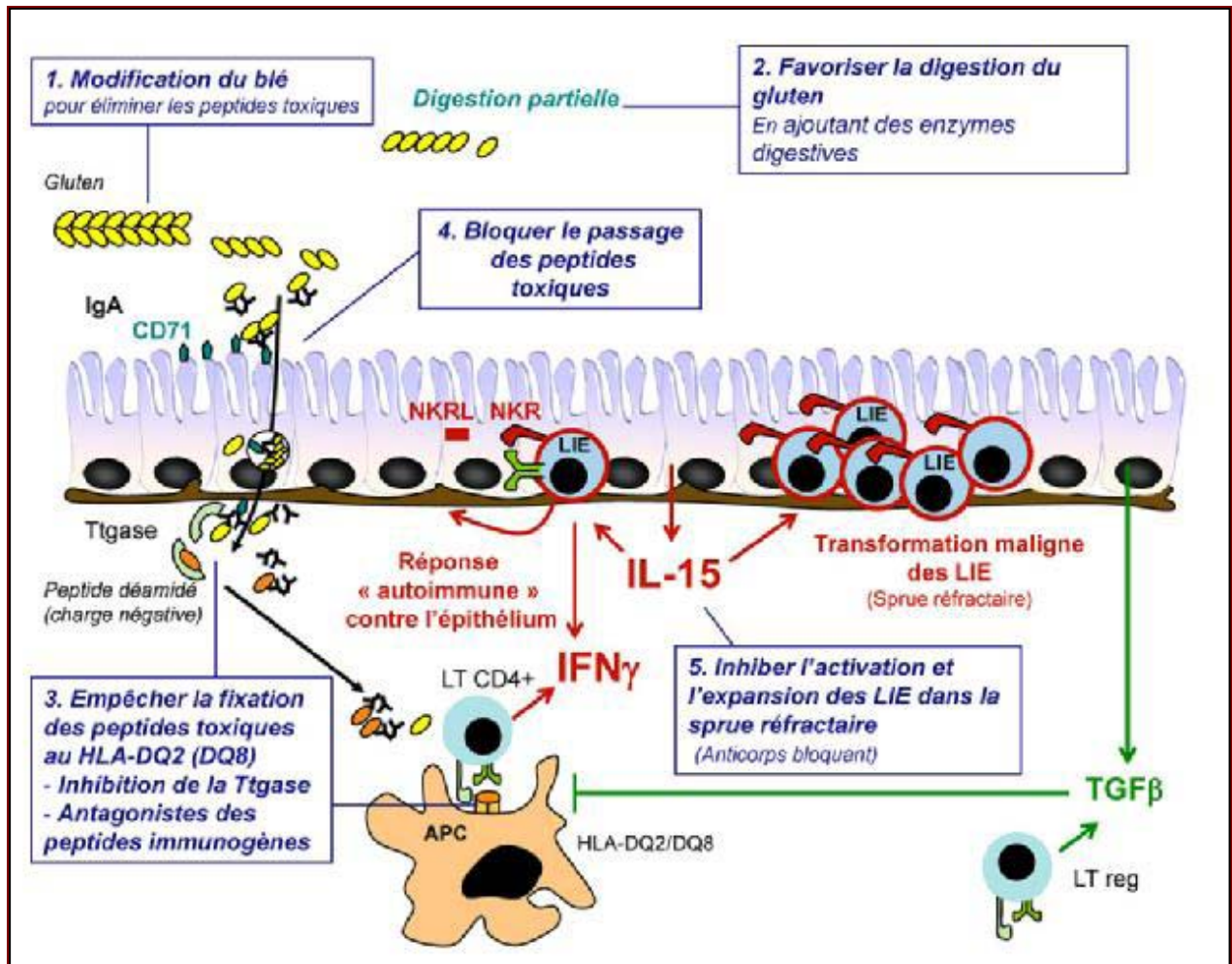


Figure 30: Physiopathologie de la maladie coeliaque et cibles thérapeutiques (165):

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 Ttgase (3). Les LT CD4⁺ activés par le gluten favorisent la production d'IgA contre le gluten et contre la Ttgase. 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: interferon; **TGF**: transforming growth factor; **APC**: antigen-presenting cell.

XI-Evolution :

La maladie coeliaque de l'enfant est actuellement une maladie bénigne ne mettant plus en jeu directement le pronostic vital. La « crise coeliaque » que réalisait l'exacerbation de ses symptômes et qui émaillait son évolution, ainsi que le marasme extrême auquel elle pouvait conduire, sont devenus de plus en plus exceptionnels.

1. Evolution favorable : (120 ,166)

Sous régime sans gluten, l'évolution chez l'enfant coeliaque est remarquable. En effet, les troubles du comportement se corrigent dans 2 à 3 jours, l'enfant sourit à nouveau puis retrouve son appétit. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; parfois elle tarde un peu plus. L'enfant retrouve son poids idéal en 6 mois à 1 an. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. C'est lorsque le déficit statural est majeur que le rattrapage peut être le plus spectaculaire, la vitesse de croissance pouvant dépasser 1cm/mois ; chez les enfants les plus âgés, elle est accrue par la puberté que déclenche aussi le régime d'exclusion et qui peut alors se dérouler en quelques mois (1).

Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. Les lésions épithéliales se réparent les premières en quelques jours, puis la cellularité du chorion et le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux diminuent. Une atrophie villositaire partielle persiste habituellement après 2-3 mois d'exclusion du gluten. La muqueuse ne devient normale, ou presque, qu'après 1 an environ. Deux voire trois ans sont parfois nécessaires à la guérison des lésions, exceptionnellement plus.

2. Evolution défavorable : (120,154)

2.1 La résistance au RSG : (120)

La résistance au RSG est définie par l'absence d'amélioration clinique ou histologique et/ou la persistance des anticorps (120). Elle est observée chez 7 à 30% des patients surtout adultes. Cette situation justifie une enquête approfondie en raison des conséquences thérapeutiques et pronostiques potentielles. Il convient en premier lieu de remettre en cause le diagnostic initial de maladie coeliaque et éliminer les autres causes d'atrophie villositaire. En deuxième lieu, il faut évoquer une mauvaise observance, volontaire ou non, du patient au régime ; c'est la principale cause de résistance. Elle peut être suspectée devant la persistance des anticorps à un taux élevé et confirmée par un interrogatoire minutieux par une diététicienne expérimentée. Le patient n'est pas toujours conscient de son erreur et les cas de l'hostie du dimanche ou de la bière du samedi soir sont d'excellents exemples. Il faut aussi se méfier d'un abus de produits « sans gluten » issus du blé, ces produits, surtout les plus anciens, pouvant contenir de petites quantités de gluten et conduire à des apports quotidiens de gluten pouvant dépasser les 50 mg, alors même que certains coeliaques sont hypersensibles et leur maladie seulement contrôlée par des apports inférieurs à 10 à 20 mg. La rectification récente de l'étiquetage des produits sans gluten devrait éviter ce type d'erreur à l'avenir. En dernier lieu, chez des patients respectant le régime mais dont les symptômes persistent, des affections associées doivent être cherchées telle qu'une colite microscopique, une pullulation microbienne, une insuffisance pancréatique, une maladie inflammatoire intestinale.....

2.2 La sprue réfractaire : (120, 143,163)

Elle est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique (120). Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une maladie coeliaque auparavant contrôlée par le régime [163] et serait observé dans 1 à 5% des maladies coeliaques de l'adulte [163]. Il impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T, bilan comprenant une endoscopie digestive haute avec biopsies, une coloscopie totale, une tomodensitométrie abdominale, un PET-scan. L'entéropscopie poussée et la vidéocapsule peuvent compléter ces examens. Si cette recherche est négative et a fortiori s'il existe une jéjuno-iléite ulcérée, il faut, pour classer la sprue réfractaire, analyser les lymphocytes intra épithéliaux par immunomarquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du récepteur TCR. Dans la sprue réfractaire de type I, les lymphocytes intra épithéliaux sont normaux. Dans la sprue réfractaire de type II, ils sont anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome cryptique

Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif et la survie est de 44 % à cinq ans, alors que le pronostic de la sprue réfractaire de type I est bien meilleur, avec un risque faible de lymphome et un taux de survie de 93 % à cinq ans [163]. Le mauvais pronostic de la sprue réfractaire de type II justifie le recours à des traitements agressifs, corticoïdes, thiopurines, ciclosporine, infliximab, cladribine, jusqu'à la greffe de moelle.



CONCLUSION

Dans notre région, la maladie coeliaque est une pathologie fréquente. Sa forme clinique classique est la plus rencontrée, dominée par sa symptomatologie digestive et un retard statural sévère. La dénutrition importante est l'apanage surtout du nourrisson. Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques conduisant à la pratique de la biopsie intestinale qui reste l'étalon or du diagnostic en mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques.

Malgré la richesse du tableau clinique, le retard diagnostic est toujours marqué. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, notamment ceux qui sont liés aux parents et au corps médical. Si le dépistage de masse n'est pas à l'ordre du jour, il semble logique de préconiser un dépistage ciblé dans les groupes de malades à haut risque ou avec des symptômes évocateurs. La mise au point et l'utilisation généralisée, depuis les années 1990, de tests sérologiques de plus en plus spécifiques et sensibles ont complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie coeliaque (MC) dont la forme active, symptomatique, n'est plus que le sommet émergé de l'iceberg qui la représente.

Le traitement repose sur l'exclusion stricte et définitive du gluten, qui, en attendant des nouvelles stratégies thérapeutiques (Thérapie enzymatique), est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la MC. Son efficacité est remarquable chez l'enfant devant l'amélioration clinique spectaculaire avec relance de la croissance. Si sur le plan théorique le principe du traitement est simple, le suivi de ce régime à vie est en pratique difficile, et ses difficultés découlent essentiellement de la non disponibilité des produits sans gluten (comme les gâteaux, les pattes...), 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) et , à Marrakech, de l'association marocaine des intolérants au gluten – Sud (AMDIAG– Sud) dont la vocation est de soutenir et informer les malades coeliaques. Elle aide les patients à mieux connaître leur maladie et à suivre le RSG 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 nécessaire surtout au début de la prise en charge.

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



ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

Maladie coéliquaue chez l'enfant

Numéro d'ordre

Date:...../...../.....

1/Identité:

Nom et Prénom :.....

Age:.....

Sexe: M F

Origine:.....

Période d'hospitalisation:.....

2/Signes d'appel :

- Troubles de transit : {
-Diarrhée
-constipation
-alternance diarrhée constipation
- Ballonnement abdominal: oui non
- Anorexie: oui non
- Vomissement: oui non
- Stagnation ou cassure de la courbe pondérale: oui non
- Hypotrophie du nourrisson : oui non
- Retard staturo-pondéral: oui non
- retard pubertaire : oui non
- Anémie ferriprive résistante au traitement martial: oui non
- Dénutrition sévère : oui non
- Asymptomatique: {
-Maladie auto-immune (Diabète ; thyroïdite) : oui non
-Atteinte dans la fratrie : oui non

Autres:.....

3/Antécédents:

- Allaitement maternel: {
Exclusif
Mixte
Pas d'allaitement maternel
- Age d'introduction de la farine:.....
- Age de dentition:.....

- Grade de l'atrophie villositaire :
 - Totale
 - Subtotale
 - Partielle
- Lymphocytes intra épithéliales:
 - Supérieure à 40%
 - Inférieure à 40 %
- Hyperplasie cryptique : oui non

6/Traitement:

- Régime sans gluten :.....
- Transfusion :.....
- Fer :.....
- Autres:.....

7/Evolution:

- Normalisation du transit :.....
- Rattrapage staturo-pondéral :.....
- Négativation des anticorps :.....
- Mauvaise observance thérapeutique :.....
- A long terme :
 - Apparition d'une pathologie maligne : oui non
 - Apparition d'une maladie auto-immune : oui non
 - Ostéopénie : oui non
 - Rechute : oui non
 - Si oui :
 - ❖ Cause :.....

8/ Epreuve de rechute :

- Age:.....
- Résultats :
 - Bonne tolérance : oui non
 - Réapparition des signes cliniques : oui non
 - Diarrhée : oui non
 - Vomissement : oui non
 - Stagnation pondérale : oui non
 - Pâleur cutanéomuqueuse (anémie) : oui non

9/Reprise du régime sans gluten

- Oui
- Non

Annexe2 : ANNEXE : LISTE DES ALIMENTS PERMIS (NATURELS ET INDUSTRIELS) DANS LE RSG :

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

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

النظام الغذائي بدون غلوتين

المواد المباحة

الحليب و مشتقاته:

الطازج، الدسم، الناقص الدسم، الطري، مسحوق الحليب مركز ، مبستر، معقم، مختلف الأجبان، ياغزرت، اللبن.

اللحوم:

الطرية ، الدجاج، الكرشة، الكبد، السمك الطري ، البيض الطري.

الخضر:

الطرية ، اليايسة، حساء بالخضر، البطاطس بجميع أشكالها.

الفواكه:

جميع الفواكه الطرية أو اليايسة.

الحبوب:

مساحيق الأرز الذرة، السوجا.

الدهنيات :

الزيتون، الزبدة، مارغارين، القشدة الطرية.

المرطبات:

المربي المحضر في المنزل الخالي من مادة الغليادين، العسل.

التوابل:

جميع التوابل الخالية من الدقيق.

المشروبات:

الماء المعدني ، الماء، عصير الفواكه، الشاي ، القهوة، الشوكولاتة من الدقيق.

المواد الممنوعة

الحليب و مشتقاته:

الحليب الممزوج بالدقيق ، الأجبان ذات القشرة.

اللحوم :

الخليع، اللحوم و الأسماك ، الوجبات الغذائية المحفوظة.

الخضر :

جميع الخضر الطرية و اليابسة المعلبة، البطاطس ذات التحضير التجاري.

الفواكه:

الفواكه المعلبة.

الحبوب :

دقيق القمع، الشعير، الخرطال، البسكويت، العجائن الغذائية، الشعيرية ، السميدة، الخميرة
الاصطناعية و الطبيعية ، الكسكس، الملوي ، الحريرة.

المواد السكرية:

المربى (التجارية)الفنيد و الحلوى، المسكة ، الشوكولات ، الكرامل.

التوابل :

المطحونة و المركبة المرق المقوى بالمساحيق.

المشروبات:

الخمير ، مستحضرات الشوكولاتة التجارية.

الأدوية:

المهياة على شكل حبوب وملبسات ، المساحيق المعطرة و المحتوية على مادة الغليادين الدقيقي.



RESUMES

RESUME

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la gliadine alimentaire responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés. Ce travail a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, clinique, immunologique, histologique et évolutif de la maladie cœliaque chez 220 enfants suivis au Service de Pédiatrie-B CHU Mohamed VI Marrakech.

La moyenne d'âge des patients été de 5ans 8 mois \pm 3ans8mois avec un pic de fréquence à 4 ans chez 15.5% de nos patients et une nette prédominance féminine 56.8%.La symptomatologie s'est révélée chez 75% des nourrissons après 4mois d'introduction du gluten. La diarrhée chronique était présente chez 57% des malades et le retard staturo-pondéral chez 71%.Elle est associée au diabète de type1 dans 3 cas et à l'hypothyroïdie dans 2cas.

L'anémie hypochrome microcytaire a été constaté chez 91.46% des patients, hypoprotidémie chez 34%, hypocholestérolémie chez 97% et hypocalcémie chez 10.45%. Le dosage des anticorps Antitransglutaminases a été réalisé chez 42.73% de nos patients et revenu négatif chez 11 cas d'entre eux. L'atrophie villositaire totale était présente chez 60% des cas. Le traitement par le régime sans gluten (RSG) a été instauré chez tous les enfants avec une évolution spectaculaire chez 97.73%, et 76.9% des nourrissons ont récupéré leur taille normale après 6mois du RSG.L'épreuve de rechute a été réalisé chez la moitié des patients et s'est révélé positif chez 97.15% des cas.

La maladie cœliaque est caractérisée dans notre contexte par la prédominance des formes classiques avec dénutrition sévère secondaire le plus souvent à un retard diagnostique exposant à des risques d'ordre vital notamment des troubles ioniques dont l'hypokaliémie qui était la cause de décès de 3cas dans notre série.

Mots clés Maladie cœliaque-Enfant-Hypersensibilité au gluten- Atrophie villositaire- Evolution sous RSG

SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune disease induced by ingestion of gluten which is responsible of villous atrophy and malabsorption in genetically predisposed persons. The aim objective of this work is to evaluate the epidemiological, clinical, immunological, histological profile and evolution of 220 infants with coeliac disease followed in Pediatrics-B –Mohamed VI University Hospital in Marrakech, between January 2005 and December 2012.

The mean age at diagnosis was 5 years 8 months \pm .3years 8 months. The peak of incidence was 4 years at 15.5 % of our patients, 56.8 % of them were female. The beginning of symptoms goes back up in 4 months after the introduction of gluten in 75 % of infants. Chronic diarrhea was present in 57% of patients, the failure to thrive was found in 71%. It is associated with type1 diabetes in 3 cases and in 2 cases of hypothyroidism.

The microcytic hypochromic anemia was observed in 91.46 % of patient, hypo protein in 34%, hypocholesterolemia in 97% and hypocalcaemia in 10.45 %.The antibody assay was realized in 42.73% of our children, 11% of them were negative. The total villous atrophy was present in 60 % of cases. Therapeutically, all patients have been under gluten-free diet with a spectacular evolution in 97% and 76.9 % of them have found their normal size after 6 months of dietary treatment alone (GFD). The relapse test was realized in a half of cases and it was positive in 97.15 % of them.

Celiac disease is characterized in our context by the predominance of classics forms with severe malnutrition due to diagnostic delay exposing to vital risks especially electrolytic disorders like sever hypokalemia which was the cause of 3 deaths in our series.

Key words: Celiac disease-children- hypersensitivity to gluten-villous atrophy- Evolution under gluten-free diet.

ملخص

المرض الزلافي أو المرض الجوفي هو مرض حساسية الأمعاء الدقيقة للغلوتين الناتج عن خلل في جهاز المناعة والذي يتميز بوجود ضمور زغبي في بطانة المعى الدقيق وعسر في الامتصاص عند الأشخاص ذوي إستعداد وراثي. الهدف من هذه الدراسة هو الإحاطة بالجوانب الوبائية، السريرية المناعية، النسيجية و التطورية لمرض الزلافي لدى الأطفال عبر دراسة إسترجاعية لـ 220 حالة مرضية تمت معاينتها و تتبعها خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2005 و دجنبر 2012 في مصلحة طب الأطفال ب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

متوسط السن لدى مرضانا هو 5 سنوات و 8 أشهر \pm 3 سنوات و 8 أشهر، معظم المرضى تمت معاينتهم في سن الأربع سنوات مع وجود هيمنة أنثوية (56.8 في المائة). عموما بعد 4 أشهر من تناول الغلوتين تبدأ الأعراض في الظهور عند 75 في المائة من الرضع. 57 في المائة من المرضى كانوا يعانون من الإسهال المزمن، 71 في المائة من تأخر في النمو. كما تم رصد ثلاث حالات من داء السكري من نوع 1 و حالتان لقصور الغدة الدرقية مصاحبة لهذا الداء.

91.46 في المائة من الأطفال كانوا يعانون من فقر الدم الناتج عن نقص الحديد 34 في المائة من نقص نسبة البروتينات في الدم، 97 في المائة من نقص نسبة الكولسترول و 10.45 في المائة من نقص نسبة الكالسيوم في الدم. كما تم اللجوء إلى إجراء فحوصات لمصل المرضى مع قياس نسبة مضادات الأجسام لدى 42.73 في المائة من الأطفال، 11 في المائة منها سلبية بين الفحص النسيجي ضمور زغبي كلي في أغلب الحالات (60 في المائة). تم وضع جميع المرضى تحت حماية غذائية خالية من الغلوتين. وكان هذا العلاج فعالا مع نتائج جد ايجابية في 97,73 في المائة حيث أن 76.9 في المائة منهم تمكنوا من استرجاع طولهم الطبيعي بعد 6 أشهر من الحماية.

المرض الزلافي هو مرض يتميز في محيطنا بشيوع الحالات العرضية الكلاسيكية مع سوء تغذية حاد ناتج عن التشخيص المتأخر لهذا الداء و الذي قد يؤدي بحياة المريض نتيجة الإختلالات الأيونية خاصة منها نقص نسب البوتاسيوم في الدم الذي تسبب في وفاة ثلاثة حالات من مرضانا.

الكلمات الأساسية: المرض الزلافي، الأطفال، الحساسية المفرطة للغلوتين، الضمور الزغبي، التطور تحت حماية غذائية خالية من الغلوتين



BIBLIOGRAPHIE

1. **Greco L.**
From the Neolithic Revolution to the Gluten Intolerance: Benefits and Problems associated to the Cultivation of Wheat. Service de Pédiatrie, Université de Naples, Italie 30 juin 1995.
2. **Steward J.S.**
History of the celiac condition. University Hospital, Isleworth, Middlesex.
3. **Haute Autorité de Santé (HAS).**
Recherche d'anticorps dans la maladie coéliquaie : diagnostic et suivi de l'observance du RSG. Janvier 2007. Disponible sur : (<http://www.has-sante.fr>).
4. **Wieser H**
Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 3-9.
5. **Walker-SMITH J.A**
Techniques of investigation. In: diseases of the small intestine in child hood. J.A.WALKER-SMITH ed. Butterworths and co 1988; pp: 31-87.
6. **CROSBY W.H., KUGLER H.W**
Intraluminale biopsy capsule. AM.J.DIGEST.DIS. 1957; 2: 236-241.
7. **READ A.E, GOUGH K.R., BONES J.A MCARTHY C.F.**
An improvement to the Crosby per oral intestinal biopsy Capsule. Lancet 1962; i: 894.
8. **Franck PELLESTOR.**
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1), 38.
9. **Franck PELLESTOR.**
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1) ,41.
10. **Franck PELLESTOR.**
Histologie de l'appareil digestif, université de Montpellier1. PCEM2. (1) ,46.
11. **Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D.**
Celiac Disease. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2007; 357: 1731- 1743.
12. **Lucinda A. Harris, MD, Jason Y. Park, MD, PhD, Lysandra Voltaggio, MD, Dora Lam Himlin, MD.** Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Scottsdale, Arizona; Dallas, Texas; Washington, DC, USA 2012; 76, 3.

13. **Veress B, Franzen L, Bodin L, et al.**
Duodenal intraepithelial lymphocyte-count revisited. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:138-44.
14. **Goldstein NS.**
Proximal small-bowel mucosal villous intraepithelial lymphocytes. *Histopathology* 2004; 44:199-205.
15. **Marsh MN, Crowe PT**
Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:273-93.
16. **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.
17. **Marsh MN**
Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31: 111-4.
18. **Oberhuber G.**
Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:368-72.
19. **Corazza GR, Villanacci V.**
Celiac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58:573-4.
20. **Cerf-Bensussan N., Jabri B.**
La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences* 2001; 17: 1129-1138.
21. **Cerf-Bensussan N, Jabri B, Cellier C, Patey N, Brousse N, Schmitz J.**
Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie coeliaque. Disponible sur : ([http : //www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm](http://www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm)).
22. **Van de Kamer J, Weijers H and Dicke W.**

- An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand* 1953. 42: 223–231.
- 23. Halstensen TS, Brantzaeg P.**
Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of D4+ alpha/beta Cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. *Eur. J. Immunol.* 1993. 23: 505–510.
- 24. Ferguson A, Murray D.**
Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971; 12 (12): 988–94.
- 25. Marsh M, Loft D, Garner V and Gordon D.**
Time/dose responses of coeliac mucosae to graded oral challenges with Frazer's fraction III of gliadin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992. 4: 667–673.
- 26. Kontakou M, Przemioslo R, Sturgess R, Limb G, Ellis H, Day P and Ciclitira P.**
Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide Challenge. *Gut* 1995. 37: 52–57.
- 27. Ensari A, Marsh M, Morgan S and KJM.**
Time-course of adhesion molecule expression in rectal mucosa of gluten-sensitive subjects after gluten challenge. *Clin Exp Immunol* 1993. 92: 303–307.
- 28. Molberg O, Mc Adam SN, Sollid LM.**
Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2000; 30:232–40
- 29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al.**
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3 (7): 797–801.
- 30. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D.**
Celiac Disease. *The New England journal of medicine* 2007; 357:1731–1743, (17).
- 31. Lundin K, Scott H, Fausa O, Thorsby E and Sollid L.**
T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Human Immunol* 1994. 41: 285–291.

32. **Lundin K E A, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS et al.**
Gliadin-specific, HLA-DQ (1*0501, 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J.Exp.Med.* 1993. 178: 187-196.
33. **Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L et al.**
Small intestinal t cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998. 95: 10050-10054.
34. **Molberg O, Kett K, Scott H, Thorsby E, Sollid L and Lundin K.**
Gliadin specific, HLA-DQ2-restricted T cells are commonly found in small Intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol* 1997. 46: 103-109.
35. **Franco A, Appella E, Kagnoff M, Chowers Y, Sakagushi K, Grey H and Sette A.**
Peripheral T-cell response to A-gliadin in celiac disease: differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-transformed B cells and fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol* 1994. 71: 75-81.
36. **Gjertsen H, Sollid L, Thorsby E and Lundin K Scand.**
T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigen when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules. *J Immunol* 1994. 39: 567-574.
37. **Sollid L M, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vardtal F, Thorsby E.**
Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989. 169: 345-350.
38. **Lundin K, Gjertsen H, Scott H, Sollid L and Thorsby E.**
Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* 1994. 41: 24-7.
39. **Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B et al.**
Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of celiac disease. *Ann Hum Genet* 1997. 61: 307-17.
40. **Walker-Smith J.**
Gut 1973. 14: 374-75.
41. **Zhong F, McCombs C, Olson J, Elston R, Stevens F, McCarthy C and Michalsky J.**
An autosomal screen for the genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996. 14: 329-33.

42. **Houlston R, Tomlinson I, Ford D, Seal S, Marossy A., Ferguson A et al.**
Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Human Mol Gen* 1997. 6: 1335–9.
43. **Greco L, Corazza G, Babron M, Clot F, Fulchignoni–Lataud M et al.**
Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998. 62: 669–75.
44. **Gale L., Wimalaratna H., Brotodiharjo A., Duggan J.M**
Strongly associated with celiac disease. *Gut* 1997; 40: 492–496.
45. **Cerf–Bensussan N, Jabri B, Cellier C, Patey N, Brousse N, Schmitz J.**
Physiopathogénie de l'inflammation intestinale au cours de la maladie coeliaque.
Disponible sur : ([http : //www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm](http://www.maladiecoeliaque.com/specia2.htm)).
46. **J.Cosnes, I.Nion–Larmurier:**
Complications of celiac disease 2011; 2945.
47. **JJ. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, B. Digeon, J.L. Giniés, M. Larchet, C. Le Gall, B. Le Luyer, C. Lenaerts, C. Maurage, J.P. Merlin, A. Morali, J.F. Mougenot, O. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz :** Groupe Francophone d'Hépto–Gastro–entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) : Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France. *Presse Med* 2001 ; 30:107–11 © 2001 Masson, Paris.
48. **Roux K.**
Formes cliniques de la maladie coeliaque en Pédiatrie. Thèse de mèd. Faculté de Médecine de DIJON. 2002.
49. **IVARSSON A.HERNELLI O. STENLUND H.PERSSON LA.**
Breast–feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: (5) 914–921.
50. **AKOBENG AK. RAMHAN AV. BUCHAN I. HELLER RF.**
Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review, and Meta–analyse of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91 (1) 39–43.
51. **SOLLID LM.**
Breast milk against celiac disease. *Gut* 2002; 51(6):767–768.
52. **NORRIS JM. BARRIGA K. HOFFENBURG E**

- 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.
- 53. AGOSTONI C,DESCI T,FEXTRELL M. et al.**
Complementary feeding: a commentary by ESPAGAN committee on nutrition. *Journal of Pediatr Gastro and Nut* 2008; 46: 99–110.
- 54. Rewers M.**
Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S47–5.
- 55. Luca Silano M, Agostoni C, Guandalini S.:**
Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16:1939–42.
- 56. Makharia GK, Chalamalasetty SB, Khadgawat R et al.**
Celiac disease: variations of presentations in adults. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 162–166.
- 57. Miguel Saps, Papa Adams, Silvana Bonilla, and Diana Nichols–Vinueza,**
Abdominal Pain and Functional Gastrointestinal Disorders in Children with Celiac Disease *J Pediatr* 2012 ;162(3):505–9.
- 58. Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C:**
Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Arch Pediatr* 2008; 15:501–3.
- 59. Lamireau.T, Clouzeau.H:**
Comment confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque? *Arch Pediatr*2008; 15:504–5.
- 60. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease:**
Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909–11.
- 61. Sollid.LM, Lindan KE:**
Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2:3–7.
- 62. Ludvigsson JF, Green PH.**
Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med* 2011; 269: 560e71.
- 63. Sollid LM, Lundin KE.**

- Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2:3—7.
64. **Ferguson A, Arranz E, O'mahony S.**
Clinical and pathological spectrum of celiac disease—active, silent, latent, potential. *Gut*, 1993; 34:150–151.
65. **Zone JJ.**
Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4 suppl 1): S87e91.
66. **SIHAM EL YAOUTI.HIDA MOUSTAPHA**
La maladie coeliaque chez l'enfant : A propos de 266 cas. Thèse de médecine. CHU de Fès.
67. **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 coeliaque Symptomatique de l'enfant en France. *Presse Med* 2001 ; 30:107–11 © 2001,Masson, Paris.
68. **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.
69. **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.
70. **Husby S, Koletzko S, Korponay–Szabó IR, et al.**
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136–60.
71. **Lewis NR, Scott BB.** Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:47–54.
72. **Biennvenu F.**

- Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. Rev Fr Lab 2008; 404:31-6.
- 73. B.Adamou, M.Sbihi, F.Bienvenu, L.Chabaa:**
Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant.Mise au point (2009)24,217-222.
- 74. 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.
- 75. BARKER CC, MILTON C, JEVON G, MOCK T.**
Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? Pediatrics 2005; 115: 1341-1346.
- 76. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR.** IgG (1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Gut 2000; 47: 366e9.
- 77. Prince HE, Norman GL and Binder WL.**
Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 192-196.
- 78. Marsh MN.** Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology 1992; 102:330-54.
- 79. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, et al.** What is the role of Serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 314e20.
- 80. Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, Webert G, Muller C, Sarioglu N et al.**
Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent Celiac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2000;17: 441-4.
- 81. Human recombinant anti-transglutaminase antibody testing is useful in the diagnosis of silent coeliac disease in a selected group of at-risk patients.** Eur. J. Gastroenterol. Hepatol 2003;15:479-483.

- 82. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al.**
Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:85–91.
- 83. Alaedini A., Green P.H.**
Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 41 (2008) 19–26.
- 83. Hill I.D.** What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations, *Gastroenterology* 128 (2005) S25–S32.
- 84. I. Nion-Larmurier, J. Cosnes.**
Celiac disease. Service de gastroentérologie et nutrition, hôpital St-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 184.
- 85. Bhagat G., Green P.H.,**
Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of celiac disease, *Dig. Liver Dis.* 39 (2007) 26–29.
- 86. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease:**
The histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43(suppl 4): S385e95.
- 87. Schuppan D, Junker Y, Barisani D.**
Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912e33.
- 88. V.Verkarre, N.Brousse.**
Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. Service de pathologie. Université Paris Descartes, hospital Necker Enfants-malades. *Elivier Masson SAS.*
- 89. PG Hill, GK Holmes.**
La maladie coeliaque: une biopsie n'est pas toujours nécessaire pour le diagnostic. *Aliment Pharmacol II.* 2002; 27:572–577.
- 90. Lamireau.T T, Clouzeau.H H.**
Comment confirmer le diagnostic de maladie coeliaque ? *Arch Pediatr* 2008; 15:504–5.
- 91. 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.
92. **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.
93. **Weizman Z, Ben-Zion YZ, Binsztok M, Maor E, Proath A.**
Correlation of clinical characteristics and small bowel histopathology in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(5): 555–8.
94. **Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J.**
Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease. *Lancet* 2000; 355:806–7.
95. **Harper, J.W., Holleran, S.F., Ramakrishnan, R., Bhagat, G., and Green, P.H.,**
Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Heintol* 2007. 82: 996–1000.
96. **Halfdanarson, T.R., Lit ZOW, M.R., and MURRAY, J.A**
Hematologic manifestations of coeliac disease. *Blood* 2007; 109: 412–21.
97. **Cellier C.**
Maladie coeliaque de l'adulte: Questions au Professeur Christophe Cellier. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 502–504.
98. **Patey-Mariaud de Serre.N, Verkarre.V and Cellier.C et al.**
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 24 (2000), pp. 436–446.
99. **Meijer JWR, Wahab PJ, Mulder CJJ.**
Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003; 442:124.
100. **Roux K.**
Formes cliniques de la maladie coeliaque en Pédiatrie. Thèse de mèd. Faculté de Médecine de DIJON. 2002.
101. **Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al.**
Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15:4775–80.

- 102. Fernando Fernández-Bañares, Montserrat Alsina, Inés Modolell, Xavier Andújar, Marta Piqueras, Roger García-Puig, Benjamín Martín, Mercé Rosinach, Antonio Salas, Josep Maria Viver. Maria Esteve:** Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnose coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease 2012; 6, 861-866 *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35:540-51.
- 103. Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C:**
Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Arch Pediatr* 2008; 15:501-3.
- 104. Gillett PM, Gillet HR, Israel DM et al. High:**
Prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2001; 15: 297-301.
- 105. Delbrel X, Le-Bougeant P, Étienne G et al.**
Maladie coeliaque et maladies auto-immunes ou maladies systémiques : À propos de six Observations et revue de la littérature. *Ann Med Interne* 2003; 154(4): 197-204.
- 106. Mathieu S, Stassen A, Paquot N et al.**
Le diabète de type 1 et la maladie coeliaque. *Rev Med Liege* 2006; 61(9): 637-642.
- 107. Rambaud JC.**
Maladies des chaînes alpha. *Encycl. Med Chir. Gastro-entérologie* 1998; 9-088-A-12.
- 108. Bardella MT, Marino R, Meroni PL.**
Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999; 131: 157-158.
- 109. Zitouni M, Daoud W, Kallel M et al.**
Association entre lupus érythémateux systémique et maladie coeliaque: cinq cas. *Rev Rhum* 2004; 71: 630-632.
- 110. Jansson U, Johansson C.**
Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 443-445.
- 111. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C et al.**
Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001 Nov.; 139(5): 738-40.

- 112. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Volta U, Arnone G, Pantieri G et al.** Increased prevalence of coeliac disease in autoimmune thyroiditis is restricted to aged patients. Elsevier 2003; 38:589-595.
- 113. Bolotin D, Petronic-Rosic V.**
Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 1017e24.
- 114. Zone JJ.**
Skin manifestations of celiac disease. Gastroenterology 2005; 128(4 suppl 1): S87e91.
- 115. Van der Meer JB.**
Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1969; 81:493e503.
- 116. Barker JM, Liu E.**
Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr 2008; 55: 349-65.
- 117. KINGHAM JG, PARKER DR.**
The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. Gut 1998; 42: 120-122.
- 118. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y et al.**
Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. Am J Gastroenterol 2001; 96: 138-14.
- 119. I. Nion-Larmurier, J. Cosnes.**
Celiac disease. Service de gastroentérologie et nutrition, hôpital St-Antoine, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 508-517.
- 120. Ventura A, Magazzu G, Greco L.**
Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disease with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterol 1999; 117: 297-303.
- 121. Mankai A, Chadli-Chaieb M, Saad Fet Al.**
Screening for Celiac Disease in Tunisian patients with Graves' disease using antiendomysium and anti-tissue transglutaminase antibodies. Gastroenterol Clin Biol

- 2006; 30: 961–964.
- 122. Jokinen J, Peters U, Maki M, Miettinen A, Collin P.**
Celiac sprue in patients with chronic oral mucosa symptoms. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(1): 23-6.
- 123. Prince HE, Norman GL and Binder WL.**
Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 192–196.
- 124. Cataldo F, Mariano V, Bottaro G, Greco P and Ventura A.**
Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J. Pediatr* 1997. 131:306–308.
- 125. Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V et al.**
Maladie coeliaque et atteinte hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 28–42.
- 126. Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al.**
Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654–657.
- 127. Morris MA, Yiannakou JY, King AL, Brett PM, Biagi F, Vaughan R, Curtis D et al.**
Coeliac disease and Down syndrome: associations not due to genetic linkage on Chromosome 21. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 177–180.
- 128. Bonamico M.**
Which is the best screening test for celiac disease in Down syndrome children?
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005.
- 129. Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso–Nicoletti M et al.**
Celiac disease and Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(5): 496–9.
- 130. Ivarsson SA, Carlsson A, Bradberg A et al.**
Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999; 88: 933–936.
- 131. Visakorpi JK, Maki M.**
Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 83:10–13.
- 132. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR.**
The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive Cases. *Am J Gastroenterol* 1999 Mar; 94(3): 691–6.

- 133. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ et al.**
Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *The Lancet* 1996, 347: 369–71.
- 134. Cooke WT, Holmes GKT.**
Neurological and psychiatric complications. In: *Coeliac disease*. London: Churchill Livingstone, 1984: 197–213.
- 135. Weijers HA, Lindquist B, Anderson CM et al.**
Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*, 1970, 59: 461–463.
- 136. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al.**
Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child*, 1990, 65:909–911.
- 137. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, and Card TR:**
Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329 (7468):716–9.
- 138. Tio M, Cox MR, Eslick GD.**
Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 540–551.
- 139. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al.**
Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000. 15:356:203–208.
- 140. Loftus CG, Loftus EV Jr.**
Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1726–1729.
- 141. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J.**
Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types Other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54: 54–59.
- 142. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al.**
Presentation and long term follow up of refractory coeliac disease: comparison of type I With type II. *Gastroenterology* 2009; 136: 81e90.

- 143. KINGHAM JG, PARKER DR.**
The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120–122.
- 144. Bardella, M. T., M. Vecchi, D. Conte, E. Del Ninno, M. Fraquelli et al.**
Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999, 29:654–657.
- 145. Lindgren, S., K. Sjoberg, and S. Eriksson.**
Unsuspected coeliac disease in chronic ‘cryptogenic’ liver disease. *Scand. J. Gastroenterol* 1994. 29:661–664.
- 146. Sjoberg, K., S. Lindgren, and S. Eriksson.**
Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic Liver disease. *Scand. J. Gastroenterol* 1997. 32:1162–1167.
- 147. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al.:**
Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1–19.
- 148. Sollid.LM, Lindan KE:**
Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009; 2:3–7
- 149. SCHMITZ J.**
Régime sans gluten chez l’enfant. *Encycl Med Chir, Pédiatrie*, 4–002–H–30, 2006.
- 150. Matysiak–Budnik T., Cerf–Bensussan N., Cellier C.**
Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. *Hépatogastro*, 2006 ; 13 :369–377.
- 151. MATYSIAK–BUDNIK T, CERF–BENSUSSAN N, CELLIER C.**
Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. *Hepatogastro (Montrouge)* 2006; 13: 369–377.
- 152. OLIVES Jean–Pierre.**
Maladie coeliaque: nouvelles perspectives 2006; 9: 87–98.
- 153. C. WALETET.**
Les patients suivis pour une maladie coeliaque à l’Hôpital d’Enfants de Nancy : Évolution

à long terme (n=29), impact des recommandations successives. 2008; 114: 48–49.119.

154. Pink IJ, Creamer B.

Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1:300–4.

155. Lee SK, Lo W, Memeo L, et al.

Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:187–91.

156. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA.

Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate Histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:712–4.

157. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM.

Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:387–91.

158. H.Garnier-Lengeliné, G.Malamut,N.Cerf Bensussan,FM.Ruemmele

Les perspectives thérapeutiques. Université Paris Descartes. Paris. Service de Gastro entérologie 2011.

159. 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.

160. 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.

161. 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.

162. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al.

Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000. 15:356:203–208.

163. Sollid LM, Khosla C.

Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract; Gastroenterol Hepatol* 2005; 2:140–7.

- 164.** G.Malamuta, b, c, B. Meressea, b, C. Celliera, b, c, N. Cerf-Bensussana, b,
La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? Gastroentérologie Clinique et
Biologique (2009) 33, 635—647.
- 165.** Navarro J, Schmitz J.
Gastro-entérologie pédiatrique. 2ème édition. Flammarion Médecine-sciences. Paris :
2000. p303-318. ISBN: 2-257-12481-2.

قسم الطبیب

أقسم بالله العظیم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بآذلاً وسعي
في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه الله
ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 73

سنة 2014

الخصائص الوبائية، السريرية، المناعية، النسيجية والتطورية للداء الزلافي عند الأطفال (220 حالة)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/07/18

من طرف

السيد عبد العالي حادي

المزداد بتاريخ 03 مارس 1988 بورزازات

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

المرض الزلافي - الأطفال - الحساسية المفرطة للغلوتين - الضمور الزغبي

التطور تحت حمية غذائية خالية من الغلوتين

اللجنة

الرئيس	السيد	م. بوسكراوي
المشرف	السيد	م. الصبيحي
الحكم	السيد	م. ب. أدمو
		أستاذ مبرز في علم المناعة