

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 366

LA MALADIE CŒLIAQUE:  
APPORT DE L'EXPLORATION DE L'AUTO-IMMUNITE  
ET DE L'ANATOMOPATHOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mme. Maryam BELLAMINE

*Née le 23 Février 1992 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES** : Anticorps anti-transglutaminase tissulaire – Anticorps anti-endomysium –  
Atrophie villositaire – Hyperlymphocytose intraépithéliale – Régime sans gluten.

JURY

**Mr. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

**Mme. S. EL HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. A. ZRARA**

Professeur D'Immunologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                    |                         |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan        | Médecine Interne   |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed      | Neurologie         |

**Décembre 1988**

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie

Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### Décembre 2001

Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila

Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie



(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique



Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra

Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie



Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

***\*Enseignants Militaires***



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

#### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

#### **\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



### AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootéchnie                             |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas      | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila              | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*A la mémoire de mes chers grands-parents paternels,  
Que Dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.*

*A mes chers grands-parents Mema et Azizi,*

*Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement,  
le respect et l'admiration que je vous porte depuis toute petite.*

*Vous m'avez toujours encouragée dans mon parcours  
scolaire, vous m'avez aussi inculqué les valeurs de la vie  
qui m'ont permis de réussir tout au long de mon cursus.  
Vos prières et votre amour généreux m'ont aidé à avancer  
et à persévérer. Je vous aime et j'implore le tout puissant  
pour qu'il vous accorde une bonne santé et une longue vie.*

*A ma très chère mère Khadija,*

*Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrais te remercier. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection, l'admiration et la profonde gratitude que j'éprouve pour toi.*

*Tu as consacré le meilleur de toi même à notre éducation et à notre réussite, tu as toujours été là pour moi tout au long de ma vie. Merci pour ton amour, tes sacrifices et ta générosité. Tu m'as permis de réaliser ce parcours sans jamais manquer de rien. Ton aide dans ce travail m'a été précieuse, mon diplôme t'appartient.*

*Que Dieu t'accorde santé, longue vie et qu'il m'aide à mes devoirs envers toi. Je t'aime maman chérie.*

*A mon très cher père Mohammed,*

*Permits-moi de couler une larme de bonheur pour te dire merci papa. Ce travail est le fruit de de ton amour, tes conseils et tes prières. Merci pour ce que tu as fait et pour ce que tu feras encore pour moi. Merci pour tous les efforts et sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.*

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

*Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mon très cher mari Soufiane :*

*Mon amour, mon meilleur ami, mon soutien, merci de t'avoir à mes côtés dans ces moments heureux de ma vie. Je te dédie toute la joie du monde et l'amour que je te porte au fond de mon coeur. Merci pour l'homme que tu es, pour ton amour inconditionnel, ta sagesse, ta générosité et ta patience. Tes précieux conseils, ton soutien moral et ton aide m'ont permis de surmonter les difficultés pour réaliser ce travail.*

*En te souhaitant une belle et heureuse vie, je te dédie cette thèse en témoignage de mon grand amour et mon respect le plus profond envers toi.*

*Que Dieu te garde et t'accorde santé, réussite et longue vie. Je t'aime.*

*A mon très cher frère Ibrahim,*

*Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur  
lors des jours de préparation, et pour tous les gâteaux et chocolats  
que tu m'as apportés pour me remonter le moral.*

*Merci pour ton amour, ta présence, et tes encouragements.*

*En témoignage de l'immense affection que j'ai pour toi  
et du soutien que tu m'as toujours donnée,  
je te dédie ce travail et te souhaite toutes les belles choses  
du monde. Que Dieu te protège et te garde. Je t'aime.*

*A mes chers mes tantes et oncles,*

*Depuis mon enfance, vous avez toujours été à mes côtés.*

*J'ai été comblée par votre affection. Votre soutien  
m'a permis d'avancer et de réaliser mes ambitions.*

*Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon estime  
et mon grand amour.*

*A mes chers beaux parents Houria et Fathallah,*

*Je vous remercie pour votre soutien et votre amour.*

*Votre attention et bienveillance me touchent profondément.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect,  
mon estime et mon affection.*

*A Samia et Naoufal,*

*Pour votre amour et votre bonté, je vous dédie ce travail en  
témoignage de mon attachement en vous souhaitant une vie pleine  
de succès, de santé et de bonheur.*

*A mes chers cousines et cousins,*

*A travers ce travail je vous exprime tout mon amour  
et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous souhaite à tous beaucoup de réussite  
dans vos études ainsi que dans votre vie personnelle.*

*A mes chères amies Lamia, Soumaya, Samia,*

*Zineb, Manelle, Hounaida, Fatim-zahra,*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer  
mon affection et mes pensées. La route a été longue mais elle en  
valait le coup. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des  
souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous mes amis,*

*À tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s  
et que j'ai omis involontairement de citer,*

*À tous mes enseignants tout au long de mes études,*

*À tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail,*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager  
les gens et de diminuer leur souffrance,*

# *Remerciements*



*A mon maître et Président du jury,  
Monsieur Ahmed GAOUZI,  
Professeur de pédiatrie*

*Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté avec tant de spontanéité de présider cette thèse. Vous m'avez accueilli avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, votre rigueur, vos qualités humaines et professionnelles suscitent en moi une profonde admiration.*

*Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon profond respect et l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

*A mon maître et rapporteur de thèse,  
Madame Sakina EL HAMZAOUI,  
Professeur de microbiologie*

*Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir diriger ce travail,  
je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements,  
en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Vos directives, votre rigueur, votre implication et votre patience  
m'ont été considérablement précieux pour mener à bout ce travail.*

*J'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil chaleureux  
et une disponibilité de tous les instants malgré  
vos obligations professionnelles.*

*Votre gentillesse et votre grande modestie m'ont  
particulièrement marquée.*

*Veillez recevoir, chère professeur, l'expression de mon  
admiration et ma profonde gratitude.*



*A mon maître et juge de thèse  
Madame Nezha MESSAOUDI  
Professeur en hématologie*

*Pour le grand honneur que vous me faites de siéger  
parmi les membres du jury, ainsi que pour l'intérêt  
que vous avez porté à ce travail, veuillez trouver ici  
l'expression de ma profonde gratitude.*

*A mon maître et juge de thèse,  
Monsieur Abdelhamid ZRARA,  
Professeur en Immunologie*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant  
de juger mon travail.*

*Je vous remercie pour vos conseils et votre aide  
pour la réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression  
de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.*

*A mon maître et juge de thèse  
Monsieur Yassine SEKHSOKH  
Professeur en microbiologie*

*C'est pour moi un grand privilège de vous avoir dans mon jury de thèse. Merci pour la simplicité dont vous avez témoigné en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma gratitude et de mon grande estime.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                |   |
|----------------|---|
| <b>AGA</b>     | : Anti-Gliadine   |
| <b>DGP</b>     | : Peptide désaminé de la gliadine   |
| <b>ELISA</b>   | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay   |
| <b>EMA</b>     | : Endomysium  |
| <b>ESPGHAN</b> | : European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and<br>Nutrition |
| <b>HIV</b>     | : Human Immunodeficiency Virus  |
| <b>HLA</b>     | : Human Leukocyte Antigen   |
| <b>IgA</b>     | : Immunoglobuline A   |
| <b>IgG</b>     | : Immunoglobuline G   |
| <b>IL</b>      | : Interleukine  |
| <b>LIE</b>     | : Lymphocytes intra-épithéliaux   |
| <b>NIH</b>     | : National institute of health  |
| <b>RSG</b>     | : Régime sans gluten  |
| <b>TCR</b>     | : T Cell Receptor   |
| <b>TGF</b>     | : Transforming Growth Factor  |
| <b>TNF</b>     | : Tumor Necrosis Factor   |
| <b>tTG</b>     | : Transglutaminase tissulaire   |

## LISTE DES FIGURES

|  |    |
|--|----|
| Fig. 1: L'iceberg cœliaque.....  | 7  |
| Fig. 2 : Coupe histologique montrant les différentes tuniques de la paroi de l'intestin grêle (24) (25).....   | 11 |
| Fig. 3 : Coupe histologique montrant la muqueuse intestinale (26).....   | 12 |
| Fig. 4 : Aspect des villosités en microscope électronique à balayage (27).....   | 12 |
| Fig. 5 : Coupe histologique de la paroi de l'intestin grêle montrant les valvules conniventes (26). ....   | 15 |
| Fig. 6 : Facteurs intervenant dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.....   | 17 |
| Fig. 7 : Composition d'un grain de blé. ....   | 18 |
| Fig. 8 : Composition protéique de la farine de blé.....  | 19 |
| Fig. 9 : Gènes de la région HLA de classe II sur le chromosome 6.....  | 23 |
| Fig. 10 : L'hétérodimère HLA-DQ à la surface des cellules présentatrices d'antigène..  | 23 |
| Fig. 11 : Nomenclature des allèles HLA de classe II.....   | 24 |
| Fig. 12 : Les configurations de HLA dans la maladie cœliaque. A) HLA-DQ2 homozygotes, hétérozygotes et demi-hétérozygote, B) HLA-DQ8 homozygotes, hétérozygotes et DQ8/DQ2. .... | 25 |
| Fig. 13 : Mécanisme de toxicité du gluten dans la maladie cœliaque.....  | 30 |
| Fig. 14 : Dermatite hépétiforme : éruption papulo-vésiculeuses au niveau du coude et de l'avant-bras. ....   | 35 |
| Fig. 15: Aphtes buccaux récidivants au cours de la maladie cœliaque. ....  | 36 |
| Fig. 16 : Corps de howell jolly sur le frottis sanguine (103).....   | 54 |
| Fig. 17 : Acanthocytes sur frottis sanguine (104) .....  | 55 |
| Fig. 18 : Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque. ....   | 60 |
| Fig. 19 : Caractéristiques de la maladie cœliaque observées sur la vidéo-capsule endoscopique.....   | 62 |
| Fig. 20 : Images d'un adénocarcinome du grêle mis en évidence par entéroscopie poussée (118).....  | 63 |
| Fig. 21 : Aspect histologique de lymphocytes intra-épithéliaux.....  | 66 |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Fig. 22 : Aspect histologique des villosités duodénales normale et atrophique (127).....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>Fig. 23 : Biopsie duodénale au cours de la maladie coeliaque avec immunomarquage des lymphocytes CD3 montrant de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux au niveau de l'épithélium de surface (flèches) (128). .....</b> | <b>69</b>  |
| <b>Fig. 25 : Les différents stades de Marsh (131).....</b>   | <b>73</b>  |
| <b>Fig. 26 : Les différents stades de Marsh (Archives de service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA) (25).....</b>  | <b>73</b>  |
| <b>Fig. 27 : Les différents grades des lésions de la muqueuses duodénales au cours de la maladie cœliaque (123). .....</b>   | <b>75</b>  |
| <b>Fig 28 : Aspect histologique d'une gastrite lymphocytaire associée à la maladie cœliaque (Archives de service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA de Rabat) (25)..</b>  | <b>76</b>  |
| <b>Fig 29 : Aspect histologique d'une colite lymphocytaire (service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA) (25). .....</b>   | <b>76</b>  |
| <b>Fig. 30 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque. ....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>Fig 31 : Approche diagnostique chez les personnes asymptomatiques mais à haut risque de maladie cœliaque (56).....</b>  | <b>82</b>  |
| <b>Fig. 33 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque publiée par la HAS en 2008. ..</b>   | <b>83</b>  |
| <b>Fig. 33 : Approche diagnostique proposée par Ciarán P. Kelly et al. (118) (137).....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>Fig. 34 : Affections liées au gluten d'après Sapone et al. (138). .....</b>   | <b>89</b>  |
| <b>Fig. 35 : Images de la jéjunite ulcéreuse mise en évidence par vidéocapsule endoscopique (118).....</b>   | <b>108</b> |
| <b>Fig. 36 : Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques (146).....</b>   | <b>112</b> |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau I : Pourcentages des différents symptômes ayant conduit au diagnostic de la maladie cœliaque selon une étude française (41).....</b> | <b>38</b> |
| <b>Tableau II : Pathologies associées à la maladie cœliaque.....</b>  | <b>40</b> |
| <b>Tableau III : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (73).44</b>   |           |
| <b>Tableau IV : Comparaison des anticorps intervenant dans la maladie coeliaque (95)...</b>   | <b>51</b> |
| <b>Tableau V : Situations à risque augmenté de maladie cœliaque.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>Tableau VI : Manifestations hématologiques de la maladie coeliaque (44).....</b>   | <b>57</b> |
| <b>Tableau VII : Classification de Marsh.....</b>   | <b>72</b> |
| <b>Tableau VIII : Classification de Corazza-Villanacci.....</b>   | <b>74</b> |
| <b>Tableau IX. Principales causes d'atrophie villositaire intestinale (68).....</b>   | <b>90</b> |

## SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                               | 1  |
| I-HISTORIQUE .....                                      | 5  |
| II-EPIDEMIOLOGIE .....                                  | 7  |
| III-RAPPEL HISTOLOGIQUE .....                           | 11 |
| IV-PHYSIOPATHOLOGIE .....                               | 17 |
| IV-1 Facteurs environnementaux .....                    | 18 |
| IV-1-1 Gluten .....                                     | 18 |
| IV-1-2 Microbiote.....                                  | 20 |
| IV-1-3 Autres facteurs .....                            | 21 |
| IV-2- Facteurs génétiques .....                         | 22 |
| IV-2-1 Gènes de la région HLA sur le chromosome 6 ..... | 22 |
| IV-2-2 Gènes non liés à la région HLA .....             | 25 |
| IV-3 Réponse immunitaire .....                          | 26 |
| IV-3-1 Transglutaminase tissulaire.....                 | 27 |
| IV-3-2 Réponse immune adaptative .....                  | 27 |
| IV-3-3 Réponse immune innée.....                        | 28 |
| V-DIAGNOSTIC POSITIF .....                              | 32 |
| V-1 Etude clinique.....                                 | 32 |
| V-1-1 Manifestations révélatrices.....                  | 32 |
| V-1-1-1 Manifestations digestives.....                  | 32 |
| V-1-1-2 Manifestations extradigestives .....            | 33 |
| V-1-2 Maladies associées.....                           | 39 |
| V-1-3 Formes cliniques.....                             | 41 |
| V-1-3-1 Forme classique .....                           | 41 |
| V-1-3-2 Forme pauci-symptomatique ou atypique.....      | 43 |
| V-1-3-3 Fomes asymptomatiques ou silencieuses.....      | 44 |
| V-1-3-4 Forme latente.....                              | 45 |

|   |    |
|---|----|
| V-2 Etude paraclinique .....  | 45 |
| V-2-1 Biologie .....  | 45 |
| V-2-1-1 Sérologies de la maladie cœliaque.....                                | 45 |
| V-2-2-2 Bilan biologique d'orientation.....                                   | 53 |
| V-2-2 Endoscopie digestive .....  | 59 |
| V-2-2-1 Fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies .....                    | 59 |
| V-2-2-2 Autres examens endoscopiques.....                                     | 61 |
| V-2-3-Etude anatomopathologique.....  | 63 |
| V-2-3-1 Critères histologiques .....  | 65 |
| V-2-3-2-Etude immunohistochimique .....                                       | 68 |
| V-2-3-3-Classifications histologiques.....                                    | 70 |
| V-2-3-4 Lésions histologiques associées en dehors de l'intestin grêle.....    | 75 |
| V-2-4 Examens radiologiques .....   | 77 |
| V-3 Démarche diagnostique.....  | 77 |
| VII-3-1 Patients présentant des symptômes évocateurs de maladie cœliaque..... | 78 |
| V-3-2 Patients asymptomatiques mais à risque de maladie cœliaque .....        | 81 |
| VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....  | 86 |
| VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....                                       | 92 |
| VII-1 Evaluation de l'état du patient .....                                   | 92 |
| VII-2 Régime sans gluten.....   | 92 |
| VII-2-1 Instauration du RSG .....   | 93 |
| VII-2-2 Indications du RSG .....  | 95 |
| VII-3-Traitements complémentaires :.....                                      | 96 |
| VIII- SURVEILLANCE ET SUIVI DU REGIME SANS GLUTEN.....                        | 98 |
| VIII-1 Surveillance Clinique.....   | 98 |
| VIII-2 Surveillance biologique : Les sérologies.....                          | 98 |
| VIII-3 Surveillance histologique .....  | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| IX-EVOLUTION .....   | 101 |
| IX-1 Evolution favorable .....                             | 101 |
| IX-2- Evolution défavorable = Résistance au RSG : .....    | 101 |
| IX-2-1 Erreur diagnostique = Fausse résistance.....        | 102 |
| IX-2-2 Mauvaise observance.....                            | 102 |
| IX-2-3 Pathologies associées.....                          | 103 |
| X- COMPLICATIONS DE LA MALADIE CŒLIAQUE.....               | 105 |
| X-1 Lymphomes .....  | 105 |
| X-2 Sprue réfractaire .....                                | 106 |
| X-3 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales .....               | 107 |
| X-4 Cancers digestifs.....                                 | 108 |
| XI- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....                       | 110 |
| XII- PRONOSTIC .....                                       | 115 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                    | 116 |
| <b>RESUMES</b> .....                                       | 119 |
| <b>ANNEXES</b> .....                                       | 123 |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES</b> ..... | 130 |

# *Introduction*

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune de plus en plus fréquente dans le monde, induite par l'ingestion des prolamines, la fraction protéique la plus toxique du gluten, contenues dans le blé, l'orge et le seigle. Cette intolérance permanente, à prédisposition génétique, est à l'origine d'une réaction immunitaire inappropriée responsable d'une atrophie villositaire de l'intestin grêle. Il en résulte un syndrome de malabsorption, d'intensité variable et d'autres manifestations cliniques régressives sous régime sans gluten.

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges de la vie.

Grâce au développement des tests sérologiques ces dernières années, on a pu déceler des formes atypiques et d'autres silencieuses à révélation tardive, ce qui explique l'augmentation de la fréquence de cette affection longtemps sous estimée.

La recherche des auto-anticorps, ainsi que l'identification des lésions histologiques après étude anatomopathologique de la biopsie intestinale, constituent un moyen fiable pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque. La disparition des signes cliniques, la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten ainsi que la restauration des lésions histologiques viendront confirmer le diagnostic.

Le seul traitement actuel est le régime sans gluten strict et à vie, excluant toute source de gluten dans l'alimentation. Un régime bien conduit institué précocement normalise l'espérance de vie et surtout prévient l'apparition des complications osseuses et néoplasiques notamment le lymphome de l'intestin grêle.

L'objectif de cette étude est de :

- Déterminer la fréquence de la maladie cœliaque au Maroc et dans le monde.
- Décrire le profil immunologique et histologique de la maladie cœliaque.
- Evaluer la place de l'examen histologique dans le progrès de l'enquête diagnostique et l'évolution de la maladie.
- Définir les groupes de sujets pour lesquels un dépistage est à envisager.
- Mettre en place les mesures de prévention des complications.



# *Historique*

## I-HISTORIQUE

- **2e siècle après J-C** : La maladie cœliaque a été décrite pour la première fois par Aretaeus de Cappadoce, un médecin grec. Ses écrits ont survécu et ont été traduits en anglais par Francis Adams pour la Sydenham Society en 1856. Le mot «cœliaque » vient du mot grec «koiliakos» et signifie «souffrance dans les entrailles» (1)
- **1888** : Samuel Gee, 1839-1911, un pédiatre britannique, a décrit la maladie cœliaque dans St Bartholomew's Hospital Reports de 1888 sous le titre, «L'Affection cœliaque » comme «une espèce d'indigestion chronique qui se rencontre chez des personnes de tous âges». Il supposa même « qu'un régime alimentaire inapproprié pourrait être l'une des causes de la maladie » et conclu que «si le patient peut être guéri du tout, il doit être au moyen de l'alimentation» (2) (3).
- **1908-1924** : Les pédiatres en Grande Bretagne ont noté, au cours de cette période une meilleure tolérance pour les lipides que les hydrates de carbone dans l'alimentation (4).
- **En 1924** : Haas a recommandé son fameux régime bananier, pauvre en glucides. Ce régime a été largement utilisé pendant de nombreuses années jusqu'à l'introduction du régime sans gluten (4).



➤ **1950**: Le pédiatre néerlandais Willem Dicke a démontré que l'état des enfants cœliaques s'est amélioré de façon spectaculaire grâce à l'exclusion de la farine de blé, de seigle et d'avoine remplacées par du riz et des farines de maïs. La découverte coïncidait avec la pénurie de blé pendant les années de guerre en Hollande (5).

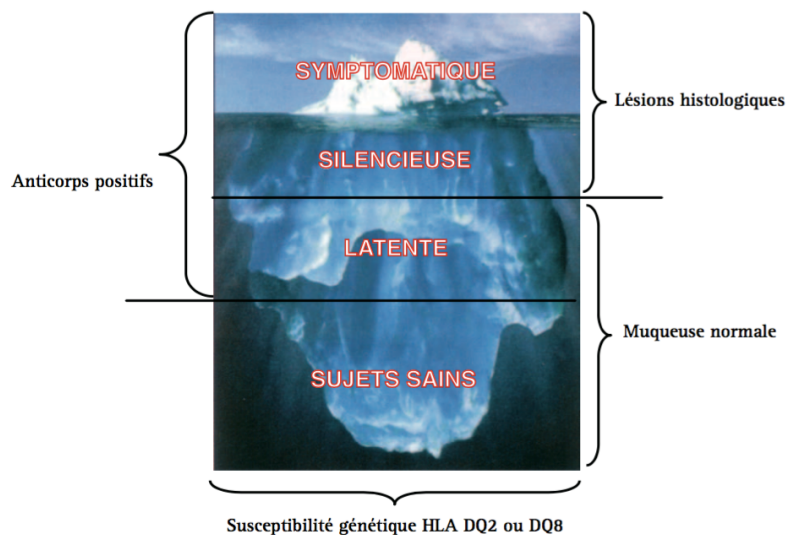


- **1954** : John W Paulley, un médecin de Grande Bretagne, a décrit les anomalies histologiques au niveau du duodénum proximal. Cette découverte a été considérée comme le critère essentiel sur lequel le diagnostic de la maladie cœliaque pourrait être basé (6).
- **1956** : Margot Shiner, gastro-entérologue pédiatrique, développe une technique de biopsies grêliques (7).
- **1964** : Découverte des anticorps anti-gliadines (8).
- **Années 1980** : Association de la maladie cœliaque à d'autres pathologies auto-immunes : thyroïde, diabète, syndrome de Down (8).
- **1986** : Les facteurs de prédisposition génétique HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont démontrés grâce aux travaux de Howell (9), et décrits par Sollid en 1987 (10).
- **1992** : Marsh établit les cinq stades d'atteinte histologique de la muqueuse intestinale (11).
- **En 1997** : L'identification de la transglutaminase tissulaire a permis le développement de nouveaux tests sérologiques.
- **En 2005** : une nouvelle classification histologique simplifiée est apparue, il s'agit de la classification de Corazza et Villanacci.

## II-EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses, ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues (12). Les études séro-épidémiologiques suggèrent que, pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués (13).

Tous les chercheurs sont d'accord sur le modèle de l'iceberg (Figure 1), publié en 1991 par Richard Logan (14). La prévalence est représentée par la taille totale de l'iceberg. La partie immergée représente le nombre total de cas non diagnostiqués dans une population donnée à un moment précis. La masse au dessus du niveau de l'eau—le sommet de l'iceberg ou partie visible—représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués (15). Le rapport des cas diagnostiqués par rapport à ceux qui ne le sont pas est considéré comme étant très variable entre pays (1/2 en Finlande, 1/20 en Argentine et aux Etats-Unis). Cela suggère que la plupart des cas de maladie cœliaque resteraient non diagnostiqués en l'absence de screening actif (16).



**Fig. 1: L'iceberg cœliaque.**

L'incidence de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les trente dernières années, passant de 2 à 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an (17) (18). Cette augmentation de l'incidence est liée au meilleur dépistage des formes atypiques ou silencieuses.

La prévalence de la maladie cœliaque, toutes formes confondues se situe, dans les pays occidentaux, entre 0,7% et 2% dans la population générale. Elle est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1, d'environ 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive et de 1 à 3% en cas d'ostéoporose (19).

Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen orient ou en Inde (13). En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud et en Afrique noire.

La prévalence la plus élevée est retrouvée en Afrique, dans une ethnie de l'ouest du Sahara marocain avec 5.6% de population atteinte (20). Au Maroc, la prévalence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique générale.

En Finlande et en Suède, la prévalence est la plus élevée d'Europe, elle est de 2% à 3% alors qu'elle n'est que de 0,2% en Allemagne (20).

Des différences de prévalence de gènes de prédisposition (HLA-DQ2 ou HLA DQ8 et d'autres gènes en cours de recherche), ainsi que les différences de pratiques nutritionnelles chez l'enfant pourraient expliquer les variations et l'évolution de l'incidence de la maladie cœliaque dans le monde.

Les deux pics de fréquence du diagnostic sont dans la petite enfance et chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. Mais il existe des formes à révélation tardive, après 60 ans, en augmentation constante (21) (22). On estime qu'environ 1/3 des maladies cœliaques sont découvertes à l'âge adulte. La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme (23).



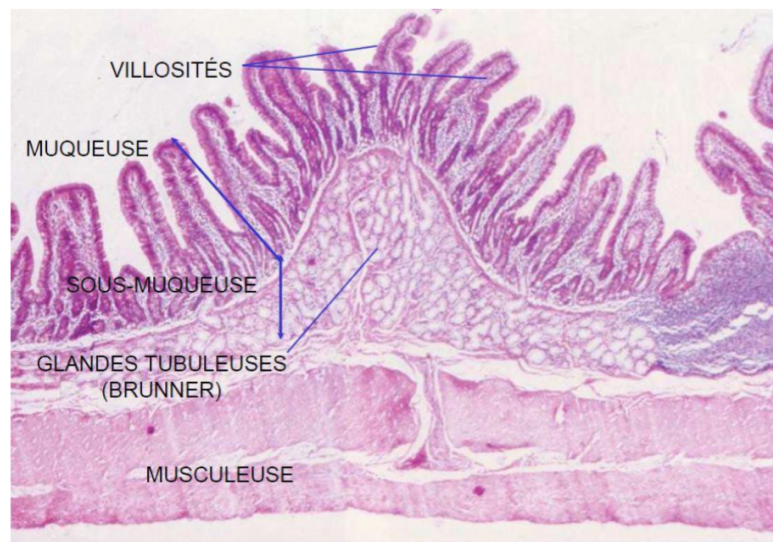
*Rappel histologique*

### III-RAPPEL HISTOLOGIQUE

C'est le tube digestif et plus particulièrement l'intestin grêle qui nous intéresse, car c'est à ce niveau que l'atteinte de la maladie cœliaque se manifeste. L'intestin grêle mesure un diamètre de 4,5 cm pour une longueur d'environ 6 m ; ses différentes parties anatomiques sont le duodénum (« douze » travers de doigt = 0,25 m), le jéjunum (2,5 m), et l'iléon (3,5 m). L'intestin grêle joue le rôle majeur de la fonction d'absorption. Il présente plusieurs dispositifs de niveaux d'amplification de surface : anatomique = les anses intestinales et les valvules conniventes histologique = les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires.

La paroi du duodénum est formée de dedans en dehors, de quatre tuniques : une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculieuse et une séreuse (Figure 2).

A cet étage du tube digestif, on observera des caractéristiques histologiques spécifiques notables au niveau de deux des quatre tuniques constitutives du tube : la muqueuse et la sous-muqueuse (au niveau du duodénum seulement).



**Fig. 2 : Coupe histologique montrant les différentes tuniques de la paroi de l'intestin grêle (24) (25).**

-La muqueuse : Elle peut être décrite en deux étages : un étage des villosités et un étage des glandes (ou cryptes) de Lieberküh (Figure 3).

- 1 -Chorion
- 2-Epithélium
- 3-Glande de *Lieberkühn*
- 4-Lumière intestinale



Fig. 3 : Coupe histologique montrant la muqueuse intestinale (26).

**1-Les villosités :** sont des expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface (Figure 4). Dans le cas de la maladie cœliaque, les villosités disparaissent, la muqueuse perd son relief et devient plate

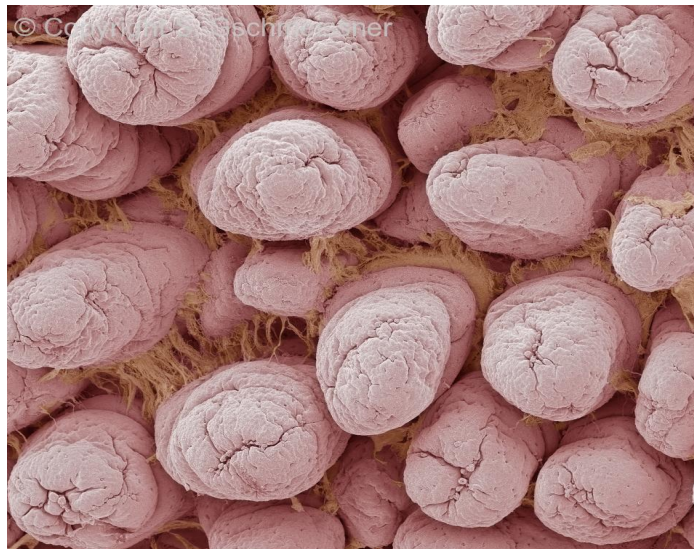


Fig. 4 : Aspect des villosités en microscopie électronique à balayage (27).

L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires.

On y rencontre 4 types cellulaires :

- les entérocytes : Ce sont les cellules les plus nombreuses et sont responsables de la fonction d'absorption intestinale. En microscope optique, on observe au pôle apical de ces cellules prismatiques un plateau strié qui correspond en microscope électronique (ME) à des microvillosités rectilignes de même calibre (0,1  $\mu\text{m}$ ), de même longueur (1 à 2  $\mu\text{m}$ ) et disposées parallèlement de façon très ordonnée. A la face externe de leur membrane plasmique, le feutrage du glycocalyx (ou revêtement cellulaire) est bien visible en ME. Elles sont cylindriques et font 25 microns de haut. La cohésion cellulaire est assurée par les interdigitations des desmosomes et au pôle apical par des complexes de jonctions assurant l'obturation de l'espace inter cellulaire. Le noyau ovoïde et les organites classiques occupent le tiers basal.

- Les cellules caliciformes : sont des cellules à mucus, elles ont la forme d'un calice évasé en haut.

- Les cellules M : sont les cellules présentatrices d'antigènes, elles sont en contact avec les cellules immunocompétentes.

- Les cellules endocrines.

- Les lymphocytes intra épithéliaux (LIE) : dans l'épithélium normal, ils sont en nombre de 20 LIE pour 100 entérocytes. Il existe trois populations de LIE, le phénotype prédominant (75%) est le phénotype CD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD8.

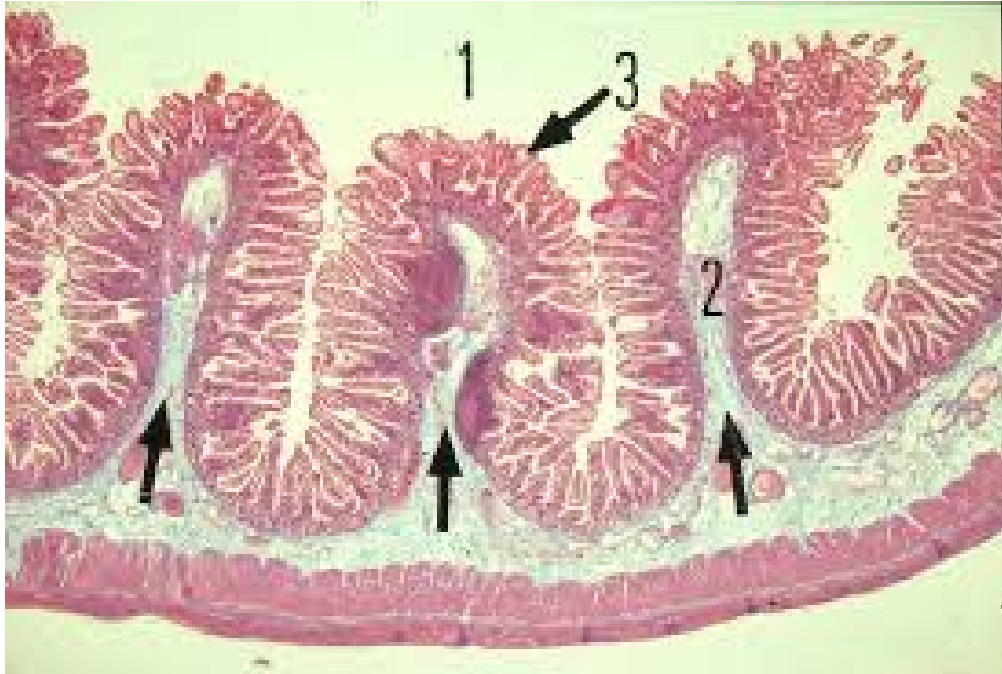
Tous les LIE expriment  $\alpha\text{E}\beta 7$  CD103+, dont le ligand est la E- cadhérine présente sur les cellules épithéliales.

Le chorion de la villosité est un tissu conjonctif lâche, il renferme des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. L'axe central de la villosité est occupé par un

vaisseau lymphatique en cul de sac : le chylifère central ainsi que le muscle de Brücke (expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse). Les cellules du chorion sont nombreuses: des macrophages, des polynucléaires, des plasmocytes à IgA, des lymphocytes (CD3+, CD4+) et des éosinophiles.

**2-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, responsables de plusieurs types de sécrétion hormonale et au fond des cryptes, des cellules de *Paneth* : ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes (en particulier du lysozyme, de la phospholipase A2 et plusieurs peptides de la famille des défensines comme les cryptidines) ; elles déversent leurs produits de sécrétion dans la lumière des cryptes. Elles contribuent donc au rôle de défense de la barrière muqueuse intestinale (28).

-La sous-muqueuse : possède des soulèvements macroscopiques permanents (de l'ordre du 14raverse1414) qui constituent les « valvules conniventes »( Figure 5). La tunique conjonctive de la sous-muqueuse est banale sauf au niveau du 14raverse où elle contient des glandes muqueuses tubuleuses 14raverse 14raverse14 « glandes de Brunner ». Par un canal excréteur, le mucus s'évacue au fond des 14raver de Lieberkühn après 14raverse de la musculaire-muqueuse.



- 1-Lumière intestinale
- 2-Valvules conniventes
- 3-Villosité intestinale

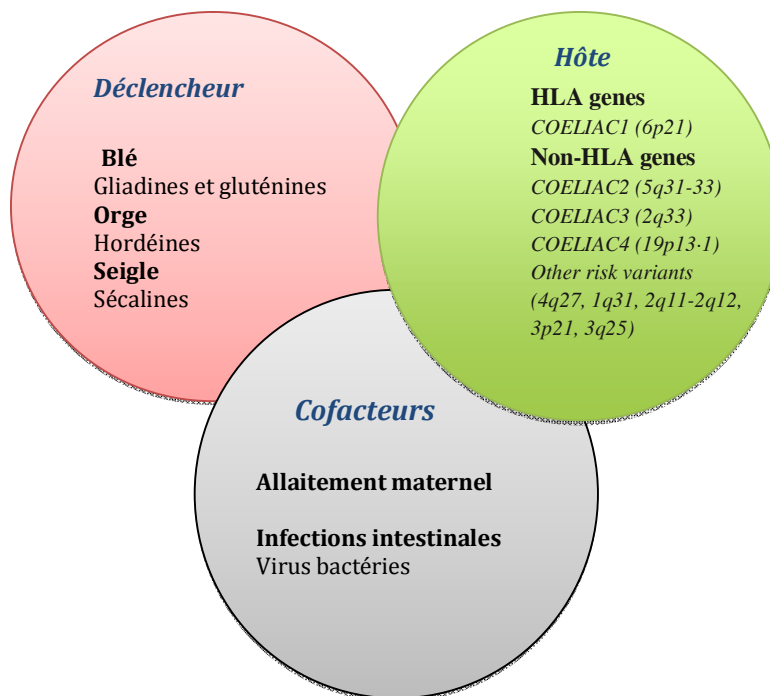
**Fig. 5 : Coupe histologique de la paroi de l'intestin grêle montrant les valvules conniventes (26).**



*Physiopathologie*

## IV-PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie cœliaque est une affection multifactorielle, dont l'étiopathogénie n'est pas encore clairement élucidée. L'apparition des manifestations cliniques et histologiques est totalement tributaire de l'exposition orale au gluten, mais probablement influencée par des facteurs environnementaux additionnels. La prédisposition génétique est également un facteur indispensable au déclenchement de la réponse immunitaire (Figure 6).



**Fig. 6 : Facteurs intervenant dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.**

## IV-1 Facteurs environnementaux

### IV-1-1 Gluten

Les grains des céréales sont constitués d'un sucre, l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines. Le gluten est la masse de protéines restantes après extraction de l'amidon (Figure 7). Il représente environ 80% des 9 à 10 g de protéines pour 100 g que contiennent les farines et se constitue principalement de deux protéines : les prolamines et les glutélines. Ce sont ces protéines, insolubles dans l'eau, donnant à la farine des propriétés visco-élastiques qui déclenchent la maladie.

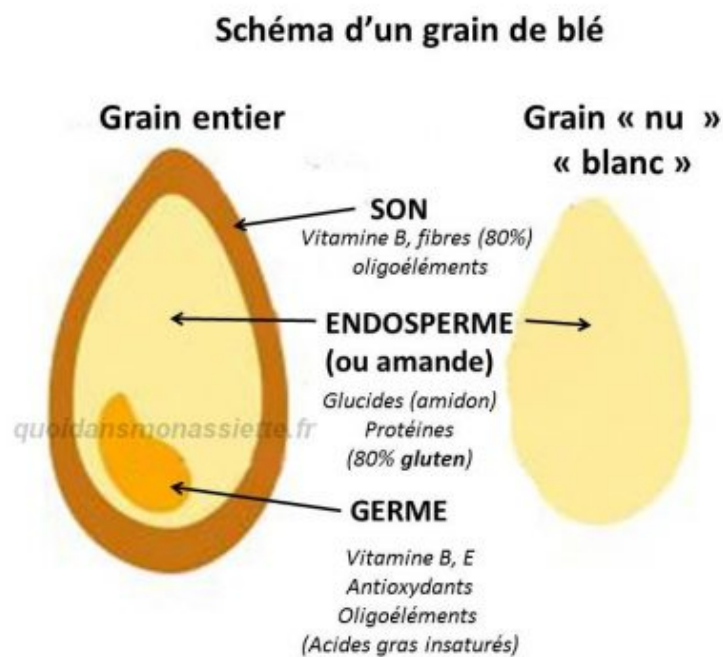
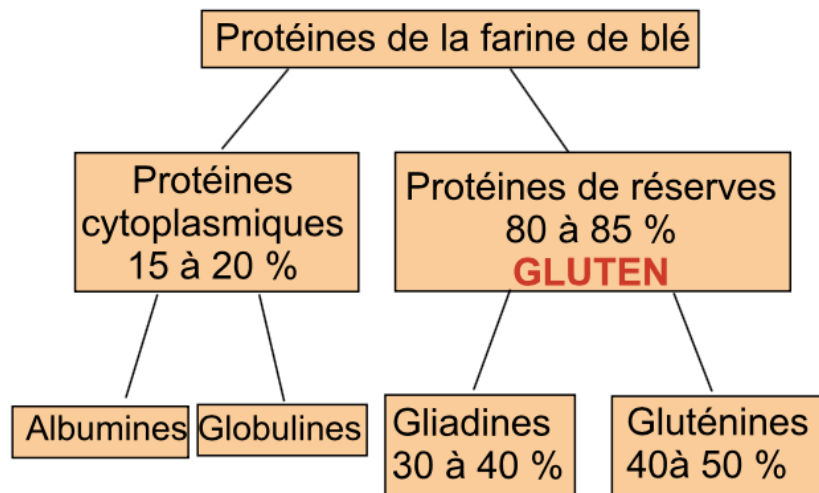


Fig. 7 : Composition d'un grain de blé.

Les prolamines, fraction la plus toxique du gluten et soluble dans l'alcool est présente en quantités importantes dans le blé, l'orge, le seigle et l'avoine.

La prolamine du blé se nomme gliadine (Figure 8), celle de l'orge l'hordéine, celle du seigle la sécaline, et celle de l'avoine l'avenine.

Les glutélines (gluténines pour le blé), solubles uniquement dans les solutés basiques sont moins toxiques.



**Fig. 8 : Composition protéique de la farine de blé.**

Les gliadines, se subdivisent en groupes ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  et  $\omega$ ) selon leur séquence. Une séquence spécifique de 33 acides aminés présente dans la gliadine a été récemment identifiée comme la partie la plus immunogène. Ce peptide résistant à l'acidité gastrique et aux protéases du pancréas et des membranes de la bordure en brosse peut traverser l'épithélium digestif pour provoquer une réponse immunitaire dans la lamina propria avec activation de lymphocytes T et production de cytokines.

## IV-1-2 Microbiote

Un domaine émergent est le rôle du microbiote humain dans la santé et notamment dans la maladie cœliaque. L'intestin humain abrite un grand nombre et une variété importante de micro-organismes commensaux complexes. Le microbiote intestinal a été impliqué dans le développement du système immunitaire, et la dysbiose a été décrite dans plusieurs états inflammatoires et auto-immuns. La dysbiose a été identifiée chez les enfants et les adultes atteints de maladie cœliaque. Les déterminants génétiques ainsi que les facteurs environnementaux peuvent prédisposer à un microbiote intestinal altéré, promouvant l'immunopathologie observée dans la maladie. Ainsi, le rôle du microbiote intestinal dans le développement de la maladie cœliaque est maintenant d'un grand intérêt, et plusieurs articles de revue récents ont mis en évidence ce sujet (29).

Des études utilisant diverses méthodes ont trouvé des différences dans la composition bactérienne fécale et/ou des muqueuses intestinales chez les enfants atteints de maladie cœliaque.

Des études ont montré que parmi les altérations du microbiote détectées avant et après le traitement, certaines peuvent disparaître avec un régime sans gluten, tandis que les autres sont susceptibles de persister. Les protéobactéries étaient plus abondantes chez les enfants atteints de maladie cœliaque active que chez les patients traités et les témoins, alors que la proportion de *Firmicutes* était réduite dans les échantillons duodénaux. Une étude chez les enfants examinant des échantillons de matières fécales a démontré des proportions plus abondantes de *Bacteroides* et des proportions moins abondantes de *Bifidobacterium* chez les patients non traités par rapport aux témoins. En outre, le rapport des bactéries Gram-positives à Gram négatives était plus faible chez les patients non traités et traités par rapport aux témoins. En comparant les échantillons de matières fécales des enfants traités avec des

témoins sains, des proportions réduites de bactéries protectrices telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et des proportions plus élevées de *Bacteroides*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Shigella* et *Klebsiella* ont été signalés. Bien que les études aient démontré des différences dans le microbiote intestinal entre les patients et les témoins sains, une signature microbienne spécifique à la maladie cœliaque n'a pas été identifiée. Des facteurs environnementaux telles que les infections, l'utilisation d'antibiotiques, les pratiques d'alimentation ainsi que les facteurs génétiques peuvent contribuer aux différences trouvées (29).

Des interrogations demeurent donc à propos des impacts du régime sur le microbiote et de l'origine des modifications du microbiote intestinal ainsi que vis-à-vis de l'effet de différentes bactéries commensales sur la fonction immunitaire. Enfin, le rôle des champignons et des virus commensaux n'a pas été étudié dans la maladie cœliaque.

#### **IV-1-3 Autres facteurs**

Le rôle des organismes pathogènes dans la maladie cœliaque avait été suggéré dans les années 1980 lorsque Kagnoff et al. ont décrit l'existence d'une analogie structurale entre l' $\alpha$ -gliadine et la protéine E1b de l'adénovirus 12 entraînant une réaction croisée entre ces deux molécules (30). Cependant, cette hypothèse s'est avérée en contradiction avec des résultats obtenus ultérieurement.

Des études récentes impliquent cette fois le rotavirus dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. En 2006, une étude a montré un risque accru modéré de la maladie chez les enfants ayant une fréquence élevée d'infections à rotavirus (mesurée par le titre d'anticorps antirotavirus) (31).

Par ailleurs, une autre étude a montré que l'infection par le rotavirus entraînerait une altération de la perméabilité intestinale, qui favoriserait l'entrée des peptides immunogènes, donc la rupture des mécanismes de tolérance immunitaire dans l'intestin.

L'allaitement maternel a été démontré dans certaines études pour avoir un effet protecteur contre la maladie cœliaque (32). Cependant, à la lumière de résultats plus récents publiés par ESPGHAN en 2016, il n'y a aucune preuve à l'appui que l'allaitement maternel réduirait le risque de développer la maladie chez l'enfant, de même que l'allaitement au moment de l'introduction du gluten n'a aucun effet sur ce risque. Par ailleurs, l'introduction du gluten entre 4 et 12 mois ne semble pas influencer la survenue de la maladie. Celle-ci, pourrait par contre être influencée par la quantité de gluten introduite, mais les données disponibles sont limitées et la quantité optimale à introduire est inconnue (29).

## **IV-2- Facteurs génétiques**

### **IV-2-1 Gènes de la région HLA sur le chromosome 6**

La maladie est étroitement liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) encore appelé HLA pour Human Leucocyte Antigen. Des études de concordance entre jumeaux et la constatation d'agrégation familiale ont permis de suspecter le phénomène de prédisposition génétique. La fréquence de la maladie cœliaque chez les parents de premier degré de sujets atteints est de 10% et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70% à 90% contre 10% à 30% chez les jumeaux dizygotes (33).

Cette concordance imparfaite pour les antigènes HLA montre l'intervention d'autres facteurs génétiques encore mal connus.

Les antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe II appelés HLA-DQ2 et HLA-DQ8 responsables de la présentation des antigènes aux cellules immunitaires sont les facteurs génétiques les plus caractérisés dans la maladie cœliaque. Ils sont codés par les gènes situés sur le bras court du chromosome 6 (6p21) (Figure 9). L'hétérodimère HLA-DQ est formé de deux chaînes variables alpha et bêta, codées

respectivement par les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1. L'hétérodimère  $\alpha\beta$  est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA) (Figure 10).

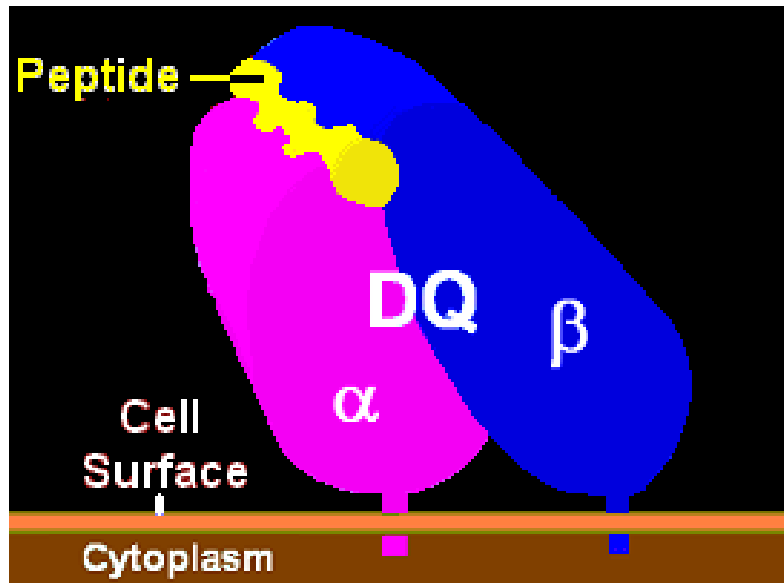
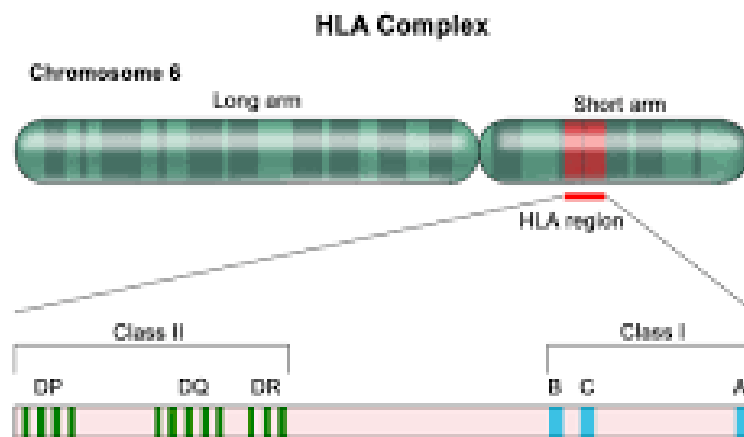


Fig. 9 : Gènes de la région HLA de classe II sur le chromosome 6.



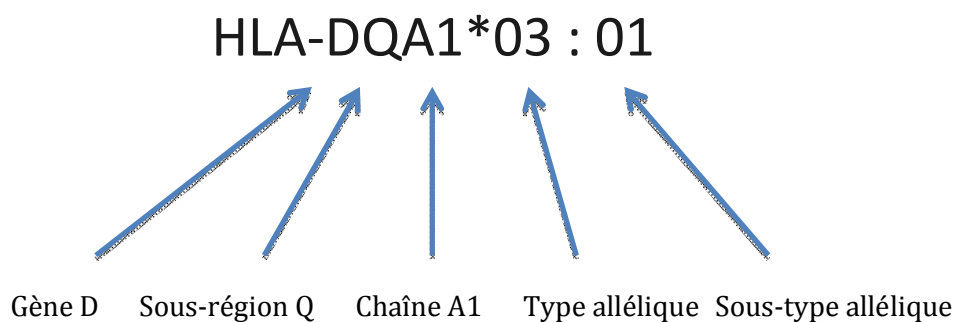
© 2012 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

Fig. 10 : L'hétérodimère HLA-DQ à la surface des cellules présentatrices d'antigène.

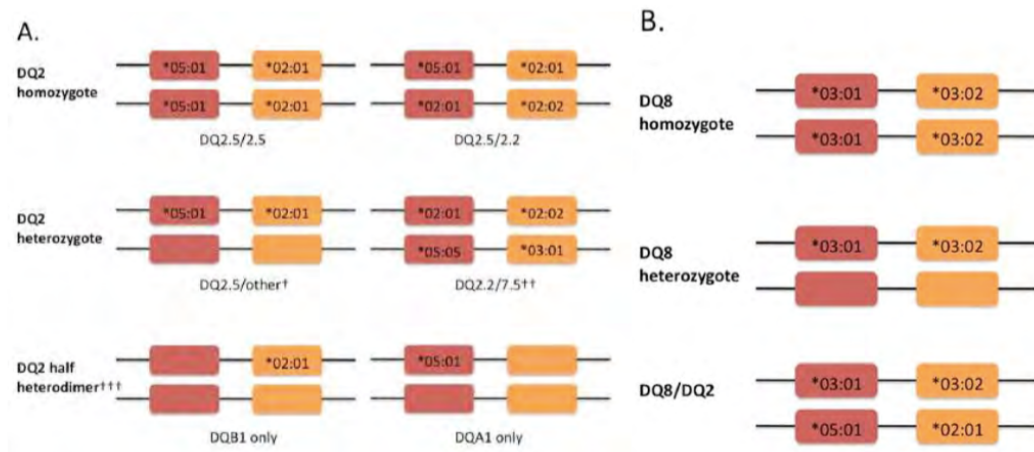
La génétique de la maladie cœliaque est complexe parce que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de maladie.

La configuration de HLA peut présenter différents niveaux de risque de maladie cœliaque. Les groupes de plus haut risque sont ceux qui portent l'allèle DQB1\*02 sur les deux chromosomes (soit homozygotes), connu comme effet de dose de gène (Figure 11).

Environ 90 % des patients expriment des allèles HLA de classe II DQA1\*05 et DQB1\*02 (hétérodimère DQ2) et la grande majorité des patients qui n'expriment pas DQ2 portent l'hétérodimère DQ8 ou un seul des deux allèles codant pour l'hétérodimère DQ2 (33), (34). DQ8 est un hétérodimère composé de chaînes  $\alpha$  codées par DQA1 \* 03 : 01 et chaînes  $\beta$  codées par DQB1 \* 03 : 02 (Figure 11).



**Fig. 11 : Nomenclature des allèles HLA de classe II.**



**Fig. 12 : Les configurations de HLA dans la maladie cœliaque. A) HLA-DQ2 homozygotes, hétérozygotes et demi-hétérozygote, B) HLA-DQ8 homozygotes, hétérozygotes et DQ8/DQ2.**

Le développement de la maladie cœliaque chez les individus qui sont HLA - DQ2 et - DQ8 négatifs est extrêmement rare d’où l’intérêt de tests HLA pour leur haute valeur prédictive négative.

Cependant, même si HLA-DQ2 ou DQ8 sont nécessaires pour développer la maladie, d’autres facteurs génétiques ou environnementaux sont aussi impliqués dans le développement de la maladie cœliaque. En effet, environ 25 à 30 % des personnes européennes possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1 % de ces personnes développeront la maladie cœliaque, soulignant le rôle des facteurs supplémentaires.

#### **IV-2-2 Gènes non liés à la région HLA**

Parmi les gènes différents de HLA, la région codant pour les molécules de costimulation pour les lymphocytes T, CD28 et CTLA-4, présenterait un polymorphisme génétique conférant potentiellement une susceptibilité accrue pour la maladie cœliaque (35).

Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$  intervient aussi dans la maladie. Les IL-10, aux propriétés anti-inflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la maladie cœliaque que chez un individu sain. Ce facteur pourrait augmenter la gravité de la maladie (14).

Des études génétiques récentes de grande envergure, appelées études d'association pangénomique (GWAS), ont identifié un certain nombre de facteurs génétiques non-HLA associés à la maladie cœliaque, qui pourraient contribuer, mais faiblement, au risque global de la maladie. Les résultats de GWAS éclairent sur de nouveaux gènes et voies génétiques impliquées dans la pathogénèse de la maladie. Le défi immédiat consiste à élucider leur rôle dans la pathogénèse de la maladie cœliaque. A ce jour, des localisations génétiques non-HLA, hébergeant 115 gènes, ont été associées à la maladie cœliaque en utilisant GWAS.

Par ailleurs, des localisations communes ont été identifiées avec certaines pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

Ainsi, les gènes non-HLA pourraient expliquer près de 14% de la variance génétique de la maladie cœliaque, alors que les locus HLA représenteraient 40% environ (36).

### **IV-3 Réponse immunitaire**

La prédisposition génétique (HLA DQ2 ou -DQ8) ainsi que les composantes environnementales, à elles seules sont insuffisantes pour déclencher la maladie cœliaque. La dérégulation immunitaire, qui a conduit à beaucoup de recherches durant les dernières années, est une caractéristique de base de la pathogénèse de la maladie.

### **IV-3-1 Transglutaminase tissulaire**

La transglutaminase tissulaire (tTG) est une enzyme ubiquitaire qui joue un rôle important dans la réparation tissulaire, la signalisation, la prolifération, la motilité cellulaire et l'endocytose. Elle est présente aussi bien dans le cytosol cellulaire que dans l'environnement extracellulaire (37). Dans le cytosol elle se trouve sous la forme inactive (closed conformation) et en présence de calcium, elle devient active (open conformation) exerçant, ainsi sa fonction catalytique. La transglutaminase tissulaire se localise dans l'intestin au niveau de l'endomysium. Il en existe plusieurs iso formes, tTG 2: exprimée dans l'intestin, le foie, le rein, le poumon et les capsules articulaires, tTG 3: exprimée dans la peau (dermatite herpétiforme), tTG 6: dans le cerveau (ataxie au gluten). Cette répartition ubiquitaire dans tout le corps, explique probablement les manifestations très variées de la maladie cœliaque.

La transglutaminase tissulaire joue un rôle important dans la déamidation des épitopes toxiques spécifiques ainsi que la mise place de la réponse immunitaire adaptative des lymphocytes T spécifiques du gluten.

### **IV-3-2 Réponse immune adaptative**

Il est admis qu'à la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale secondaire à un processus inflammatoire intercurrent, la gliadine traverse l'épithélium entérocytaire par les espaces intercellulaires pour atteindre le chorion. Elle y subit alors l'action de la tTG2 qui transforme les résidus glutamine de la gliadine en glutamate chargé négativement. Les complexes tTG2-gliadine déamidée ainsi formés se lieront facilement aux cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) porteuses du HLADQ2 ou HLADQ8. Ces dernières possèdent des poches chargées positivement ayant une grande avidité pour les peptides chargés négativement.

Les complexes gliadine-tTG2- antigènes de classe II du HLA seront ensuite présentés à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion qui seront activés. Ceux-ci, exprimant le récepteur cellulaire T (TcR)  $\alpha/\beta$  vont induire une réponse en cytokines de type Th2 stimulant ainsi les plasmocytes via les lymphocytes B, il s'ensuit alors une production d'anticorps anti-gliadine et anti-tTG2 et anti-émondysium. Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$  et interférons, également produites par les lymphocytes CD4+, entraînent l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recrutent d'autres cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les monocytes) qui contribuent aux lésions entérocytaires.

La stimulation des fibroblastes par les lymphocytes CD4+, amplifie ainsi la production de tTG2 et est source d'une sécrétion de métalloprotéinase de type 1 et 3 provoquant des lésions muqueuses architecturales (atrophie villositaire et hypertrophie des cryptes) (Figure 13).

#### **IV-3-3 Réponse immunitaire innée**

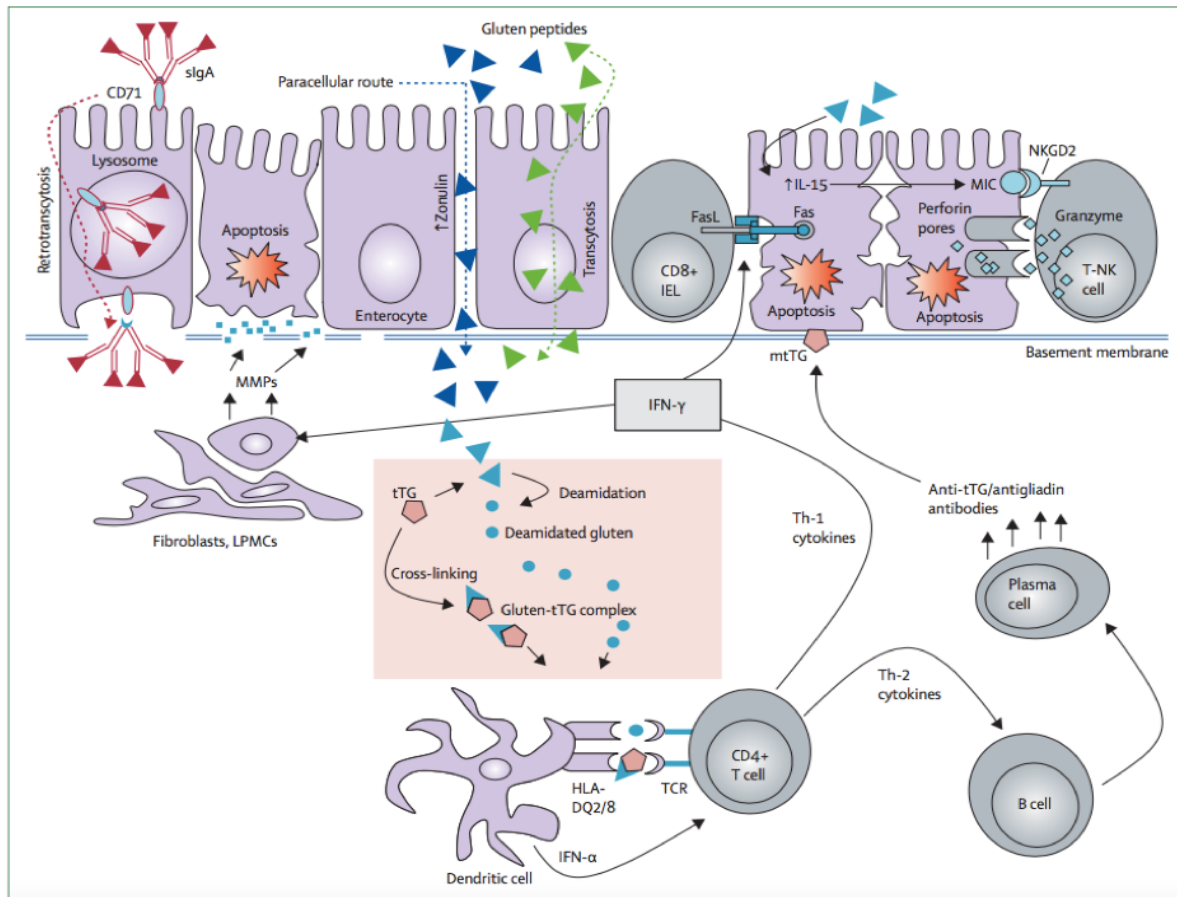
Les signaux immunitaires innés sont initiés par des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) jouant un rôle primordial. Les LIE constituent une caractéristique histologique de premier plan dans le spectre de la maladie cœliaque.

Il a été démontré que le peptide non-immunodominant p31-43 de la gliadine induit la sécrétion d'IL-15 par les entérocytes qui exprimeront à leur surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, MIC I A/B, exprimés en cas de stress.

L'IL15 activera les lymphocytes intra épithéliaux CD8 exprimant le NK-G2D qui à leur tour stimuleront les cellules Natural Killer qui ont pour cible les entérocytes ayant à leur surface le MIC-A/B (38). L'apoptose accélérée des entérocytes entraînera l'atrophie villositaire (Figure 13).

D'après la physiopathologie ainsi décrite, tous les composants d'une maladie auto-immune sont réunies : l'antigène stimulant (la gliadine), la susceptibilité par le complexe HLA-DQ de classe II, et l'auto-antigène qui est la transglutaminase.

La maladie auto-immune serait bien sûr entretenue tant que le stimulus -apport de gliadine- n'est pas supprimé.



Les peptides dérivés du gluten sont transportés vers la lamina propria par la voie de rétrotranscytose avec de l'IgA (rouge), la voie transcellulaire (verte) ou la voie paracellulaire (bleu). Cette dernière voie est reliée à une altération de l'intégrité des fonctions épithéliales (dommages tissulaires, libération de zonuline). Les peptides sont ensuite présentés aux lymphocytes T CD4+ via les molécules du CMH II, à savoir HLA-DQ2/8 présentes sur les cellules dendritiques. L'affinité pour ces molécules est augmentée suite à l'action des transglutaminase tissulaires. Ces enzymes sont activées uniquement après des dommages tissulaires (Siegel et al. 2008). Les lymphocytes T CD4+ activés produisent des cytokines Th1 notamment de l'INF- $\gamma$ . Cette sécrétion induit la stimulation de fibroblastes et des cellules mononuclées de la lamina propria qui vont sécréter des métalloprotéases entraînant la dégradation de la lame basale. L'INF- $\gamma$  augmente la cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ intra-épithéliaux ainsi que celle des cellules T natural killer (NK). Les lymphocytes T CD8+ intra-épithéliaux engendrent l'apoptose par activation de la voie Fas/FasL et les cellules T natural killer par l'activation de la voie perforine/granzyme. Cette dernière est précédée d'une reconnaissance MIC1/NKG2D, l'expression de MICA étant induite par l'IL-15. En parallèle, les lymphocytes T CD4+ stimulent les lymphocytes B. Il en résulte une expansion clonale et une différenciation en cellules sécrétrices d'anticorps notamment anti-gliadine et anti-transglutaminases tissulaires (39) (40).

**Fig. 13 : Mécanisme de toxicité du gluten dans la maladie cœliaque.**



*Diagnostic positif*

## **V-DIAGNOSTIC POSITIF**

### **V-1 Etude clinique**

#### **V-1-1 Manifestations révélatrices**

Bien qu'étant une maladie digestive, la maladie cœliaque a une expression symptomatique protéiforme, et peut associer aux signes intestinaux des manifestations cutanées, hématologiques, hépatiques, ostéoarticulaires ou neurologiques. L'intensité de la symptomatologie est aussi extraordinairement variable, de silencieuse à majeure, elle va jusqu'à menacer le pronostic vital (41).

#### **V-1-1-1 Manifestations digestives**

##### **❖ Diarrhée et retentissement nutritionnel**

La diarrhée chronique est le symptôme révélateur le plus fréquent chez l'enfant. Il est souvent associé à des vomissements alimentaires et à un retentissement rapide sur la croissance staturopondérale.

Chez l'adulte, le retentissement nutritionnel est moins fréquent et moins marqué, mais la diarrhée reste un symptôme majeur (42).

##### **❖ Syndrome de malabsorption majeure**

La maladie cœliaque peut se présenter par un tableau sévère, associant diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, syndrome œdémateux, hypoalbuminémie et complications carencielles multiples : anémie par carence martiale et/ou déficit en folates et vitamine B12, syndrome hémorragique par déficit en vitamine K, crises de tétanie par hypocalcémie, douleurs osseuses, voire fractures multiples (secondaires à l'ostéoporose et/ou carence en vitamine D). Cette présentation historique n'est plus aujourd'hui observée que dans moins de 5 % des cas, car elle est l'apanage de formes évoluées, aboutissement d'une prise en charge trop tardive.

### ❖ **Autres signes digestifs**

Des symptômes rencontrés au cours de la maladie cœliaque, tels que météorisme paroxystique, flatulences, douleurs abdominales, peuvent faire penser à tort à un syndrome de l'intestin irritable.

Dans de rares cas, la maladie cœliaque peut être découverte devant un syndrome de reflux gastro-œsophagien car celui-ci conduit à une exploration endoscopique digestive haute, ce qui donne l'occasion de pratiquer des biopsies duodénales. La maladie cœliaque peut aussi, exceptionnellement, se révéler par des épisodes occlusifs à répétition en rapport avec des invaginations intestinales aiguës (41).

### **V-1-1-2 Manifestations extradigestives**

- **Anémie** : L'anémie par carence martiale est, après les formes digestives, l'expression la plus fréquente de la maladie cœliaque, révélatrice chez plus de 1 patient sur 5, surtout chez l'adulte. La maladie cœliaque serait responsable d'environ 5 % des anémies ferriprives inexplicées (43). Elle peut être le seul symptôme d'une maladie cœliaque silencieuse.

L'interrogatoire d'un malade cœliaque retrouve fréquemment la notion d'une anémie antérieure mal explorée. La maladie cœliaque expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. De plus, la moitié des cœliaques ont une carence en vitamine B12 les 3/4 en folates retentissant sur l'hématopoïèse. L'anémie serait également le résultat de la malabsorption de divers micronutriments nécessaires à l'hématopoïèse normale. Il s'agit notamment du cuivre, de la vitamine B6, de l'acide pantothénique et de la riboflavine, mais les données actuelles sont très limitées (44).

La carence en folate peut survenir précocément chez des patients asymptomatiques atteints de maladie cœliaque, elle peut être associée à une carence en fer avec ou sans preuve d'anémie (43). Le dépistage sérologique chez les patients présentant une insuffisance en folate inexplicée ou une macrocytose peut révéler une maladie cœliaque silencieuse.

**-Atteintes ostéoarticulaires :** L'ostéoporose-diminution de la densité minérale osseuse-est plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport aux non cœliaques (3,4 % versus 0,2 %) (45). Elle peut se révéler par des douleurs osseuses et des fractures multiples, mais peut aussi être asymptomatique. Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie. Il existe aussi chez les cœliaques une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic (46).

Le rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie chez l'adulte sont des complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui dans des contextes particuliers, et parfois révélatrices. Le régime sans gluten permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas (47). La poursuite du régime sans gluten est importante pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, d'autant plus qu'un déficit acquis pendant cette période est irréversible.

La présentation sous forme d'une myopathie des racines, isolée, est particulièrement trompeuse. Enfin, la maladie cœliaque peut être diagnostiquée devant une oligoarthrite ou une polyarthrite séronégative.

**-Signes cutanés :** La dermatite herpétiforme, observée chez 2 % des cœliaques, est la manifestation cutanée la plus commune et spécifique de la maladie cœliaque.

Plus fréquente chez les hommes (M/F : 2), la dermatite hépétiforme est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses qui sont localisées de façon symétrique au niveau des bras, des jambes, du tronc, du cou et du cuir chevelu, et évoluent par poussées mais répondent favorablement au régime sans gluten (48) (Figure 14).

La biopsie cutanée est diagnostique, elle montre des décollements sous-épidermiques et des microabcès des papilles constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA de type tTG3 : signe pathognomonique de la dermatite hépétiforme (49).

La dermatite hépétiforme est en fait l'expression cutanée de la maladie cœliaque, car la biopsie duodénale de ces patients montre habituellement au minimum une hyperlymphocytose intraépithéliale. Le traitement de cette affection repose sur le régime sans gluten seul ou associé à un traitement médical (Dapsone) (50).

D'autres affections cutanées ont été rapportées lors de la maladie cœliaque telles que la kératose folliculaire, la xérose, les aphtes buccaux (Figure 15), l'alopecie, observées le plus souvent dans un contexte de carences multiples, et aussi le psoriasis, le vitiligo, la vascularite cutanée, les dermatites atopiques et l'erythème noueux (41).



**Fig. 14 : Dermatite hépétiforme : éruption papulo-vésiculeuses au niveau du coude et de l'avant-bras.**



**Fig. 15: Aphtes buccaux récidivants au cours de la maladie cœliaque.**

**-Manifestations neuropsychiatriques :** Elles sont plutôt rares. Six à 10% des malades cœliaques développent des manifestations neurologiques. Une origine carencielle (en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre) est rarement en cause. Le plus souvent, ces manifestations ayant une forte composante inflammatoire, ne sont pas améliorées par la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie. Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leucoencéphalopathie multifocale. L'ataxie cérébelleuse, probablement d'origine auto-immune (présence d'anticorps anti-ganglioside), est habituellement d'évolutivité faible. La comitialité est la plus fréquente des manifestations neurologiques, souvent associée dans le cadre du syndrome de calcifications cérébrales, surtout dans les populations d'origine italienne. Inversement, il n'est pas exceptionnel de découvrir une maladie cœliaque en cas d'épilepsie réfractaire au traitement conventionnel, et la maladie cœliaque est 10 fois plus fréquente en cas de comitialité que dans la population générale. Les neuropathies périphériques propres à la maladie cœliaque se distinguent des neuropathies carencielles par leur topographie et leur fréquente résistance au régime sans gluten (51) (41).

Les troubles psychiques à type d'irritabilité, d'anxiété ou de syndrome dépressif sont plus fréquents et peuvent être au premier plan du tableau clinique. Ils sont rapidement améliorés par le régime sans gluten.

**-Hépatopathie :** On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la maladie cœliaque. D'une part, l'hypertransaminémie isolée, et d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune. Une élévation généralement modérée des transaminases est l'atteinte hépatique la plus fréquente, retrouvée chez près de 50 % des malades cœliaques non traitées. Inversement, 10 % des élévations chroniques inexplicables des transaminases seraient dues à une maladie cœliaque. L'élévation des transaminases est l'expression d'une hépatite réactionnelle non spécifique, de mécanisme physiopathologique inconnu ou "hépatite cœliaque", se normalisant après 6 à 12 mois de régime sans gluten. (52). En cas de persistance des perturbations des tests hépatiques, malgré un régime sans gluten bien suivi, après avoir éliminé une mauvaise observance du régime, une ponction biopsie hépatique est à envisager afin d'éliminer une hépatopathie auto-immune associée. Ainsi, la maladie cœliaque est retrouvée dans 3 à 7 % des cas de cirrhose biliaire primitive, 3 à 6 % des hépatites auto-immunes et 2 à 3 % des cholangites sclérosantes primitives. Par ailleurs, une sérologie de dépistage de la maladie cœliaque doit être réalisée devant une cytololyse isolée avec bilan d'hépatopathie infructueux (41).

**-Troubles de la fécondité :** Les patientes cœliaques ont une augmentation significative des risques du retard pubertaire, de la ménopause précoce, et de l'aménorrhée secondaire (53). Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que la maladie cœliaque est associée à un risque augmenté de fausses couches spontanées (15% versus 6 % dans une population contrôle), de diminution de la fertilité, et de faible poids de naissance. La pathogénie de ces troubles est inconnue, mais le régime sans gluten chez la femme adulte diminue le taux de fausses couches

spontanées et la fréquence des naissances d'enfants de faible poids (53). La recherche systématique des anticorps antitransglutaminase est positive dans 6 % des cas de fausses couches à répétition, de mortinatalité ou de stérilité inexplicée, et dans 9 % des cas de retard de croissance intra-utérin, versus 1,3 % dans une population contrôle (54).

L'appareil génital masculin est également concerné avec une plus grande stérilité chez les hommes suivis pour une maladie cœliaque. Il a été démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale (55).

Le tableau suivant rapporte, selon une étude française réalisée en 2008, les pourcentages des différents symptômes rencontrés lors de la maladie cœliaque. Ces données rejoignent celles publiées par l'ESPGHAN en 2012 (56).

**Tableau I : Pourcentages des différents symptômes ayant conduit au diagnostic de la maladie cœliaque selon une étude française (41).**

|  | Enfant (n = 507) | Adulte (n = 418) | Total (n = 925) |
|--|------------------|------------------|-----------------|
| Diarrhée   | 255 (50 %)       | 199 (48 %)       | 454 (49 %)      |
| Retard staturopondéral, altération de l'état général | 340 (67 %)       | 76 (18 %)        | 416 (45 %)      |
| Anémie   | 30 (6 %)         | 124 (30 %)       | 154 (17 %)      |
| Douleurs abdominales                                 | 28 (6 %)         | 77 (18 %)        | 105 (11 %)      |
| Ballonnements  | 73 (14 %)        | 20 (5 %)         | 93 (10 %)       |
| Vomissements   | 69 (14 %)        | 5 (1 %)          | 74 (8 %)        |
| Hypoferritinémie                                     | 4 (1 %)          | 36 (9 %)         | 40 (4 %)        |
| Dépression, troubles de l'humeur                     | 26 (5 %)         | 6 (1 %)          | 32 (3 %)        |
| Dépistage devant une maladie autoimmune              | 9 (2 %)          | 23 (6 %)         | 32 (3 %)        |
| Carence vitaminique                                  | 1 (0 %)          | 14 (3 %)         | 15 (2 %)        |
| Ostéoporose  | 0 (0 %)          | 10 (2 %)         | 10 (1 %)        |
| Cytolyse chronique                                   | 0 (0 %)          | 9 (2 %)          | 9 (1 %)         |
| Œdèmes   | 4 (1 %)          | 4 (1 %)          | 8 (1 %)         |
| Convulsions  | 8 (2 %)          | 0 (0 %)          | 8 (1 %)         |
| Arthropathie   | 0 (0 %)          | 6 (1 %)          | 6 (1 %)         |
| Troubles fonctionnels intestinaux                    | 0 (0 %)          | 5 (1 %)          | 5 (1 %)         |
| Reflux gastro-œsophagien                             | 0 (0 %)          | 4 (1 %)          | 4 (0 %)         |
| Aménorrhée, fausses couches                          | 0 (0 %)          | 4 (1 %)          | 4 (0 %)         |
| Occlusion intestinale aiguë                          | 1 (0 %)          | 2 (0 %)          | 3 (0 %)         |
| Migraines  | 1 (0 %)          | 2 (0 %)          | 3 (0 %)         |

### **V-1-2 Maladies associées**

La maladie cœliaque est associée à de nombreuses affections. Parmi celles-ci, il faut surtout noter, outre les maladies auto-immunes, le syndrome de Turner et la trisomie 21. Quinze à 25% des cœliaques, soit 5 à 10 fois plus que la population générale, ont au moment du diagnostic, ou développeront, une autre maladie auto-immune. Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment associées à la maladie cœliaque probablement en raison de la même susceptibilité génétique; ce sont le diabète type 1, la thyroïdite auto-immune, et moins fréquemment, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le déficit en IgA, les connectivites, le syndrome de Sjögren, les hépatopathies, les cholangiopathies auto-immunes et d'autres. Une maladie cœliaque asymptomatique peut être diagnostiquée lors d'un dépistage chez un patient ayant une telle affection : on peut trouver ainsi 6 à 7 % de maladie cœliaque dans une population de diabétiques insulino-dépendants et 4 à 5 % chez des patients atteints de thyroïdite (41). La prévalence de déficit en IgA chez les patients atteints de maladie cœliaque est 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2% à 3% (57).

L'association diabète type 1 et maladie cœliaque est probablement due à la même prédisposition génétique, en effet 70% des diabétiques type 1 ont l'hétérodimère DQA1\*05 DQB1\*0201 porté par 90% des cœliaques (58).

Il semble que le diabète survient plus précocement dans la vie lorsqu'il est associé à la maladie cœliaque (59). Par ailleurs, le risque de survenue de pathologies auto-immunes est élevé lorsque la maladie cœliaque est associée au diabète (60). Cette association augmenterait la morbidité du diabète d'où l'intérêt du dépistage de la maladie cœliaque chez ce groupe à risque (61).

La thyroïdite auto-immune est associée à la maladie cœliaque 10 fois plus que dans la population générale (62), alors que le diabète survient en général dans l'enfance, les thyroïdites apparaissent plus tard à l'âge adulte (4<sup>ème</sup> décennie) (63). L'institution précoce du régime sans gluten ne semble pas prévenir de la survenue des thyroïdites, mais certains auteurs pensent que le risque de survenue de pathologies auto-immunes diminue avec la réduction de la durée de l'exposition au gluten (64) (65) (66) (67).

Les malades cœliaques auraient un risque d'accident cardiovasculaire augmenté, peut-être en relation avec l'hyperhomocystéinémie trouvée plus fréquemment dans la maladie cœliaque que dans la population générale (20 versus 5 %). Des cas de cardiomyopathie dilatée ont été rapportés. Le risque de thrombose veineuse est par ailleurs augmenté. La maladie cœliaque est également associée à d'autres affections rares, notamment l'hémorragie pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, certaines pneumopathies interstitielles, la pancréatite aiguë, l'hyperplasie nodulaire régénérative (41).

Le tableau suivant récapitule les pathologies associées à la maladie cœliaque selon les données de l'ESPGHAN (56)(tableau II).

**Tableau II : Pathologies associées à la maladie cœliaque**

| <b>Pathologies associées</b> | <b>Prévalence maladie coeliaque</b> |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Syndrome de Down             | 5,5 %                               |
| Syndrome de Turner           | 6,5 %                               |
| Syndrome de Williams         | 9,5 %                               |
| Déficit en IgA               | 3 %                                 |
| Diabète de type 1            | 3-12 %                              |
| Néphropathie à IgA           | 4 %                                 |
| Thyroidite auto-immune       | 3 %                                 |
| Hépatite auto-immune         | 13,5 %                              |
| Arthrite chronique juvénile  | 1,5 %                               |

### **V-1-3 Formes cliniques**

#### **V-1-3-1 Forme classique**

##### **a) Chez les enfants :**

La maladie est la cause principale de diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption chez le nourrisson. Elle débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes en « bouse de vache », accompagnée d'une anorexie et d'une apathie. L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition avec une fonte des masses musculaires et du tissu adipeux. Le retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids, parfois associée à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale (68)(Photo 1).

Une décompensation sur le mode aigu est possible, " crise cœliaque ", comme elle a été décrite au XIX<sup>ème</sup> siècle, n'est observée qu'exceptionnellement aujourd'hui grâce au diagnostic précoce. Elle est caractérisée par une diarrhée aqueuse profuse, une distension abdominale marquée, une déshydratation, des troubles électrolytiques, une hypotension et un état léthargique avancé.

Chez les enfants, on diagnostique la maladie vers 5-7 ans, lors d'une consultation pour selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et des vomissements (69). On peut noter aussi une anémie ferriprive, un retard de puberté chez l'adolescent, des symptômes neurologiques et des anomalies de l'émail.



**Photo 1 : Dénutrition sévère chez un enfant atteint de maladie cœliaque (70).**

**b) Chez les adultes :**

La forme symptomatique concerne 20% des sujets adultes atteints par la maladie (71).

Les symptômes typiques les plus fréquents sont une diarrhée chronique avec stéatorrhée, un amaigrissement, une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales. Parfois, on rencontre d'autres manifestations comme un surpoids, des œdèmes, une constipation, des nausées et vomissements et des ballonnements. La malabsorption entraîne des complications biologiques (anémie, hypoprotidémie et hypoalbuminémie).

### **V-1-3-2 Forme pauci-symptomatique ou atypique**

Les formes atypiques s'avèrent plus fréquentes que la forme classique et représentent la majorité des cas diagnostiqués chez le sujet adulte, soit plus de 50% des cas (68). Les sujets consultent à la suite de symptômes digestifs mineurs et de symptômes extra-intestinaux, ils sont le plus souvent mono symptomatiques ou oligosymptomatiques.

#### **a) Signes digestifs mineurs :**

Parmi eux, on compte des symptômes non spécifiques tels que : une dyspepsie, un reflux gastro-oesophagien, une constipation ou des symptômes identiques à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux, comme une diarrhée ou une alternance diarrhée-constipation, des ballonnements ou des douleurs abdominales vagues persistantes. Ces signes digestifs peuvent être associés ou pas à des symptômes extra digestifs.

#### **b) Signes extra-digestifs :**

Ils sont souvent déroutants car souvent prédominants par rapport aux signes digestifs (tableau III). Le plus fréquent des signes révélant la maladie est le syndrome anémique (par carence martiale ou par carence en folates ou en vitamine B12) (72).

**Tableau III : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (73).**

| <b>Manifestations liées à la malabsorption</b>   | <b>Manifestations indépendantes de la malabsorption</b>  |
|--|--|
| <p>Petite taille</p> <p>Ostéopénie, douleurs osseuses</p> <p>Fausses couches récidivantes</p> <p>Stéatose hépatique</p> <p>Troubles génitaux</p> <p>Anémie ferriprive</p> <p>Crampe, tétanie</p> <p>Alopécie</p> <p>Neuropathie périphérique mixte</p> <p>Aphoses bucales récidivantes</p> | <p>Hypoplasie de l'émail dentaire</p> <p>Hypertransaminasémie, hépatopathie sévère inexpliquée</p> <p>Myasthénie</p> <p>Psoriasis</p> <p>Polyneuropathie</p> <p>Troubles neurologiques (ataxie, dépression, épilepsie, migraine)</p> |

### **V-1-3-3 Fomes asymptomatiques ou silencieuses**

La maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques ou qui présentent simplement une anémie ferriprive (ou un déficit de taille chez l'enfant). Le diagnostic est donc souvent fait fortuitement grâce à un dépistage sérologique dans la population à risque.

Ces formes peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, en minéraux, ou d'une ostéoporose (74). Elles peuvent aussi être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire telles que la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou l'arthrite chronique juvénile (75). Leur évolution probable se fait vers l'apparition de lymphomes ou de troubles neurologiques (74).

Des études sur les effets du régime sans gluten chez des patients asymptomatiques au moment du diagnostic ont montré une amélioration de la qualité de vie (76), ce qui peut renforcer la décision de poursuivre un tel régime au long terme (77).

#### **V-1-3-4 Forme latente**

La maladie cœliaque latente précède le diagnostic de maladie cœliaque active, ou fait suite à un régime sans gluten bien conduit. Pendant cette phase, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais une simple hyperlymphocytose intra-épithéliale, les auto-anticorps spécifiques (anti-endomysium et anti-transglutaminase) sont aussi présents. Ces sujets sont à surveiller car il y a un risque de développement de l'atrophie villositaire intestinale, en particulier s'ils ont le HLA prédisposant. Des études prospectives ont montré chez ces sujets l'apparition progressive de symptômes et de lésions intestinales signant le passage à la forme active de la maladie (74).

### **V-2 Etude paraclinique**

#### **V-2-1 Biologie**

##### **V-2-1-1 Sérologies de la maladie cœliaque**

La maladie cœliaque est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à la gliadine alimentaire dans laquelle des auto-anticorps auraient un rôle pathogénique important.

Les marqueurs sérologiques, intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la maladie cœliaque proposés par la société européenne d'hépatogastroentérologie (ESPGHAN) en 1990, constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique (78). Ils sont particulièrement utiles pour :

- Le diagnostic en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques.
- Le dépistage des individus nécessitant une biopsie intestinale pour confirmer le diagnostic de la maladie, permettant ainsi de mieux cibler les indications des biopsies intestinales.
- Et la surveillance des malades cœliaques sous régime sans gluten.

Sur la base des antigènes-cibles, les tests sérologiques pour la maladie cœliaque peuvent être divisés en deux groupes (79) :

- *Auto anticorps* :
  - Anticorps anti-endomysium (EMA) et anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG)
- *Anticorps anti-gliadine* :
  - Les anticorps anti-gliadine conventionnels (AGA) qui sont considérés de nos jours comme obsolètes pour diagnostiquer la maladie
  - Anticorps contre les peptides désaminés de la gliadine (DGPs)

**a) Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (IgA anti-tTG) :**

Le principal antigène contre lequel les anticorps anti-endomysium sont dirigés est la transglutaminase tissulaire, enzyme intracellulaire ubiquitaire et catalyseur spécifique pour les protéines donatrices de groupes glutamiques (comme la gliadine), libérée des cellules lésionnelles où elle est présumée jouer un rôle dans la réparation tissulaire de ces cellules. Les anticorps anti-tTG sont hautement sensibles (85 à 98 %) et hautement spécifiques (94 à 98 %) pour le diagnostic de la maladie cœliaque. Par ailleurs, ils sont en corrélation étroite avec l'activité de la maladie et sont donc d'une très grande utilité dans la surveillance alimentaire.

Les dosages immunoenzymatiques (ELISA) pour les anticorps IgA anti-tTG sont maintenant largement disponibles, moins opérateur dépendants et moins coûteux que les tests à l'immunofluorescence utilisés pour la détection des anticorps IgA anti-endomysium (80) (79).

La précision des tests IgA anti-tTG a été améliorée depuis qu'on utilise des préparations de tTG humaines au lieu de tTGA d'origine animale comme précédemment. De nos jours, les dosages des anticorps anti-tTG sont utilisés partout dans le monde, mais il existe cependant des différences considérables entre les différents « kits » commerciaux à disposition, dans les seuils limites recommandés par les fabricants et dans la standardisation des techniques de laboratoire (79).

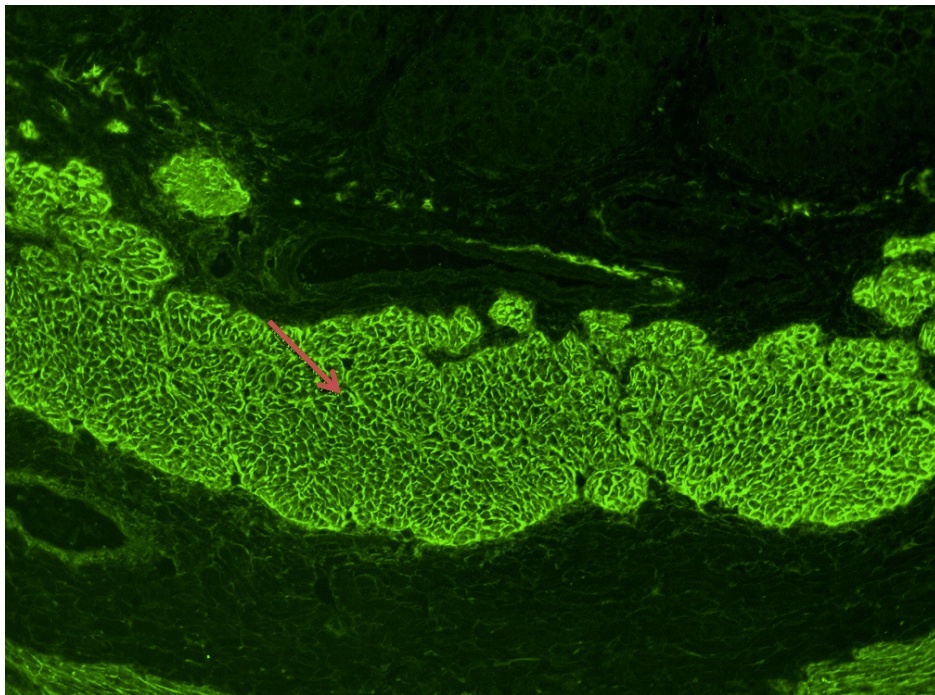
Les recommandations actuelles (56) (81) préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-tTG en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. Il est indispensable d'y associer un dosage pondéral des immunoglobulines car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA ( $IgA < 0,2 \text{ g/l}$ ). Dans ce cas, il est alors recommandé de rechercher les IgG anti-tTG, les IgG anti-EMA et les IgG anti-DGP (anti-peptides désaminés de la gliadine). La recherche des IgA anti-EMA n'est préconisée qu'en deuxième intention.

Un test rapide a récemment été mis au point pour la détection des IgA totales et des IgA anti-tTG dirigés contre la transglutaminase native contenue dans les globules rouges et libérée par hémolyse. Il s'agit du BIOCARD Celiac Test. Ce test ne nécessite que quelques minutes et peut se faire par le patient lui-même ou dans un cabinet médical (82). Cette méthode pourrait faciliter la prise de décisions rapides et sa précision paraît très similaire à celle d'un test tTG conventionnel (83). Ce test rapide peut cependant montrer des résultats faussement positifs et faussement négatifs et ne devrait ainsi pas remplacer un diagnostic par sérologie ou par histologie.

Ce test est utile pour les personnes qui veulent savoir si elles sont intolérantes ou non au gluten et pour les malades suivant un régime sans gluten, il leur permet alors de vérifier l'évolution de la maladie.

**b) Anticorps anti-endomysium (IgA anti-EMA) :**

Les anticorps IgA anti-endomysium se lient à l'endomysium, le tissu conjonctif se trouvant autour du muscle lisse, produisant un aspect très typique qui peut être visualisé par une immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe (le plus utilisé) ou de cordon ombilical. Ces anticorps donnent, au niveau de la musculaire mucqueuse de l'oesophage du singe, une image en nid d'abeille du tissu conjonctif qui entoure les fibres du muscle lisse (84) (35) (photo 2). La cible des anticorps a été identifiée comme la transglutaminase tissulaire.



**Photo 2 : Modèle d'immunofluorescence des anticorps anti-endomysium produit à l'aide d'un sérum d'un patient cœliaque sur un œsophage de singe (85).**

Le résultat du test est tout simplement positif ou négatif puisque même des titres bas d'anticorps sériques IgA anti-endomysium sont spécifiques de la maladie cœliaque. Cependant, le test coûte très cher, et représente un processus long. Sa lecture est délicate car subjective, semi-quantitative et requiert un personnel expérimenté.

Le test est hautement spécifique pour le dépistage d'une maladie cœliaque active non traitée, avec une spécificité de près de 100% et une sensibilité d'environ 80 % (80) (16).

Toutefois sa sensibilité serait remise en cause dans certaines circonstances :

- en cas d'atrophie villositaire subtotale (stade Marsh IIIa), condition dans laquelle seuls 31 % des patients présenteraient des anticorps anti-endomysium à taux significatif (86).
- dans les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6 % respectivement) (87).
- dans certains cas où la disparition des anticorps anti-endomysium d'isotype IgA (qui a lieu au bout de trois à 12 mois normalement) ne s'associerait pas systématiquement à l'amendement des signes histologiques (88).

Ces derniers résultats corroboreraient le manque de sensibilité de ce test en cas de lésions histologiques d'intensité faible à modérée.

Très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des anticorps anti-endomysium d'isotype IgG. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA (89).

**c) Anticorps anti-gliadine (tests IgA AGA et IgG AGA) :**

La gliadine est le composant majeur des protéines de stockage du blé, appelées collectivement gluten. La gliadine purifiée est facilement disponible et est utilisée comme antigène dans les tests ELISA pour la détection des anticorps antigliadine sériques. Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Ces tests démontrent une sensibilité et une spécificité modérées, les tests IgA étant supérieurs aux tests IgG, mais leur valeur prédictive positive est cependant relativement faible en général (79) (80).

Les tests anti-gliadine ne sont donc plus recommandés de routine pour le diagnostic d'une maladie cœliaque à cause de leur performance inférieure. Ils sont cependant les seuls biomarqueurs qui sont actuellement à disposition chez les patients avec une sensibilité au gluten non cœliaque (90).

**d) Anticorps anti-peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG anti-DPG) :**

Un test ELISA basé sur la détection d'une combinaison de peptides désaminés de la gliadine développés par synthèse (DGP) a été introduit il y a quelques années et la recherche clinique a montré que ce test a un très haut niveau de fiabilité diagnostique chez les patients à haut risque et à bas risque—très comparable à ceux des tests sur les auto anticorps (91) (92)(Tableau IV). Des études ont démontré qu'en général la détection de la classe IgG est hautement sensible et hautement spécifique pour une suspicion de maladie cœliaque ainsi que pour la détection de la maladie dans les cas anti-tTG- séronégatifs et chez les patients avec une déficience sélective en IgA. Plus récemment, les deux tests anti-DGP ont été associés dans un seul test pour IgA et IgG anti-tTG (92). Les premiers résultats démontrent un niveau de sensibilité élevé mais, comme prévu, un niveau de spécificité bas. Il est cependant possible que ceux-ci puissent être améliorés par une association avec d'autres tests.

Par ailleurs, l'utilisation des tests anti-DGP chez les enfants de moins de deux ans serait intéressante vu le manque de sensibilité des anti-EMA et anti-tTG à cet âge. La sensibilité des anti-DGP étant supérieure à celle des anti-AGA, il est alors préférable de combiner les tests anti-tTG aux anti-DGP chez ce groupe d'âge (93).

**e) Anticorps anti-réticuline :**

Les anticorps antiréticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans la maladie cœliaque, au début des années 1970. Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité médiocre, puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60 % seulement des cas de maladie cœliaque non traitée (94). Actuellement ils sont abandonnés car leur performance diagnostique est inférieure à celle des autres tests (35).

**Tableau IV : Comparaison des anticorps intervenant dans la maladie coeliaque (95).**

| Anticorps | Technique de détection | sensibilité | Spécificité | Remarques                                 |
|-----------|------------------------|-------------|-------------|---|
| EmA (IgA) | IFI                    | 85-98       | 97-100      | Onéreux, lecture subjective au microscope |
| tTG (IgA) | ELISA                  | 90-99       | 94-99       | Simple et automatisable                   |
| tTG(IgG)  |                        | 45-95       | 94-97       |   |
| DGP(IgA)  | ELISA                  | 74-99       | 90-99       | Intéressants chez les enfants             |
| DGP(IgG)  |                        | 63-95       | 90-99       | De moins de deux ans                      |
| AGA(IgA)  | ELISA                  | 69-85       | 73-90       | Peu spécifique HAS :<br>Pas recommandé    |
| AGA(IgG)  |                        | 75-90       | 82-95       |   |

**Il faut noter que :**

-Selon l'évaluation réalisée par la HAS, seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps antitransglutaminase a sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque. Si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle. La recherche des anticorps antiréticuline et antigliadine, dont les performances sont inférieures, n'a plus sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque (81).

-Quelque soit l'anticorps recherché, la détermination de sa classe IgA améliore la spécificité des tests (96), sauf en cas de déficit humoral en IgA qui impose la recherche d'anticorps de classe IgG (68).

**f) Typage HLA-DQ2/DQ8 :**

L'intérêt du groupage HLA DQ2 et DQ8 dans le diagnostic de la maladie cœliaque réside dans sa haute valeur prédictive négative : les sujets non porteurs de ces gènes ont très peu de risques de développer une maladie cœliaque. Il est généralement utilisé pour écarter le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux (discordance des anticorps, lésions histologiques non typiques, discordance clinico-sérologique) ou dans les populations à risque (Tableau V) (97) (98). En revanche la présence de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 n'a qu'une faible valeur prédictive positive : en effet, ces molécules sont présentes dans environ 30 % de la population générale, et la maladie cœliaque ne touche qu'environ 1 personne sur 30 exprimant ces molécules (99).

**Tableau V : Situations à risque augmenté de maladie cœliaque.**

- Diabète de type I
- Déficit en IgA
- Trisomie 21
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Williams
- Hépatite et cholangiopathies auto-immunes
- Thyroïdite auto-immune
- Apparentés de 1<sup>er</sup> degré

### **V-2-2-2 Bilan biologique d'orientation**

D'autres bilans biologiques sont demandés lors du diagnostic de la maladie cœliaque afin de rechercher un syndrome de malabsorption, une maladie auto-immune associée ou une complication. Le D-xylose, le dosage des graisses fécales et le test de schilling sont rarement nécessaires (100).

#### **❖ Numération formule sanguine**

Elle peut retrouver :

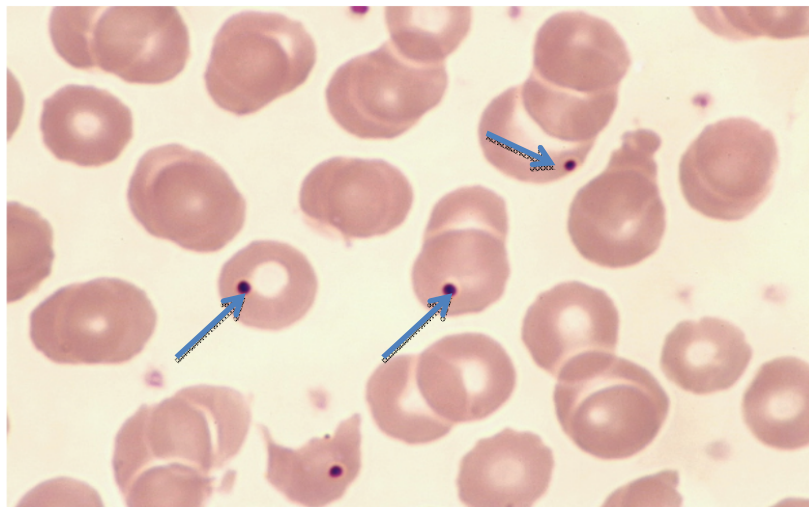
-Une anémie (hb < 13g/dl chez l'homme, hb<12g/dl chez la femme) : Il s'agit le plus souvent d'une anémie microcytaire par carence en fer ou d'origine inflammatoire, mais elle peut être macrocytaire mégalo-blastique par carence en vit B12 et/ou acide folique ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes (101).

- Une leucopénie (taux de leucocytes < 4000 éléments/mm<sup>3</sup>), une neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles < 1500/ mm<sup>3</sup>) : L'atteinte de la lignée blanche est possible au cours de la maladie cœliaque. 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 (102).

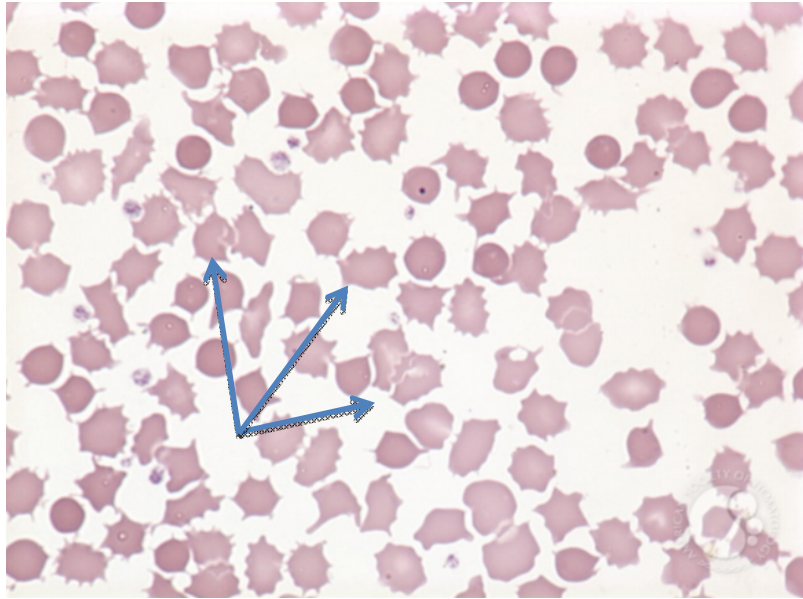
-Une thrombocytose (taux de plaquettes > 450 G/L): retrouvée plus fréquemment que la thrombopénie et concerne jusqu'à 60% de malades cœliaques, serait secondaire à l'anémie ferriprive, au mécanisme inflammatoire ou à l'hyposplénisme au cours de la maladie cœliaque. Elle est réversible sous régime sans gluten (44).

- Une thrombopénie (taux de plaquettes < 150G/L) secondaire au déficit en acide folique ou au mécanisme auto-immun.

L'hyposplénisme, ensemble des anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate, se traduit par des corps de Howell-Jolly (Figure 16), une acanthocytose (Figure 17) et des plaquettes géantes sur le frottis sanguin. Ces anomalies sont présentes dans 30 % des cas de maladies cœliaques. Inversement, elles doivent faire rechercher une maladie cœliaque lorsqu'elles sont observées sur un frottis sanguin (35).



**Fig. 16 : Corps de howell jolly sur le frottis sanguine (103)**



**Fig 17 : Acanthocytes sur frottis sanguine (104)**

#### ❖ **Ionogramme sanguin**

Il permet de rechercher

- Une hypocalcémie (calcémie  $< 2,20$  mmol/L ou 88 mg/L): suite au mauvais fonctionnement du mécanisme de digestion et d'absorption intestinaux.
- -Une hyponatrémie (natrémie  $< 135$  mmol/l), hypomagnésémie (magnésémie  $< 0,7$  mmol/l), déficit en Zinc (taux de Zinc plasmatique :  $< 9$   $\mu$ mol/l )
- -Une hypoprotéidémie (taux de protéines plasmatiques  $< 60$ g/l) et une hypoalbuminémie (taux d'albumine  $< 35$ g/l ) responsables d'œdèmes.

### ❖ **Dosages vitaminiques**

- Le déficit en vitamine B12 (taux de vit B12 < 197ng/l) devrait être évoqué chez les malades cœliaques présentant des anomalies hématologiques, neurologiques et psychiatriques. Il est responsable d'une anémie macrocytaire et dans les cas avancés de pancytopenie (44).
- Le déficit en acide folique (taux sérique < 6ng/ml ) est également responsable d'une anémie macrocytaire mégaloblastique. Un déficit sévère, peut être responsable d'une diminution des leucocytes et des plaquettes voire même une pancytopenie sévère (105).
- La carence en vitamine D (taux de vit D <30 ng/ml) induite par la malabsorption lors de la maladie cœliaque peut entraîner une ostéoporose.

### ❖ **Bilan d'hémostase**

Il peut mettre en évidence une carence en facteurs vitamino K dépendants (facteurs II, VII, IX et X) et une diminution de prothrombine, ce qui peut expliquer les manifestations hémorragiques rencontrées au cours de la maladie cœliaque chez certains patients.

### ❖ **Bilan hépatique**

Il peut objectiver une hyper transaminasémie révélatrice d'une éventuelle hépatopathie associée.

### ❖ **Dosage pondéral des immunoglobulines**

Il peut mettre en évidence une augmentation des immunoglobulines A (IgA) ou à l'inverse un déficit en IgA.

Le tableau suivant résume les différentes manifestations hématologiques, leurs fréquences et mécanismes.

**Tableau VI : Manifestations hématologiques de la maladie coeliaque (44).**

| <b>Anomalie</b>               | <b>Fréquence</b>   | <b>Mécanisme probable</b>  |
|-------------------------------|--|--|
| Anémie                        | Très courant   | Malabsorption, saignement gastro-intestinal (moins probable)<br>Sévère atrophie iléale                 |
| Anémie par déficit en vit B12 | Moins fréquente que l'anémie par carence en fer et en folates        | Déficit en facteur intrinsèque<br>Manque de stimulation de sécrétion pancréatique<br><br>Malabsorption |
| Anémie par déficit en folate  | 11-49 %  | Anémie par carence en fer  |
| Thrombocytose                 | 60 % lors du diagnostic  | Hyposplénisme fonctionnel<br>Médiateurs d'inflammation   |
| Thrombocytopénie              | Moins courante que la thrombocytose                                  | Auto-immunité<br>Déficit en acide folique<br>Haplotypes autres que HLA-DQ2 ou HLA-DQ8                  |
| Leucopénie                    | Rare   | Déficit en acide folique et cuivre   |
| Thromboembolisme              | Prévalence légèrement augmentée par rapport à la population générale | Hyperhomocystéinémie<br>Déficit en Magnésium<br>Thrombocytose<br>Déficit en protéines C et S           |

|                |   |  |
|----------------|---|--|
| Coagulopathie  | Patients coeliaques u' à 70 %<br>des patients non traités | Pathologies auto-immunes<br>asociées au cancers<br>Prédisposition génétique<br><br>Malabsorption de vit K<br>Thrombocytopénie isolée<br>Purpura thrombopénique<br>idiopathique   |
| Déficit en IgA | 2,6 %   | Haplotypes communs : HLA-<br>A1, Cw&, B8,DR3, DQ2  |
| Hyposplénisme  | 16-77 %   | Auto-immunité<br>Atrophie réticuloendothéliale   |
| Lymphome       | Risque augmenté avec<br>maladie coeliaque réfractaire     | Auto-immunité<br>Atrophie réticuloendothéliale<br>Augmentation de la<br>perméabilité intestinale aux<br>agents cancéroènes<br>environnementaux<br>Déficit nutritionnel<br>Inflammation chronique<br>Libération de cytokines pro-<br>inflammatoires<br>Stimulation antigénique<br>chronique |

## **V-2-2 Endoscopie digestive**

### **V-2-2-1 Fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies**

La fibroscopie œsogastroduodénale (Annexe2) avec biopsies intestinales, reste l'examen incontournable pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'adulte. Elle permet de visualiser des modifications typiques au niveau de la muqueuse du duodénum et du bulbe.

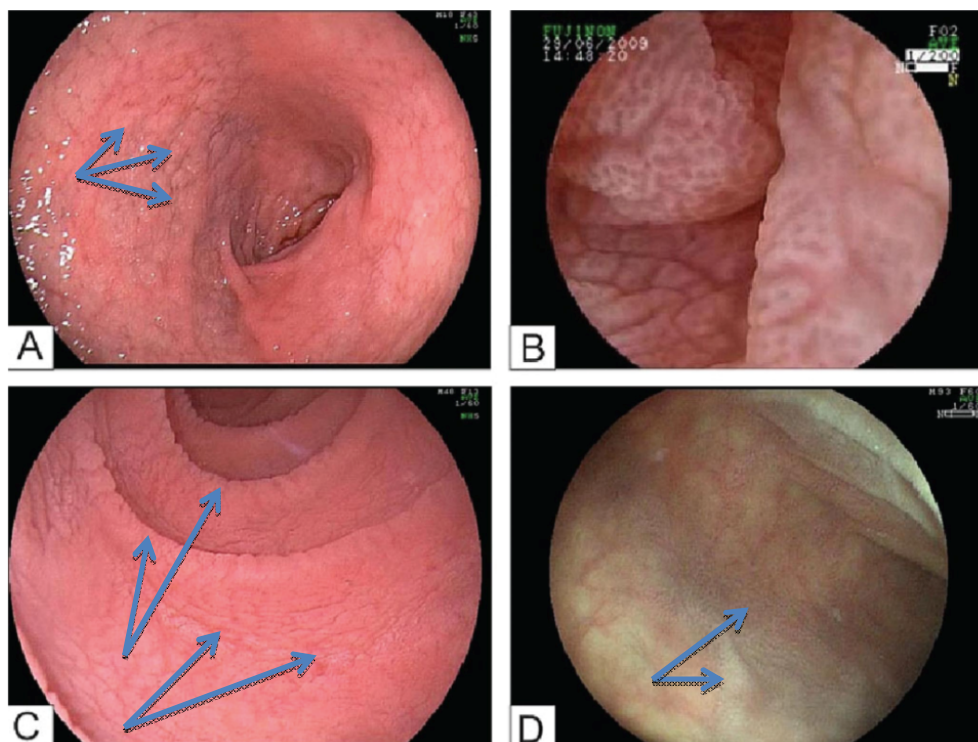
Ces anomalies morphologiques du grêle peuvent avoir une distribution hétérogène (formes patchy) (106). Des formes ultra courtes confinées au bulbe ont été aussi décrites (9 à 13 % des nouveaux cas de maladie cœliaque) (107) et plus rarement des formes étendues à l'iléon (108) (67). Dans ces formes localisées au delà du duodénum et du bulbe, les lésions peuvent être visualisées par vidéo-capsule endoscopique, et c'est l'entéroscopie double ballon qui permet de réaliser les biopsies.

Les aspects endoscopiques évocateurs mais non spécifiques de la maladie cœliaque sont (Figure 18) :

- Aspect festonné des plis (ou scalloping), fissuration de la muqueuse, aspect en mosaïque
- Aplatissement des plis
- Aspect de muqueuse nodulaire
- Réduction de la hauteur des plis et/ou disparition des plis duodénaux à l'insufflation maximum
- Aspect érythémateux de la muqueuse
- Aspect hachuré de la muqueuse (109)

Un aspect normal du duodénum à la fibroscopie œsogastroduodénale n'élimine pas une maladie cœliaque (16).

Depuis 2006, les recommandations de l'AGA (American Gastroenterological Association) préconisent, pour le diagnostic de la maladie cœliaque, de faire 4 à 6 biopsies au total, quelques unes dans le duodénum distal à des sites différents, et deux biopsies au niveau du bulbe à 9 heures et 12 heures afin d'améliorer le rendement diagnostique (110) (111) (112). Ces biopsies doivent être réalisées avant toute mise au régime sans gluten.



A : Aspect nodulaire de la muqueuse du bulbe duodéal  
B: Atrophie villositaire totale  
C: Aspect fissuré de la muqueuse duodénale, en mosaïque et scalloping des plis  
D: Zones d'atrophie villositaire totale entrecoupées de zones d'atrophie villositaire partielle (atrophie villositaire fragmentée) (113)

**Fig. 18 : Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque.**

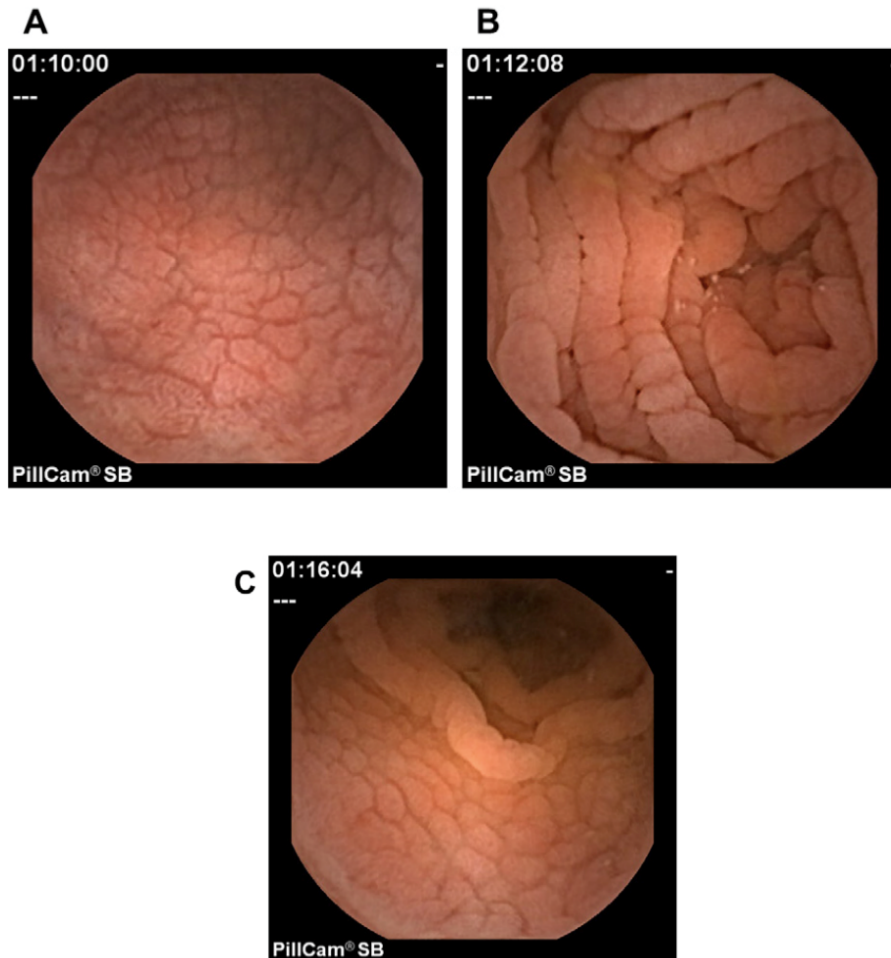
## **V-2-2-2 Autres examens endoscopiques**

### **a) Vidéo-capsule**

Cet examen a une sensibilité de 89% et une spécificité de 95% pour le diagnostic de la maladie cœliaque (114). Toutefois, il ne peut pas remplacer l'endoscopie digestive haute en raison de l'impossibilité d'obtenir des biopsies et donc de connaître le statut histologique du patient. Son indication est limitée aux patients chez qui on ne peut pas réaliser une endoscopie digestive haute ou en cas de sérologie cœliaque positive avec histologie duodénale normale à la recherche d'une atteinte plus distale (115) (116).

Une étude par vidéo-capsule a permis d'évaluer la distribution de l'atrophie villositaire le long de l'intestin (117) ; Ainsi, l'atteinte duodénale continue et isolée est retrouvée dans 32% des cas. L'atteinte duodénale continue, associée à une localisation jéjunale en patchy est la plus fréquente (59%), tandis que dans 3%, le jéjunum est atteint de façon isolée (Figure 19).

La vidéo-capsule (Annexe 2) semble intéressante dans l'évaluation de la sprue réfractaire et permet de détecter les complications malignes de la maladie cœliaque: le lymphome à lymphocytes T, la jéjunite ulcéreuse et l'adénocarcinome de l'intestin grêle (115). Elle précède alors l'entéroscopie à double ballon.



(A) Motif mosaïque, fissures muqueuses; (B) scalloping; (C) atrophie villositaire.

**Fig 19 : Caractéristiques de la maladie cœliaque observées sur la vidéo-capsule endoscopique.**

### **b) L'entéroscopie à double ballon**

L'entéroscopie à double ballon (Annexe2) n'est pas utilisé en cas de maladie cœliaque ordinaire ; elle est réservée aux formes distales et patchy ou en cas de suspicion de complications (Figure 20).

Chez les patients présentant des complications (la sprue réfractaire et le lymphome intestinal T), cet examen a considérablement amélioré le rendement diagnostique. Celui-ci varie de 25% à 33% pour la jejuno-iléite ulcéreuse et de 12,5% à 24% pour les affections malignes, en particulier l'adénocarcinome du grêle et le

lymphome intestinal T. L'entéroscopie à double ballon permet, contrairement à la vidéo-capsule endoscopique, de réaliser des biopsies étagées ou des actes thérapeutiques si nécessaire comme la polypectomie, l'hémostase et la dilatation des sténoses. Cependant, il s'agit d'une procédure invasive avec un taux de complications (perforation et pancréatite) plus élevé que celui de la vidéo-capsule (118).

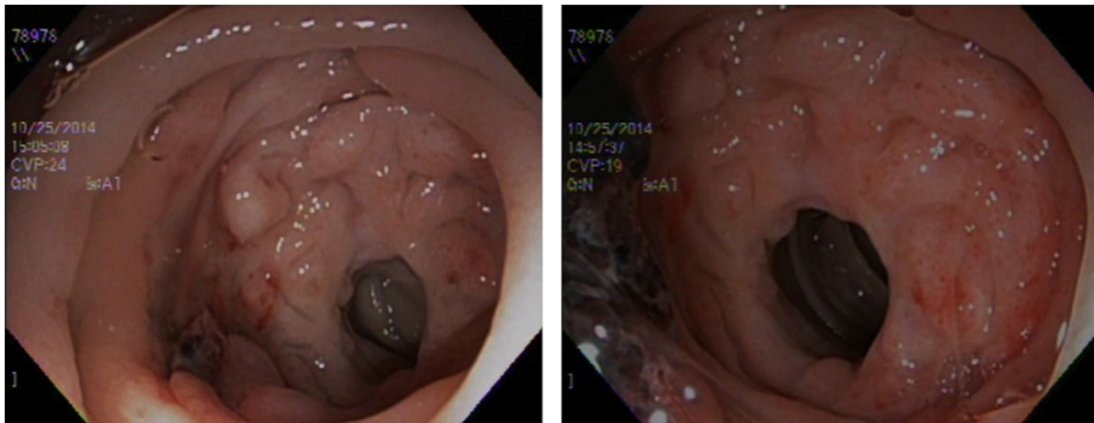


Fig. 20 : Images d'un adénocarcinome du grêle mis en évidence par entéroscopie poussée (118).

### V-2-3-Etude anatomopathologique

Le diagnostic de maladie cœliaque repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. L'étude anatomopathologique des biopsies duodénales au cours de la maladie cœliaque est d'un grand intérêt, elle permet d'une part de poser le diagnostic de la maladie par la mise en évidence des critères histologique, et d'une autre part, de suivre l'évolution sous traitement. Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques. Il faut donc insister sur le fait que le diagnostic des patients suspects de maladie cœliaque doit être officialisé avant toute modification de l'alimentation (68).

Pour être optimale, l'étude anatomopathologique doit apporter le maximum de renseignements. En effet, le nombre, le site (duodénum, bulbe) et l'orientation des biopsies doivent être mentionnés (119) (120). L'examen microscopique des biopsies intestinales doit évaluer la muqueuse et la sous-muqueuse, mais aussi l'aspect de la lumière intestinale, pour identifier les organismes infectieux adhérent ou flottant. L'épithélium de surface, l'architecture villositaire (normale, atrophie et son degré), l'aspect de la lamina propria (présence de lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et parfois neutrophiles) devraient être soigneusement examinés. Cet examen permet aussi d'évaluer la présence de glandes de Brunner, l'analyse des cryptes avec le calcul du rapport crypte/villosité et enfin le comptage des lymphocytes intra épithéliaux (LIE) (121).

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie cœliaque sur une biopsie intestinale associent (11):

- **Atrophie villositaire**
- **Hyperplasie des cryptes**
- **Infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires**
- **Modifications de l'épithélium, avec des anomalies structurelles des cellules épithéliales**
- **Hyperlymphocytose intra-épithéliale**

Ces lésions histologiques sont considérées comme caractéristiques mais non pathognomoniques pour la maladie cœliaque, car des lésions similaires se rencontrent dans plusieurs autres affections. L'atrophie villositaire qui n'est pas spécifique de la maladie peut se voir dans d'autres maladies (Tableau III). En revanche une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux au-delà de 35 % renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque.

La maladie cœliaque affecte la muqueuse de l'intestin grêle proximal, avec une diminution de la sévérité des lésions en allant vers l'intestin grêle distal. Dans les cas sévères, les lésions peuvent cependant être trouvées dans les régions plus distales. La sévérité et l'étendue de l'atteinte histologique semblent avoir une corrélation avec l'intensité des symptômes cliniques. L'atteinte proximale peut être très faible dans les cas "atypiques" ou "silencieux", avec des anomalies inexistantes ou à peine décelables histologiquement dans l'intestin (11). Des anomalies au niveau de la muqueuse gastrique ou rectale peuvent parfois être observées. Par ailleurs, le degré de l'atrophie n'influence ni la nature ni la sévérité des symptômes (122).

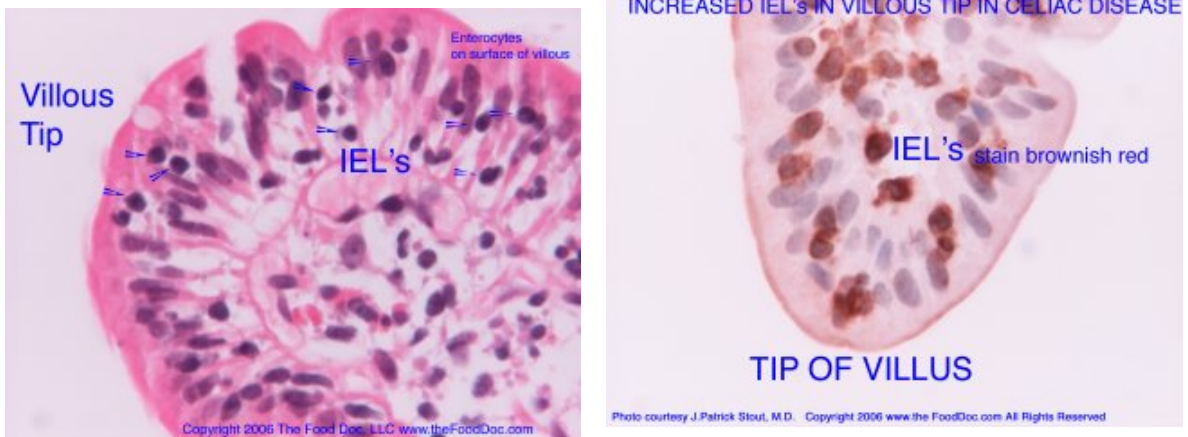
### **V-2-3-1 Critères histologiques**

#### **a) Augmentation de la lymphocytose intraépithéliale :**

Il s'agit du premier et du plus sensible indice d'atteinte de la muqueuse intestinale et précède l'atrophie villositaire et toute anomalie architecturale. L'examen anatomopathologique doit préciser (123) :

- Le caractère de la lymphocytose intraépithéliale dont l'augmentation est diffuse ou localisée.
- Le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) : On parle d'une lymphocytose intraépithéliale limite lorsque le nombre des LIE est compris entre 25 et 29 lymphocytes pour 100 entérocytes. Une lymphocytose intraépithéliale définitivement augmentée est définie par un nombre de LIE supérieure à 30 (Figure 21). Le nombre des LIE est obtenu soit en comptant le nombre de lymphocytes pour 20 entérocytes au sommet de 5 villosités, ou bien pour 50 entérocytes sur 2 villosités et faire la somme. Ce compte est plus facilement réalisé après immunomarquage des CD3.

- L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques, différenciés, tassés les uns contre les autres avec parfois une pseudo-stratification et une diminution de la mucosécrétion évaluée par le PAS (Periodic Acid Schiff) (124).



**Fig. 21 : Aspect histologique de lymphocytes intra-épithéliaux.**

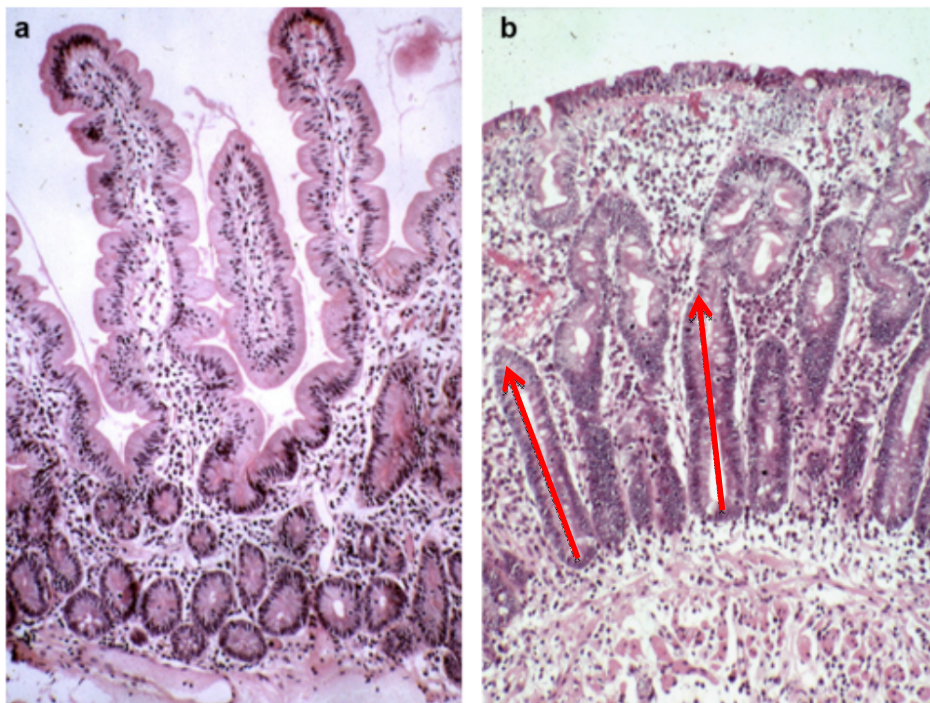
### **b) L'atrophie villositaire :**

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes- villosités. Une mauvaise orientation peut objectiver une fausse atrophie villositaire.

L'évaluation de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités et des cryptes. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport V/C compris entre 2 et 3. Son existence correspond aux lésions les plus sévères de la maladie cœliaque (125).

L'atrophie villositaire (Figure 22) représente un stade avancé de la maladie et est responsable de la malabsorption observée au cours de la maladie cœliaque. Elle est due à l'apoptose des entérocytes (126).

Des modifications cellulaires sont également observées au cours de la maladie cœliaque : une raréfaction des entérocytes (plats ou cubiques de hauteur inégale à noyaux hyperchromatiques pseudo-stratifiés sans bordure en brosse), une augmentation des cellules caliciformes de l'épithélium de surface et une altération des cellules absorbantes.



(a) : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale;

(b) : maladie cœliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion.

**Fig. 22 : Aspect histologique des villosités duodénales normale et atrophique (127).**

### **c) Hyperplasie des cryptes :**

Une hyperplasie des cryptes est également presque toujours observée au cours de la maladie cœliaque, elle correspond à la première modification architecturale et précède l'atrophie villositaire, elle apparaît au cours des premiers stades de la maladie ou s'associe à l'atrophie villositaire dans des stades plus avancés. Les cryptes sont allongées, de diamètre augmenté, à contours irréguliers plus ou moins ramifiés souvent directement à la surface avec aspect régénératif et diminution des cellules en gobelet.

L'hypertrophie cryptique est secondaire au rapide turn-over des cellules cryptiques et/ou à une ischémie locale induite par les troubles micro-circulatoires liés à l'inflammation et au remodelage de la muqueuse (123). Cette hypertrophie permet la conservation de l'épaisseur de la muqueuse intestinale préservant ainsi le rôle protecteur de la barrière muqueuse contre les agressions empêchant ainsi la diffusion de molécules et de pathogènes.

### **d) Infiltration du chorion :**

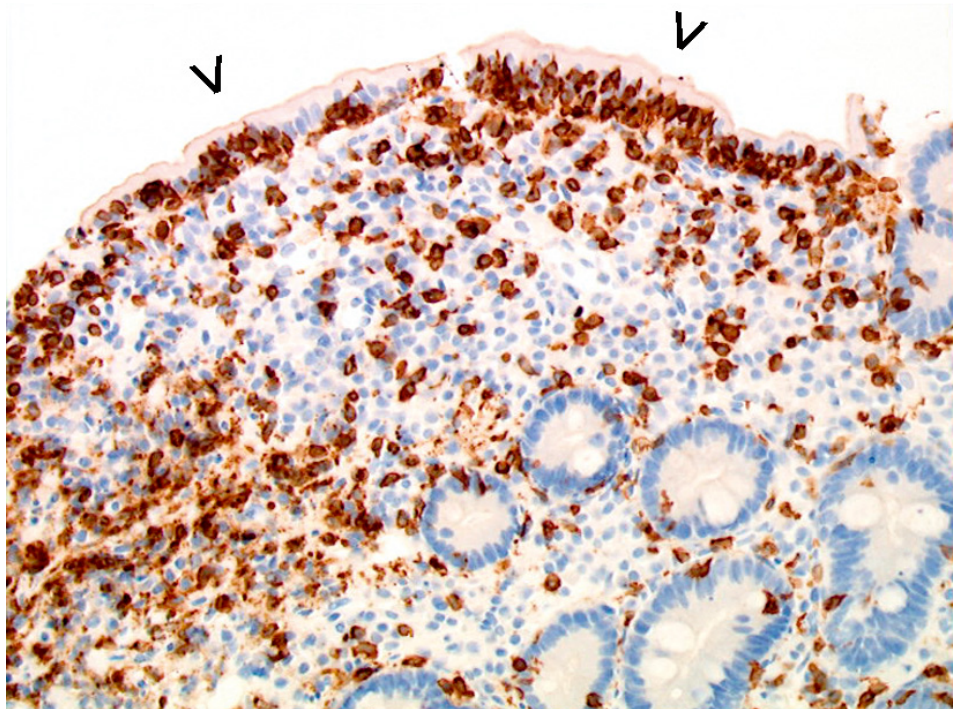
Au cours de la maladie cœliaque, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes, qui sont normalement trouvés dans les parties inférieures ou la base de la lamina propria, alors que les villosités semblent relativement vides avec peu de cellules inflammatoires (123). Des lymphocytes, et des polynucléaires éosinophiles, des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés (124). L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface.

### **V-2-3-2-Etude immunohistochimique**

En général, l'examen microscopique avec mise en évidence des critères histologiques caractéristiques de la maladie cœliaque permettent de poser le diagnostic de la maladie. Dans certains cas, où l'interprétation des lésions est difficile (doute

diagnostique ou suspicion d'une complication de la maladie cœliaque), le recours à l'étude immunohistochimique représente le seul moyen permettant un diagnostic de certitude. Son intérêt réside dans la détermination précise du phénotype des lymphocytes intra-épithéliaux par leur marquage par des anticorps anti-CD3, anti-CD4 et anti-CD8. En cas d'infiltrat suspect de lymphome dans le chorion, il faudra compléter par d'autres anticorps.

Dans la muqueuse normale et dans la maladie cœliaque, les lymphocytes intra-épithéliaux sont **CD3(+)**, **CD8(+)**, **CD103(+)** et sont **CD4(-)** (Figure 23).



**Fig. 23 : Biopsie duodénale au cours de la maladie coeliaque avec immunomarquage des lymphocytes CD3 montrant de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux au niveau de l'épithélium de surface (flèches) (128).**

### **V-2-3-3-Classifications histologiques**

Plusieurs classifications histologiques ont été proposées dans la littérature. Celle de Marsh (1992) modifiée en 1999 par Oberhuber et al. est actuellement la plus utilisée (129).

En 2005, une nouvelle classification histologique est apparue, ayant pour but de simplifier et de standardiser la classification histologique de la maladie cœliaque, il s'agit de la classification de Corazza et Villanacci (130).

Les deux lésions les plus caractéristiques de la maladie cœliaque sont l'atrophie villositaire totale avec le ratio villosité/crypte inférieur ou égal à 1 et l'augmentation de la population lymphocytaire intra épithéliale qui est la lésion la plus précoce ; supérieure à 30 lymphocytes/100 entérocytes dans la classification de Marsh Oberhuber ou supérieur à 25 pour Corazza et Villanacci (130).

#### **a) Classification de Marsh modifiée :**

Cette Classification prend en compte le nombre de lymphocytes intraépithéliales, la présence une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire. Cette classification comporte 5 stades (tableau VII) (Figure 24) :

##### **- Stade 0 : lésions préinfiltratives**

La muqueuse est normale. Une charge orale en gluten peut entraîner une augmentation de nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et l'évolution vers un stade 1. Certains patients avec une dermatite herpétiforme ont une muqueuse intestinale apparemment normale.

##### **- Stade 1 : lésions infiltratives**

La seule anomalie est l'existence d'une lymphocytose intraépithéliale à plus de 30 pour 100 entérocytes. Les cryptes sont histologiquement normales.

- **Stade 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.

- **Stade 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 (Figures 25 et 26) :

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

Les analyses histopathologiques ont montré que le volume entérocytaire de surface à ce stade, était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%, la densité des lymphocytes intra-épithéliaux étant multipliée par 5.

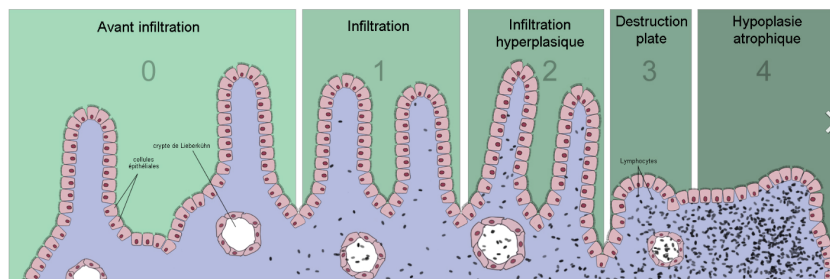
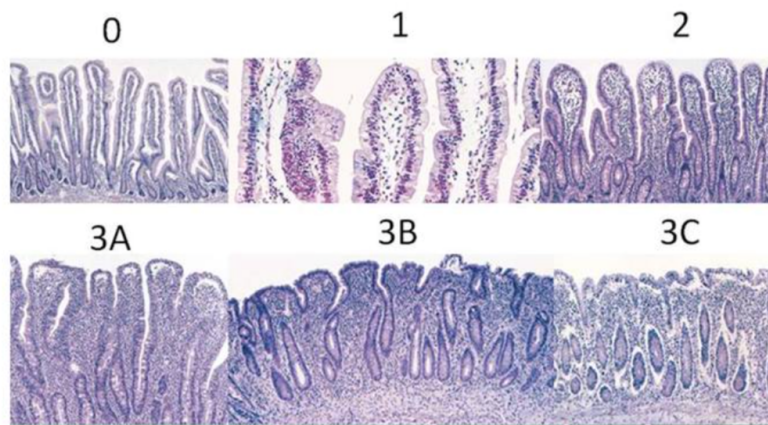
- **Stade 4 : lésions hypoplasiques**

Ce stade peut être considéré comme la phase finale des lésions et s'observe surtout chez les patients ne répondant pas au régime sans gluten ou développant une complication maligne. Il est caractérisé par une muqueuse totalement plate. L'atrophie villositaire est sévère.

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

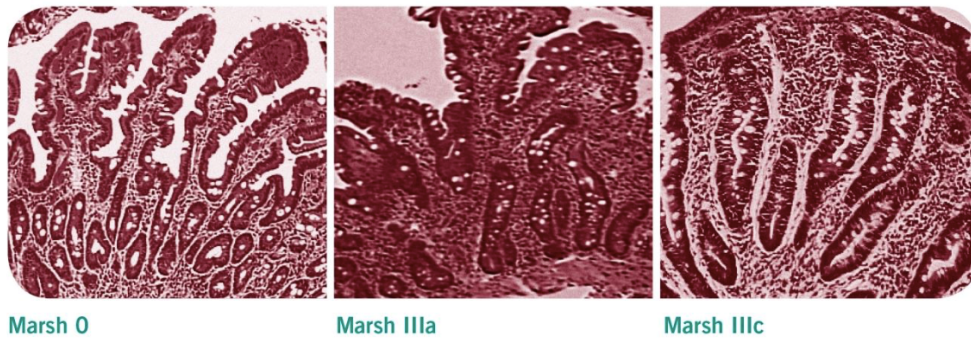
**Tableau VII : Classification de Marsh.**

| Marsh type | Forme histologique | Lymphocytes intraépithéliaux par 100 entérocytes | Cryptes     | Villosités        |
|------------|--------------------|--|-------------|-------------------|
| 0          | Préinfiltratif     | < 30   | Normales    | Normales          |
| I          | Infiltratif        | > 30   | Normales    | Normales          |
| 2          | Hyperplasique      | > 30   | Hyperplasie | Normales          |
| 3a         | Destructif         | > 30   | Hyperplasie | Atrophie légère   |
| 3b         | Destructif         | > 30   | Hyperplasie | Atrophie modérée  |
| 3c         | Destructif         | > 30   | Hyperplasie | Atrophie complète |
| 4          | Hypoplasique       | > 30   | Hypoplasie  | Atrophie complète |

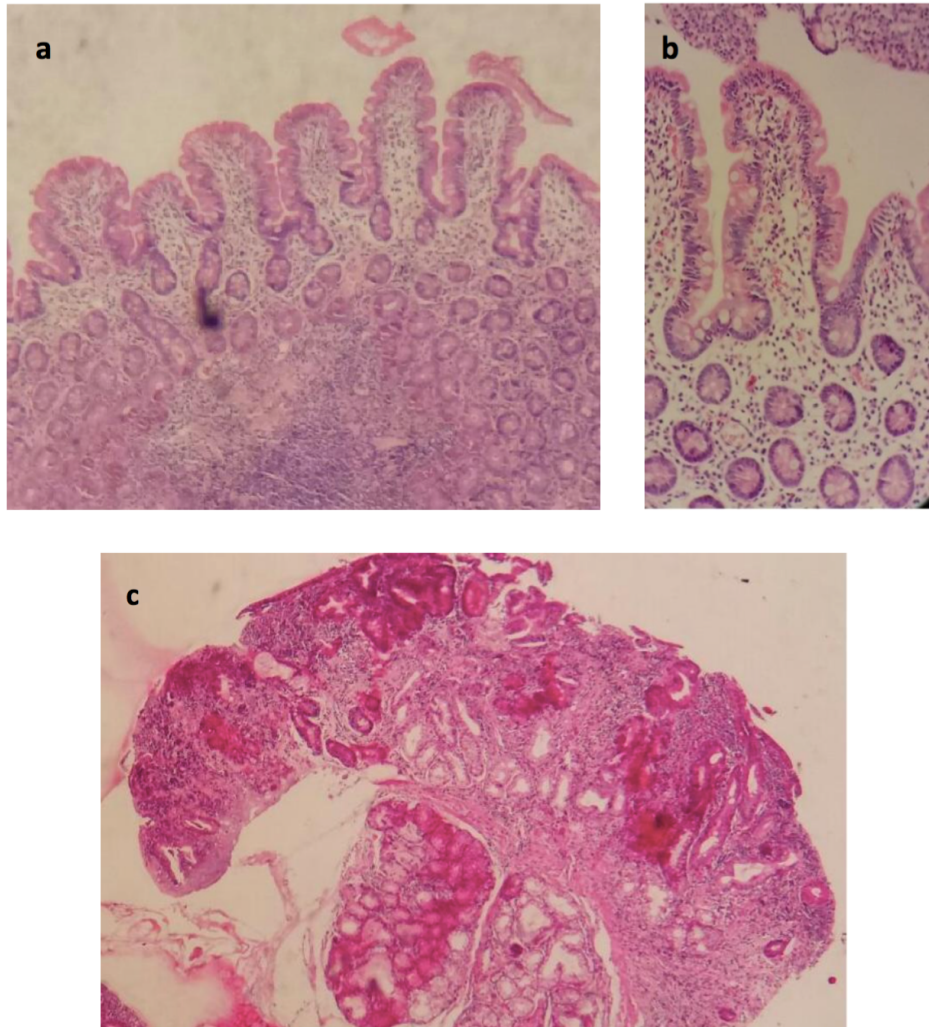


**De gauche à droite :** Stade 0 : villosités intestinales normale, Stade I : lymphocytose intra-épithéliale, Stade II : hyperplasie des cryptes, Stade IIIa : atrophie villositaire partielle, Stade IIIb : atrophie villositaire subtotale, Stade IIIc : atrophie villositaire totale.

**Fig. 24 : Classification de Marsh.**



**Fig. 25 : Les différents stades de Marsh (131).**



**A : stade 3a de Marsh,    B : stade 3b de Marsh,    C : stade 3c de Marsh**

**Fig. 26 : Les différents stades de Marsh (Archives de service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA) (25).**

### b) Classification simplifiée :

La classification de Corazza et Villanacci (Tableau VIII) (Figure 27) ne fait pas encore l'unanimité mais semble plus pratique et offre une bonne reproductibilité inter-observatrice. Dans cette dernière classification, il n'existe que 2 grades (132).

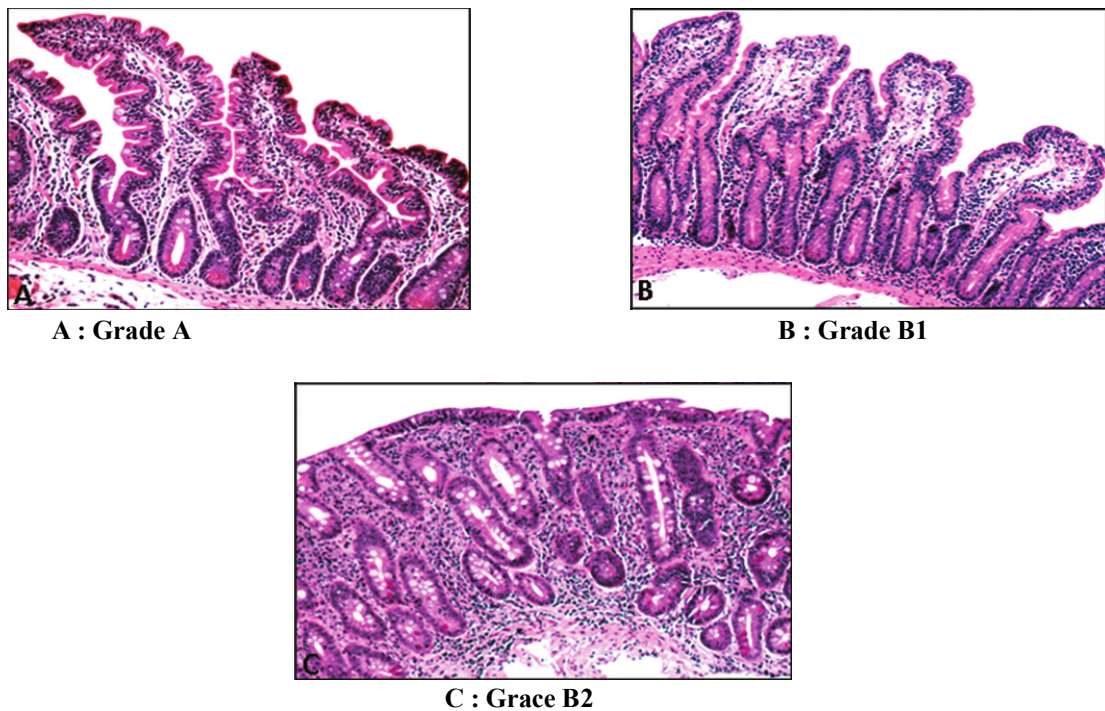
**Grade A:** Les villosités ne sont pas atrophiques, avec des cryptes normaux et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) (>25 LIE par 100 entérocytes).

**Grade B1:** Les villosités sont atrophique mais encore détectables avec un nombre des LIE augmenté (>25 LIE par 100 entérocytes).

**Grade B2:** Les villosités sont atrophiques et plates avec une lymphocytose intraépithéliale plus marquée (>25 LIE par 100 entérocytes) (123).

**Tableau VIII : Classification de Corazza-Villanacci.**

| Corazza-Villanacci             |                  |                |                      |
|--------------------------------|------------------|----------------|----------------------|
| Critères                       | Non atrophique A | Atrophique B1  | Atrophique B2        |
| Lymphocytose intra épithéliale | Présente         | Présente       | Présente             |
| Villosités                     | Normales         | Détectable     | et 4<br>Indétectable |
| Equivalent de Marsh-Oberhuber  | Types 1 et 2     | Types 3a et 3b | Type 3c              |

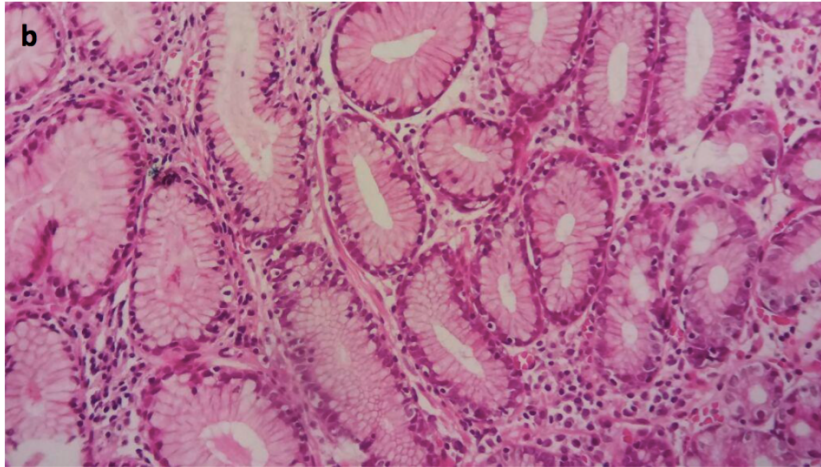


**Fig. 27 : Les différents grades des lésions de la muqueuses duodénales au cours de la maladie cœliaque (123).**

#### **V-2-3-4 Lésions histologiques associées en dehors de l'intestin grêle**

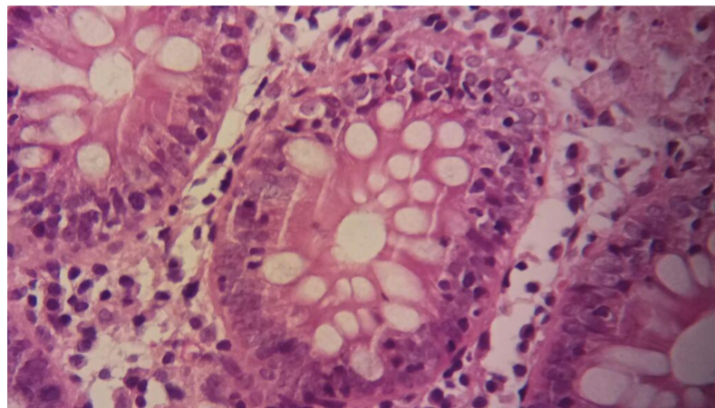
L'infiltration par les lymphocytes intra-épithéliaux peut atteindre d'autres segments du tube digestif et se manifester par des lésions de:

**-Gastrite lymphocytaire :** définie par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux en surface et au niveau de l'épithélium fovéolaire supérieure à 25 % des cellules épithéliales (CE) ( $N < 10 \% \text{ CE}$ ). La prévalence de la gastrite lymphocytaire est variable, d'environ 39 % chez les patients atteints de maladie cœliaque non traités (125) (Figure 28).



**Fig 28 : Aspect histologique d'une gastrite lymphocytaire associée à la maladie cœliaque (Archives de service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA de Rabat) (25).**

**Colite lymphocytaire:** définie par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (25 % CE ;  $N = 5 \pm 2$ ) de l'épithélium de surface. La prévalence de la colite lymphocytaire est de 30 % chez les patients atteints de maladie cœliaque. Elle est suspectée devant la présence d'une diarrhée hydrique en dépit d'un régime sans gluten bien conduit. Elle évolue en général à son propre compte même sous régime sans gluten et elle est traitée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs ou les anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) (125) (133) (Figure 29).



**Fig 29 : Aspect histologique d'une colite lymphocytaire (service d'anatomie pathologique de l'hôpital IBN SINA) (25).**

**-Sprue collagène:** définie par un épaissement de la membrane basale sous-épithéliale de plus de 10  $\mu\text{m}$ , qui présente un aspect feuilleté. Elle s'associe à des lésions d'atrophie villositaire souvent sévère correspondant, dans la moitié des cas, à une maladie cœliaque réfractaire, généralement de type 1 (125) (134).

#### **V-2-4 Examens radiologiques**

L'échographie, l'entéro-scanner, et l'entéro-IRM ne sont réalisés qu'en cas de suspicion de complications.

L'ostéodensitométrie est réalisée systématiquement chez tous les patients cœliaques afin d'évaluer la densité osseuse (135). Si celle-ci est pathologique, elle doit être contrôlée après un an de régime sans gluten car il y a une possible amélioration des anomalies osseuses (136).

### **V-3 Démarche diagnostique**

La biopsie intestinale reste encore à ce jour l'examen indispensable pour confirmer l'existence d'une maladie cœliaque et indiquer le début d'un régime sans gluten (78).

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des groupages HLA.

En 2012, la société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a établi de nouvelles recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque et a défini deux groupes de patients avec des démarches différentes.

### **VII-3-1 Patients présentant des symptômes évocateurs de maladie cœliaque**

Des études récentes (97) (98) montrent que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique (diarrhée, ballonnement abdominal, perte de poids avec début de signes de dénutrition) et des anticorps anti-tTG très positifs supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale. Dans ces formes classiques, les dernières recommandations européennes (de l'ESPGHAN) proposent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten. Cette démarche doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastro-entérologie pédiatrique, après avoir conforté le diagnostic par la positivité des anticorps anti-EMA et la vérification que le sujet possède bien les déterminants HLA DQ2 ou DQ8 (56). La disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten viendront confirmer le diagnostic de maladie cœliaque.

Toutefois, les patients ayant des taux d'anticorps anti-tTG inférieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale doivent bénéficier d'une endoscopie digestive haute avec biopsies.

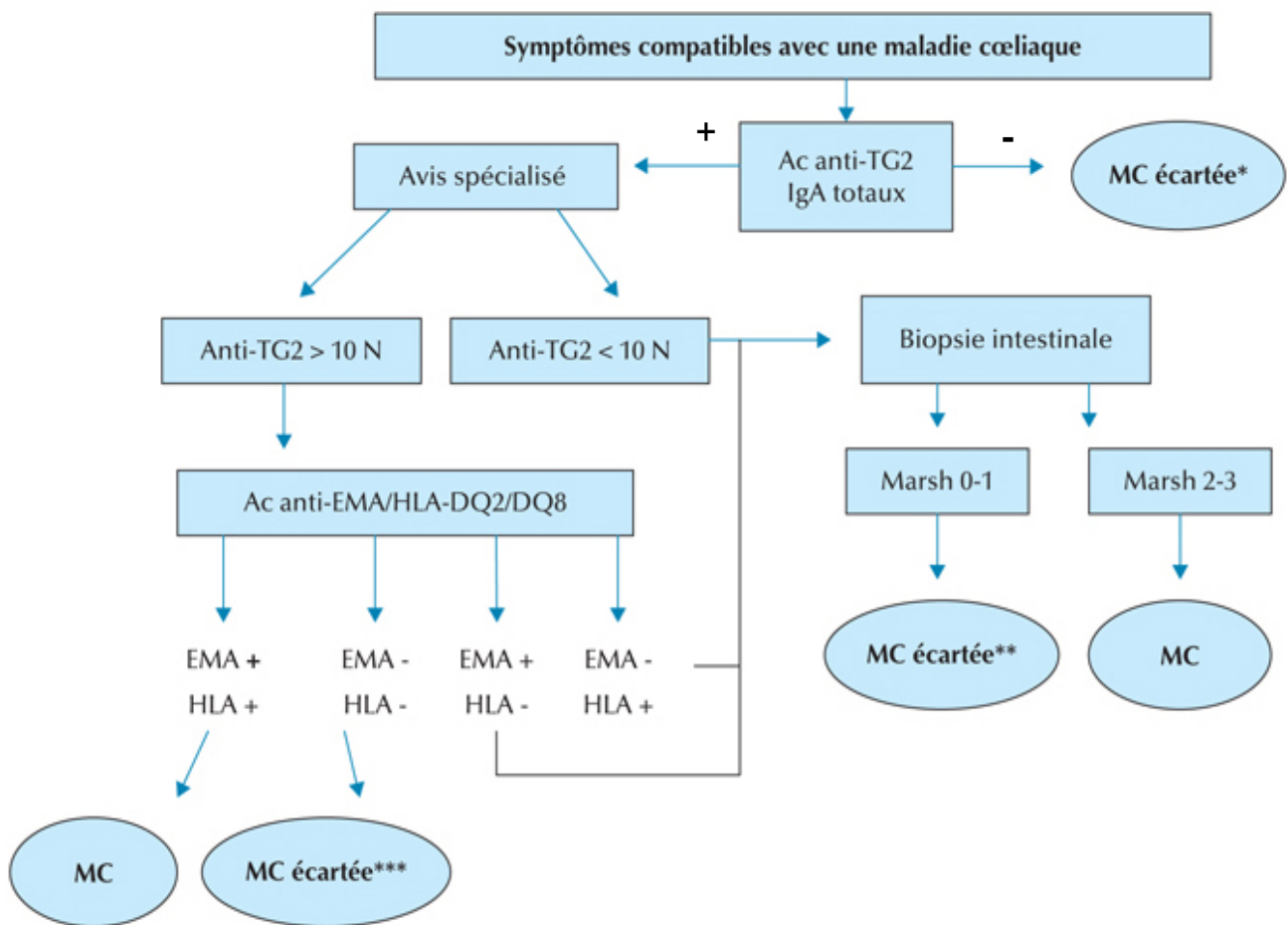
Dans le cas où les IgA anti-tTG sont négatifs et le taux des IgA totales sériques est normal pour l'âge (ou si les IgG anti-DPG sont négatifs), il est peu probable qu'une maladie cœliaque soit la cause des symptômes observés. Cependant, certaines conditions peuvent donner des résultats faussement négatifs doivent être évoquées. Il s'agit notamment d'un régime pauvre en gluten, la prise de médicaments immunosuppresseurs, et un âge inférieur à deux ans. Si les symptômes sont sévères, des biopsies intestinales peuvent être nécessaires (99).

L'histologie intestinale reste un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques et les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs).

A retenir :

- Le dosage des anticorps est la première étape diagnostique devant la suspicion clinique de la maladie. Il doit être réalisé à jeun et sans exclusion du gluten.
- Doser en première intention les IgA sériques anti-tTG et les IgA totales afin d'exclure un déficit en IgA (<0.2g/l).
- -Lors d'un déficit total ou partiel en IgA, la recherche d'IgG anti-DPG, anti-tTG et anti-EmA doit être réalisée.
- Pour le dépistage de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de deux ans, les IgA anti-tTG devraient être associés aux IgA et IgG anti-DPG.

La figure 30 résume les stratégies diagnostiques à adopter chez les sujets symptomatiques.



MC : maladie cœliaque, Ac anti-TG2 : anticorps antitransglutaminae, N : normal, Ac anti-EMA : anticorps anti-endomysium, EMA + : présence d'anticorps anti-endomysium, EMA - : absence d'anticorps anti-endomysium.

\* Ne pas écarter le diagnostic de maladie cœliaque en cas de déficit en IgA (< 0,2 g/l), d'âge inférieur à 2 ans, de faible consommation de gluten, de traitement immunosuppresseur, de symptômes sévères ou de pathologie associée.

\*\* Envisager un faux positif des anticorps anti-TG2 ou un faux négatif de la biopsie : surveillance clinique, réévaluer les anticorps, HLA DQ2/DQ8 et biopsie.

\*\*\* Envisager un faux positif des anticorps anti-TG2.

**Fig. 30 : Arbre diagnostique devant des symptômes compatibles avec une maladie cœliaque.**

### **V-3-2 Patients asymptomatiques mais à risque de maladie cœliaque**

Pour ces groupes à risque (Tableau V), il est recommandé de commencer la démarche diagnostique par un typage HLA, si ce test est disponible. L'absence de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 rend le diagnostic de maladie cœliaque peu probable et il n'est pas nécessaire de poursuivre les investigations dans ce sens. Toutefois, si le typage HLA ne peut pas être réalisé, la procédure de dépistage peut commencer par le dosage des anticorps spécifiques.

Le dosage des IgA totales et des IgA anti-tTG doit donc être effectué chez les personnes ayant un test HLA positif ou lorsque le typage HLA n'est pas possible.

Si les IgA anti-tTG sont négatifs et un déficit en IgA est exclu, le diagnostic de maladie cœliaque est peu probable. Cependant, la maladie cœliaque peut se développer plus tard. Par conséquent il est recommandé de refaire les tests sérologiques tous les deux à trois ans.

Si la sérologie est positive, des biopsies duodénales doivent être réalisées. Pour éviter des biopsies inutiles chez des sujets ayant des taux faibles d'anticorps spécifiques de la maladie cœliaque ( $< 3$  fois la limite supérieure normale), il est recommandé de rechercher les anti-EMA. Si le résultat de ce test est positif, des biopsies duodénales doivent être réalisées ; S'il est négatif, les tests sérologiques doivent être répétés tous les trois à six mois, sous régime contenant du gluten (99).

La figure 31 résume la stratégie diagnostique chez les patients asymptomatiques mais à risque de maladie cœliaque.

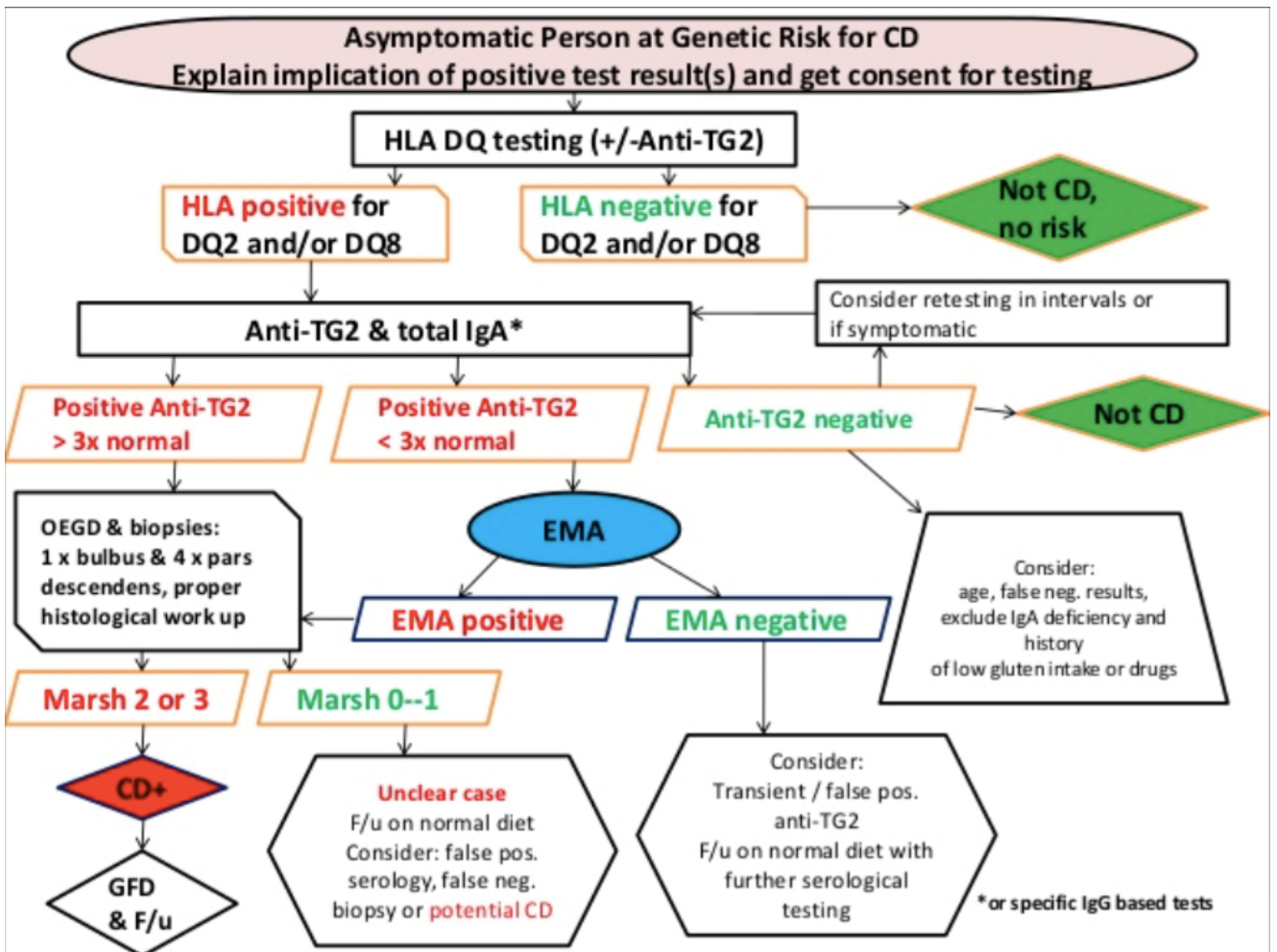
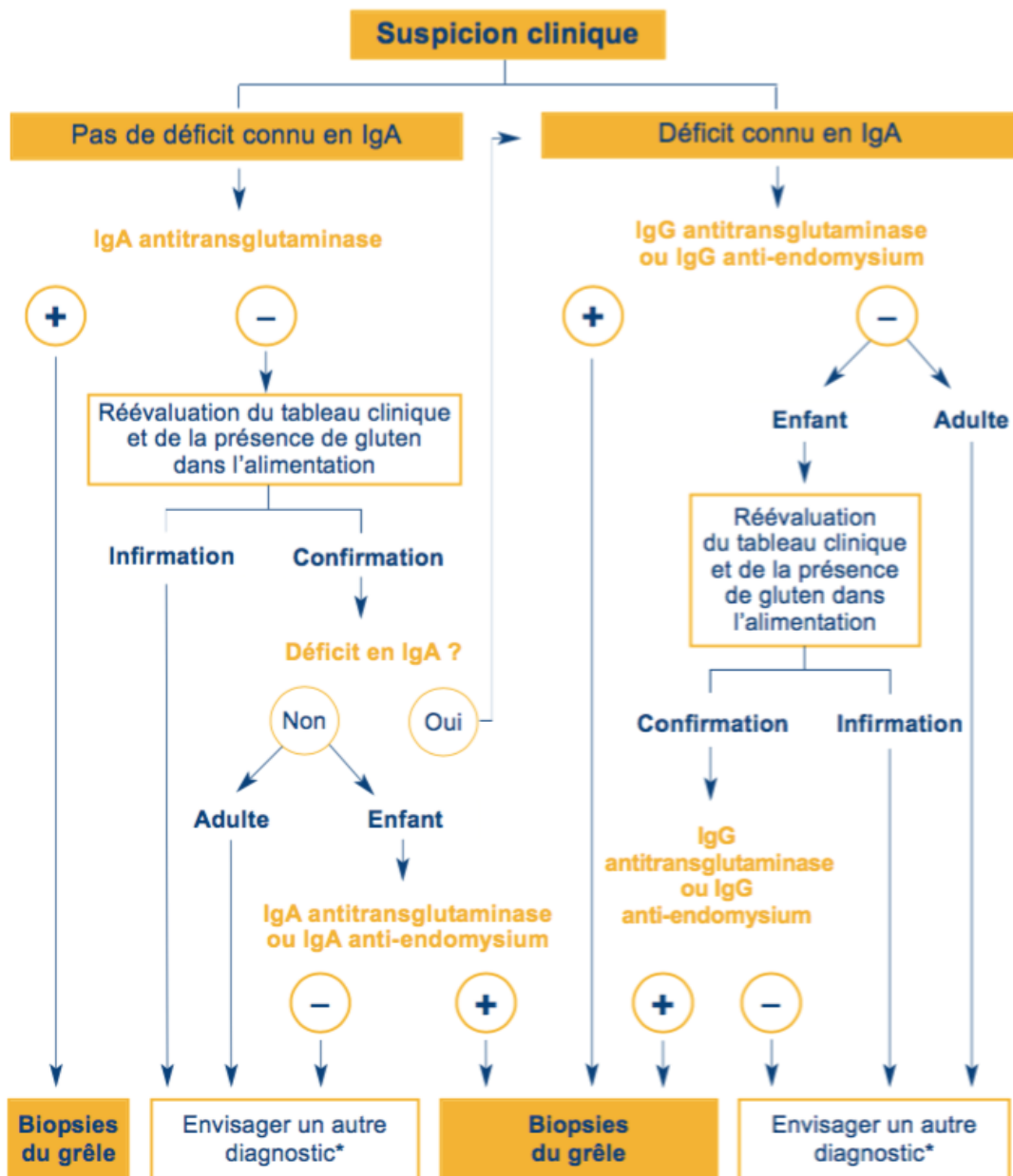


Fig 31 : Approche diagnostique chez les personnes asymptomatiques mais à haut risque de maladie cœliaque (56).

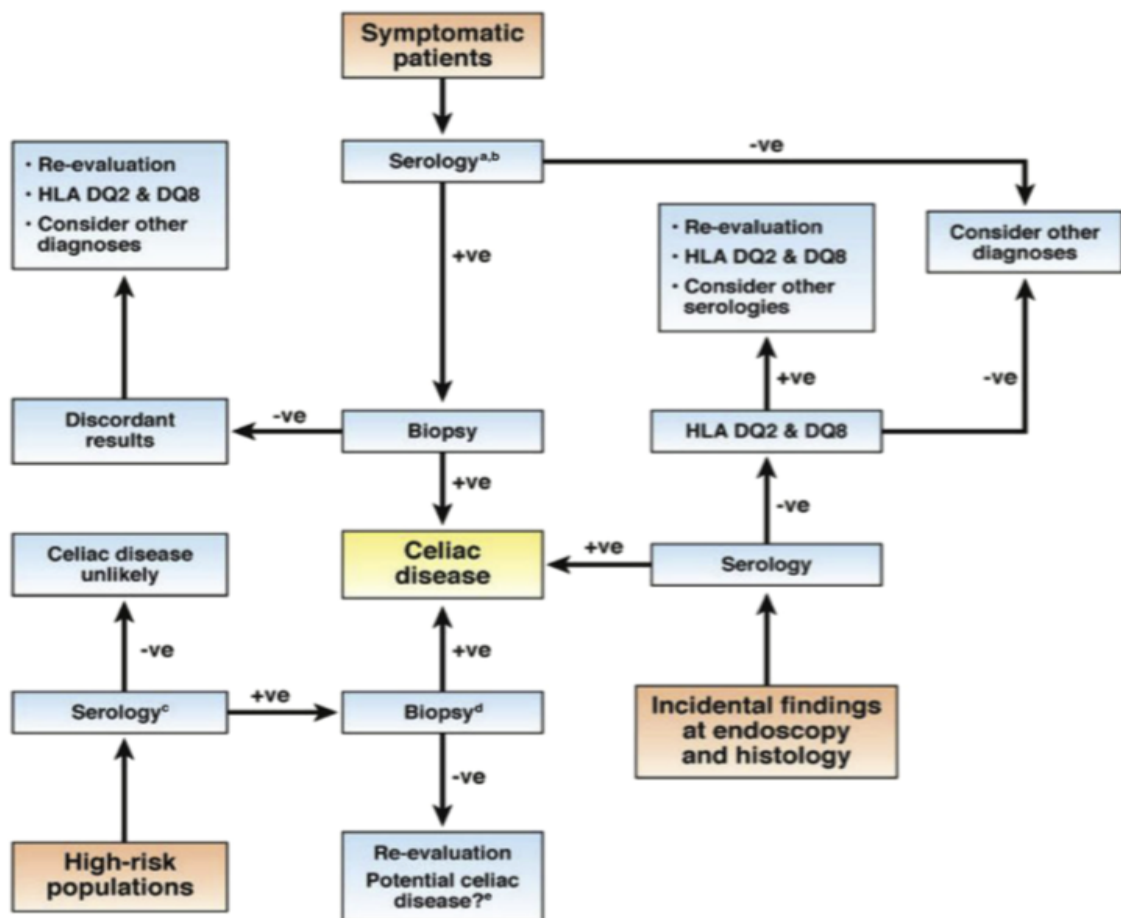
Par ailleurs, dans d'autres approches proposées par la HAS (Haute Autorité Sanitaire) (Figure 32) et par l'équipe de Ciarán P. Kelly et al. aux Etats Unis (118) (137) (Figure 33), la biopsie intestinale représente le « gold standard » pour retenir le diagnostic chez l'enfant et l'adulte (Figures 12 et 13).



\* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

\* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

Fig. 33 : Approche diagnostique de la maladie cœliaque publiée par la HAS en 2008.



- a. Les marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque : IgA anti-tTG, IgA-anti EMA, IgG anti-DGP, IgA anti-DGP et IgG anti-tTG.
- b. Si la suspicion clinique est élevée et malgré des tests sérologiques négatifs, les biopsies doivent être effectuées.
- c. Des tests HLA DQ2 et DQ8 peuvent être effectués. Des résultats négatifs signifient que la maladie cœliaque peut être exclue de façon permanente. Cependant, de nombreux individus non cœliaques sont porteurs des allèles codant pour HLA-DQ2/8, en particulier ceux qui ont des antécédents familiaux de maladie cœliaque ou des maladies auto-immunes apparentés.
- d. Pour les patients asymptomatiques, en particulier les enfants ayant une légère augmentation des marqueurs sérologiques, les tests sérologiques doivent être répétés à des intervalles de 3 à 6 mois et la biopsie sera indiquée en fonction des résultats.
- e. La maladie cœliaque potentielle a été définie comme une muqueuse intestinale normale avec un risque accru de maladie cœliaque sur la base de résultats positifs de l'analyse sérologique.

**Fig. 33 : Approche diagnostique proposée par Ciarán P. Kelly et al. (118) (137).**



*Diagnostic différentiel*

## **VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Sur le plan clinique, le gluten peut être responsable de nombreux tableaux cliniques autres que la maladie cœliaque aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (138) (Figure 34). Ces tableaux sont souvent difficiles à discriminer car les symptômes décrits ne sont pas univoques. On peut citer : l'allergie au blé, la sensibilité au gluten non coeliaque et le syndrome du côlon irritable.

- L'allergie au blé : C'est une réaction IgE médiée envers les gliadines insolubles du blé. Les symptômes cliniques de l'allergie au blé apparaissent dans les minutes ou les heures suivant l'ingestion du gluten (prurit, œdème de la face, des yeux et du pharynx, rash cutané, respiration sifflante et possibilité d'une réaction anaphylactique gravissime). Les manifestations digestives ressemblent à celles de la maladie cœliaque sans toutefois entraîner une atteinte permanente de l'intestin (139).

- Le syndrome du côlon irritable (SCI) : C'est une affection caractérisée par des manifestations digestives (douleurs abdominales, diarrhée) sans autre pathologie, elle touche 15 % de la population. La relation entre la sensibilité au gluten non cœliaque et le syndrome du côlon irritable est un sujet complexe car les symptômes du syndrome du côlon irritable sont fréquents chez les patients ayant une sensibilité au gluten non cœliaque. Wasquez et al. ont montré que l'ingestion de gluten pouvait provoquer des manifestations digestives chez des sujets non cœliaques, spécialement chez des patients ayant un syndrome du côlon irritable avec une diarrhée prédominante chez lesquels existait une augmentation de la perméabilité intestinale (140). Le traitement est un régime évitant un certain nombre d'aliments comme les céréales, le café, le chocolat, les noix ainsi que des sucres comme les FODMAPS (ce sont les hydrates de carbone à chaîne courte peu absorbés par l'intestin grêle) (139).

-La sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC) : Cette affection concerne de plus en plus de personnes, ne présentant pas de maladie cœliaque, ayant des symptômes de l'intestin irritable, qui une fois se mettent au régime sans gluten voient leurs symptômes s'améliorer.

La SGNC est une entité clinique récemment redécouverte distincte de la maladie cœliaque pour laquelle il existe peu de certitude et de nombreux trous noirs. Elle a été décrite au début des années 1980, mais depuis plus de dix ans un nombre de plus en plus important de patients souffrant de cette affection ont fait l'objet de nombreuses publications. Cependant, étant donné que les mécanismes physiopathologiques sont peu clairs et que les chercheurs n'ont pas encore pu valider les marqueurs biologiques de cette affection, le protocole pour le diagnostic reste difficile à établir (141). C'est une raison pour laquelle en termes de connaissance, nous sommes avec la SGNC dans la même situation qu'avec la maladie coeliaque il y a 40 ans.

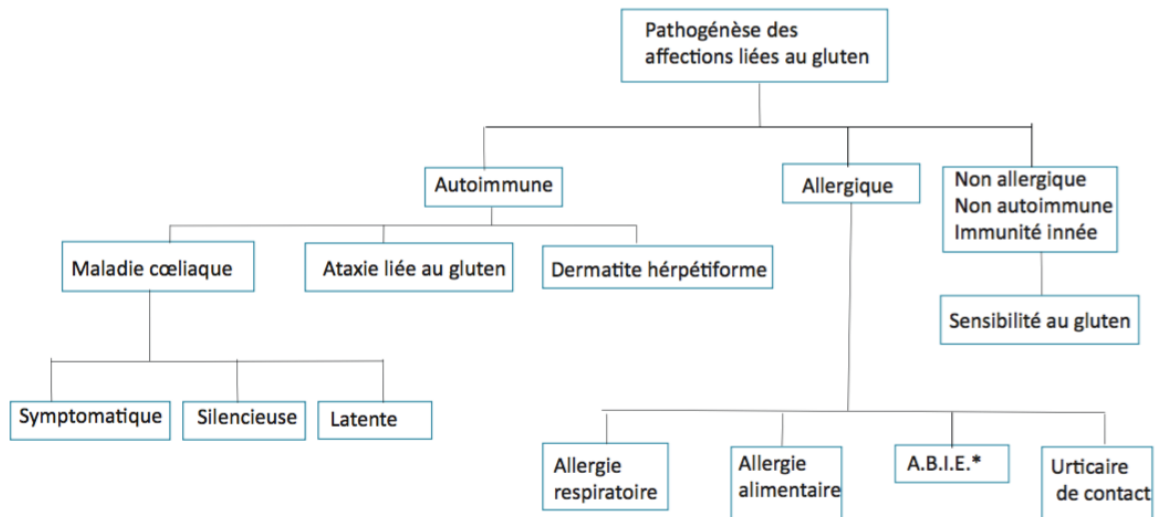
Les signes cliniques de la SGNC ressembleraient à ceux du SCI marqués par des douleurs abdominales, des ballonnements, des troubles du transit intestinal (diarrhée ou constipation), et d'autres manifestations extra-digestives comme des douleurs articulaires et musculaires, des manifestations cutanées (eczéma ou rash cutané) une anémie, ainsi que des manifestations neuro-psychiatriques (maux de tête, pertes de mémoire « *foggy mind* », ataxie, neuropathie périphérique, autisme, schizophrénie, anxiété et état dépressif).

La prévalence de la SGNC oscillerait de 0,5 % à 6 % et serait supérieure à celle de la maladie cœliaque. La moitié des patients souffrants de cette affection sont porteurs des gènes exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8 (138).

Les critères diagnostiques de la SGNC sont les suivants (138) (142):

- Apparition rapide des symptômes après de ingestion du gluten.
- Amélioration rapide des symptômes après éviction du gluten.
- Réapparition des symptômes à la ré-introduction du gluten.
- Pas d'allergie au gluten (IgE, tests cutanés : négatifs).
- Anticorps spécifiques de la maladie cœliaque (IgA anti-tTG) négatifs.
- IgG anti-gliadine positifs dans environ 50% des cas.
- Biopsies duodénales normales avec augmentation modérée des lymphocytes intra-épithéliaux.
- HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs dans près de 40% des cas.

Le traitement de la SGNC repose sur le régime sans gluten identique à celui de la maladie cœliaque ou des allergies au blé, sans pour autant qu'il ne soit strict. Il convient après une phase de régime strict de trouver le seuil de tolérance du patient. Actuellement, il n'existe pas de publications sur l'existence de complications majeures comme des lymphomes intestinaux, des tumeurs malignes ou des associations auto-immunes comme ce qui est observé dans la maladie cœliaque (139).



\* : anaphylaxie au blé induite par l'effort.

**Fig. 34 : Affections liées au gluten d'après Sapone et al. (138).**

Du point de vue histologique, le diagnostic différentiel de la maladie cœliaque comprend une variété d'affections qui entraînent une atrophie villositaire et /ou augmentation du nombre de la lymphocytose intra-épithéliale. Il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies (Tableau IX). En revanche une atrophie villositaire associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux au-delà de 30% renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie cœliaque (68).

Les anomalies les plus rencontrées, qui sont à l'origine d'une lymphocytose intra-épithéliale avec ou sans atrophie villositaire sont : les infections notamment la gastroduodénite associé à *Helicobacter Pylori*, les causes médicamenteuses (principalement anti inflammatoires non stéroïdiens et les drogues) et les causes dysimmunitaires (123).

La prévalence de maladie cœliaque, comme étiologie, pour les cas qui présentent une lymphocytose intra-épithéliale sans modification de l'architecture duodénale ne représente que 10% environ (123).

**Tableau IX. Principales causes d'atrophie villositaire intestinale (68).**

| Etiologies  | Variétés  |
|---|---|
| Maladie coeliaque                                 |   |
| Intolérance aux protéines du lait de vache        |   |
| Malnutrition protéino-énergétique                 |   |
| Maladies inflammatoires chroniques de l'intestion | Maladie de crohn  |
| Causes dysimmunitaires                            | Maladie des chaînes alpha<br>Déficit en IgA<br>Hypogammaglobulinémie<br>HIV<br>Gastroentérite à éosinophiles<br>Entéropathies autoimmunes<br>Réaction du greffon contre l'hôte<br>Rejet de greffe intestinale |
| Causes infectieuses                               | Pullulation microbienne<br>Giardiase<br>Rotavirus, adénovirus<br>Cryptosporidiose,<br>microsporidiose, strongyloïdose<br>Tuberculose<br>Sprue tropicale   |
| Causes médicamenteuse                             | Anti-inflammatoires non<br>stéroïdiens<br>Inhibiteurs de la pompe à protons<br>Colchicine   |
| Divers  | Atrophie micro-villositaire<br>Dysplasie épithéliale  |



*Prise en charge  
thérapeutique*

## **VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge initiale de la maladie cœliaque comprend (143) :

- L'évaluation de l'état du patient
- L'instauration d'un régime sans gluten (RSG)
- La mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.
- L'instauration d'un suivi régulier à long terme.
- L'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.
- Et la prise en charge des complications.

Il convient de souligner que le point le plus important de la prise en charge des patients cœliaques est de savoir maintenir leur détermination à suivre parfaitement le RSG qui, en attendant des nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement en développement, est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la maladie cœliaque.

### **VII-1 Evaluation de l'état du patient**

La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet est nécessaire pour rechercher des signes de malabsorption, de maladies auto-immunes associées et d'éventuelles complications.

### **VII-2 Régime sans gluten**

Le traitement de la maladie cœliaque demeure exclusivement diététique : le régime sans gluten strict (régime de substitution). Celui-ci nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle, de l'orge. Ces derniers, sont substitués par d'autres céréales en particulier le riz et le maïs. L'avoine est considérée comme non toxique mais, peut être contaminée par le gluten.

L'objectif du régime est d'atténuer les symptômes, de corriger les anomalies biologiques et histologiques de la maladie ainsi que de diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui du lymphome malin de l'intestin grêle (144).

### **VII-2-1 Instauration du RSG**

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 diététiciens et les médecins : le gluten est en effet présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires. Le suivi du régime est difficile surtout au début. IL retentit sur la vie quotidienne, peut être source de frustration voire de dépression, et est encore souvent vécu comme « désocialisant » notamment chez les adolescents. S'ajoute à ces difficultés le surcoût des produits de substitution.

Si la présence de gluten est perçue comme évidente dans des aliments de base comme le pain et les pâtes, de nombreux produits agro-alimentaires (en particulier certains plats cuisinés, produits sucrés et sauces) peuvent aussi en contenir : la présence de gluten, ajouté pour des raisons de texture ou de stabilité, n'y est pas nécessairement signalée.

Le malade atteint de maladie cœliaque 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.

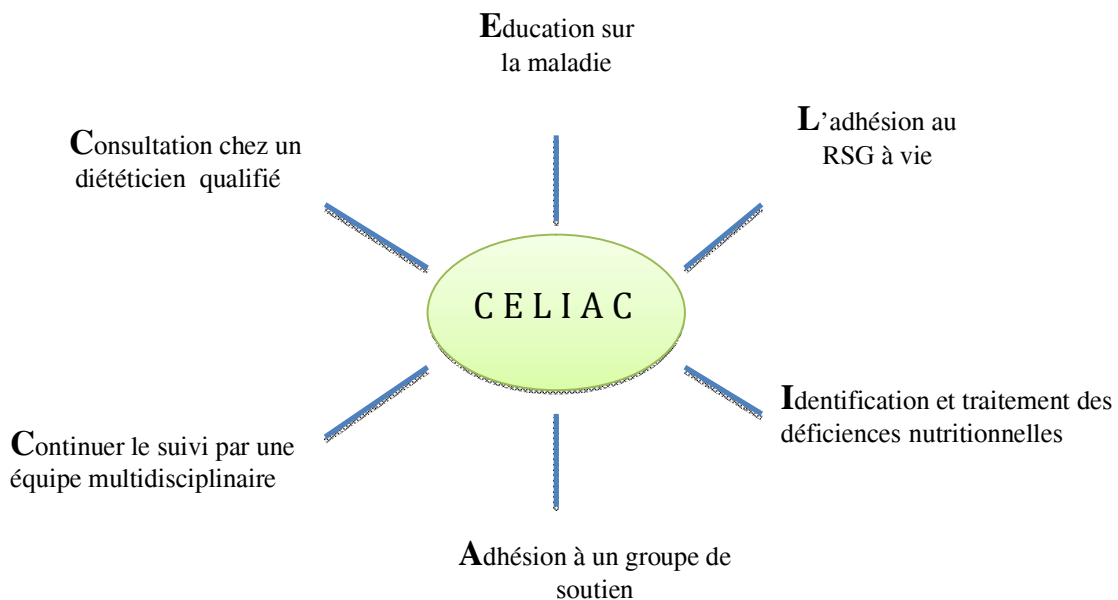
L'information et l'éducation des malades adultes et de leurs famille sont indispensables. Il appartient au médecin de convaincre les patients sur la rigueur du RSG, de son caractère définitif, tout en les sensibilisant sur les risques de complications malignes au long cours en cas de non ou mauvaise observance du régime. L'aide d'un diététicien est indispensable dans la mise en route du régime. Il

est important de prendre en compte l'impact psychologique et émotionnel que le diagnostic de maladie cœliaque et l'imposition d'un RSG à vie peuvent avoir. Au cours de la première consultation diététique, une liste, non exhaustive, des aliments autorisés et interdits chez les patients cœliaques, est remise au patient (Annexe 2).

De nombreuses études chez l'adolescent et l'adulte montrent, qu'à terme, le régime est mal suivi par 10 à 40 % des malades, d'où l'importance de consultations périodiques systématiques annuelles ou biennuelles avec le médecin et le diététicien pour maintenir une bonne observance du régime.

Enfin, il est recommandé aux patients d'adhérer aux associations de malades cœliaques (au Maroc, l'association marocaine des intolérants au Gluten \*AMIG \*) qui prodiguent des conseils sur la maladie et le régime à suivre, facilitent les échanges en évitant le sentiment d'isolement, et motivent la poursuite du régime (143).

Dans le rapport de la conférence de consensus du NIH 2005, on a pu identifier les 6 éléments clés pour réussir un RSG : **CELIAC**



## VII-2-2 Indications du RSG

Le RSG est un régime contraignant, généralement prescrit à vie. Toutefois, son indication peut se discuter dans certaines situations :

- Maladie cœliaque symptomatique (typique et atypique) : dans cette forme, le RSG est systématique et indiscutable.
- Maladie cœliaque silencieuse (anticorps positifs et atrophie villositaire) : c'est cette forme qui peut donner lieu à discuter le RSG. Les effets bénéfiques de ce dernier sur la pathologie associée ou préventifs sur l'apparition d'une maladie active, de maladie auto-immune ou de cancer, restent incertains (145). Les deux situations dans lesquelles on peut envisager un régime normal sous surveillance clinique et biologique régulières :
  - une maladie cœliaque silencieuse découverte à l'occasion d'un dépistage dans une famille d'un cœliaque ou chez un malade à risque (atteint d'une maladie auto-immune partageant le même terrain génétique). Le moindre signe clinique même minime, biologique ou osseux imposerait la mise sous régime.
  - une maladie cœliaque devenant silencieuse à l'adolescence chez un patient ayant bien répondu au régime pendant plusieurs années lors de la petite enfance. La décision de maintenir un régime sans gluten n'est alors que préventive (146) (147). La reprise du régime reste néanmoins conseillée après l'âge de 25 ans ou en cas de grossesse (148).
- Forme latente (anticorps positifs, absence d'atrophie villositaire) : dans ce cas, il est proposé une simple surveillance clinique et biologique.

### **VII-3-Traitements complémentaires :**

Il convient de compenser les carences, surtout au début du RSG. En fonction des besoins, en plus du calcium et de la vitamine D, une supplémentation en fer, folates, vitamine B12 ou vitamines liposolubles (ADEK), peut être indiquée. De plus, au début du RSG, il peut être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase de la bordure en brosse. Ce déficit peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux suite à l'ingestion de produits laitiers chez les malades cœliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le RSG sauf s'il existe un déficit primitif en lactase associé. Ce régime peut être abandonné, une fois la muqueuse duodénale restaurée (143).



*Surveillance Et Suivi  
Du Régime Sans Gluten*

## **VIII- SURVEILLANCE ET SUIVI DU REGIME SANS GLUTEN**

### **VIII-1 Surveillance Clinique**

La fréquence des visites de suivi ne fait pas l'objet d'un consensus mais il est recommandé de proposer la première visite 2 à 3 mois après l'instauration du RSG. Cette consultation a pour but d'apprécier l'amélioration des signes fonctionnels digestifs et extradigestifs, de rechercher d'éventuelles complications et de vérifier la bonne compliance au RSG. Elle devrait être complétée d'une consultation diététique dont le but est de soulever les difficultés rencontrées, d'apporter des solutions et de réexpliquer l'importance d'un suivi scrupuleux.

Le premier bilan biologique et histologique (non systématique) n'intervient qu'après un an de RSG bien suivi, en dehors de rechutes ou complications ; de même qu'une ostéodensitométrie de contrôle devrait être réalisée chez les patients ayant présenté une déminéralisation osseuse au diagnostic.

Chez les malades asymptomatiques ayant bien répondu au traitement (absence de symptômes et de carences, absence d'anticorps sériques), l'évaluation annuelle a lieu pendant cinq ans, puis sa fréquence diminue à une tous les cinq ans. Si les symptômes réapparaissent, un bilan complet s'impose (143).

### **VIII-2 Surveillance biologique : Les sérologies**

Les IgA anti-EMA et anti-tTG voient leurs taux chuter après 6 à 12 mois de RSG bien suivi. Ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés. La normalisation des anti-EmA quand ils sont positifs avant le RSG est un indice fiable de bonne observance du RSG. La persistance d'anticorps circulants anti-EMA ou anti-TG plaide fortement en faveur d'écarts au RSG (149), mais l'absence d'anticorps n'exclut pas l'existence d'écarts mineurs. D'autre part la persistance d'anticorps, particulièrement d'anti-EMA, qui pourrait être liée à la persistance d'un clone T devenu antigène-indépendant, est parfois rapportée chez de rares patients au RSG bien suivi (150).

### VIII-3 Surveillance histologique

Le contrôle endoscopique pose un véritable problème consensuel (151) ; en effet, le contrôle histologique n'est recommandé que si le patient ne répond pas au régime sans gluten et il n'est pas recommandé si le patient est asymptomatique sous régime et ne présente aucun signe pouvant faire suspecter une complication (112).

L'amélioration histologique est la dernière à survenir ; elle est longue et progressive. Le temps nécessaire à la régression des lésions histologiques varie le plus souvent de 12 mois à 24 mois ou plus, et dépend de l'intensité des lésions initiales. La réparation de la muqueuse intestinale se fait d'aval en amont, mais de façon incomplète dans 50% des cas (persistance d'une atrophie villositaire partielle). Les lésions épithéliales disparaissent en premier, avec une repousse villositaire partielle ou totale, suivies d'une diminution de la cellularité du chorion et d'une diminution du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux, dont le nombre reste plus élevé que la normale. En effet, tandis que l'hyperlymphocytose intra-épithéliale de type CD8 à récepteurs cellulaires  $TCR\alpha\beta$  diminue avec la repousse villositaire, celle de type CD8  $TCR\gamma\delta$  persiste. Il s'agit d'un stigmate constant de la maladie cœliaque, qui se maintient même chez les patients en rémission complète sous un RSG parfaitement bien suivi (152) (153).



# *Evolution*

## **IX-EVOLUTION**

### **IX-1 Evolution favorable**

Le régime sans gluten bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide. Cette dernière précède la correction des anomalies biologiques et histologiques (154).

Chez l'adulte, les signes fonctionnels s'atténuent souvent de façon précoce en quelques jours à quelques semaines. Le RSG permet habituellement la régression du syndrome de malabsorption, du syndrome anémique ainsi que l'amélioration des symptômes digestifs classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements) et extra-digestifs (72).

Chez le petit enfant en particulier, l'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire : en quelques jours les troubles du comportement disparaissent et l'appétit revient, puis les selles se normalisent progressivement; la courbe pondérale se redresse et l'état trophique s'améliore dans les semaines qui suivent alors que le rattrapage statural est généralement retardé de 2 à 3 mois (68).

L'amélioration biologique est plus lente. Le taux anticorps anti-EMA et anti-tTG diminue après 6 à 12 mois de RSG bien conduit. Les lésions histologiques, quant à elles, régressent en 12 à 24 mois.

### **IX-2- Evolution défavorable = Résistance au RSG :**

La résistance vraie est définie par l'absence de réponse clinique et histologique, après un délai de 6 à 12 mois sous régime sans gluten strict. Les principales causes de la « non-réponse » au RSG qui devraient être envisagées sont un diagnostic erroné, une mauvaise observance, la présence de pathologies associées, et l'apparition des complications graves de la maladie cœliaque.

### **IX-2-1 Erreur diagnostique = Fausse résistance**

Chez un patient « cœliaque » ne répondant pas au RSG, il faut toujours envisager la possibilité d'une erreur diagnostique. Il convient d'exclure d'autres causes d'atrophie villositaire.

### **IX-2-2 Mauvaise observance**

La mauvaise observance est probablement la cause la plus fréquente de la non-réponse au RSG. Elle est rapportée chez 50 % environ des patients cœliaques adultes (149). L'élément principal dans cette situation est de motiver le patient quant à l'importance du RSG et de l'adresser à une consultation diététique.

Il existe trois moyens principaux pour vérifier l'observance :

- Faire une enquête alimentaire approfondie par un diététicien expérimenté dans la maladie cœliaque et le RSG ;
- Mesurer le taux des anticorps sériques spécifiques de la maladie cœliaque;
- Réaliser un examen histologique des biopsies duodénales, qui constitue toujours la référence dans l'évaluation de l'observance, uniquement en cas de doute diagnostique et après avoir épuisé tous les autres moyens non invasifs d'évaluation de l'observance.

En cas de non-réponse au RSG, il convient d'abord de réadresser le patient à la consultation diététique spécialisée pour, d'une part évaluer à l'aide d'un questionnaire alimentaire détaillé et spécifique la vraie consommation de gluten, et d'autre part expliquer au patient comment adhérer au régime.

### **IX-2-3 Pathologies associées**

En présence d'une diarrhée persistante sans atrophie, il convient de rechercher les anomalies qui peuvent être associées à la maladie cœliaque, comme la colite microscopique, l'insuffisance pancréatique exocrine, le déficit secondaire en lactase, la pullulation bactérienne, la colite inflammatoire, les troubles fonctionnels intestinaux ou même l'incontinence anale (143).



*Complications  
de la maladie cœliaque*

## **X- COMPLICATIONS DE LA MALADIE CŒLIAQUE**

### **X-1 Lymphomes**

Les lymphomes compliquant la maladie cœliaque sont de type T et B. Dans une série suédoise de cœliaques suivis sur plus de 20 ans, le risque de lymphome est de 0,48%. Le risque relatif de lymphome est 3 à 6 fois plus élevé chez le cœliaque non traité et le risque rejoint celui de la population générale après plus de 5 ans de régime sans gluten (155). Néanmoins la protection du régime sans gluten des complications est controversée (156). La plupart des lymphomes siègent dans le jéjunum bien que les localisations iléale, colique, ou gastrique ait été décrites (67).

Parmi les lymphomes T, celui qui est le plus lié à la maladie cœliaque est l'EATL (enteropathy associated T-cell lymphoma). Le lymphome T intestinal associé à une entéropathie (EATL) constitue la complication ultime mais rare de la maladie cœliaque chez l'adulte, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG (survenant après une période de réponse au régime). Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs.

L'âge moyen au moment du diagnostic de l'EATL est de 60 ans avec une prédominance masculine. Le risque est d'autant plus élevé que le diagnostic de maladie cœliaque est tardif (157).

L'EATL est un lymphome T qui correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes intra-épithéliaux atypiques associée à une atrophie villositaire.

L'OMS a individualisé deux types d'EATL (158) :

- le type I constituant 80% des EATL, **associé à la maladie cœliaque** dans 80 à 90% des cas et exprimant le CD3, mais négatif au CD56 et CD8.
- le type II représentant moins de 20% des cas exprimant le CD56 et le CD8.

Dans un cas sur deux, le lymphome est révélateur d'une maladie cœliaque silencieuse et se manifeste par une complication chirurgicale (hémorragie, perforation ou occlusion intestinale). Le pronostic de ce lymphome est sombre avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % en raison de l'habitude chimiorésistance et de la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente (159).

L'association au lymphome B est moins bien documentée. Ce dernier aurait un meilleur pronostic que le lymphome T associé à la maladie cœliaque (160).

## **X-2 Sprue réfractaire**

Le dernier diagnostic à envisager dans le cas d'une maladie cœliaque ne répondant pas au régime sans gluten, est celui d'une sprue réfractaire. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, après que toutes les autres causes de la non-réponse, ont été écartées. La sprue réfractaire est définie par l'absence de l'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire en dépit d'un régime sans gluten bien conduit de 6 à 12 mois (155). Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une maladie cœliaque auparavant contrôlée par le régime (161) et serait observé dans 1 à 5 % des maladies cœliaques de l'adulte (162). L'analyse des lymphocytes intraépithéliaux par immuno-marquage, cytométrie de flux et la recherche d'un réarrangement clonal du récepteur TCR ont permis de distinguer (125) :

- la sprue réfractaire de type I, la moins fréquente, caractérisée par des lymphocytes intraépithéliaux de phénotype normal CD3+ CD8+, ayant une évolution le plus souvent favorable après une corticothérapie.

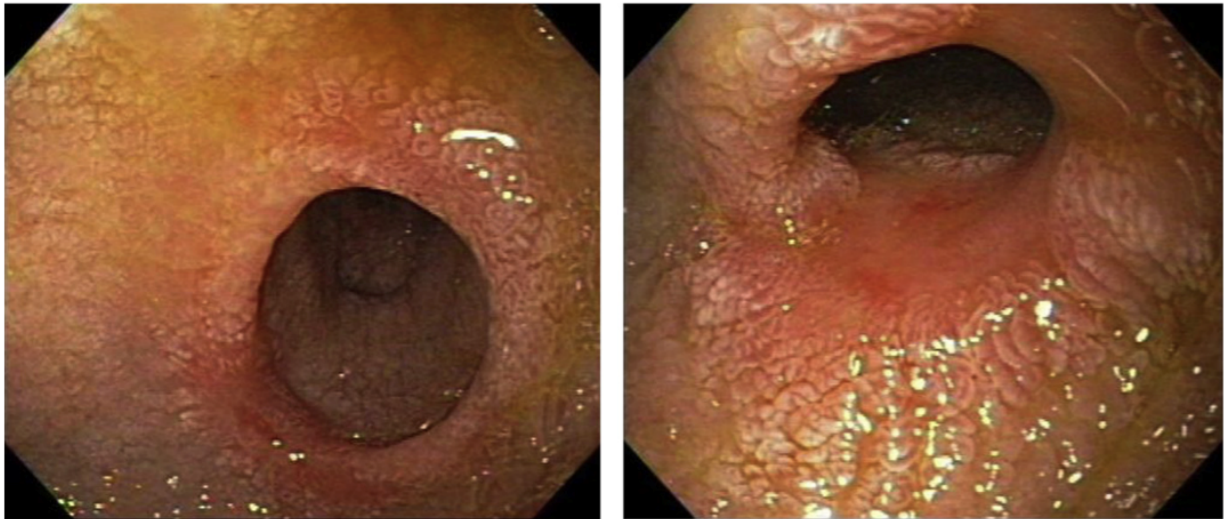
- la sprue réfractaire de type II, la plus fréquente, où les lymphocytes sont de phénotype anormal, n'exprimant pas en surface les marqueurs habituels des lymphocytes T (le récepteur TCR et les molécules CD4, CD8 ou CD3) et exprimant le CD3 en intracytoplasmique. Ils sont le résultat d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome intraépithélial de bas grade.

Le risque évolutif du type II est la transformation en lymphome T invasif et la survie est de 44 % à cinq ans, alors que le pronostic de la sprue réfractaire de type I est bien meilleur, avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie de 93 % à cinq ans (162) (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 (21).

### **X-3 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales**

Des ulcérations segmentaires ou étendues, duodéno-jéjuno-iléales, sont une complication possible de la maladie cœliaque avérée ; elles sont une cause classique de résistance au RSG, et peuvent évoluer vers la sténose ou la perforation (35).

La jéjunite ulcéreuse (Figure 35) est retrouvée chez 28 à 67 % des patients ayant une sprue réfractaire respectivement de type 1 ou de type 2. Elle peut se compliquer d'un lymphome T invasif (163).



**Fig. 35 : Images de la jéjunite ulcéreuse mise en évidence par vidéocapsule endoscopique (118).**

#### **X-4 Cancers digestifs**

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la maladie cœliaque sont les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx (SIR\* respectivement de 2,3 et 4,2), l'adénocarcinome du grêle, le cancer du côlon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas (164). L'augmentation très particulière de l'incidence des cancers des voies digestives supérieures a fait évoquer la responsabilité de la carence en vitamine A (165).

---

\* SIR= standardized incidence ratio = nombre observé/nombre attendu



*Perspectives  
thérapeutiques*

## **XI- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

Le régime sans gluten est le seul traitement actuel de la maladie cœliaque. Il est certes efficace, mais contraignant. En effet, 50% des patients cœliaques suivent mal ce régime, ce qui suscite une forte demande de traitements alternatifs.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette maladie a récemment ouvert la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques (Figure 36).

La première approche consiste à réduire voire éliminer les motifs antigéniques responsables de la réponse inflammatoire. Pour cela, l'utilisation de blés moins immunogènes, génétiquement modifiés, a été suggérée mais semble difficile à réaliser.

La digestion complète du gluten dans la lumière intestinale en fragments non immunogènes paraît être plus prometteuse, soit en utilisant un polymère capable de séquestrer les protéines du gluten, soit via l'administration orale de propyl-endopeptidases exogènes d'origine bactérienne.

Divers micro-organismes sont capables de dégrader ou d'altérer la toxicité du gluten. Les patients cœliaques présentent un déséquilibre de la microflore (dysbiose) avec des niveaux faibles de bactéries protectrices *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Une nouvelle thérapie à base de probiotiques a donc été envisagée (29).

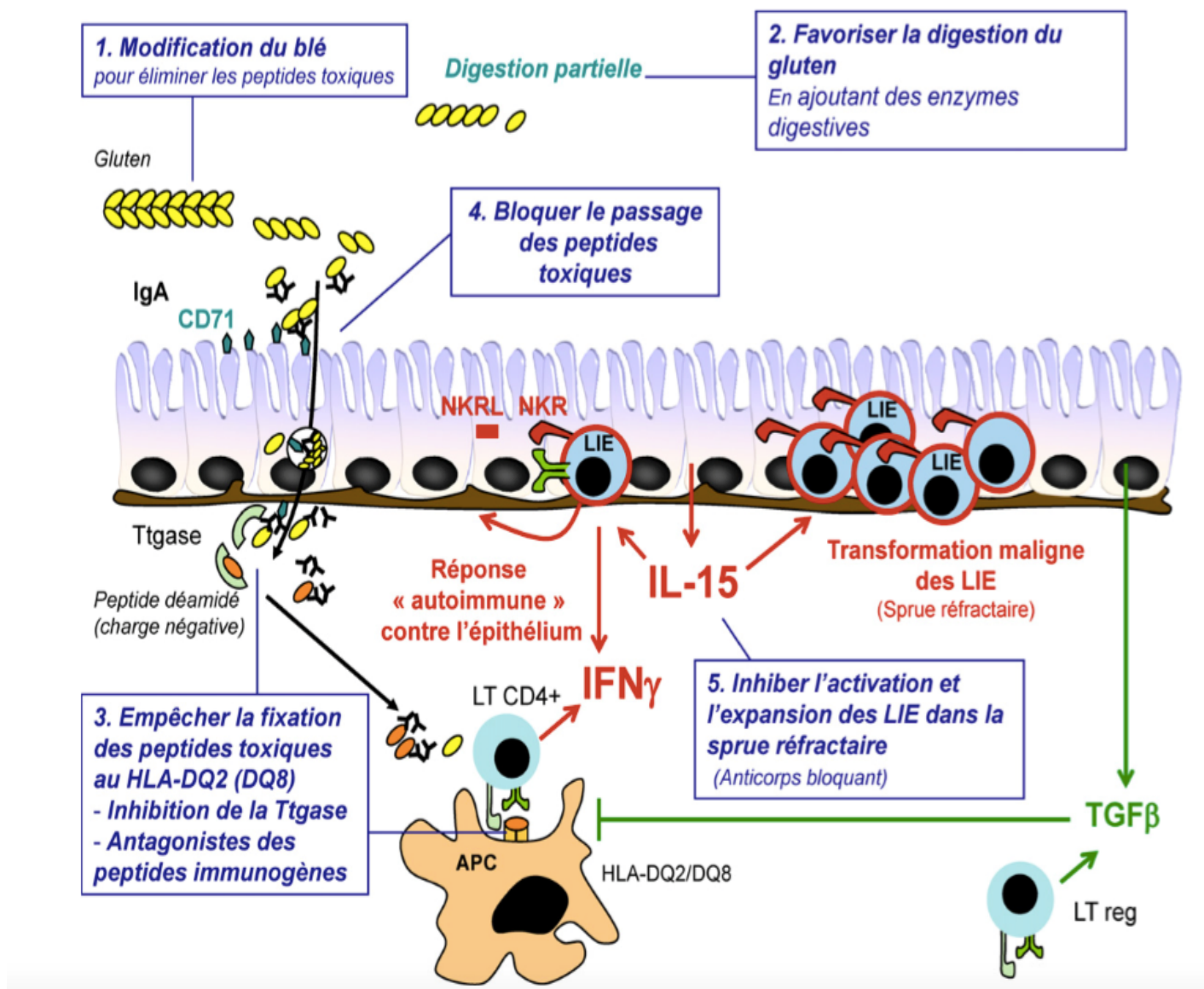
L'utilisation d'inhibiteurs de la transglutaminase tissulaire a également été suggérée et est en cours d'étude.

Enfin, le blocage du site de liaison des peptides aux molécules HLA par des analogues peptidiques a été proposé et doit à présent faire l'objet d'études in vivo.

Pour les malades atteints de sprue réfractaire, l'interleukine-15 pourrait être une cible thérapeutique améliorant le pronostic sévère de ces patients. Elle est impliquée dans l'activation et l'expansion des lymphocytes présents dans l'épithélium ce qui est à l'origine des redoutables complications lymphomateuses.

Idéalement, une approche préventive utilisant en particulier le rôle potentiel des infections à rotavirus dans la survenue de la maladie serait à proposer : la vaccination anti-rotavirus. Mais celle ci pourrait elle-même constituer un facteur déclenchant de la maladie plutôt que de diminuer le risque de sa survenue (166).

Ces traitements n'ont pas l'ambition de remplacer le régime sans gluten, mais permettront aux patients de faire des écarts au régime sans conséquences.



**Fig. 36 : Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques (146).**

- (1) 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.
- (2) 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.

- (3) 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 (Ttgase) qui, en déamidant les peptides du gluten, facilite leurs 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.
- (4) 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.
- (5) La production excessive d'interleukine-15 (IL-15) semble jouer un rôle déterminant dans l'activation et l'accumulation massive des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), en particulier des LIE transformés au cours de la sprue réfractaire. Bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation pourrait diminuer l'attaque cytotoxique contre l'épithélium et surtout permettre de rétablir la mort par apoptose de ces lymphocytes, évitant leur accumulation et leur transformation en lymphomes de haut grade.

IFN : interféron ; TGF : *transforming growth factor* ; APC : *antigen-presenting cell*.



*Pronostic*

## **XII- PRONOSTIC**

La maladie cœliaque est une pathologie bénigne dont le pronostic est excellent. Les complications malignes heureusement rares (moins de 1%) et de pronostic grave sont la cause principale de mortalité (167).

Un diagnostic précoce avec institution rapide du régime sans gluten permet d'obtenir une mortalité identique à la population générale (168). Cependant, une autre étude a montré que le diagnostic tardif (âge supérieur ou égal à 50 ans) de la maladie cœliaque n'augmente pas le taux de mortalité, mais les patients ont une prévalence élevée d'ostéoporose, d'hypoferritinémie et de dysthyroïdie (67) (169) (170).



# *Conclusion*

La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune de plus en plus fréquente, c'est l'une des intolérances les plus répandues dans le monde.

Comme beaucoup de maladies auto-immunes, c'est une affection poly-factorielle relevant de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.

La recherche des auto-anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase est la base du diagnostic biologique.

Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque repose sur 4 critères : l'atrophie villositaire de degré variable, l'hyperplasie des cryptes, l'augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et l'inflammation du chorion.

Chez l'enfant, les dernières recommandations de l'ESPGHAN de 2012 suggèrent que l'association de sérologies positives à des signes cliniques évocateurs de maladie, ainsi qu'un groupage positif pour HLA-DQ2/DQ8 est suffisant pour retenir le diagnostic. Le recours à la biopsie intestinale n'a lieu que lors d'une discordance clinico-biologique et/ou d'une discordance des taux d'anticorps ou encore chez les sujets asymptomatique mais à risque.

L'appréciation de la bonne observance du régime sans gluten repose principalement sur la régression des signes cliniques et la diminution des taux d'auto-anticorps spécifiques.

L'évaluation des lésions histologiques n'est réalisée qu'en cas de résistance au régime, après avoir éliminé une mauvaise observance, pour élucider la cause et éliminer une éventuelle complication maligne.

Les complications de la maladie cœliaque font toute sa gravité. Le régime sans gluten permettrait de prévenir les complications à court et long terme de la maladie. La sprue réfractaire et le lymphome T intestinal sont les principales complications malignes associées à la maladie, rares mais redoutables.

Bien que le régime sans gluten permette une guérison complète, son observance n'est pas universelle si bien que d'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La thérapie enzymatique, qui a pour avantage une probable innocuité, semble être la voie la plus prometteuse.

Au Maroc, l'absence de données impose la réalisation d'une enquête épidémiologique afin d'évaluer la prévalence de cette pathologie devenue de plus en plus fréquente dans le monde.



# *Résumés*

## RESUME

**Titre :** La maladie cœliaque : apport de l'exploration de l'auto-immunité et de l'anatomopathologie dans le diagnostic.

**Auteur:** Bellamine Maryam

**Rapporteur :** Pr El Hamzaoui Sakina

**Mots clés :** anticorps anti-transglutaminase tissulaire, anticorps anti-endomysium, atrophie villositaire, hyperlymphocytose intraépithéliale, régime sans gluten.

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune due à un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. Elle survient chez un sujet génétiquement prédisposé, exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 et/ou DQ8.

L'incidence de la maladie est en nette augmentation en particulier chez la population adulte. La maladie cœliaque, autrefois découverte seulement devant une symptomatologie associant signes digestifs et nutritionnels ou devant une complication, est maintenant mieux connue des médecins, et diagnostiquée plus souvent et plus tôt, même dans un contexte extradiigestif (stérilité, ostéoporose, neuropathie), ou même devant une anomalie biologique isolée (hypoferritinémie, hypertransaminasémie). L'existence des formes totalement asymptomatique explique à ce jour le grand nombre de cas non diagnostiqués.

Le diagnostic de la maladie cœliaque est parfois difficile et repose sur la confrontation de manifestations cliniques, de tests biologiques (auto anticorps, groupage HLA DQ2/DQ8) et parfois de la preuve histologique. Le recours à la biopsie duodénale n'est plus systématique chez l'enfant selon les dernières recommandations de l'ESPGHAN de 2012.

Le dépistage sérologique doit porter sur des groupes à risque, tels les patients souffrant de symptômes digestifs minimes ou ayant des manifestations extra-intestinales. Il semble également licite de le proposer aux sujets asymptomatiques à haut risque.

Le traitement de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. L'instauration précoce de celui-ci chez les sujets à risque, ainsi qu'un diagnostic précoce de la maladie permettraient de prévenir les complications, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes (lymphome T et sprue réfractaire).

## SUMMARY

**Title:** Celiac disease: contribution of the exploration of autoimmunity and anatomopathology in the diagnosis.

**Author:** Maryam Bellamine

**Reporter:** Professor El Hamzaoui Sakina

**Key words:** anti-tissue transglutaminase antibody, anti-endomysium antibody, villous atrophy, intraepithelial hyperlymphocytosis, gluten-free diet.

Celiac disease is an autoimmune chronic inflammatory enteropathy caused by a food antigen: gluten gliadin. It occurs in a genetically predisposed subject expressing an HLA class II molecule of type DQ2 and / or DQ8.

The incidence of the disease is clearly increasing especially in the adult population. Celiac disease, which was previously discovered only in combination with digestive and nutritional symptoms and complications, is now better known to physicians and diagnosed more often and earlier, even in an extradigestive context (sterility, osteoporosis, neuropathy), or with an isolated biological anomaly (hypoferritinemia, hypertransaminaseaemia). The existence of totally asymptomatic forms accounts for the large number of undiagnosed cases today.

The diagnosis of celiac disease is sometimes difficult and is based on the confrontation of clinical manifestations, biological tests (auto antibodies, HLA DQ2 / DQ8 grouping) and sometimes histological evidence. The use of duodenal biopsy is no longer systematic according to the latest ESPGHAN recommendations.

Serological screening should focus on at-risk groups such as patients with minimal digestive symptoms or with extra-intestinal manifestations (iron deficiency and anemia, dermatitis herpetiformis, osteoporosis, fertility disorders, liver disease). It seems also judicious to suggest it to high risk asymptomatic subjects (e.g. children of celiac disease patients, autoimmune diseases and unexplained osteoporosis patients).

The treatment of celiac disease is based on a gluten-free diet for life. Early onset of the disease in people at risk, as well as early diagnosis of the disease, would prevent the complications of the disease, especially osteoporosis and malignancies (T-lymphoid and refractory sprue).

## ملخص

**العنوان:** إسهام استقصاء المناعة الذاتية والتشريح المرضي في تشخيص الداء البطنيّ  
**من طرف:** مريم بلامين

**المشرفة:** الأستاذة سكينه الحمزاوي

**الكلمات الأساسية:** أضدادناقلة الغلوتامين النسيجية – أضداد غمداً للآيف العَضَلِيّ – ضمور زُعْابِيّ – فرط كثرة اللمفاويات داخل الظهارة – نظام غذائي خال من الغلوتين  
يعتبر الداء البطني اعتلالاً معويًا التهابيًا مزمنًا متعلقًا بالمناعة الذاتية يسببه مستضد غذائي "غليادين الغلوتين". يحدث عند الأشخاص المستعدين جينياً ذوي التعبير الجيني لنظام مُسْتَضِدَّات الكَرِيَّاتِ البيضِ البَشَرِيَّةِ صنف II من نوع DQ2 أو/و DQ8.

يرتفع وقوع هذا المرض خاصة عند البالغين، وقد اكتشف سابقاً أمام أعراض غنية تجمع علامات هضمية وتغذوية، أو أمام مضاعفات، أما اليوم فيعرفه الأطباء جيداً ويتم تشخيصه مبكراً في سياق خارج هضمي (عقم - تَخَلُّلُ العَظْم - اعتلال عصبي)، أو أمام شذوذ بيولوجي (نقص فريتين الدم – فرط نواقل الأمين). لاتزال حالات عديدة اليوم غير مشخصة بسبب وجود حالات عديمة الأعراض كلياً.

يصعب أحياناً تشخيص الداء البطني، فهو يعتمد على مواجهة الأعراض السريرية والاختبارات البيولوجية (الضد الذاتي – تعيين مُسْتَضِدَّات الكَرِيَّاتِ البيضِ البَشَرِيَّةِ)، وأحياناً الدليل الهستولوجي، كما أنه لم تعد الخزعة الإتناعشرية منهجية حسب آخر توصيات إصبعان.

يجب أن تخضع المجموعات ذات الاخطار العالي للتحري المصلي، كالذين يعانون من أعراض هضمية صغرى أو مظاهر خارج معوية (عوز الحديد و فقر الدم - التهابُ الجِلْدِ الهَرَبِسِيُّ الشَّكْلُ - تخلخل العظم – اضطراب الخصوبة – اعتلال كبدي). كما يمكن اقتراحه على الأشخاص عديمي الأعراض ذوي الاخطار العالي ( أبناء المصابين بالداء البطني- أمراض ذاتية المناعة – تخلخل عظم غير مفهوم).

ينبغي علاج الداء البطني على نظام غذائي خال من الغلوتين مدى الحياة، والذي يساهم إتخاذه مبكراً عند الأشخاص ذوي الاخطار العالي مع التشخيص المبكر للمرض في الوقاية من المضاعفات خاصة تخلخل العظم والاعتلالات الخبيثة ( الورم اللمفي T والذَّرَبِ الحَرُون).

مكنت المعرفة الجيدة بالفيزيولوجيا المرضية للمرض من اقتراح سبل علاجية جديدة في طور الدراسة ستسمح بإبعاد النظام الغذائي الخالي من الغلوتين لكن دون استبداله.



## ANNEXE 1 : GLOSSAIRE

- **Bactéroides** : genre de bactéries. C'est le groupe le plus important parmi les bacilles Gram négatifs anaérobies. Ces germes fécaux constituent une partie importante de la flore intestinale.
- **Chromosome** : élément microscopique constitué de molécules d'ADN et de protéines, les histones et les protéines non-histones. Il porte les gènes, supports de l'information génétique, transmis des cellules mères aux cellules filles lors des divisions cellulaires.
- **Cytosol** : phase liquide dans laquelle baignent les organites cytoplasmiques, à l'intérieur des cellules.
- **Dapsone** : médicament antibiotique de la famille des sulfones
- Endomysium : gaine de tissu conjonctif lâche enveloppant chacune des fibres d'un muscle.
- **Firmicutes** : Bactéries *Gram* + dont le phylum est l'un des principaux constituant de la flore bactérienne intestinale.
- **FODMAPS** : rassemblent les hydrates de carbone à chaîne courte (oligosaccharides), les disaccharides, les monosaccharides et les alcools associés, peu absorbés par l'intestin grêle.

Le terme FODMAP est l'acronyme dérivé de l'anglais : *Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*.

- **Sensibilité** de la recherche d'anticorps : sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.
- **Spécificité** : capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente.

## ANNEXE 2

### 1-Principe de la fibroscopie oesogastroduodénale :

La fibroscopie oesogastroduodénale est un examen réalisé au moyen d'un endoscope (tube muni d'une caméra) qui sert à visualiser l'aspect de la muqueuse de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum (Figure 1). Il permet donc de repérer toute anomalie de la muqueuse, de réaliser des biopsies pour étude anatomopathologique, et parfois de traiter certaines lésions.

Cet examen est réalisé à jeun, sous anesthésie générale le plus souvent.

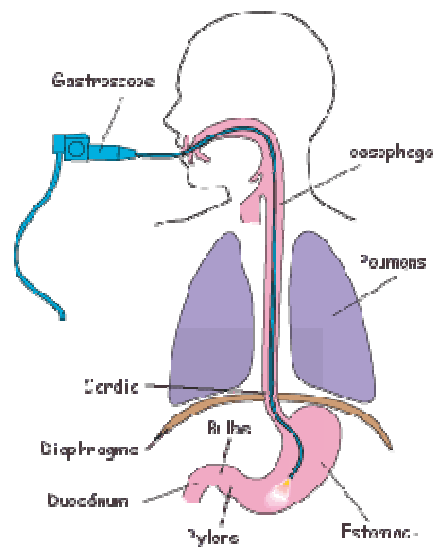


Fig 1 : Image du gastroscopie

### 2-Principe de la vidéocapsule endoscopique

L'endoscopie par capsule est une technique médicale qui consiste à réaliser des clichés du système digestif au moyen d'un appareil photo numérique miniature logé dans une capsule, appelée vidéocapsule (Figure 2). Cette dernière est capable de prendre de 2 à

8 images par seconde et de les envoyer par ondes radio vers des capteurs cutanés reliés à un boîtier-enregistreur. La petite taille de la capsule (26x11millimètres, pour un poids de 3,7 grammes) permet de l'avaler sans difficultés.

Elle va progresser au travers de tout l'appareil digestifs (de l'œsophage au rectum) sous l'effet des contractions normales de l'intestin. L'ensemble des images réceptionnées forme un film d'au moins 50 000 images qui pourra être lu ultérieurement par un médecin.

Ce type d'endoscopie est principalement utilisé pour examiner l'intestin grêle, qui n'est pas accessible par les autres types d'endoscopie, tels que la coloscopie ou la gastroscopie.



**Fig 2 : Image de la vidéocapsule**

### 3-Principe de l'entérocopie à double ballon :

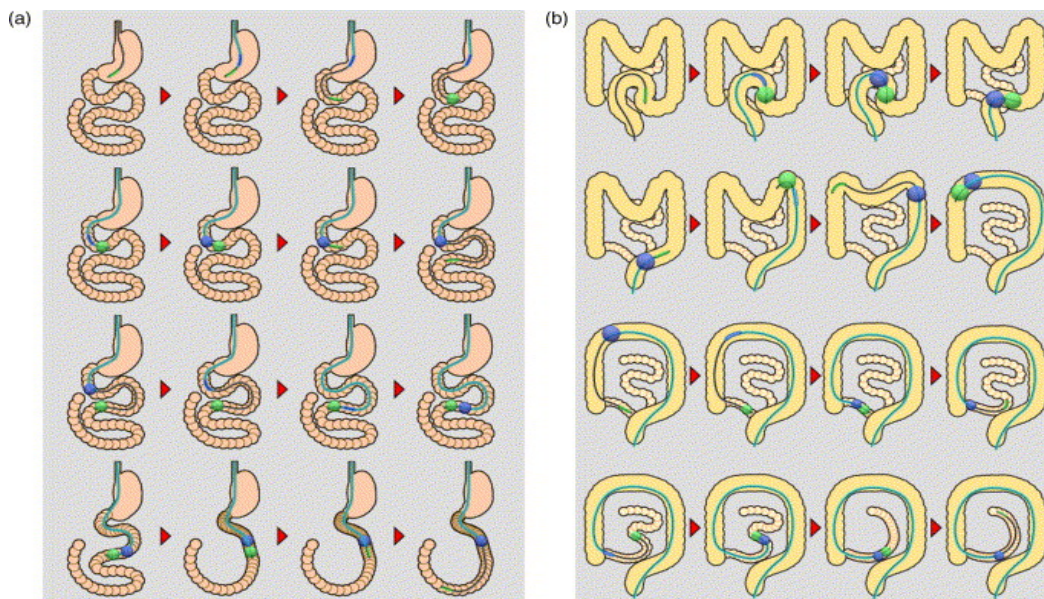
Cette technique permet l'exploration de tout l'intestin grêle. Le principe consiste à raccourcir l'intestin grêle sur le surtube dont est muni l'entéroscope, ces deux éléments étant par ailleurs équipés, à leurs extrémités distales, de ballons en latex.

Par une manœuvre de retrait de l'entéroscope et du surtube avec leurs ballons gonflés dans un segment intestinal, il devient possible de raccourcir l'intestin grêle sur le surtube. Par voie haute, il est ainsi possible de parcourir le jéjunum et la première partie de l'iléon.

Par voie basse, il est possible d'explorer la dernière partie de l'iléon. La technique s'avère alors un peu plus délicate, notamment lors du positionnement du surtube et de l'endoscope face à la valvule iléo-cæcale. Tous les gestes d'endoscopie thérapeutique actuellement réalisés dans les autres segments digestifs sont envisageables avec cette technique.



**Fig 3 : Image de l'entéroscopie à double ballon**



**Fig 4 : Illustrations démontrant les manœuvres séquentielles des instruments dans l'entéroscopie à double ballon : (a) approche antérograde et (b) retrograde (171).**

**Annexe 3 : Tableau des produits généraux autorisés et interdits dans un RSG (172)**

| <b>Type d'aliments</b>        | <b>autorisés</b>   | <b>interdits</b>   |
|-------------------------------|--|--|
| Céréales, graines, tubercules | Maïs, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow root, igname et leurs dérivés sous forme de farine.<br>Fécule, crème, grains, galettes, pop-corn, polenta, semoule, flocons et amidon, fécule de pomme de terre, produits diététiques de substitution. | Blé (froment, épeautre, kamut), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons<br>Pâtes, ravioli, gnocchi, boulghour, chapelure,<br>Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce. |
| Produits laitiers             | Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi écrémé, écrémé)<br>Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature<br>Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).   | Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales,<br>Fromages lavés à la bière.  |
| Viandes et volailles          | Fraîches, nature, surgelées, conserves, abats nature, steaks hachés pur bœuf<br>Confits, foie gras au naturel.   | Panées ou en croûte.   |
| Charcuterie/traiteur          | Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite, poitrine salée fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, saucisses, andouille, rillettes, tripes.  | Jambonneau pané,<br>Tomates farcies industrielles,<br>Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas,<br>Quenelles industrielles<br>Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.  |
| Produits de la mer            | Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc, Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poisson.  |  |
| Oeufs                         | Tous   |  |
| Matières grasses              | Beurres doux et demi sel, Crème fraîche, végétaline, huiles, saindoux, graisse d'oie.  | Huile de germe de blé.   |

| Type d'aliments        | autorisés  | interdits  |
|------------------------|--|--|
| Légumes                | Frais, secs, surgelés au naturel , conserve au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons, patate douce, igname.   | Pomme dauphine.  |
| Fruits                 | Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figues séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées Marrons, châtaignes, oléagineux ( noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruit « maison » | Figues séchées dans la farine.   |
| Sucres/produits sucrés | Sucre de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.  |  |
| Desserts               | Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux œufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de fécule, de gélatine.   | Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes)<br>Desserts glacés contenant un biscuit( ex : omelette norvégienne),<br>Pâtes à tartes, cornets de glace. |
| Amuse-gueule           | Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix cacahuètes), olives.  | Biscuits salés   |
| Boissons               | Café nature, chicorée, café liophilisé, thés, jus de fruits, sodas   | Bière, panaché.  |
| Condiments             | Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel cornichons.  | Sauce soja, savora   |
| Divers                 | Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.   | Hosties  |



*Références bibliographiques  
et webographiques*

- [1] Paveley F.W. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ* 1988; 297: 1646-1649.
- [2] Gee S. On the celiac affection. *St Bartholomews Hosp. Rep.* 1888. 24:17-20.
- [3] Dowd B., Walker-Smith J., Samuel GeE, Aretaeus, and the Coeliac Affection. *Br Med J* 1974; 2(5909): 45-4.
- [4] History of coeliac disease. Available from :  
<http://www.glutenfreetravel.com.au/history-of-coeliac-disease>.
- [5] Dicke WK., Weijers NA., van der Kamer JH. Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deliterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paedeiatr.* 1953;42:34-42.
- [6] Paulley L.M., Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea: *Br. Med. J.*, 1954. 1318-1321.
- [7] Sakula J., Shiner M., celiac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet* 1957; 273: 876-877.
- [8] History of celiac disease. Available from :  
<http://gastro.ucla.edu/site.cfm?id=280>.
- [9] Howell M.D., Austin R.K., Kelleher D. An HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease: *J. Exp. Med.*, 1986.164: 333-339.
- [10] Sollid L., Markussen G., Ek J. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ-alpha/beta heterodimer: *J. Exp. Med.* 1989. 169: 345-350.

- [11] Marsh N.M., Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity: *Gastroenterology*.1992 ;102: 330-354.
- [12] Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average- risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*.2005;128:S57-S67.
- [13] Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128: S47-S51.
- [14] Cerf-Bensussan N., Jabri B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*. 2001;17: 1129-1138.
- [15] Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*.2011; 30: 219–31.
- [16] Julio C.Bai, Michael Fried et Al. Celiac disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2012.1-27.
- [17] Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community. *Clin Gastroenterol Hepatol*.2003;1:19–27.
- [18] Cook B, Oxner R, Chapman B, Whitehead M, Burt M. A thirty-year (1970–1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand. *N Z Med J*.2004;117:U772.
- [19] Farrell RJ. Infant, gluten, and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. *JAMA* 2005;293:2410–2

- [20] Catassi C., Gatti S., Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*.2014; 59 :S7-S9.
- [21] Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1731–43.
- [22] Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119 355.e359–314.
- [23] Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*.2002;346:180–8.
- [24] Abadjian G. Histologie du tube digestif. St.Joseph University Beirut Lebanon.
- [25] Cheikh Ali.M . Apport de l'étude anatomopathologique de la biopsie digestive haute dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'adulte à propos de 110 cas. [Thèse de médecine N 209]. [Rabat] : Université Mohammed V. 2016. 133p.
- [26] Atlas d'histologie humaine et animale. Disponible sur : [Webapps.fundp-ac.be/umdb.histohuma](http://Webapps.fundp-ac.be/umdb.histohuma).
- [27] Gschmeissner Steve.Intestinal villi. Available from : [theworldcloseup.com](http://theworldcloseup.com).
- [28] ANDRE J.M. , CATALA M. , POIRIEN J. Histologie : organe, système et appareil. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE. 2007.
- [29] Grace J.lee & john Y.Kao : Recent advances in pediatric celiac disease, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;11(6):583-592.
- [30] Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of cœliac disease. *Gut* 1987 ;28 :995-1001.

- [31] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood : a longitudinale study. *Am J Gastroenterol.*2006;101 :2333-2340.
- [32] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of cœliac disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.*2006;91 :39-43.
- [33] Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology.*1993;105:910–22.
- [34] Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Maki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.*1998;59:169–75.
- [35] S. Lepers , S. Couignoux , J.-F. Colombel , S. Dubucquoi. La maladie cœliaque de l’adulte : aspects nouveaux. *La revue de médecine interne.* 2004;25:22–34.
- [36] Knut E.A. Lundin and Ludvig M. Sollid. *Advances in coeliac disease.* 2014, 30:154–162.
- [37] Zemskov EA, Mikhailenko I, Hsia RC et al. Unconventional secretion of tissue transglutaminase involves phospholipid-dependent delivery into recycling endosomes. *PloS ONE.* 2011 ; 6(4) :e19414.
- [38] Barone MV, Troncone R et Auricchio S. Gliadin Peptid as Triggers of the proliferative and Innate Immune Response of the celiac Small Intestinal Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2014; 15:20518-37.

- [39] Peter H.R., Green, M.D, Cellier C, Ph.D.Celiac Disease.The New England Journal Of Medicine, 2007; 357(17):1731-1743.
- [40] Bakouh M. la maladie coeliaque chez l'enfant. [Thèse en médecine N10]. [Rabat] : Université Mohammed V. 2013. 134p.
- [41] Jacques Cosnes, Isabelle Nion-Larmurier. Clinical manifestations of celiac disease. La lettre de l'hépatogastroentérologue. 2012;6:246-50.
- [42] Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr 2004;79:669-73.
- [43] Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. J Clin Pathol. 2002;55: 754–7.
- [44] Atallah baydoun, joseph e. Maakaron, houssam halawi, jihane abou rahal & ali t. Taher. Hematological manifestations of celiac disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2012; 47: 1401–1411.
- [45] Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001;96:112-9.
- [46] Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:273-85.
- [47] Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case—control study. Am J Gastroenterol. 2000;95:183-9.

- [48] Mendes FBR, Hissa-Elian A, Morgano de Abreu MAM, et al. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):594-9.
- [49] Sardy M, Karpati S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195:747-57.
- [50] Bolotin D, et Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis : part II. Diagnosis and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1027-33
- [51] Chin RL, Sander HW, Brannagan TH et al. Celiac neuro- pathy. *Neurology*. 2003;60:1581-5.
- [52] Kaukinen K, Halme L, Collin P et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122:881-8.
- [53] Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:3-7.
- [54] Kumar A, Meena M, Begum N et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril* 2011;95:922-7.
- [55] Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut*. 2001;49:169–75.
- [56] Xavier 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.
- [57] Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J et al. Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(6):1295–1300.

- [58] Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, et al. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with celiac disease. *Arch Dis Child*. 2004;89:871-76.
- [59] Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescent with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27:1294-98.
- [60] Not A, Tommasini A, Tonini G, et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol*. 2001;44:151-55.
- [61] Leeds JS, Hadjvassiliou M, Tefaye S, et al. High prevalence of microvascular complications in adult with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care*. 2011;34:2158-63.
- [62] Van Der Pals M, Ivarson A, Norstrom F, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in children with celiac disease compared to healthy 12-year olds. *Autoimmune Diseases*. 2014; ID417356, 6 pages.
- [63] Vanderpump MP, et Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(10):839-47.
- [64] Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, et al. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(4):437-43.
- [65] Sategna-Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with of autoimmune disorders. *Gut*. 2001;49(4):502-5.

- [66] Coenes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: prospective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):753-8.
- [67] Boutaleb. A.F. Maladie cœliaque de l'adulte : Formes atypiques et extra-intestinales. [Thèse de médecine].[Alger] : Université d'Alger Benyoucef Benkhedda;2015.187p.
- [68] Olives J-P. La maladie coeliaque. *Post'U.*2013;13-20.
- [69] Fasano A., Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology.* 2005. 128:68-73.
- [70] Université Médicale Virtuelle Francophone. Maladie coeliaque. 2014. Disponible sur : [campus.cerimes.fr](http://campus.cerimes.fr).
- [71] Cellier C., Grosdidier E. Maladie coeliaque de l'adulte. *La revue du praticien.* 2001;51:959-963.
- [72] Malamut G., Cellier C. Maladie cœliaque de l'adulte. *Encycl Med Chir. Gastro-entérologie.* 2015;10(3):1-7.
- [73] Vahedi K., Bouhnik Y., Matuchansky C. Maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2001;25:485-494.
- [74] T. Lamireau \*, H. Clouzeau. Epidemiology of celiac disease. *Pathologie Biologie.*2013;61:e1–e4.
- [75] Peretti N., Bienvenu F., Bouvet C. The temporal relationship between the onset of type I diabetes and coeliac disease. A study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening: *Pediatrics.* 2004;113:418-422.

- [76] Nachman F, Mauriño E, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis.* 2009;41:15–25.
- [77] Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol.* 2011;30: 85–96.
- [78] Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child.* 1990;65:909–11.
- [79] Leffler D, Scuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2520–4.
- [80] Roston A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128: S38–S46.
- [81] Haute Autorité de Santé. Quelles recherches d’anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ? Juin 2008.
- [82] Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid celiac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:147–54.
- [83] Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood celiac test in adults patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis.* 2007;39:1057–63.
- [84] Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. *Gut* 1994;35:776–8.

- [85] Simon Caulton. Immunofluorescence Pattern of endomysial antibodies. Produced using serum from a patient with coeliac disease on monkey oesophagus with a FITC conjugate; June 2012. Available from : [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ENDOMYSIAL\\_ANTIBODIES .jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ENDOMYSIAL_ANTIBODIES.jpg).
- [86] Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:888–94.
- [87] Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1507–10.
- [88] 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.
- [89] André C. Anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Spectra Biologie*. 2001;20:39–4.
- [90] Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
- [91] Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1112–7.
- [92] Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010;16:3144–52.

- [93] Rubio-Tapia et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*. 2013.1-21.
- [94] Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C. Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996;20:931–7.
- [95] 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.
- [96] Maladie coeliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2008;48:27-31.
- [97] Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:319-24.
- [98] Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin JL, Le Bail B, Kalach N, Michaud L, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:729-33.
- [99] Xavier Bossuyt. Le diagnostic de la maladie coeliaque au laboratoire : recommandations actuelles. *Revue francophone des laboratoires*. 2014;n°464 bis.15-10.
- [100] CELLIER C. La maladie coeliaque de l'adulte. *Revue Française des laboratoires*. 2005;369:23-27.

- [101] ROUSSET H. Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie coeliaque de l'adulte. *Rev Med Interne*. 2002;23(1):27-31.
- [102] HELMS S. Celiac disease and gluten-associated diseases. Review. *Altern Med Rev*. 2005;10:172-92.
- [103] Guy waterval. Corps de howell jolly dans plusieurs érythrocytes; 2016. Available from : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Corps\\_de\\_Howell-Jolly-3.JPG](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Corps_de_Howell-Jolly-3.JPG).
- [104] Peter Maslak. Acanthocytosis; 2005. Available from : <http://imagebank.hematology.org/image/3169/acanthocytosis>.
- [105] Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-421.
- [106] Bonamico M, Mariani P, Thanasi P, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:204-7.
- [107] Mangiavillano B, Masci E, Parma B, et al. Bulb biopsies for the diagnosis of celiac disease in pediatric patients. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:564-68.
- [108] Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol hepatol*. 2009;6:47-56.
- [109] Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B, et al. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis*. 2002;34:177-82.
- [110] Prasad KK, Thapa BR, Nain C, et Singh K. J. Assessment of the diagnostic value of duodenal bulb histology in patients with celiac disease, using multiple biopsy sites. *Clin Gastroenterol*. 2009. 43(7):692-3.

- [111] Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsy for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1190-96.
- [112] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG: American college of Gastroenterology Clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterology.* 2013;108(5):656-77.
- [113] Rodrigo Macedo R Et Al. CORRELATION OF ENDOSCOPIC AND HISTOLOGICAL FEATURES IN ADULTS WITH SUSPECTED CELIAC DISEASE IN A REFERRAL CENTER OF MINAS GERAIS, BRAZIL. *Arq. Gastroenterol. São Paulo.* 2014; 51(4).
- [114] Rokkas T, et Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:303-9.
- [115] Christina A. Tennyson J. Ciacci, Suzanne K. Lewis, Video Capsule Endoscopy in Celiac Disease, *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2012;22:747–758.
- [116] Oxentenko AS et Murray J. Celiac disease: Ten things that every gastroenterologist should know. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1396-404.
- [117] Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: Extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(2):186-95.
- [118] Sarah Shannahan, Daniel A. Leffler. Diagnosis and updates in celiac disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2017;27:79–92.

- [119] Arguelle-Grande C, Tennyson CA, Lewis SK, et al. Variability in small bowel histopathology reporting between different pathology practice setting: impact on the diagnosis of celiac disease. *J Clin Pathol.* 2012; 65: 242-7.
- [120] Villanacci V. The histological classification of biopsy in celiac disease: Time for a change? *Dig Liv Dis.* 2015;47:2-3.
- [121] Villanacci V, Ceppa P, Tavari F, et al. Celiac disease the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011; 43(S4): S385-95.
- [122] Brar P, Kwon GY, Egbuna, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39:26-29.
- [123] Bao F., Green P.Hr., Et Bhagat G. An update on celiac disease histology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:735-45.
- [124] MARIAUD DE SERRE N.P., VERKARRE V., CELLIER C ET AL. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Ann Pathol.* 2001;21:319-333.
- [125] Verkarre V, Brousse N. Histopathology of coeliac disease. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue.* 2012;15(6):256-260.
- [126] CICCOCIOPPO R., DI SABATINO A., PARRONI R., MUZI P., D'ALO S., VENTURA T. ET AL. Increased enterocyte apoptosis and Fas-Fas ligand system in celiac disease. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(4):494-503.
- [127] V. Verkarre, N. Brousse. Histopathology of coeliac disease. *Pathologie Biologie* 61 (2013) e13–e19.

- [128] Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes.  
Disponible sur :  
[http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath\\_24/site/html/iconographie.html](http://campus.cerimes.fr/anatomiepathologique/enseignement/anapath_24/site/html/iconographie.html).
- [129] Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease, time for a standardized report scheme for pathologist. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185-94.
- [130] Corazza GR, Villanacci V. Celiac disease. *J Clin Pathol.* 2005;58:573-4.
- [131] Diagnostic de la maladie cœliaque. Disponible en ligne : <http://www.drschaer-institute.com/fr/maladie-cliaque/diagnostic-1039.html>.
- [132] Corazza G.R., Villanacci V., Zambelli C., Et Al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):838-43.
- [133] Bohr J, Wickborn A, Hegedus A, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis : current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:273-84.
- [134] Vakiani E, Arguelles-Grande C, Mansukhani MM et al. Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients. *Mod Pathol.* 2010;23(1):12-26.
- [135] Rabenlink NM, Westgeest HM, Bravenboer N, et al. Bone pain and extremely low bone density due to severe vitamin D deficiency in celiac disease. *Arch Osteoporosis.* 2011;6:209-13.

- [136] Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *The Scientific World Journal*. 2014.
- [137] Kelly CP, Bai JC, Liu E, et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1178.
- [138] Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. Non-celiac gluten sensitivity. Where are we now in 2015? *Pract Gastroenterol*. 2015;39:40–8.
- [139] Molkhou P. La sensibilité au gluten non maladie coéliquaue. Où en sommes-nous en 2016 ? *Revue Française d’Allergologie*. 2016;59(7):556-561.
- [140] Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O’Neill J, et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013;144:903–11.
- [141] Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of celiac disease. 2016.
- [142] Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:295–9.
- [143] MATYSIAK-BUDNIK T., CERF-BENSUSSAN N., CELLIER C. Maladie coéliquaue: prise en charge initiale et suivi. *Hépatogastro*. 2006;13(5):369-377.
- [144] Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128:S79-S86.

- [145] Lohi S, Maki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, et al. Malignancies in cases with screening- identified evidence of celiac disease: a long-term population- based cohort study. *Gut*. 2009;58:643-7.
- [146] Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf- Bensussan N. Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:635-47.
- [147] Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1042-66.
- [148] Van Koppen EJ, Schweizer JJ, Csizmadia CGDS, Krom Y, Hylkema HB, et al. Long-term health and quality of life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics*. 2009;123:e582-8.
- [149] Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1079-87.
- [150] Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease : achieving compliance with treatment. *Gastroenterology*. 2005;128:S135-S141.
- [151] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;0:1-20.
- [152] Malamut G., Verkarre ., Meresse B., Cellier C., Cerf- Bensusan N. Les lymphocytes intra-épitheliaux : impact en gastroentérologie. *Hepato Gastro*. 2012;19:329-36.

- [153] C.Matuchansky, Sophie Rousseau, Marie-Christine Morin. Maladie coeliaque de l'adulte : Actualités du régime sans gluten. Cah. Nutr. Diét. 2004;39(5):311-317.
- [154] G. Malamut, C. Cellier. Maladie coeliaque de l'adulte. Revue française d'allergologie. 2010;50:254–259.
- [155] Smedby K.E., Akerman M., Hidebrand H., Et Al. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphome types other than enteropathy Tcell lymphoma. Gut. 2005;54:54-59.
- [156] Tursi A, Elisei, Giorgetti GM, et al. Complicatoinis in celiac disease under gluten-free diet. Dig Dis Sci. 2009;54:2175-82.
- [157] Cosnes J., Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie coeliaque. Pathol Biol. 2013;61(2):e21-6.
- [158] Delabie J., Holte H., Vose J.M., Ullrich F., Jaffe E.S., Savage K.J., Et Al Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. Blood. 2011;118(1):148-55.
- [159] Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. QJM. 2003;96:345–53.
- [160] Halfdanarson TR, Rubio-Tapia A, Ristow KM, et al. Patients with celiac disease and B-cell lymphoma have better prognosis than those with T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(12):1041-47.
- [161] Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Lancet. 2000;356:203–8.

- [162] Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single centre experience. *Gastroenterology*. 2009;136:99–107.
- [163] Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136:81–90.
- [164] Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123:1428–35.
- [165] Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. *Pathol Biol*. 2011.
- [166] H. Garnier-Lengliné et al. Les perspectives thérapeutiques. *Pathologie Biologie*. 2013;61:e61–e64.
- [167] Lohi S, Maki M, Rissanen H et al. Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. *Ann Med*. 2009;41:508-15.
- [168] Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EA, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:88-93.
- [169] Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. Morbidity and mortality among individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2010;139(3):763-69.
- [170] Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population based study. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:49.

- [171] H.KITA, H.YAMAMOTO. Double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006; 20(1):179–194.
- [172] Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten. Disponible sur : [www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr).

## *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.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 366

سنة : 2017

## إسهام استنقص المناعة الذاتية والتشريح المرضي في تشخيص الداء البطني

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة: مريم بلامين

المزودة في: 23 فبراير 1992 بالرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

**الكلمات الأساسية:** أضداد ناقلة الغلوتامين النسيجية - أضداد غمد الليف العضلي - ضمور زغابي -  
فرط كثرة اللغافويات داخل الظهارة - نظام غذائي خال من الغلوتين.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الحميد زرارة

أستاذ في علم المناعة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة