

ANNEE: 2013

THESE N°: 10

**LA MALADIE CELIAQUE CHEZ L'ENFANT**  
(A PROPOS DE 126 CAS COLLIGES  
A L'HÔPITAL PROVINCIAL DE TETOUAN)

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Mehdiya BAKOUH**

*Née le 20 Janvier 1987 à Tétouan*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Enfant – Diarrhée chronique – Biopsie duodénale – Régime sans gluten.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mr. T. BENOUACHANE**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mr. H. AIT OUAMAR**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

- |    |                              |                             |
|----|------------------------------|-----------------------------|
| 6. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 7. | Pr. BENSOUDA Mohamed         | Anatomie                    |
| 8. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 9. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie                 |

Novembre 1983

- |     |                               |                    |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 10. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-ptisiologie |
| 11. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie     |
| 12. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie       |

Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 20. | Pr. BENSALID Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-ptisiologie                        |

Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                       |                              |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie                   |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid                       | Pathologie Chirurgicale      |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 27. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq    | Pneumo-ptisiologie           |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie                  |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*             | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie     |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah          | Gastro-Entérologie           |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan                    | Médecine Interne             |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed                  | Neurologie                   |

Décembre 1988

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                     |                  |
|-----|---------------------|------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed   | Médecine Interne |

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid               | Pathologie Chirurgicale  |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed*            | Médecine-Interne         |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |
| 48. | Pr. SEDRATI Omar*               | Dermatologie             |
| 49. | Pr. TAZI Saoud Anas             | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |     |                                      |  |
|-----|--------------------------------------|--|
| 50. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia              | Anatomie-Pathologique                          |
| 51. | Pr. AZZOUZI Abderrahim               | Anesthésie Réanimation                         |
| 52. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM         | Néphrologie                                    |
| 53. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader             | Chirurgie Générale                             |
| 54. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad            | Hématologie                                    |
| 55. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale                             |
| 56. | Pr. BENSOU DA Yahia                  | Pharmacie galénique                            |
| 57. | Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie                                  |
| 58. | Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique                        |
| 59. | Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie                            |
| 60. | Pr. CHANA El Houssaine*              | Ophtalmologie                                  |
| 61. | Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie                                  |
| 62. | Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie                         |
| 63. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale                             |
| 64. | Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie                                      |
| 65. | Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 66. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 67. | Pr. TAOUFIK Jamal                    | Chimie thérapeutique                           |

Décembre 1992

- |     |                             |                         |
|-----|-----------------------------|-------------------------|
| 68. | Pr. AHALLAT Mohamed         | Chirurgie Générale      |
| 69. | Pr. BENOUDA Amina           | Microbiologie           |
| 70. | Pr. BENSOU DA Adil          | Anesthésie Réanimation  |
| 71. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib   | Radiologie              |
| 72. | Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie      |
| 73. | Pr. CHRAIBI Chafiq          | Gynécologie Obstétrique |
| 74. | Pr. DAOUDI Rajae            | Ophtalmologie           |
| 75. | Pr. DEHAYNI Mohamed*        | Gynécologie Obstétrique |
| 76. | Pr. EL HADDOURY Mohamed     | Anesthésie Réanimation  |
| 77. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad   | Neurochirurgie          |
| 78. | Pr. FELLAT Rokaya           | Cardiologie             |
| 79. | Pr. GHAFIR Driss*           | Médecine Interne        |
| 80. | Pr. JIDDANE Mohamed         | Anatomie                |

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 82. Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 83. Pr. ZOUHDI Mimoun                    | Microbiologie           |

Mars 1994

- |   |   |
|---|---|
| 84. Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophtalmologie                           |
| 85. Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 87. Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 88. Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 89. Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 90. Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 93. Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 95. Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 97. Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 98. Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 99. Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 100. Pr. HADRI Larbi*                   | Médecine Interne                        |
| 101. Pr. HASSAM Badredine               | Dermatologie                            |
| 102. Pr. IFRINE Lahssan                 | Chirurgie Générale                      |
| 103. Pr. JELTHI Ahmed                   | Anatomie Pathologique                   |
| 104. Pr. MAHFOUD Mustapha               | Traumatologie – Orthopédie              |
| 105. Pr. MOUDENE Ahmed*                 | Traumatologie- Orthopédie               |
| 106. Pr. OULBACHA Said                  | Chirurgie Générale                      |
| 107. Pr. RHRAB Brahim                   | Gynécologie – Obstétrique               |
| 108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR   | Dermatologie                            |
| 109. Pr. SLAOUI Anas                    | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |

Mars 1994

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 110. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 111. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 112. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 113. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 114. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 117. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie              |
| 119. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 120. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |

- |                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| 121. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale      |
| 122. Pr. LAKHDAR Amina     | Gynécologie Obstétrique |
| 123. Pr. MOUANE Nezha      | Pédiatrie               |

#### Mars 1995

- |  |  |
|--|--|
| 124. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 125. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 126. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 127. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*             | Urologie                                       |
| 129. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 130. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 131. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 133. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 135. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 136. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 137. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 139. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |
| 140. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophtalmologie                                  |
| 142. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

#### Décembre 1996

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 144. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie               |
| 145. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie      |
| 146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie            |
| 147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale       |
| 148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie            |
| 149. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                |
| 150. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie               |
| 151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale       |
| 152. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 153. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie      |
| 154. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie |
| 155. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie              |
| 156. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie              |

### Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

### Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

### Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie

194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

#### Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

#### Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie

234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

#### Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie

276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
297. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
298. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
299. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
301. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
302. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
303. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
304. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
306. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
311. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
313. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
315. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie

- |                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 316. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique     |
| 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                   |
| 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                 |
| 319. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale          |
| 320. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                   |
| 321. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophtalmologie               |
| 322. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique     |
| 323. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie    |
| 324. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                    |
| 325. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 326. Pr. NAOUMI Asmae*           | Ophtalmologie               |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*        | Gastro-Entérologie          |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah*        | Pharmacie Clinique          |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad            | Chirurgie Générale          |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila           | Cardiologie                 |

### **Janvier 2005**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah           | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*      | Chirurgie Générale                        |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid        | Microbiologie                             |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua              | Rhumatologie                              |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah          | Ophtalmologie                             |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine*           | Radiologie                                |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid              | Rhumatologie                              |
| 338. Pr. BARKAT Amina               | Pédiatrie                                 |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane           | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed          | Ophtalmologie                             |
| 341. Pr. BENYASS Aatif              | Cardiologie                               |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani       | Ophtalmologie                             |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa             | Radiologie                                |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie                             |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*        | Biophysique                               |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina         | Microbiologie                             |
| 347. Pr. HAJJI Leila                | Cardiologie                               |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila            | Pédiatrie                                 |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed*             | Radiologie                                |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed          | Ophtalmologie                             |
| 351. Pr. KENDOSSI Mohamed*          | Cardiologie                               |
| 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed          | Chirurgie Cardio-vasculaire               |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed          | Parasitologie                             |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane*          | Rhumatologie                              |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak            | Gynécologie Obstétrique                   |
| 356. Pr. SBIHI Souad                | Histo-Embryologie Cytogénétique           |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  | Ophtalmologie                             |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia              | Gynécologie Obstétrique                   |

## **AVRIL 2006**

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saïda*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

## **Octobre 2007**

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie

480. Pr. ABIDI Khalid Réanimation médicale  
 481. Pr. MADANI Naoufel Réanimation médicale  
 482. Pr. TANANE Mansour \* Traumatologie orthopédie  
 483. Pr. AMHAJJI Larbi \* Traumatologie orthopédie

### Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan\* Chirurgie Générale  
 485. Pr ZOUBIR Mohamed\* Anesthésie Réanimation

### Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes Anatomie  
 487. Pr. AZENDOUR Hicham \* Anesthésie Réanimation  
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen \* Anesthésie Réanimation  
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae \* Biochimie  
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa Cardiologie  
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal \* Chimie Thérapeutique  
 492. Pr. MARMADÉ Lahcen Chirurgie Cardio-vasculaire  
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim \* Chirurgie Cardio-vasculaire  
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim \* Chirurgie Générale  
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed \* Chirurgie Générale  
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar Chirurgie Générale  
 497. Pr. MSSROURI Rahal Chirurgie Générale  
 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik \* Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 499. Pr. BOUI Mohammed \* Dermatologie  
 500. Pr. KABBAJ Nawal Gastro-entérologie  
 501. Pr. FATHI Khalid Gynécologie obstétrique  
 502. Pr. MESSAOUDI Nezha \* Hématologie biologique  
 503. Pr. CHAKOUR Mohammed \* Hématologie biologique  
 504. Pr. DOGHMI Kamal \* Hématologie clinique  
 505. Pr. ABOUZAHIR Ali \* Médecine interne  
 506. Pr. ENNIBI Khalid \* Médecine interne  
 507. Pr. EL OUENNASS Mostapha Microbiologie  
 508. Pr. ZOUHAIR Said\* Microbiologie  
 509. Pr. L'kassimi Hachemi\* Microbiologie  
 510. Pr. AKHADDAR Ali \* Neuro-chirurgie  
 511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia Neurologie  
 512. Pr. AGADR Aomar \* Pédiatrie  
 513. Pr. KARBOUBI Lamyia Pédiatrie  
 514. Pr. MESKINI Toufik Pédiatrie  
 515. Pr. KABIRI Meryem Pédiatrie  
 516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \* Pneumo-phtisiologie  
 517. Pr. BASSOU Driss \* Radiologie  
 518. Pr. ALLALI Nazik Radiologie  
 519. Pr. NASSAR Ittimade Radiologie

520. Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 521. Pr. AMINE Bouchra  
 522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 523. Pr. KADI Said \*

Rhumatologie  
 Rhumatologie  
 Traumatologie orthopédique  
 Traumatologie orthopédique

**Octobre 2010**

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 525. Pr. ERRABIH Ikram  
 526. Pr. MOSADIK Ahlam  
 527 Pr. ALILOU Mustapha  
 528. Pr. KANOUNI Lamyia  
 529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 530. Pr. DARBI Abdellatif\*  
 531. Pr. EL HAFIDI Naima  
 532. Pr. MALIH Mohamed\*  
 533. Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 534. Pr. EL MAZOUZ Samir  
 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 536. Pr. EL SAYEGH Hachem  
 537. Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 538. Pr. BOUAITY Brahim\*  
 539. Pr. LEZREK Mounir  
 540. Pr. NAZIH Mouna\*  
 541. Pr. LAMALMI Najat  
 542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad  
 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 544 .Pr. DAMI Abdellah\*  
 545. Pr. CHADLI Mariama\*

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

*\* Enseignants Militaires*

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup>	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



# *Dédicaces*



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



*A la mémoire de mon père*

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse  
en ton absence...*

*Ton visage gai et souriant...*

*Ta tendresse infinie...*

*Et ton amour incomparable...*

*Resteront à jamais gravés dans mon cœur...*

*Je te remercie pour tous les beaux moments  
que nous avons partagé en famille...*

*Je te remercie pour m'avoir appris à prendre  
des décisions dans la vie...*

*Je te remercie pour ton grand amour...*

*Tu me manques beaucoup papa...*

*J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...*

*Mais le destin en a décidé autrement...*

*J'espère que tu es fier de moi papa...*

*Je t'aime...*

*Que ton âme repose en paix...*



*A ma très chère mère*

*Ce travail représente le si peu avec lequel  
je pourrai vous remercier.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer  
à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection  
et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

*Mon diplôme vous appartient. Que Dieu vous garde  
et vous accorde longue vie afin que je puisse  
à mon tour vous combler.*



*A mes chers frères et sœurs*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour  
et du soutien que vous m'avez toujours donné.*

*Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère  
que vous trouverez dans cette thèse l'expression  
de mon affection pour vous.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés  
qui nous unissent.*



*A mes chers oncle s et tantes*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien  
que vous m'aviez accordé et en reconnaissance  
des encouragements durant toutes ces années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus  
profond et mon affection la plus sincère.*



*A mes chers cousins et cousines*

*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 remercie pour tout ce que vous êtes,  
et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite  
dans vos études mais aussi dans tout le reste.*



*A ma chère Cousine "Flifla "*

*Ma chère cousine, ma confidente et ma fidèle compagnante  
dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour  
et de l'affection que je porte pour toi.*

*Je te dédie ce travail avec mes vœux les plus sincères  
de bonheur de santé et de réussite*



*A ma chère amie Rahma ELKHATTABI*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères  
pour vous exprimer mon affection et mes pensées.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passé ensemble,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite  
une vie pleine de santé et de bonheur.*



*A mes chers (ères) amis (es)*

*Je vous remercie pour votre soutien  
tout le long de ces années de travail et pour les moments  
passes de joie ou de tristesse toujours on  
a été épaulés l'un a l'autre*



*À toute ma famille.*

*À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont contribué,  
de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

*À tous mes maîtres.*





# *Remerciements*



*A notre maître Président  
Monsieur le Professeur BENTAHIL A Abdelali  
Professeur en Pédiatrie  
CHU Ibn Sina Rabat.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.*



*A notre maître et Rapporteur de thèse  
Monsieur le Professeur BENOUACHANE Thami*

*Professeur en Pédiatrie  
CHU Ibn Sina Rabat.*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous  
faites en acceptant de siéger dans notre jury.*

*Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond  
respect.*



*A notre maître juge de thèse  
Monsieur le Professeur AITOUMAR Hassane  
Professeur en pédiatrie  
CHU Ibn Sina Rabat.*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.*

*Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.*

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



*A notre maître juge de thèse  
Madame Le Professeur JABOURIK Fatima  
Professeur de pédiatrie  
CHU Ibn Sina Rabat.*

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous  
avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de  
thèse.*

*Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos  
respectueux sentiments.*



## Liste des abréviations

<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>AEM</b>	: Anticorps Anti-Endomysium
<b>AMIG</b>	: Association Marocaine Des Intolérants Au Gluten
<b>AFDIAG</b>	: Association Française Des Intolérants Au Gluten
<b>AGA</b>	: Anticorps Anti-Gliadine
<b>ALD</b>	: Affection de Longue Durée
<b>ATG</b>	: Anticorps Anti-Transglutaminase
<b>AV</b>	: Atrophie villositaire
<b>AVM</b>	: Atrophie villositaire minime
<b>AVP</b>	: Atrophie villositaire partielle
<b>AVST</b>	: Atrophie villositaire subtotale
<b>AVT</b>	: Atrophie villositaire totale
<b>CMH</b>	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).
<b>CPA</b>	: Cellule Présentatrice d'Antigène
<b>C/V</b>	: Rapport entre les cryptes et les villosités intestinales
<b>D M O</b>	: densité minérale osseuse
<b>DS</b>	: déviation standard
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>ESPGHAN</b>	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition

<b>F /G</b>	: Filles sur Garçon
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte Antigen
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>INF</b>	: Interféron
<b>LIE</b>	: Lymphocytes Intra-épithéliaux
<b>LT</b>	: Lymphocyte T
<b>MALT</b>	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
<b>MC</b>	: Maladie cœliaque
<b>MICA</b>	: Molécule Intercellulaire d'Adhésion
<b>NABM</b>	: Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
<b>NIH</b>	: National Institute of Health
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<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>TG</b>	: Transglutaminase
<b>Ttgase</b>	: Transglutaminase tissulaire
<b>SSPS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences

# Plan

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>GENERALITES</b> .....	4
I.HISTORIQUE .....	5
II.RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE .....	7
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	12
A) Facteurs de prédisposition.....	12
1) Facteurs environnementaux .....	12
1.1-Gluten .....	12
1.2-Autres facteurs environnementaux .....	13
a)Allaitement .....	13
b) La maturité de la muqueuse intestinale .....	14
2) Facteurs génétiques.....	14
2.1- Gènes liés au HLA .....	14
2.2- Gènes non liés au HLA .....	15
B) Mécanismes physiopathogéniques .....	16
1) Voie immunitaire acquise .....	16
2 )Voie immunitaire innée.....	17
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	20
I) OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	21
II) TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE.....	21
III) FICHE D'EXPLOITATION .....	23
III) ANALYSE STATISTIQUE .....	28

<b>RESULTATS</b> .....	29
I) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	30
1) Fréquence et répartition annuelle.....	30
2) L'âge.....	31
3) Le sexe .....	32
II) DONNEES CLINIQUES .....	33
1) Antécédents.....	33
1.1-L'âge à l'introduction du gluten .....	33
1.2- L'allaitement maternel.....	33
1.3- Formes familiales .....	33
2) Age de début de la symptomatologie clinique .....	34
3) Manifestations cliniques .....	35
3.1-Signes digestifs.....	35
3.2-Signes extradigestifs.....	35
III) DONNEES PARACLINIQUES.....	40
1) Bilan biologique d'orientation .....	40
2) Bilan radiologique notamment l'âge osseux.....	40
3) Tests sérologiques.....	41
4) Etude histologique .....	42
IV) SUIVI ET EVOLUTION .....	43
A) Durée d'évolution .....	43
B) pertes de vue .....	43
C) Evolution favorable .....	43
D) Evolution défavorable malgré la poursuite du RSG rapportée par les parents .....	44

<b>DISCUSSION</b> .....	45
I) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE.....	46
1) Prévalence .....	46
2-Age.....	48
2) Sexe .....	49
4) Formes familiales .....	51
II) DONNEES CLINIQUES .....	52
1) Antécédents.....	52
1.1-Allaitement maternel .....	52
1.2-Age de l'introduction du gluten.....	53
2) Manifestations cliniques .....	55
2.1-Age de début de la symptomatologie clinique .....	55
2-2- La forme classique .....	55
2.3 -Maladie cœliaque atypique.....	58
2.4- Maladies cœliaques silencieuses ou asymptomatiques.....	58
2.5- Forme latente .....	59
2.6-Notre étude .....	60
3) Formes associées .....	61
III) DONNEES PARACLINIQUES.....	63
1) Test Sérologique .....	63
2) Etude histologique .....	68
3) Autres Examens complémentaires .....	72
4) Dépistage de la maladie cœliaque.....	75

<b>DIAGNOSTIC POSITIF</b> .....	77
<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	81
I) REGIME SANS GLUTEN .....	82
1) Principe du RSG.....	82
2)Suivi régulier .....	84
a) Surveillance clinique.....	84
b) Surveillance sérologique .....	85
c) Surveillance histologique.....	87
3) Résistance au RSG .....	88
3.1) Diagnostic erroné .....	88
3.2-Mauvaise observance du RSG .....	89
3.3- Lymphome intestinal.....	89
3.4) sprue réfractaire .....	90
II) AUTRES MESURES THERAPEUTIQUES.....	92
1) Traitements complémentaires .....	92
2) Corticothérapie–immunosuppresseur chimiothérapie.....	93
3)Traitement des pathologies associées.....	94
4)Autres .....	94
III) PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	95
1) Blocage de la présentation des peptides par les molécules HLA-DQ 2 (et DQ 8) et Inhibition de la transglutaminase 2 .....	95
2)Thérapie enzymatique .....	99

<b>EVOLUTION ET COMPLICATIONS .....</b>	<b>102</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>105</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>112</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>122</b>



# *Introduction*



La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire, la gliadine, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée, dans sa forme classique par une atrophie villositaire sévère prédominant au niveau de l'intestin grêle proximal. La MC représente un modèle simple d'association avec le système HLA puisque plus de 90 % des patients expriment la molécule HLA DQ2 et 5 à 10 % expriment la molécule HLA DQ8. D'autres études évoquent la contribution de gènes non HLA non encore clairement identifiés dans le développement de la maladie.

La MC représente un problème de santé publique dans beaucoup de pays y compris aux Etats unis d'Amérique (USA) et en Europe. Sa prévalence est estimée à environ 1 /300 en Europe et aux USA avec beaucoup de cas diagnostiqués à l'âge adulte.

Une prévalence élevée a été décrite au moyen orient et également en Afrique du Nord.

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

Les manifestations cliniques de la maladie sont polymorphes avec beaucoup de formes cliniques silencieuses ou atypiques. La méconnaissance du diagnostic de la MC chez un enfant l'expose au risque de petite taille et d'hypofertilité et peut avoir des conséquences graves même en l'absence de

symptômes. Le risque accru de la mortalité accompagnant la maladie cœliaque est largement attribué à des complications intestinales malignes tels le lymphome et l'adénocarcinome, dont le risque est respectivement 6 et 1,3 fois plus fréquent que dans la population normale. De plus près de 50% des malades sont exposés au risque de déminéralisation osseuse.

La majorité de ces complications est prévenue ou corrigée par le régime sans gluten (RSG), ce qui justifie le diagnostic précoce des formes symptomatiques et le dépistage des formes peu symptomatiques, atypiques ou silencieuses.

Plusieurs anticorps (Ac) ont été mis en évidence dans le sérum des patients atteints de la MC notamment : des Ac antigliadine (AGA), anti-endomysium(EMA) et antitransglutaminase tissulaire (t TGA). Ces Ac constituent des outils de dépistage et de diagnostic de grande valeur. Ils ont aussi un intérêt important dans le suivi des patients mis sous RSG.



## *Généralités*



## **I.HISTORIQUE**

- ✧ 2<sup>ème</sup> siècle après J.C. : première description par Aretius de Cappadoce en Grèce. <sup>[1]</sup>
- ✧ 1888: description de la maladie par Samuel Gee. <sup>[2]</sup>
- ✧ 1950: thèse de WD Dicke, jeune médecin hollandais, décrivant le rôle déclenchant des céréales et proposant le régime sans gluten. <sup>[3]</sup>
- ✧ 1954: démonstration de l'intérêt diagnostique de la biopsie intestinale par Paulley. <sup>[4]</sup>
- ✧ 1959: AC Frazer montra que les enzymes digestives (pepsine, trypsine) sont incapables de digérer complètement (donc de détoxifier) le gluten dans l'intestin.
- ✧ 1981, 1984: mise en évidence d'anticorps contre la gliadine puis d'auto-anticorps contre une protéine tissulaire (anticorps anti-endomysium).
- ✧ 1986 :Les facteurs de prédisposition génétique HLA-D (Q2 et Q8) sont démontrés grâce aux travaux de Howell . <sup>[5]</sup>

À partir de 1997, l'identification de cette protéine avec la transglutaminase tissulaire par Schuppan permet le développement de nouveaux tests sérologiques.

Des dépistages sérologiques systématiques à partir de 1996 révèlent la prévalence élevée des formes peu symptomatiques et atypiques jusque là méconnues.

- ✧ 1990 : découverte par L. Sollid de la liaison génétique aux molécules HLA-DQ2 puis démonstration en 1994 de leur rôle dans l'activation des lymphocytes T intestinaux par les peptides du gluten. <sup>[6]</sup>
- ✧ Les cinq stades d'atteinte de la muqueuse ont été définis par Marsh en 1992. <sup>[7]</sup>
- ✧ 2003: démonstration du rôle du facteur soluble Interleukine 15 dans l'activation des lymphocytes intestinaux et la survenue des complications malignes rares. <sup>[8]</sup>

## II.RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE

Afin de valider le diagnostic de la maladie cœliaque, il est nécessaire de pratiquer une endoscopie duodénale avant de débiter le régime sans gluten. Il est recommandé de pratiquer 4 à 6 prélèvements de muqueuse duodénale par biopsie, répartis sur le 2ème et le 3ème, voire le 4ème duodénum <sup>[9]</sup>. La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Les différents signes endoscopiques observés sont l'atrophie villositaire, l'altération de l'épithélium par infiltration de lymphocytes T, l'hyperplasie des cryptes et l'augmentation de la densité du chorion.

La classification de Marsh tient compte de l'infiltration lymphocytaire intraépithéliale (plus de 30 lymphocytes par 100 entérocytes), de l'index mitotique des lymphocytes intraépithéliaux (sup à 0,2%) et des modifications structurales (élongation des cryptes, atrophie villositaires). La lymphocytose intraépithéliale semble être un marqueur plus sensible et plus précoce de la maladie. <sup>[7]</sup>

**Marsh 1** : infiltration lymphocytaire intraépithéliale.

**Marsh2** : Marsh 1 +cryptes hyperplasiques.

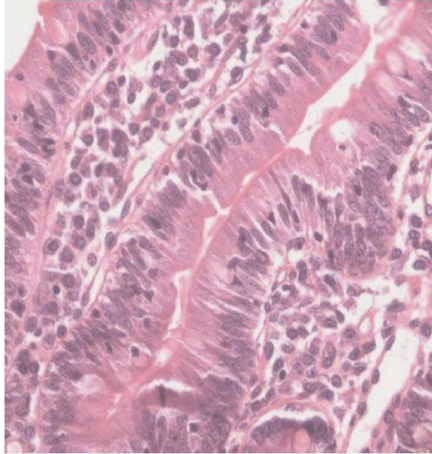
**Marsh 3** : Marsh2 +degré variable d'atrophie villositaire.

**Marsh 4**: atrophie villositaire totale et hypoplasie des cryptes.

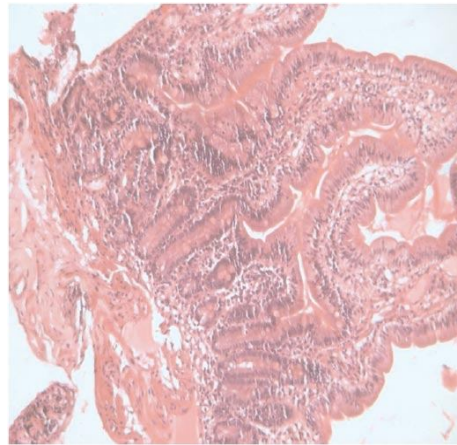
La lésion histologique n'est toutefois pas pathognomonique et le diagnostic doit être corrélé à la clinique.

**Tableau 1 :classification de Marsh <sup>[10]</sup>**

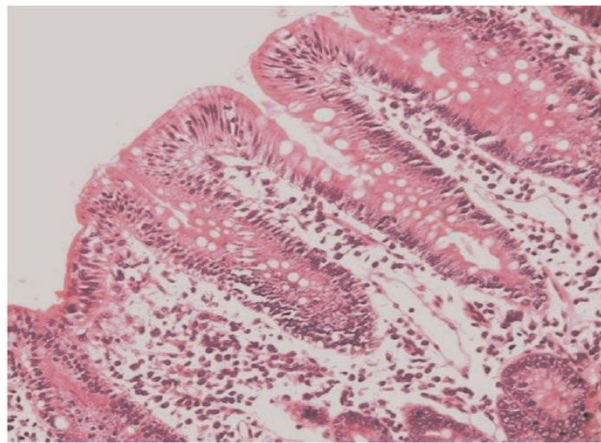
Stades	Lésions	cryptes	villosités	Lymphocytes intra-épithéliaux /100 cellules épithéliales
<b>0</b>	Préinfiltratives : muqueuse normale	normales	normales	<40 Evolution possible vers stade I si charge orale en gluten
<b>I</b>	Infiltratives: muqueuse quasi normale	normales	normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
<b>II</b>	Hyperplasiques	hypertrophie	normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
<b>III</b>	Atrophies hyperplasiques destructives	hypertrophie	Atrophie partielle	>40
			Atrophie subtotale	
			absentes	
<b>IV</b>	Hypoplasiques : muqueuse plate	normales	absentes	<40



**Figure a :** Lymphocytose



**Figure b :** Hyperplasie des



**Figure c :** Atrophie villositaire totale: stade 3 c de Marsh

**Figure 1 :** quelques aspects de la muqueuse intestinale chez un malade cœliaque

La classification internationale élaborée par Marsh, a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes <sup>[12]</sup>. Elle prend en compte le nombre de lymphocytes intraépithéliaux, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire.

**Tableau 2: La classification Marsh-Oberhuber :**

<b>Marsh Type</b>	<b>IEL / 100 entérocytes – jéjunum</b>	<b>IEL / 100 entérocytes - duodénum</b>	<b>Hyperplasie Cryptes</b>	<b>Villosités</b>
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	hypertrophie	Normal
3a	>40	>30	hypertrophie	Atrophie partielle
3b	>40	>30	hypertrophie	Atrophie subtotale
3c	>40	>30	hypertrophie	atrophie totale

IEL/100 entérocytes : nombre des lymphocytes intraépithéliales par 100 entérocytes

**Type 0:** normal; la maladie cœliaque hautement improbable.

**Type 1:** Vu chez les patients sous régime sans gluten (suggérant que des quantités minimales de gluten ou de la gliadine sont ingérées), les patients atteints de dermatite herpétiforme, les membres de la famille de patients atteints de maladie cœliaque, non spécifique, peuvent être observés dans des infections.

**Type 2:** Très rare, vu occasionnellement dans la dermatite herpétiforme.

**Type 3:** Spectre de changements observés dans la maladie cœliaque symptomatique.

Une classification plus simple fut récemment proposée. Elle repose sur trois morphologies villositaires associées à un décompte des lymphocytes intra-épithéliaux supérieur à 25/100 entérocytes. Les trois morphologies sont :

**(A)Type 1 :** aucune atrophie.

**(B1) type2 :** atrophie villositaire modérée.

**(B2) type3 :** atrophie où les villosités ne sont pas décelables.

Cette classification de l'atteinte duodénale dans la MC engendre une meilleure concordance entre les observateurs comparativement à la classification Marsh-Oberhuber qui est plus encombrante. Elle contribue à la validité du diagnostic de maladie cœliaque.

### III. PHYSIOPATHOLOGIE

#### A) Facteurs de prédisposition :

##### 1) Facteurs environnementaux :

###### 1.1-Gluten :

Le gluten est un mélange de protéines qui, combiné avec l'amidon, forme l'albumine de la plupart des céréales. Il constitue environ 80 % des protéines contenues dans le blé et se compose en majorité de gliadine et de gluténine. Ces derniers sont les protéines de réserve du grain, les autres protéines du grain sont des protéines de structure (albumines et globulines).

Les gluténines sont des polymères qui peuvent être séparés en sous-unités de poids moléculaires variables après réduction de ponts disulfures. La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines, composants toxiques dans la maladie cœliaque et présentes en quantités importantes dans le blé, l'orge, le seigle et l'avoine.

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. <sup>[13]</sup>

### 1.2-Autres facteurs environnementaux:

#### *a)Allaitement :*

Des études récentes ont suggéré que l'allaitement maternel pouvait prévenir le développement de cette maladie. <sup>[13]</sup>Tony Akobeng, du Manchester Children's University Hospitals (Royaume-Uni) et ses collègues, ont passé en revue les différentes études publiées entre 1966 et 2004 au sujet de l'évaluation du lien entre allaitement maternel et développement de la maladie cœliaque.

Parmi les six études retenues, cinq ont conclu que l'allongement de la durée de la période d'allaitement de l'enfant est associé à une réduction du risque d'apparition d'une maladie cœliaque.

De plus, les calculs des chercheurs britanniques indiquent que le risque de maladie cœliaque est réduit de manière significative (d'environ 50%) chez les nouveau-nés encore allaités au moment de l'introduction du gluten dans leur alimentation, par rapport aux nouveau-nés qui ne sont plus nourris au sein à ce moment-là.

Un allaitement maternel prolongé constituerait donc un moyen de protection efficace contre le développement d'une maladie cœliaque. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de conclure si l'allaitement maternel prolongé permet simplement de retarder l'apparition des symptômes ou s'il offre véritablement une protection permanente contre la maladie.

*b) La maturité de la muqueuse intestinale :*

Il faut que la muqueuse intestinale de l'enfant soit suffisamment mature, c'est-à-dire vers l'âge de 3 mois, pour que les amino-peptidases des entérocytes soient capables d'hydrolyser les protéines et les peptides « toxiques » censés jouer un rôle dans les mécanismes d'apparition de la MC. Différentes pathologies, comme la malnutrition, avec atrophie villositaire, les infections virales (adénovirus 12, rotavirus) fréquentes chez les enfants jusqu'à 2 ans, ou encore l'allergie aux protéines du lait de vache, peuvent augmenter la perméabilité de la muqueuse intestinale. <sup>[14]</sup>

**2) Facteurs génétiques :**

*2.1- Gènes liés au HLA:*

L'association des gènes HLA de classe II avec la maladie cœliaque est bien connue. Environ 90 % des patients sont porteurs de l'hétérodimère DQ2. Parmi les 10 % non porteurs de l'hétérodimère DQ2, de nombreuses études ont montré une association avec l'hétérodimère DQ8, porteur de l'allèle DR4. <sup>[15]</sup>

Une association avec un autre hétérodimère dans la susceptibilité à la maladie cœliaque a été montrée récemment, <sup>[16,17]</sup>

D'autre part, il est possible que d'autres gènes de la région HLA soient impliqués dans la susceptibilité à la maladie cœliaque. En effet, l'étude de Lie a récemment montré qu'un allèle d'un marqueur situé à 2,5 Mb de la région HLA-F était transmis moins fréquemment par des parents DR3-DQ2 homozygotes à leurs enfants malades, qu'attendu sous une transmission aléatoire. <sup>[18]</sup>

Parmi les autres gènes candidats localisés sur la région HLA ont été testés les gènes codant le transporter-associated protease (TAP) et le large multifunctional protease (LMP) <sup>[19,20]</sup> qui interviennent dans la présentation d'antigène endogène par les molécules HLA de classe I, le gène DM <sup>[1]</sup> qui intervient dans la présentation d'antigène exogène par les molécules HLA de classe II et le gène du tumor necrosis factor (TNF) <sup>[3,4]</sup> l'un des principaux médiateurs de la réponse immune inflammatoire. Parmi toutes ces études, aucune n'a montré un effet propre de ces gènes.

### 2.2- Gènes non liés au HLA :

Hormis le complexe HLA, il existe un exemple prometteur dans l'apparition de la maladie. Il s'agit du gène CTLA-4, codant pour la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique, porté sur le chromosome 2. La protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des lymphocytes T.

Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10), le TNF- $\alpha$  et le TGF- $\beta$  intervient aussi dans la maladie. Les interleukines 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. <sup>[24]</sup>

## **B) Mécanismes physiopathogéniques :**

Les peptides ayant accédé aux tissus sous-épithéliaux peuvent interagir avec les cellules immunitaires. Dans l'état actuel des connaissances, le mécanisme de la maladie se compose de deux voies : une liée aux lymphocytes T ou immunité acquise et l'autre liée à l'interleukine 15 (IL-15) mettant en jeu l'immunité innée.

### **1) Voie immunitaire acquise**

Le peptide 57-89 active les lymphocytes T CD4+ grâce aux cellules présentatrices d'antigènes via les molécules du CMH II, HLA DQ2/DQ8 (Shan et al. 2002). Ces molécules ont un rôle pivot puisqu'elles reconnaissent le pathogène, le 33-mer, et activent la cascade inflammatoire. Elles sont le lien entre le déclencheur environnemental et la réponse immunitaire et inflammatoire (figure 2).<sup>[25]</sup>

La toxicité du peptide 33-mer est d'autant plus grande si celui-ci subit une réaction de désamination par les transglutaminases tissulaires de type 2 (Maiuri et al. 2003; Shan et al. 2005). Cette réaction entraîne l'apparition de charges négatives en transformant une glutamine en glutamate. L'apparition d'une charge permet une plus grande affinité avec HLA-DQ2 et l'apparition de deux charges facilite l'ancrage avec le HLA-DQ8. Ceci explique peut être la pénétrance moindre de la maladie chez les personnes HLA-DQ8 (Henderson et al. 2007). Suite à l'activation des lymphocytes T CD4+, il se produit une libération de cytokines inflammatoires dont l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) entraînant une inflammation. L'IFN- $\gamma$  entraîne l'activation de la voie extrinsèque de

l'apoptose en induisant l'expression des récepteurs transmembranaires, les récepteurs Fas, à la surface des entérocytes. La lyse cellulaire par les lymphocytes cytotoxiques (CD8+) porteurs du ligand-Fas, une autre protéine transmembranaire, est donc favorisée. L'IFN- $\gamma$  stimule aussi la libération de métalloprotéases par les fibroblastes qui détruisent la lame basale (Di Sabatino et al. 2009). [<sup>26,27</sup>]

De façon parallèle à cette réponse immunitaire adaptative, il se produit une activation de lymphocytes B. Des anticorps anti-gliadines et des auto-anticorps anti-transglutaminases tissulaires sont sécrétés. En effet, de par leur fonction, les transglutaminases tissulaires peuvent se lier aux peptides et former des « super antigènes ». Ces « complexes enzyme/peptides » sont responsables de la sécrétion des auto-anticorps antitransglutaminases tissulaires par les lymphocytes B (Di Sabatino et al. 2009).

## **2 )Voie immunitaire innée**

Il a été démontré que le peptide non-immunodominant p31-43 induit la sécrétion d'IL-15 par les entérocytes. Cette cytokine entraîne l'apparition des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, MIC I A/B, reconnues par le récepteur NKG2D (un récepteur activateur des cellules « Natural Killer ») (Hue et al. 2004 ; Meresse et al. 2004) et est responsable du recrutement des lymphocytes au niveau de l'épithélium (CD8+ et NK (« Natural killer » ou cellule tueuse). L'activation de ces derniers entraîne une destruction de l'épithélium grâce au système perforine/granzyme. [<sup>28</sup>]

Ces phénomènes immunitaires, supérieurs au niveau basal, provoquent une cascade inflammatoire qui génère les dommages tissulaires caractéristiques de la maladie (atrophie villositaire et infiltration lymphocytaire).

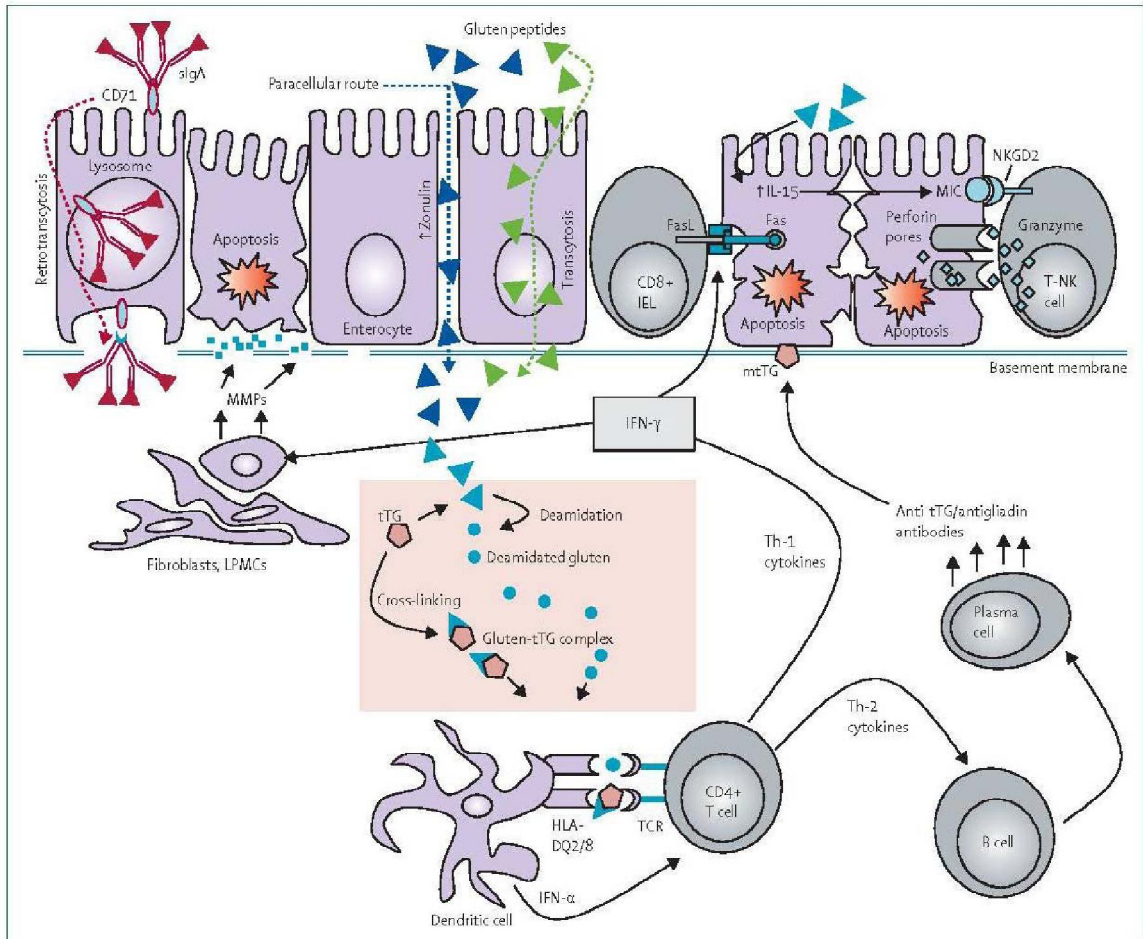


Figure 2 : Mécanisme de la maladie cœliaque (Di Sabatino *et al.* 2009). [29]

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. <sup>[30]</sup>



*Patients  
et  
Méthodes*

## **I) OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

- ✧ Préciser le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la MC dans la région de Tétouan.
- ✧ Discuter les examens paracliniques d'orientation et de confirmation de la MC.
- ✧ Comparer nos résultats avec les données de la littérature.

## **II) TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE :**

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 126 patients atteints de maladie cœliaque colligés au sein du service de pédiatrie du Centre Hospitalier Provincial de Tétouan (CHP) et étalée sur une période de 3ans et 10 mois allant de janvier 2009 à octobre 2012.

Critères d'inclusion:

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

- ✧ Un tableau clinique évocateur de maladie cœliaque, survenant après
- ✧ l'introduction du gluten dans l'alimentation, en plus d'une confirmation histologique typique comportant une atrophie villositaire totale, subtotale ou partielle de la muqueuse intestinale.
- ✧ Un tableau clinique, biologique et immunologique typique associé à une atrophie villositaire intestinale partielle.

- ✧ Chez les nourrissons de moins de 2 ans le diagnostic est établi sur des données cliniques, biologiques et immunologiques et il est conforté par une bonne amélioration après l'instauration du RSG. (fibroscope existant non adapté aux nourrissons, quelques nourrissons référés à Rabat ou à Fès)

Les données cliniques et paracliniques sont recueillies à partir du registre de l'hospitalisation du service de pédiatrie de CHP-Tétouan et des dossiers médicaux des patients qui ont été hospitalisés au sein du service.

Nous étions limités dans notre étude par:

- ✧ L'impossibilité de réaliser certaines explorations para-cliniques :
- ✧ bilan de malabsorption: (protidémie, calcium, vit D), sérologies, examens radiologiques (âge osseux et index corticodiaphysaire).
- ✧ L'absence de quelques informations dans certains dossiers (allaitement maternel, mensurations ,délai d'apparition des signes cliniques évocateurs après l'introduction du gluten dans l'alimentation).
- ✧ L'absence du suivi régulier et la perte de vue de quelques malades après leurs sorties de l'hôpital.

### **III) FICHE D'EXPLOITATION**

Les renseignements cliniques ont porté sur les antécédents personnels ou familiaux, la mise ou non sous allaitement maternel, l'âge d'introduction du gluten, et l'âge aux premiers symptômes.

Les signes cliniques à détailler étaient l'existence ou non d'une diarrhée, d'une constipation, d'un ballonnement abdominal, d'un retard statural, ou d'une cassure de la courbe de croissance en poids puis en taille.

L'existence d'une pathologie associée ; diabète, épilepsie, dermatite herpétiforme, arthrite ou autre, a été mentionnée.

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

### FICHE D'EXPLOITATION DE LA MALADIE COELIAQUE

Nom & Prénom : .....

Age : .....

Sexe :

Adresse.....Tél.....

Date de consultation : .....

Période d'hospitalisation : .....

#### SIGNES D'APPEL

- Trouble de transit  - Pâleur CM
- Stagnation ou cassure de la courbe pondérale  - Vomissements
- **ATCDS**

#### Personnels

- Allaitement maternel  -Age d'introduction de farine
- développement psychomoteur
- Age de dentition
- Diarrhée chronique
- Syndrome hémorragique
- Aphotose buccal
- Parasitose intestinal  - déformation des membres, Fracture

### **Familiaux**

- Consanguinité des parents
- Cas similaire dans la fratrie
- maladie auto-immune

### **H.D.M**

- Age de début de la symptomatologie évocatrice
- Signes cliniques
  - Trouble de transit
    - Diarrhée
    - Alternance diarrhée – Constipation
    - Constipation
    - Selles pâteuses
  - Vomissement
  - Douleurs abdominales
  - Ballonnement abdominal
  - Asthénie  Anorexie
  - Trouble de l'humeur  Apathie
  - Pâleur CM
  - Perte de poids
  - Œdèmes
  - Prurit
  - Dermatite herpétiforme

### EXAMEN CLINIQUE

- Poids : -sd oedémato-ascitique
- Taille : -OMI
- Distension abdominale  -Hépathomégalie -splénomégalie
- Troubles neurologiques : épilepsie neuropathie périphérique  Tétanie
- Signes de dénutrition  Signes de déshydratation
- Troubles phanériens  Ex cutané : drematite herpetiforme  érythème noueux vitiligo  pâleur
- Signes articulaires  Etat bucco-dentaire : hypoplasie émail dentaire

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

#### - NFS :

Hb VGM TCMH

GB /PNN ; PLQ

- VS
- Ionogramme :- Calcémie :
- Phosphorémie :
- Urée : -Créatinine : -transaminases :
- Protidémie : - Lipidémie : - Ferritinémie
- TP: TCK:
- Ac antigliadine IgA: IgG:
- Ac anti endomysum IgA : IgG :
- Ac anti transglutaminase

- Age osseux :                      -Index corticodiaphysaire :
- Biopsie jéjunale faite le :
- Histologie
- Rx thorax       Echo abdominale
- Parasitologie des selles
- Test régime sans gluten
- Test régime – réintroduction de gluten

#### **TRAITEMENT**

- Régime sans gluten depuis :
- Transfusion : CGR                       PFC
- traitement martial

#### **EVOLUTION**

- Durée d'évolution après l'administration du RSG :
- Normalisation du transit
- Amélioration du comportement
- Rattrapage staturo-pondéral
- Réparation histologique
- Maladie cœliaque réfractaire
- Test régime-réintroduction de gluten
- Rechute

### **III) ANALYSE STATISTIQUE :**

L'analyse statistique et descriptive des renseignements consignés sur la fiche d'exploitation a été faite à l'aide du logiciel informatique SPSS.



## *Résultats*

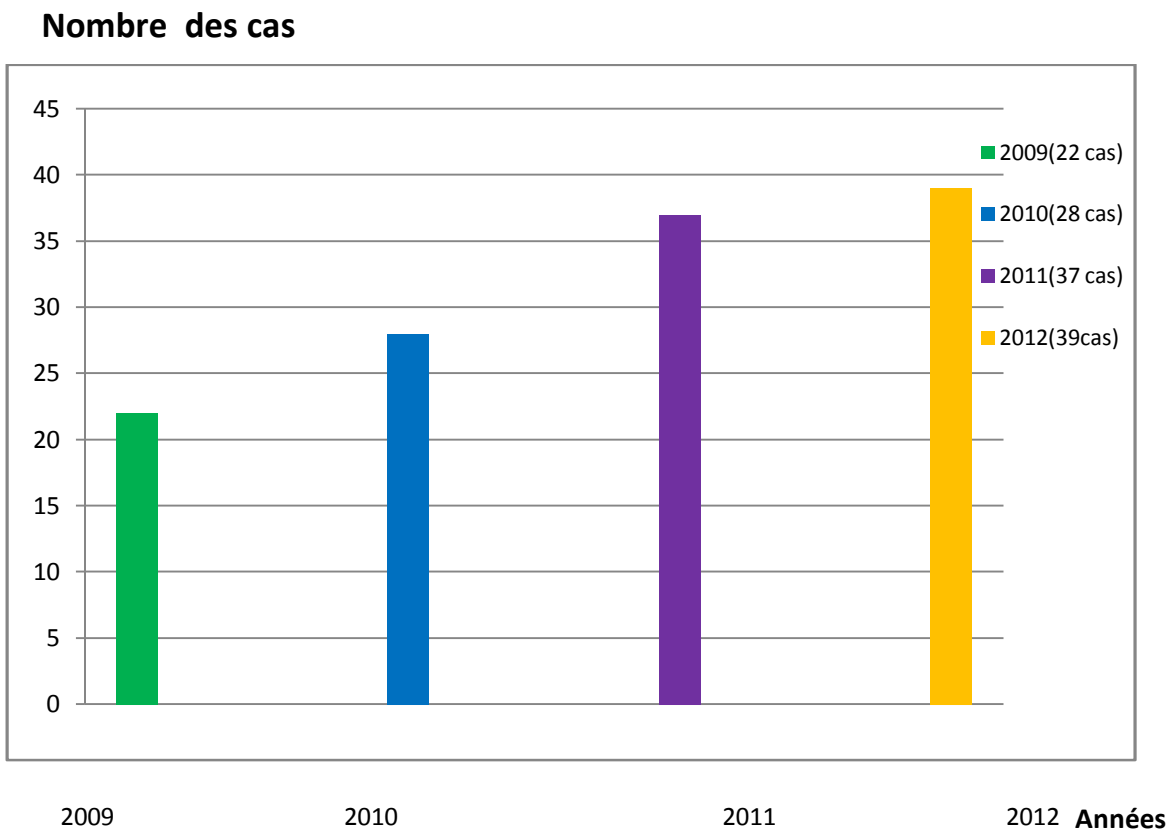


## I) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 1) Fréquence et répartition annuelle :

Cent vingt six cas enfants atteints de maladie cœliaque ont été hospitalisés pour la maladie cœliaque dans le service de pédiatrie de CHP Tétouan sur une période de «3ans 10 mois allant de janvier 2009 jusqu'à octobre 2012.

La répartition annuelle des cas de la maladie cœliaque recensés de 2009 au 2012 est représentée dans la figure suivante.



**Graphique 1 : répartition annuelle des malades cœliaques**

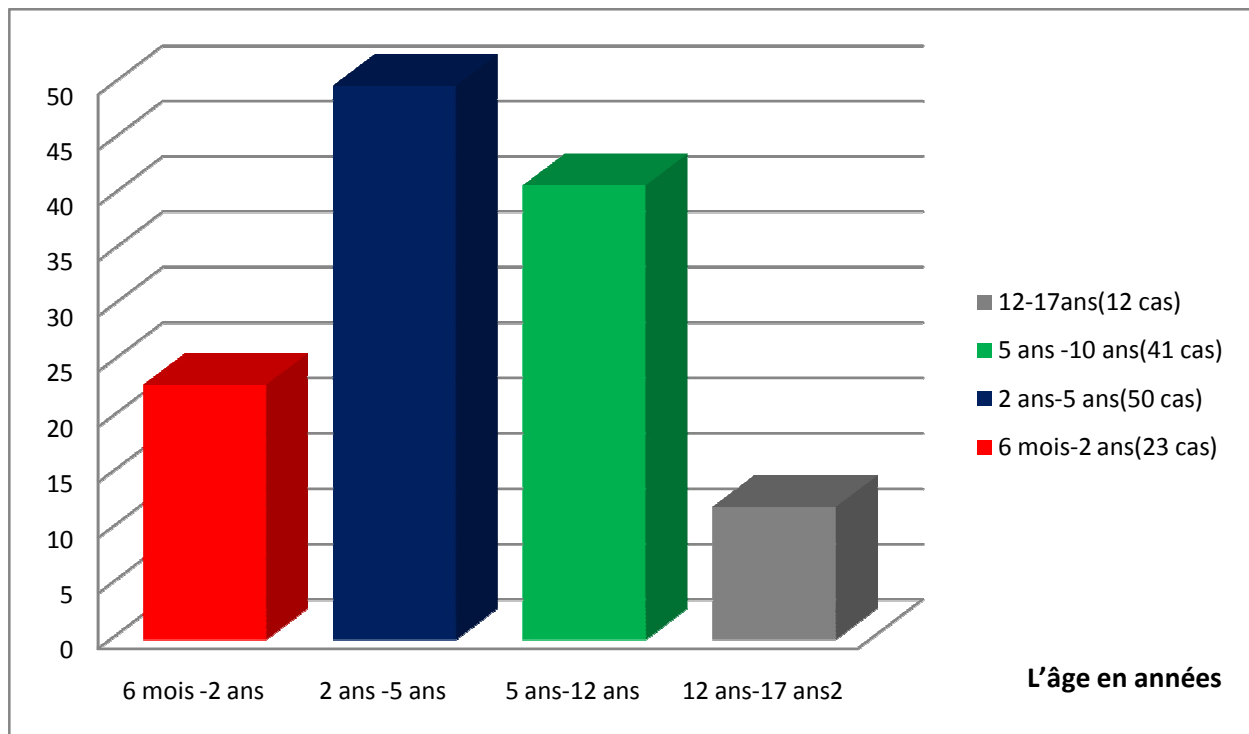
## 2) L'âge :

L'âge moyen des malades au moment du diagnostic a été de 64,34 mois, avec des extrêmes allant de 6mois à 17ans.

Chez 78 patients soit 61,9 % des cas, le diagnostic est fait avant l'âge de 5 ans.

L'âge moyen chez les filles a été de 68 ,93mois alors que l'âge moyen chez les garçons a été de 59,75mois.

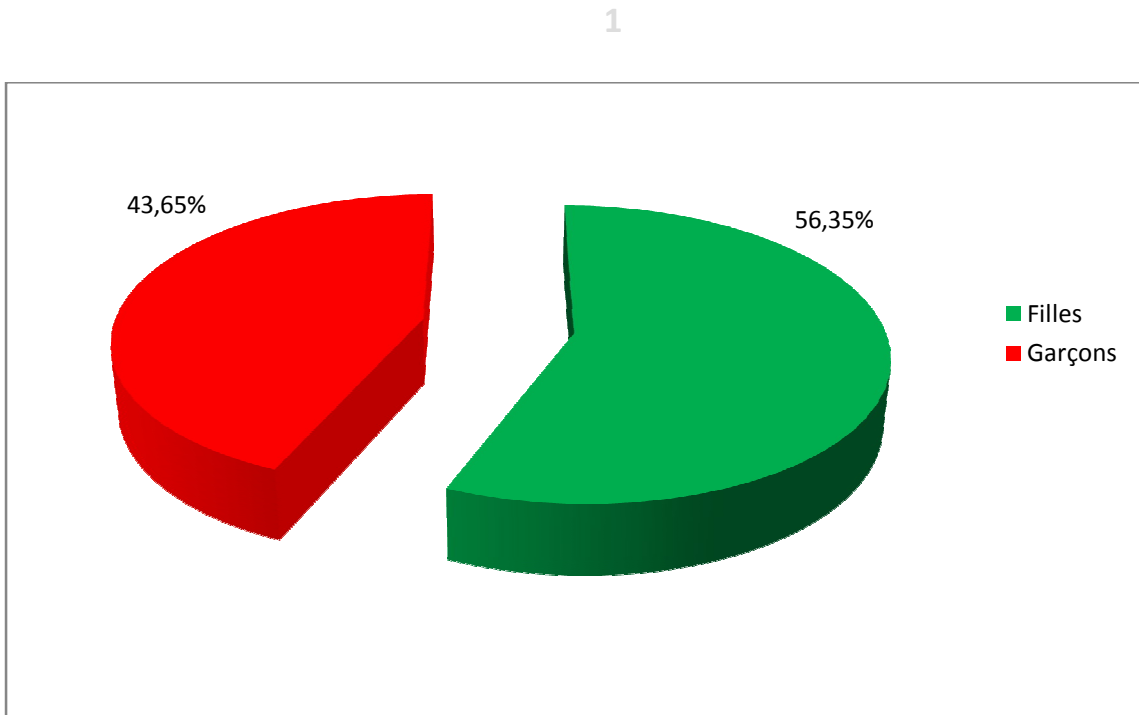
Nombre des cas



Graphique 2 : la répartition des malades par tranche d'âge selon l'âge au diagnostic.

### 3) Le sexe :

Notre série, comporte 71 filles soit 56,35% et 55 garçons soit 43,65% avec un sexe ratio F/G de 1,29.



Graphique 3 : répartition des patients de notre série selon le sex-ratio

## **II) DONNEES CLINIQUES :**

### **1) Antécédents :**

#### **1.1-L'âge à l'introduction du gluten :**

L'âge à l'introduction de la farine varie de 2 à 16 mois avec une moyenne de 8 mois

#### **1.2- L'allaitement maternel :**

La mise ou non sous allaitement maternel a été précisée dans 76 cas

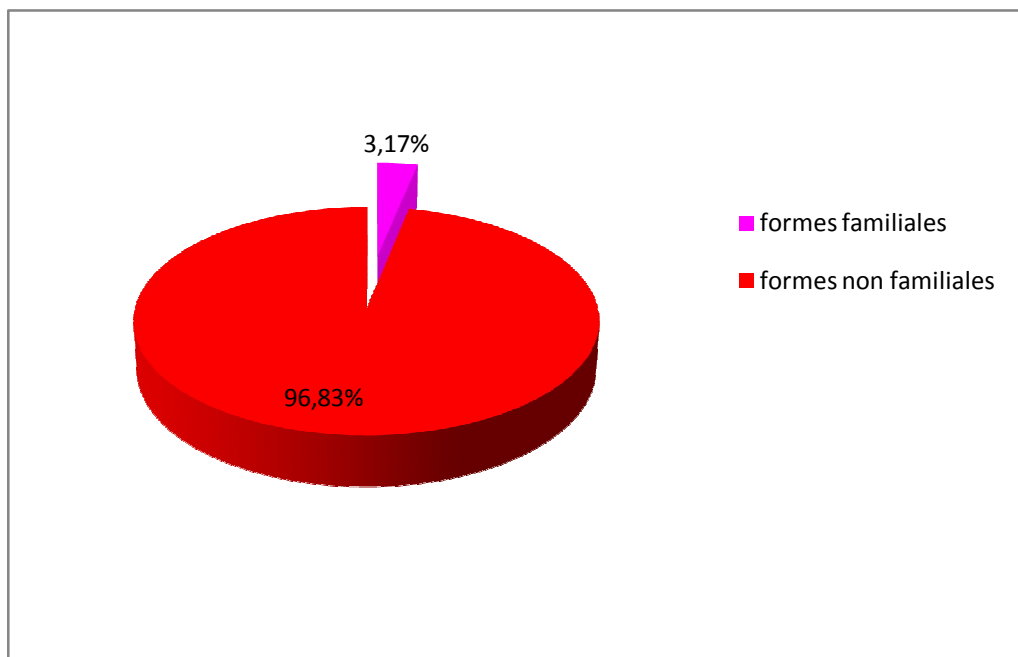
Soixante treize enfants en ont bénéficié

La durée de l'allaitement maternel varie de 2 mois à 24 mois

#### **1.3- Formes familiales :**

Dans 4 cas nous avons retrouvé que la famille comporte deux cœliaques, soit 3,17% de l'ensemble des patients.

Il s'agit de deux frères, d'un garçon et de sa sœur, une fille et de son cousin et de deux sœurs.



**Graphique 4 : les formes familiales retrouvées dans notre étude**

## **2) Age de début de la symptomatologie clinique :**

Le début de la symptomatologie clinique varie de 3 mois à 150 mois (12 ans et demi) avec un âge moyen de 44,39 mois.

L'intervalle libre séparant l'âge d'introduction du gluten et l'âge d'apparition des signes cliniques est variable de quelques jours à 12 ans. L'intervalle libre moyen est de 26 mois.

### 3) Manifestations cliniques :

Principaux signes cliniques présentés par les malades de notre série:

#### 3.1-Signes digestifs :

➤ Troubles du transit :

La diarrhée chronique a été retrouvée chez 72 patients soit 57,14% des cas. Elle est isolée dans 11 cas soit 8,73%. Chez 9 patients (7,14%) on a trouvé une alternance diarrhée/constipation.

La constipation est constatée chez 3 malades âgés respectivement de 6ans ,10 ans et 14 ans.

➤ Autres signes digestifs sont :

- ✧ le ballonnement abdominal chez 38 patients ; soit 30,16 %,
- ✧ les vomissements chez 21 patients ; soit 16,67%
- ✧ et les douleurs abdominales chez 11 patients ; soit 8,73%

#### 3.2-Signes extradigestifs :

➤ Signes généraux :

- ✧ Pâleur : dans 42 cas (33,33%)
- ✧ Asthénie : dans 41cas (32,53%)
- ✧ Anorexie : dans 8 (6,35%)
- ✧ Déshydratation : 3 cas

- Troubles de croissance ont été notés chez 95 patients (soit 75,4% de l'ensemble des malades) ; il s'agit de :
  - ✧ Retard staturo-pondéral : chez 76 patients (60, 32%)
  - ✧ Cassure de la courbe de croissance ; chez 8 patients soit 6 ,35%
  - ✧ Stagnation pondérale chez 11 patients ; soit 8 ,73%
- Autres signes extradiigestifs :
  - ✧ Troubles du comportement
  - ✧ Apathie a été observée chez 7 patients
  - ✧ Retard psychomoteur a été retrouvé chez 3 patients
  - ✧ Retard pubertaire : trouvé dans deux cas parmi les 17 ayant atteint ou dépassé l'âge pubertaire ; Il s'agit de deux filles de 15 ans et de 16 ans.
  - ✧ Signes ostéo-articulaires :
    - Fracture pathologique : un seul cas ; fracture de la tête radiale post traumatique
  - ✧ Atteinte cutanée:
    - Dermatitis atopique : notée dans 2 cas.
  - ✧ Syndrome hémorragique :
    - Epistaxis chez 3 malades
    - Hématémèses chez un seul patient

✧ Signes neuromusculaires :

- Epilepsie : deux cas
- Crampes et tétanie : un seul cas
- hypotrophie musculaire : quatre cas

**Tableau 3: Principaux signes cliniques présentés par les patients de notre série :**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre des cas</b>	<b>%</b>
Retard staturopondéral	76	60,32
Diarrhée chronique	72	57,14
Pâleur cutanéomuqueuse	42	33,33
Ballonnement abdominal	38	30,16
Vomissements	21	16,67
Douleurs abdominales	11	8,73
Troubles de comportement	10	7,93

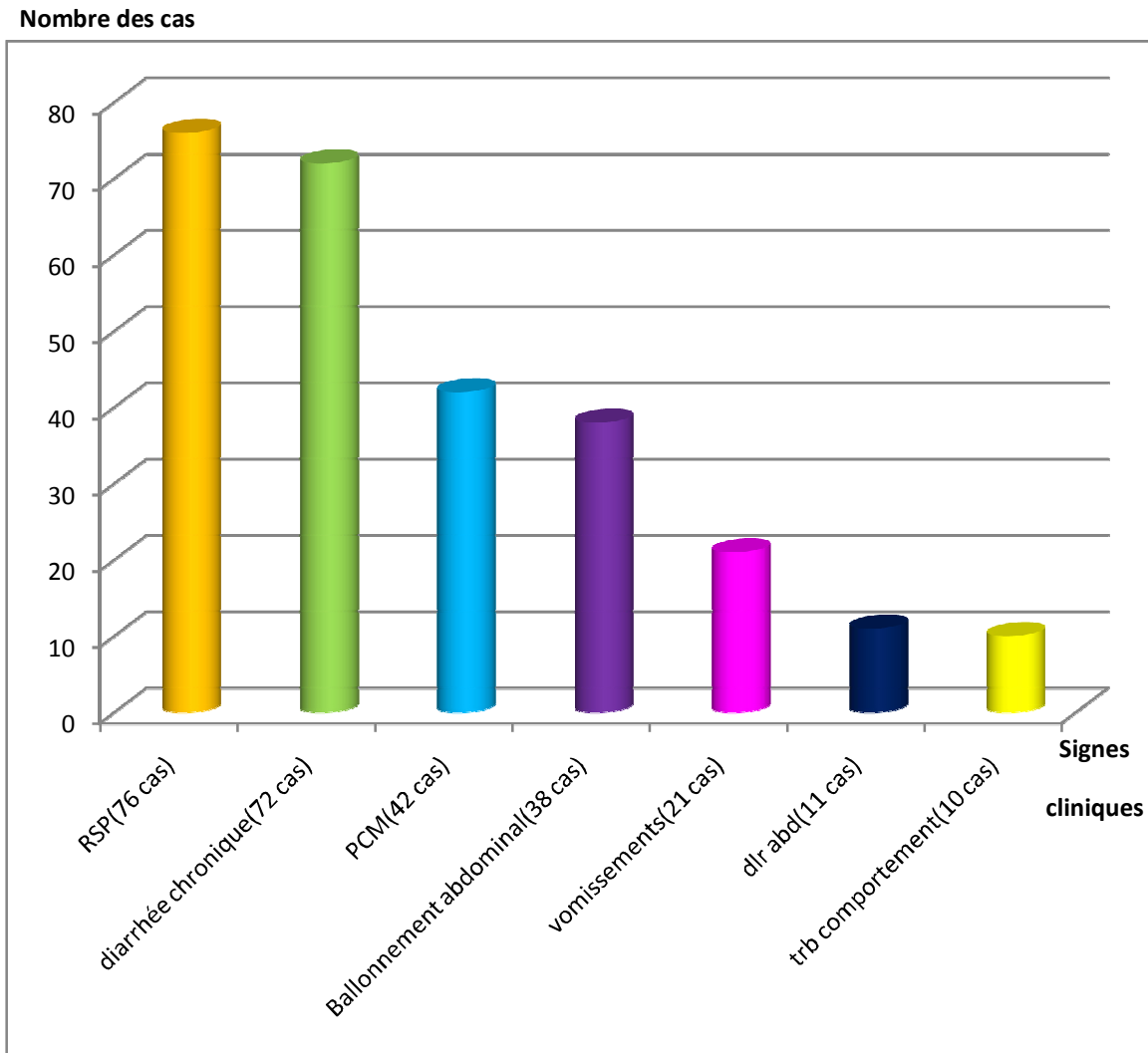


Diagramme 3: Répartition des malades selon les principaux signes cliniques.

Examen physique :

- ✧ Les signes à l'examen physique sont dominés par :
- ✧ Retard staturo-pondéral : 76 cas
- ✧ Distension abdominale : 14 cas
  - Syndrome oedémato-ascitique : 9 cas
  - Signes de dénutrition sans retard statural: 6 cas
  - Hépatomégalie : 2 cas
  - Splénomégalie : 3 cas

4-Formes associées :

- ✧ Diabète insulino-dépendant : chez 4 patients
- ✧ Epilepsie : chez 2 patients
- ✧ Dermatite atopique : 2 cas

### III) DONNEES PARACLINIQUES :

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

°**Hémogramme** : la NFS a été pratiquée pour 76 patients

Une anémie hypochrome microcytaire a été trouvée chez 48 Patients

°**Calcémie** : réalisée chez 28 enfants

Une hypocalcémie a été retrouvée chez 7 enfants

°**Protidémie** : faite dans 32 cas ; une hypoprotidémie a été trouvée dans 17 cas

°**Transaminases ASAT / ALAT** : Trouvées élevées dans 3 cas

° **Bilan d'hémostase (TP- TCK):**

réalisé chez tous les patients, cependant les résultats n'ont pas été mentionnés que dans quelques dossiers :

°**TP** dans 24 dossiers ; son taux varie entre 36 et 100 %

°**TCK** dans 19 dossiers ;son taux varie entre 25 et 41 secondes

° **Transaminases** : ont été trouvées élevées dans 3 cas (taux supérieur à 3 fois la normale en moyenne)

#### 2) Bilan radiologique notamment l'âge osseux :

La détermination de l'âge osseux a été établie chez 3 patients par la radiologie de la main gauche prenant les os du poignet.

La différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique variait entre 20 et 30 mois.

L'index corticodiaphysaire n'a pas été mentionné pour tous les malades.

### **3) Tests sérologiques :**

*Recherche des anticorps sériques anti-gliadine(AAG) :* a été pratiquée chez 50 patients.

Les Ac IgA antigliadine ont été trouvés positifs chez 34 patients dont 21 nourrissons et 13 enfants âgés de plus de 2 ans.

*Recherche des anticorps sériques anti-endomysium (AAE) :* a été faite dans 54 cas.

Les Ac de type Ig A ont été positifs dans 43 cas dont 14 nourrissons et 29 enfants âgés de plus de 2 ans.

Les Ac de type Ig G ont été trouvés positifs chez 23 malades dont 9 nourrissons et 14 enfants âgés de plus de 2 ans.

*Recherche des anticorps sériques anti-transglutaminase :*

Cette recherche a pu être faite chez seulement deux malades chez qui elle a été positive.

#### **4) Etude histologique :**

La biopsie duodénale a été faite pour 87 enfants de notre série

L'étude histologique est revenue positive dans 75 cas (soit 69,05 %), montrant :

- ✧ une atrophie villositaire totale dans 37 cas (42,53%)
- ✧ une atrophie villositaire subtotale dans 21 cas (24,13%)
- ✧ et une atrophie villositaire partielle dans 17 cas (19,54%)
- ✧ chez 12 malades, l'existence ou non de l'atrophie villositaire n'a pas été mentionnée (13,8%).

#### **IV) SUIVI ET EVOLUTION :**

Tous les malades de notre série ont été mis sous régime sans gluten dès la forte suspicion (clinique associée ou non à une sérologie positive) ou la confirmation histologique de la maladie cœliaque.

##### **A) Durée d'évolution :**

La durée d'évolution chez les patients de notre série varie de 2 mois à 3 ans avec une durée moyenne de 23 mois.

##### **B) pertes de vue :**

11 cas de l'ensemble des patients ont été perdus de vue après leurs sorties de l'hôpital.

##### **C) Evolution favorable :**

###### **❖ Normalisation du transit :**

Chez 80 malades qui ont présenté des troubles du transit,

76 ont retrouvé un transit normal dès les premiers jours de l'instauration du RSG.

###### **❖ Rattrapage staturo -pondéral :**

Soixante huit patients sur 74 correctement suivis ont présenté une nette amélioration de la courbe staturo-pondérale.

❖ **Amélioration du comportement :**

Elle a été notée chez 4 patients sur 7 ayant présenté des troubles du comportement (apathie).

❖ **Réparation histologique :**

La biopsie de contrôle a été pratiquée chez 6 patients ; après un délai moyen de poursuite de RSG de 28 mois.

L'amélioration de l'état de la muqueuse intestinale (repousse villositaire) a été mentionnée dans 5 cas avec un passage du stade IV ou V d'atrophie villositaire au stade II ou III.

Dans un seul cas une régression complète de l'atrophie villositaire a été notée.

**D) Evolution défavorable malgré la poursuite du RSG rapportée par les parents :**

❖ Réapparition de la diarrhée : dans 4 cas sur 72 cas

❖ Retard staturo-pondéral : persistant chez 6 patients sur 95 cas

❖ Pâleur cutanéomuqueuse : persistante chez 2 patients sur 42 cas

❖ Retard pubertaire : constaté chez 2 filles

❖ Dégénérescence maligne : aucun cas de lymphome ou d'adénocarcinome n'a été observé.



## *Discussion*



## I) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE. :

### 1) Prévalence :

Aujourd'hui, la fréquence de la maladie cœliaque est sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic des formes silencieuses, peu ou non symptomatiques ou atypiques qui sont majoritaires. Les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés que dans 20% des cas diagnostiqués. [31]

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

La maladie touche 1 personne sur 300 à 1 sur 100 en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique(USA). Elle affecte essentiellement les individus de race blanche. On la trouve rarement chez les Noirs et les Asiatiques en raison de la base de leur alimentation, très différente de l'alimentation européenne.

- ✧ Au sein de l'Europe, il existe des différences marquées dans l'incidence brute des formes symptomatiques, où l'incidence la plus élevée est enregistrée en Suède et la plus basse en Finlande.
- ✧ En France, l'incidence de la maladie cœliaque est estimée à 1/2419 naissances alors qu'elle est de l'ordre de 1/260 dans la population nord -africaine vivant dans la région parisienne. [3]

- ✧ Aux USA, une étude portant sur plus de 4000 patients, tous âges confondus, retrouve une prévalence de 1/133. <sup>[33]</sup>
- ✧ En Australie, une prévalence de 1/251 est retrouvée dans une population de plus de 3000 enfants âgés de 30 à 50 mois ; et sur un plus petit effectif d'un millier de patients à Cristchurch en Nouvelle Zélande, on retrouve des chiffres de l'ordre de 1.2 % . <sup>[34]</sup>
- ✧ en Afrique la prévalence la plus élevée est retrouvée dans une ethnie de l'ouest du Sahara, les « Saharawi » avec 5.6% de population atteinte <sup>[1]</sup>. Peu d'études concernent les populations d'Afrique subsaharienne et le Japon. mais, dans l'ensemble, on peut voir que la prévalence mondiale est comprise entre 0.5 et 1%.
- ✧ Au Maroc la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie.

Dans notre série, nous avons noté une augmentation annuelle des cas atteints de maladie cœliaque lors des deux dernières années allant de 22 cas en 2009 à 39 cas en 2012.

## 2-Age :

En général, la maladie cœliaque se manifeste chez l'enfant débute entre 6 et 24 mois <sup>[36]</sup>.

Dans notre étude, l'âge moyen des malades, au moment du diagnostic, a été de 64 ,34 mois, avec des extrêmes allant de 6mois à 17ans.

Cet âge est comparable à celui d'autres séries telles que la série de Fès, de la Tunisie et de la Turquie.

**Tableau 4 : Age de diagnostic et âge de début de la symptomatologie clinique de la MC selon les séries internationales <sup>[40]</sup>**

	<b>Nombre de cas et Années d'étude</b>	<b>Age de début de la symptomatologie clinique(mois)</b>	<b>Age de diagnostic (mois)</b>
Notre série	126(2009-2012)	44,39	64,39
Fès	266(2002-2009)	30	72,8
Tunisie	144(1999-2004)	29	74,4
France	124(1996)	8,5	14
Pays bas	1017(19993-2000)		25,2
USA	266(2000-2006)		24
Canada	168(2002)		36
Turquie	87(2002-2007)		98,4

Dans les séries de la France, de la Hollande, des USA ou du Canada, l'âge moyen au diagnostic est plus bas. L'installation précoce, avant l'âge de 5 ans, semble être associée à une introduction précoce du gluten dans l'alimentation.

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

## **2) Sexe :**

Dans notre série le taux d'atteinte du sexe féminin est de 56,35%, avec un sexe ratio fille / garçon de 1,29. Ce taux est en accord avec ceux objectivés dans les autres séries de la littérature. Cette prédominance féminine est illustrée dans le tableau suivant :

**Tableau 5 : Sex-ratio de notre série en comparaison avec d'autres séries**

série	Nombre des cas	% des filles	Sex-ratio (F /G)
<b>Notre série (126)</b>	126	56,35	1,29
<b>Série de Fès [37]</b> (Elyaouti.S)	266	58,6	1,41
<b>Tunisie</b> <sup>[40]</sup> (In Elyaouti.S)	33	58	1,38
<b>France [38]</b> (Baudon J.J)	34	61,3	1,58
<b>Pays bas [39]</b> (Remy F.R stens)	35	66,5	1,7
<b>USA [40]</b> (KellyE Mc Gowan)	35	61	1,56
<b>Turquie</b> <sup>[40]</sup>	38	62,1	1,66
<b>Canada</b> <sup>[41]</sup> (Mohssin .R)	37	58	1,38

#### **4) Formes familiales :**

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

Dans notre série on a noté l'existence de 4 familles comportant chacune deux cœliaques Il s'agit de deux frères, d'un garçon et de sa sœur, d'une fille et de son cousin et de 2 sœurs, soit un taux de 3 ,17% de l'ensemble des patients.

Cette prévalence est estimée de 4,13 % dans la série de Fès et de 5,6 % dans la série tunisienne.

Dans la littérature, en général, le risque d'être atteint de maladie cœliaque chez les apparentés au premier degré se situerait aux alentours de 10% ; Les apparentés du second degré sont également à risque majoré avec une fréquence de l'affection de 2 à 3 % à comparer au risque de 1 % dans la population générale.<sup>[40]</sup> Il est donc important de faire un dépistage systématique, par sérologie, des cas apparentés au premier degré, et un dépistage personnalisé chez les apparentés du deuxième degré (en fonction des signes clinico-biologiques évocateurs, possiblement récoltés au moment du dépistage).

## **II) DONNEES CLINIQUES**

### **1) Antécédents :**

L'arrêt de l'allaitement maternel conduit à la diversification alimentaire avec notamment l'introduction du gluten et d'autres allergènes alimentaires (protéines lactées bovines). La période où a lieu cette diversification correspond, par ailleurs, à la survenue fréquente d'infections virales.

#### **1.1-Allaitement maternel :**

Dans notre étude, la mise ou non du nourrisson sous allaitement maternel a été précisé dans 76 cas. Ce mode d'allaitement n'a pas été mentionné dans 50 cas. Ainsi, on n'a pas pu démontrer le rôle protecteur de l'allaitement maternel dans l'apparition de la maladie cœliaque.

Cette protection dépend de la durée de l'allaitement (7 mois pour les non intolérants au gluten et 5 mois pour les nourrissons avec maladie cœliaque), et de la date d'introduction des aliments non lactés (elle est un peu plus tardive chez les enfants non intolérants (à 4 mois) que chez les enfants intolérants (à 3 mois). Une méta-analyse a confirmé que l'allaitement maternel a un rôle protecteur contre la MC, surtout s'il est prolongé et s'il est associé à l'introduction du gluten.

L'allaitement maternel doit être conseillé et encouragé, encore plus pour les enfants à risque d'intolérance. Mais on ne sait pas actuellement si l'allaitement maternel assure une protection permanente contre la maladie cœliaque ou s'il retarde simplement l'apparition des symptômes. <sup>[9]</sup>

### **1.2-Age de l'introduction du gluten**

L'âge d'introduction du gluten dans notre série varie de 2 à 16 mois avec une moyenne de 8 mois, comparable avec celui rapporté par la série de Fès qui est de 7 mois.

La date d'introduction du gluten dans l'alimentation des nourrissons a été reconsidérée au cours des dernières années à la suite, entre autre, d'une véritable «épidémie » de maladie cœliaque survenue en Suède après que les autorités de santé ont recommandé une consommation de céréales dans les premières semaines de vie .Cette épidémie s'est éteinte lorsque de nouvelles recommandations ont été édictées incitant à réduire la consommation précoce de céréales.

Des pays voisins, où cette consommation précoce de céréales n'avait pas été recommandée, ont observé à l'inverse dans le même temps une diminution de la fréquence de la maladie cœliaque. Par ailleurs une étude menée sur une période de dix ans aux USA a montré que les enfants qui avaient consommé du gluten durant les trois premiers mois de vie avait un risque de maladie cœliaque cinq fois plus élevé que ceux chez lesquels le gluten avait été

introduit dans l'alimentation entre 4 et 6 mois. Cette étude indiquait également que les enfants qui avaient commencé à consommer du gluten seulement à l'âge de sept mois ou plus tard encore avaient également un risque augmenté de développer une intolérance au gluten. Il semble donc exister un moment optimal pour introduire le gluten dans l'alimentation, ni trop tôt, ni trop tard. Ainsi, en 2008, le comité de nutrition de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHN) a recommandé d'introduire le gluten à doses progressives entre 4 et 6 mois de vie, tout en maintenant l'allaitement maternel chaque fois que possible. Les études concordent en effet pour montrer que la poursuite de l'allaitement maternel au moment de l'introduction du gluten dans l'alimentation réduit de moitié le risque de développer une intolérance au gluten par rapport aux enfants non allaités durant cette période .

Les dernières recommandations formulées par l'ESPAGAN (datant de fin 2007), sont à savoir: « Il est prudent d'éviter une introduction trop précoce (avant le 4<sup>ème</sup> mois) ou trop tardive (après le 6<sup>ème</sup> mois) du gluten, et de l'introduire progressivement sous couvert de l'allaitement maternel, dans la mesure où cela réduirait le risque de maladie cœliaque, de diabète de type I ou d'allergie au blé». <sup>[43]</sup>

## **2) Manifestations cliniques :**

### **2.1-Age de début de la symptomatologie clinique :**

Les premières manifestations de la maladie cœliaque surviennent entre 6 et 24 mois, souvent après le sevrage, lorsque les céréales sont introduites pour la première fois dans l'alimentation du nourrisson, ce qui a fait suspecter qu'une alimentation précoce contenant du gluten joue un rôle majeur dans le développement de la MC.

Dans notre étude le début de la symptomatologie clinique varie de 3 mois à 150 mois avec un âge moyen de 44,39 mois.

### **2-2- La forme classique :**

Chez le nourrisson, la maladie se manifeste par :

-des troubles digestifs, qui débutent après un intervalle, en général, de 2 à 4 mois après l'introduction des farines dans l'alimentation.

La diarrhée, faite de selles typiquement (bouse de vache) fétide, homogène, abondante, parfois franchement liquide, est le symptôme digestif majeur. Cependant les caractères des selles peuvent être, chez certains enfants cœliaques presque normales voire une constipation.

La " 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.

-un abdomen ballonné, avec une tension plus ou moins importante et parfois une douleur ; il est proéminent lorsque l'enfant est debout, étalé en ventre de batracien lorsqu'il est couché. Sa paroi est mince et hypotonique. Elle laisse percevoir les anses intestinales dilatés.

-une altération de l'état général. L'enfant est, dans la forme historique majeure de la MC, est pâle, triste et apathique, ne progressant plus dans son apprentissage de la marche, par exemple, pendant même ses plus récentes acquisitions.

Chez le nourrisson, l'altération de la croissance porte plus sur le poids que sur la taille, l'amaigrissement ou la stagnation pondérale étant constante, parfois aggravée d'un certain degré de déshydratation, le pannicule adipeux a disparu, les masses musculaires ont fondu surtout aux racines, les fesses tristes tombent "en rideaux" sur les cuisses. Les membres sont flasques.

L'altération des phanères, les œdèmes liés à une hypoprotidémie, les hématomes témoignant de la malabsorption de la vit k, sont devenus exceptionnels, de même que les signes de tétanie par hypocalcémie .<sup>[33]</sup>



Forme typique de la maladie cœliaque chez l'enfant

Entre cette forme clinique classique et les formes totalement silencieuses, il existe tout un panel de présentations que l'on peut qualifier d'atypiques, chez l'enfant plus âgé comme chez l'adulte, avec des manifestations digestives et extradigestives.

Néanmoins, il est possible de retrouver la forme classique à l'âge adulte, regroupant diarrhée chronique, malabsorption et asthénie, mais dans des proportions bien moindre (moins de 20%). <sup>[44]</sup>

### **2.3 -Maladie cœliaque atypique :**

Souvent les symptômes se manifestent à un âge plus tardif (chez le grand enfant) que dans la forme classique. Ils sont moins nombreux (forme mono ou pauci symptomatique). Ils peuvent être digestifs à type de douleurs abdominales récurrentes avec des nausées, des vomissements et un ballonnement abdominal. Même une manifestation sous forme de constipation (opiniâtre) doit faire penser à une forme atypique de la maladie. Une MC atypique peut se manifester exclusivement par des symptômes isolés extradigestifs : retard de croissance statural, retard pubertaire, syndrome anémique de type carenciel et troubles de l'émail dentaire.

### **2.4- Maladies cœliaques silencieuses ou asymptomatiques :**

Dans les formes silencieuses, on observe des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou antitransglutaminase, alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive.

Ces formes peuvent être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire telles que la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, l'arthrite chronique juvénile...

## 2.5- Forme latente :

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

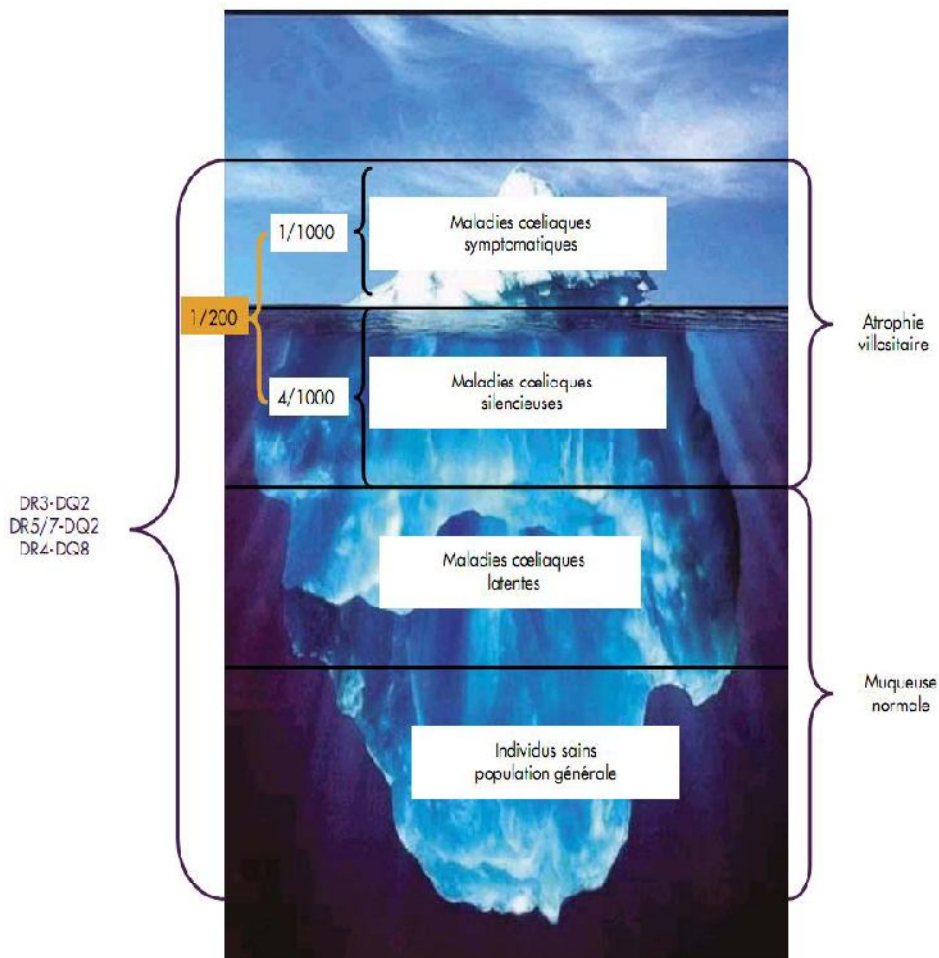


Figure 3 : L'iceberg des formes cliniques de la maladie cœliaque

L'expression clinique très variable de la maladie cœliaque a été comparée par A. Ferguson à un iceberg dont la partie émergée correspondrait aux formes symptomatiques et la partie immergée, aux formes asymptomatiques (silencieuse et latente).

### **2.6-Notre étude :**

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

- ✧ la diarrhée a été rapportée par 57, 14% des enfants malades ;
- ✧ les troubles de croissance ont été observés chez 75,4% des patients ;
- ✧ un ballonnement abdominal a été trouvé chez 30,16% des malades ;
- ✧ des vomissements ont été trouvés dans 16,67% des cas ;
- ✧ et la pâleur cutané- muqueuse dans un tiers des cas .

Donc nous avons trouvé dans notre étude, que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquents comme en témoigne la fréquence des troubles de la croissance (75,4%) et de la diarrhée (57,14%).

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

### 3) Formes associées : <sup>[44,45]</sup>

Associations morbides de la maladie cœliaque :

- ✧ Alopécie
- ✧ Aphotose bucale
- ✧ Arthrites,arthralgies
- ✧ Ataxie
- ✧ Auto-immunité
- ✧ Calcifications cérébrales c
- ✧ Cancers (dont lymphomes)
- ✧ Cholangite sclérosante
- ✧ Cirrhose biliaire primitive
- ✧ Colite microscopique
- ✧ Dermatite herpétiforme
- ✧ Diabète de type I
- ✧ Déficit immunitaire
- ✧ Epilepsie
- ✧ Erythème noueux
- ✧ Fausses couches
- ✧ Glossite
- ✧ Hémosidérose pulmonaire
- ✧ Hépatite auto-immune
- ✧ Hyposplénisme

- ✧ Insuffisance pancréatique
- ✧ Insuffisance surrénalienne
- ✧ Leucopénie
- ✧ Lupus érythémateux disséminé
- ✧ Maladie inflammatoire de tube digestif
- ✧ Néphropathie à Ig A
- ✧ Neuropathie périphérique
- ✧ Non réponse sérologique à la vaccination hépatite B
- ✧ Oesophagite à éosinophiles
- ✧ Pigmentation cutanée
- ✧ Pneumopathie interstitielle
- ✧ Psoriasis
- ✧ Sacro-iléite
- ✧ Sarcoïdose
- ✧ Sclérodermie
- ✧ Stérilité
- ✧ Syndrome hémorragique
- ✧ Syndrome de sjögren
- ✧ Thrombopénie
- ✧ Thyroïdite auto-immune
- ✧ Transaminases augmentées
- ✧ Vascularite
- ✧ vitiligo

### III) DONNEES PARACLINIQUES :

#### 1) Test Sérologique :

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.

Plusieurs Ac spécifiques peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de MC.

##### ➤ **Les Ac anti-endomysium(EMA)**

L'endomysium est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe. La présence d'EMA de type Ig A est parfaitement corrélée à la maladie puisque sa spécificité est estimée à environ 99 % et sa sensibilité dépasse 90 %. Sa détection nécessite l'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat ; l'œsophage du singe ou le cordon ombilical humain. Ce test de réalisation relativement délicate requiert une certaine expertise et demeure coûteux. De plus ,il a été démontré que la cible antigénique principale(ou unique) des EMA n'est autre que la transglutaminase tissulaire( tTG) dont la découverte a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la MC et de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la recherche d'Ac anti-Transglutaminase.

➤ **Les Ac anti-transglutaminase (TGA)**

La t TG, une enzyme intracellulaire ubiquitaire est la cible des auto Ac caractéristiques de la MC, initialement appelés anti endomysium ou antiréticuline. Le développement de tests immunoenzymatiques de type Elisa, utilisant comme Ag une tTG recombinante d'origine humaine ou animale, permet de détecter et de quantifier les Ac anti TG de type Ig A avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles des EMA.

Certains auteurs ont montré que les tests basés sur la t TG recombinante d'origine humaine (t TG rh) sont plus performants que ceux utilisant la t TG d'origine animale (guinea-pig t TG), considérée moins spécifique que la première.

➤ **Les Ac antigliadine(AGA)**

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamidation par la t TG forment des complexes antigéniques, à l'origine de la formation d'AGA et anti tTG, de classes IgG et Ig A. Les IgA AG sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG. Les AGA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique ELISA. La fiabilité de ce test varie avec l'âge de l'enfant et le degré d'activité de la maladie : chez les enfants plus âgés, surtout quand la maladie est cliniquement muette , les résultats de ce test sont moins fiables .

Dans notre série sur 50 dosages d'anticorps anti-gliadine, 54 d'anticorps anti-endomysium et 2 anticorps anti-transglutaminase, le nombre des dosages positifs pour chaque type d'anticorps a été respectivement de 52%, 73%, 8%, soit une sensibilité respective de 68%, 79,62%, 100 %.

- ✧ Dans la série de Ghedira. I. (Tunisie) les sensibilités des AGA-IgA et AAE-IgA étaient de 86% et leurs spécificités étaient respectivement de 83 % et 100 %.
- ✧ dans la série de Fès (266 cas) les sensibilités des AGA et des EMA étaient respectivement de 81 % et 85 %.
- ✧ Dans la série de Missoum H. (Rabat) <sup>[46]</sup>, la sensibilité des AGA Ig A et EMA IgA était, respectivement, de 65 et 95 % .

Dans la plupart des études <sup>[47]</sup>, on trouve que la sensibilité et la spécificité des anticorps anti-gliadine sont largement inférieures à celles des anticorps anti-endomysium (E MA). Cependant les anticorps anti-gliadine gardent toujours quelques propriétés intéressantes ; leur intérêt résiderait donc dans la précocité du diagnostic, à l'inverse des anticorps anti-endomysium.

En novembre 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié de nouvelles recommandations concernant le diagnostic sérologique de la maladie cœliaque. Le dosage des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine, aux performances médiocres, n'a plus lieu d'être. Seuls les anticorps anti-transglutaminase (depuis décembre 2008) et anti-endomysium (en deuxième intention) sont maintenant inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) .

Le premier examen paraclinique, en cas de suspicion clinique de la maladie, est la recherche des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium. Elle doit être réalisée à jeun et sans exclusion de gluten dans l'alimentation.

**Tableau 6 : comparaison des Ac intervenant dans la maladie cœliaque**

Anticorps	Technique de détection	Isotype	Sensibilité	Spécificité	Remarques
Anti- endomysium	Immunofluorescence directe	Ig A	> 90%	> 95%	Onéreux Lecture subjective au microscope
Anti-transglutaminase	ELISA	IgA (ou Ig G si déficit en Ig A)	> 90%	99%	Simple et automatisable
Anti-réticuline	Immunofluorescence indirecte		médiocre	excellente	Plus utilisé
Anti-gliadine	ELISA	Ig A Ig G	53-100 57-100	65-100 42-98	Peu spécifique HAS : pas recommandé

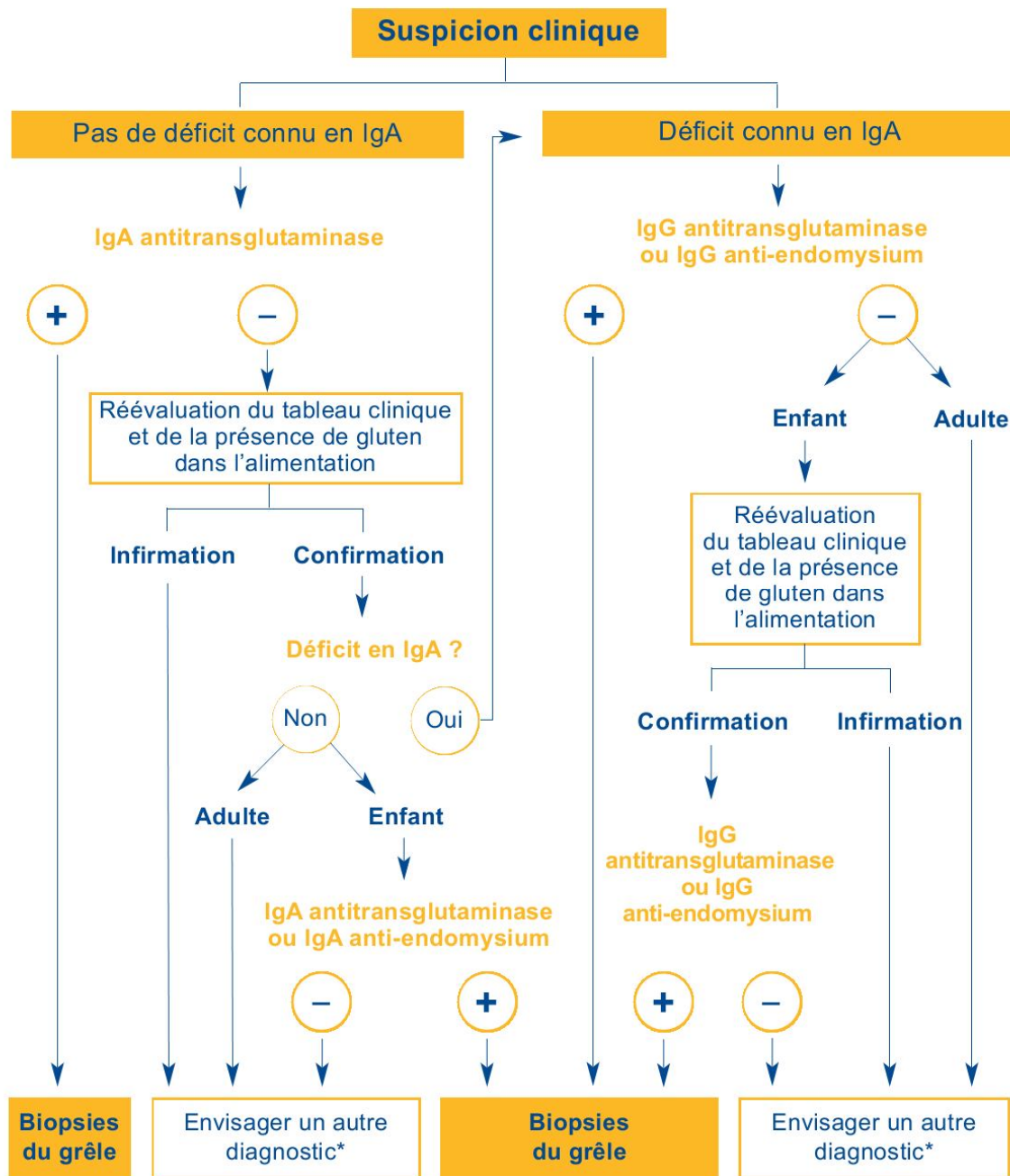


Figure 4: Schéma récapitulatif du diagnostic de la maladie cœliaque. [48]

Certains auteurs suggèrent que, dans un avenir proche, la fiabilité des tests sérologiques autorisera de se passer des biopsies intestinales dans les formes typiques notamment en cas de taux élevés d'anticorps tTGA .<sup>[49]</sup>

En conclusion :

- ✧ EMA reste le test sérologique le plus spécifique, mais sa sensibilité n'est pas à 100% (autrement la biopsie jéjunale deviendrait inutile).
- ✧ AGA ne sont plus utilisés pour le dépistage de la MC, étant donné leur pauvre spécificité
- ✧ tTGA est devenu le gold standard pour le dépistage de la MC. Leur sensibilité est très proche de 100%, mais leur spécificité autour de 98% les rend incapables de remplacer la biopsie jéjunale.<sup>[50]</sup>

## **2) Etude histologique :**

Le diagnostic de MC repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Les données histologiques sont d'un grand intérêt aussi bien pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie et le suivi ultérieur des malades. Les biopsies doivent être orientées par un endoscope. La fibroscopie œsogastroduodénale, sous anesthésie générale le plus souvent, permet de prélever plusieurs fragments de muqueuse duodénale (en règle deux à quatre) nécessaires aux différentes fixations et colorations et à la mise en évidence d'une hétérogénéité éventuelle des lésions histologiques. Les fragments prélevés sont petits cependant et doivent être bien orientés pour que les coupes puissent être correctement interprétées et que les axes C/V

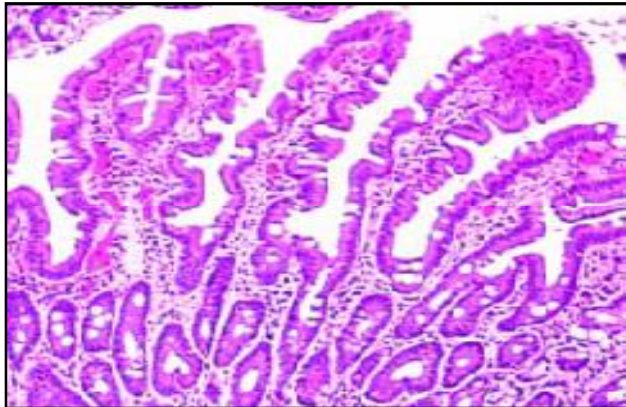
soient bien visibles <sup>[51]</sup>. L'aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale peut être révélatrice d'une atrophie et l'appréciation des vaisseaux sous muqueux est aussi considérée comme un signe évoquant le diagnostic. Ces signes endoscopiques sont surtout observés chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 10 ans, mais généralement absents chez les petits enfants <sup>[52]</sup>. Des biopsies au niveau du segment distal du duodénum sont recommandées <sup>[53]</sup>. Les lésions histologiques évocatrices du diagnostic de la MC associent une atrophie villositaire, une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité des cellules inflammatoires du chorion <sup>[54]</sup>. Plusieurs classifications histologiques ont été proposées dans la littérature. Celle de Marsh (1992) modifiée en 1999 par Oberhuber et al. <sup>[55]</sup> est actuellement la plus utilisée.

Concernant le stade 1, infiltratif de lymphocytose intra-épithéliale, le seuil à considérer pour une augmentation significative du nombre des LIE a fait l'objet de nombreuses variations. Cependant, la tendance actuelle consiste à diminuer ce seuil passant ainsi de 40 à 30 voire à 25 lymphocytes par 100 cellules épithéliales <sup>[56]</sup>. La présence de LIE n'est pas limitée à la muqueuse intestinale; en effet ils peuvent se voir tout le long du tube digestif <sup>[57]</sup> ; ainsi une colite lymphocytaire est présente dans 30% des MC. La lymphocytose intraépithéliale est le premier signe qui traduit l'effet du gluten sur la muqueuse duodénale, Ce signe à lui seul n'est pas spécifique de la MC. D'autres lésions épithéliales peuvent être rencontrées comme : un index

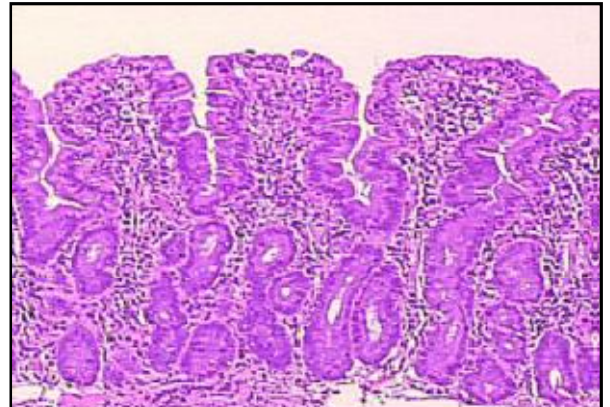
mitotique > 0,2% au niveau des LIE, une diminution de la hauteur épithéliale (cellules cylindriques devenant cubiques voire aplaties), une perte de la polarité nucléaire avec pseudostratification des cellules épithéliales, une diminution des cellules caliciformes et une atteinte de la bordure en brosse. L'augmentation de la densité cellulaire (lymphocyte, plasmocyte, mastocyte et polynucléaire neutrophile et éosinophile) au niveau de la lamina propria est un signe aussi évocateur <sup>[71]</sup>.

Le stade 2, associé à la lymphocytose intraépithéliale une hyperplasie cryptique qui correspond à la première modification architecturale.

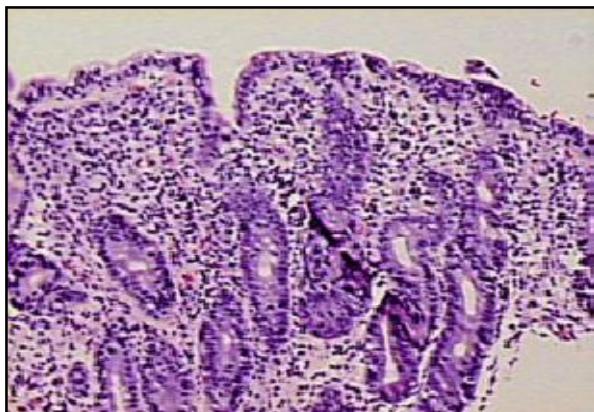
Le stade 3, destructif, se manifeste par une atrophie partielle ou totale des villosités avec diminution du rapport villosité/crypte <sup>[12]</sup>



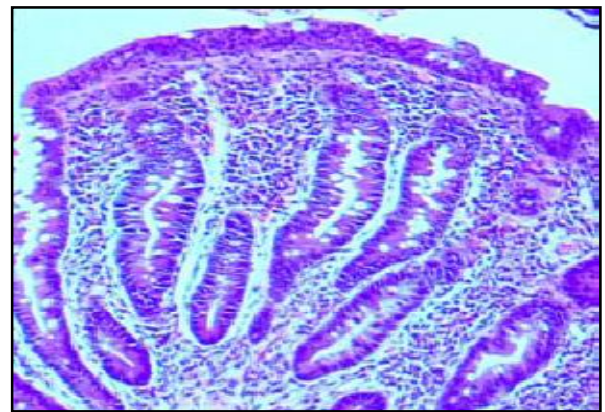
Aspect normal



Atrophie partielle



Atrophie subtotale



Atrophie totale

**Figure 5: Exemple de muqueuse intestinale normale, et d'une atrophie villositaire chez un cœliaque**

Dans l'avenir, la confirmation du diagnostic pourrait venir de la mise en évidence sur des coupes de biopsies de muqueuse intestinale de dépôts d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA par des méthodes immunohistochimiques <sup>12</sup> qui ne sont pas encore au point en routine.

Dans notre série la biopsie duodénale a été faite pour 87 enfants

Elle est revenue positive chez 75 patients et a montré :

- ✧ une atrophie villositaire totale dans 37 cas
- ✧ une atrophie villositaire subtotala dans 21 cas
- ✧ une atrophie villositaire partielle dans 17 cas

Chez 12 malades le degré l'existence ou non d'une atrophie villositaire n'a pas été mentionnée.

Chez les nourrissons de moins de 2 ans, la biopsie n'a pas été faite et le diagnostic a été établi sur des données cliniques, biologiques et immunologiques. Celui-ci a été conforté par une bonne amélioration clinique après l'instauration du RSG.

### **3) Autres Examens complémentaires:**

Une fois le diagnostic de MC établi, on procède à des bilans complémentaires afin de vérifier la gravité de la malabsorption et les conséquences qu'elle pourrait entraîner.

On réalise :

- ✧ une numération de la formule sanguine (NFS) ; à la recherche d'une anémie de type carenciel qui peut être le seul symptôme d'une MC silencieuse.
- ✧ un dosage du fer sérique et de la ferritinémie
- ✧ un dosage des folates et de la vitamine B12 : la carence en vitamines B12 est exceptionnelle chez l'enfant en raison des stocks importants dès la naissance, mais elle peut se manifester chez les adultes non dépistés.
- ✧ Etude de la crase sanguine notamment le TQ et le TCA.
- ✧ un bilan hépatique : augmentation fréquente des transaminases.
- ✧ un dosage de la calcémie, de la magnésémie et de la vitamine D.
- ✧ un dosage pondéral des immunoglobulines : forte diminution des immunoglobulines M et augmentation des immunoglobulines A.
- ✧ un dosage des protéines et de l'albumine : l'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie sont responsables des œdèmes par baisse de la pression oncotique.
- ✧ L'ostéodensitométrie : est fortement recommandée au diagnostic car la déminéralisation osseuse, complication fréquente de la maladie cœliaque est retrouvée chez plus de 50% des malades cœliaques non traitées, symptomatiques ou non <sup>[58]</sup>.

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

- ✧ Le dosage de la stéatorrhée atteignant des valeurs de 5 à 10 g / l.
- ✧ Le test au D-xylose est positif : il correspond au dosage de la xylosémie 1h après une dose de charge, et sera supérieur à la normale (0.2 g/l).
- ✧ Le test de schilling montrerait également une malabsorption de la vitamine B12.
- ✧ Dans notre étude :
- ✧ La NFS a été pratiquée chez 76 patients ; et a objectivé une anémie microcytaire dans 48 cas.
- ✧ La calcémie a été réalisée chez 28 enfants ; une hypocalcémie a été retrouvée chez 7 malades.
- ✧ La protidémie : faite chez 32 malades ; une hypoprotidémie a été trouvée dans 17 cas.
- ✧ Le bilan d'hémostase (TP- TCA) : a été fait chez tous les malades. cependant les résultats n'ont été mentionnés que dans quelques dossiers (24 /126).
- ✧ Les transaminases : ont été trouvées élevées dans 3 cas.
- ✧ L'âge osseux :

La radiographie de la main gauche a été pratiquée chez 3 patients ; la différence entre l'âge osseux et l'âge chronique a été en moyenne de 25 mois.

#### **4) Dépistage de la maladie cœliaque :**

Le dépistage de la maladie cœliaque peut s'envisager dans 2 situations distinctes:

- ✧ La première est celle où une endoscopie digestive haute est réalisée, par exemple devant des troubles digestifs apparemment fonctionnels, un retard staturo-pondéral ou un amaigrissement. Des biopsies duodénales systématiques doivent être réalisées à la recherche d'une atrophie villositaire, même en présence d'un aspect endoscopique normal de la muqueuse duodénale.
- ✧ La seconde situation est celle où le sujet est asymptomatique, mais appartenant à un groupe à risque (enfant de sujets atteints de maladie cœliaque, maladies auto-immunes, ostéoporose inexplicée), ou dans le cas où les symptômes ne justifient pas la réalisation d'une endoscopie digestive haute (par exemple au cours d'une augmentation inexplicée des transaminases).

Dans cette situation, une étude sérologique doit alors être réalisée en première intention.

Celle-ci comporte un dosage pondéral des immunoglobulines (pour rechercher un déficit sélectif en IgA et une recherche d'anticorps sériques anti-transglutaminase ou anti endomysium. En cas de déficit en IgA, cette recherche sera complétée par une recherche d'anticorps anti-endomysium de type IgG ou d'anticorps anti-gliadine de type IgG, plus souvent disponibles en pratique courante. Une biopsie duodénale ne sera demandée qu'en cas de positivité de cette sérologie.

Il semble difficile de réaliser un dépistage et de préconiser un régime sans gluten aux sujets asymptomatiques. En effet, l'observance du régime sans gluten est mauvaise ; il n'est suivi que chez 30 à 50% des malades. La seule possibilité d'apprécier le bénéfice d'un dépistage et d'un traitement serait d'évaluer sur une durée très prolongée le devenir de deux groupes (régime sans gluten et régime normal) de maladie cœliaque asymptomatique diagnostiqué par dépistage.

Cette étude semble difficile, voire impossible à mettre en place.



*Diagnostic positif*



**Diagnostic positif :**

Le diagnostic est posé devant un faisceau d'arguments cliniques biologiques et histologiques en passant par des étapes:

- ✧ La première étape consiste à reconnaître les différents symptômes cliniques amenant à suspecter une maladie cœliaque.
- ✧ En cas de suspicion de la maladie cœliaque ; des tests sérologiques doivent être réalisés.

Quatre anticorps peuvent être recherchés pour le diagnostic sérologique :

- les anticorps anti-réticuline (immunoglobuline A : Ig A).
  - les anticorps anti-gliadine (immunoglobuline G : Ig G).
  - les anticorps anti-endomysium (Ig A).
  - les anticorps anti-transglutaminase (Ig A).
- ✧ Lorsque ces tests sérologiques sont positifs, une biopsie duodénale est indiquée.

Les critères histologiques sont :

- une lymphocytose intra-épithéliale (LIE),
- une hypertrophie des cryptes,
- une atrophie villositaire et
- une augmentation de la densité du chorion.

La concordance entre les résultats positifs de la biopsie duodénale de l'intestin grêle et les tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie cœliaque. Cependant le diagnostic définitif n'est posé qu'après une nette amélioration clinique, biologique et /ou histologique suite à l'introduction d'un régime sans gluten.

Pour la population asymptomatique, le diagnostic est souvent posé chez des parents au premier degré de patients cœliaques ou chez des patients atteints d'une pathologie pouvant être associée à la maladie cœliaque.

Pour ces patients, la stratégie diagnostique est l'association: test sérologique, biopsie duodénale grêle et régression des signes cliniques sous régime sans gluten.

Le groupage HLA DQ2 / DQ8 a une valeur prédictive négative à 99%. Si ces gènes sont absents, il y a très peu de risques que les sujets développent une maladie cœliaque.

Suspicion clinique de la maladie cœliaque

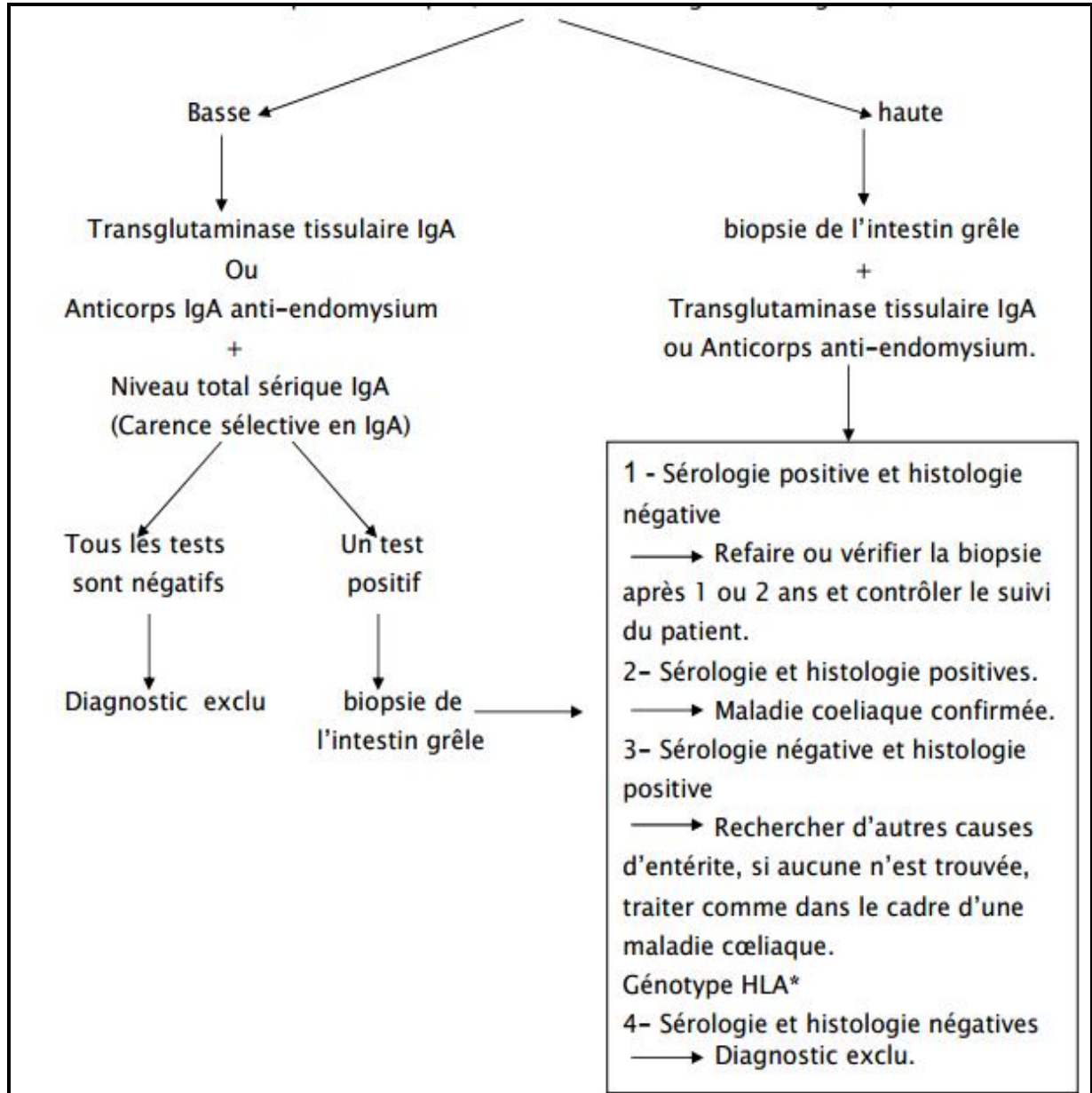


Figure 6 : les différentes étapes du diagnostic de la maladie cœliaque.



*Prise en charge  
thérapeutique*

## **I) REGIME SANS GLUTEN :**

Il n'existe aucun traitement médicamenteux contre la maladie cœliaque. Seule une diète sans gluten permet de diminuer, voire supprimer, les symptômes, de palier les carences et de prévenir d'éventuelles complications.

### **1) Principe du RSG :**

Le traitement repose sur la suppression totale et définitive des aliments contenant du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine.

On trouve ces céréales dans le pain, la farine, les biscottes, les biscuits, les semoules, les pâtisseries, les viennoiseries, les pâtes ou la chapelure par exemple. Le gluten est présent sous différentes formes dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires, ce qui rend ce régime compliqué et contraignant. Le malade doit apprendre à repérer les traces de gluten grâce à la lecture complète des emballages des produits. Ces traces peuvent être évidentes (farine) ou masquées (dans les excipients de médicaments). Ces céréales peuvent être remplacées par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre.<sup>[7]</sup> (annexe 1)

Les traces du gluten peuvent être masquées ou insolites: sauces, condiments, charcuterie, conserves, hosties, chewing-gum, bonbons et excipients de médicaments. A celui-ci, il faut ajouter celui qui peut venir contaminer des produits supposés sains lors de la récolte (avoine), la confection (industrie) ou la consommation (couverts, ustensiles de cuisine .....)<sup>[59]</sup>

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).

Le médecin doit informer le patient des conséquences des écarts de régime. Il peut l'orienter vers un diététicien et lui conseiller 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.

Les principales difficultés rencontrées sont :

- ✧ la lecture des étiquetages (présence insoupçonnée du gluten dans de nombreux produits divers : médicaments, rouge à lèvres, rince-bouche, dentifrice, colle, bonbons...);
- ✧ le cout onéreux de ces produits sans gluten et des produits de substitution, (un kilogramme de farine sans gluten, coûte 180 DH). Cela est dû au fait que c'est un produit importé, donc assujetti à des droits de douane.
- ✧ les repas pris en dehors du domicile.

Dans notre série, le régime sans gluten était instauré de façon systématique pour tous les patients, et on a constaté que 88,89 % des enfants malades étaient améliorés cliniquement par le régime sans gluten.

Pour la série de Fès, ayant recensé 266 cas de MC, l'évolution a été favorable pour 83.2% des malades suivis.

Dans la série de Kallel R (33), une nette amélioration des signes cliniques a été notée chez 90 % des patients.

## **2) Suivi régulier : (annexe 3)**

Les risques de complications à long terme liés à la maladie cœliaque, notamment les cancers et les neuropathies, représentent un argument solide pour la mise en place et la poursuite du RSG chez les enfants cœliaques. <sup>[11]</sup>

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

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

### **a) Surveillance clinique :**

La première visite de contrôle clinique et l'observance du RSG;

Cette consultation se tient dans deux à trois mois suivant l'instauration du régime sans gluten. Elle a pour but d'apprécier l'amélioration des signes fonctionnels digestifs et extradiigestifs, de vérifier la bonne application du RSG, de soulever les difficultés rencontrées et de réexpliquer l'importance d'un suivi scrupuleux.

Par la suite, le rythme des consultations se fera tous les 6 mois.

Les signes fonctionnels s'améliorent souvent de façon précoce en 2 à 3 semaines et la disparition des troubles biologiques est plus lente.

Chez les malades asymptomatiques, 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.

#### **b) Surveillance sérologique :**

Les indications d'un suivi sérologique peuvent être envisagées selon 3 modalités :

- ✧ une MC symptomatique ou active en est une indication formelle et est alors d'ordre thérapeutique ;
- ✧ devant une maladie silencieuse, le RSG est discuté selon deux circonstances :
  - maladie silencieuse découverte à l'occasion d'un dépistage sérologique dans la famille du cœliaque ou chez un malade à risque (diabète insulino-dépendant, dermatite herpétiforme) : Dans ce cas, le moindre signe clinique ou nutritionnel permettrait de considérer le sujet comme symptomatique et plaide en faveur d'un régime d'exclusion.

- Maladie devenant silencieuse dans la seconde enfance après que la maladie active de la première enfance ait été traitée plusieurs années par RSG bien suivi.

Dans ces deux situations et chez un enfant vraiment asymptomatique cliniquement et biologiquement, la décision d'instaurer ou de reprendre un RSG n'est alors que préventive.

- ✧ pour les formes latentes (sujets génétiquement prédisposés à muqueuse intestinale normale), des études récentes préconisent une simple surveillance clinique et biologique.<sup>32</sup> [32]

Tous les Ac décrits au cours de la M C voient leurs titres chuter après l'introduction d'un RSG, Il n'existe, cependant, pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celles des lésions de la muqueuse intestinale même après une année de RSG<sup>13[13]</sup>. Les titres de ces Ac sont habituellement indétectables au bout de 6 a 12 mois d'un RSG bien suivi.<sup>[61]</sup> Ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés. La persistance d'Ac chez les enfants sous RSG après plus d'une année est suggestive d'une mauvaise observance de régime.<sup>[62]</sup> De plus plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalle rapproché : à un ,trois ,six et 12 mois, en se basant sur le dosage des Ac t TGA ou EMA de type IgA, substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA .

Le test IgA-t TGA représente par ailleurs une méthode appropriée pour le suivi des malades cœliaques sous RSG. [63]

*N .B : le titre d'anticorps peut rester élevé sous régime d'exclusion dans le cas des cœliaques atteints d'un diabète de type 1, leur utilisation dans cette situation n'est donc pas un bon moyen de surveillance de la compliance au régime.*

### **c) Surveillance histologique :**

L'amélioration histologique est la dernière à survenir ; elle est longue et progressive. Une biopsie de contrôle n'est pas nécessaire si la première a été typique et que l'amélioration clinique et biologique sous traitement a été indiscutable. Pourtant, il y a des cas où une deuxième biopsie est préférable ; chez les patients asymptomatiques, dans le cas d'une première biopsie n'ayant pas tous les critères requis (hypertrophie des cryptes, hypercellularité du chorion, atrophie villositaire, infiltration lymphocytaire épithéliale) ou dans tous les cas où la clinique est équivoque et le diagnostic reste incertain (rare de nos jours).

La réparation de la muqueuse intestinale se fait d'aval en amont et elle n'est complète qu'après un délai variant de plusieurs mois à un an de RSG .la persistance d'une atrophie villositaire ne signifie donc pas de façon absolue une résistance au régime.

Une atrophie villositaire partielle peut persister (jusqu'à 35% des cas).

Une étude américaine retrouve pourtant une normalisation considérable de la biopsie sous régime sans gluten, mais avec un retour à la normale dans seulement 21% des cas.

Dans notre étude, une biopsie de contrôle a été pratiquée chez 6 patients et après un délai moyen de poursuite du RSG de 28 mois.

### **3) Résistance au RSG**

En cas de résistance au régime, il faut procéder à une analyse complète car il peut apparaître certaines complications graves. En l'absence d'amélioration après 6 à 12 mois de régime, les principales causes de résistance sont un diagnostic erroné, une mauvaise observance du RSG, des pathologies associées et l'apparition de complications graves.

#### **3.1) Diagnostic erroné :**

Lors d'une réponse négative à un régime sans gluten, il faut éloigner toutes les autres causes d'atrophie villositaire comme : (annexe 4)

- ✧ La tuberculose intestinale
- ✧ La giardiase
- ✧ La sprue collagène
- ✧ La sprue tropicale - la maladie de Whipple
- ✧ L'entéropathie auto-immune
- ✧ La diarrhée post-infectieuse

- ✧ L'intolérance aux protéines du lait de vache
- ✧ Le sida
- ✧ L'entérite post-radique
- ✧ La maladie de Crohn
- ✧ La gastroentérite à éosinophiles

### **3.2-Mauvaise observance du RSG :**

En cas de non-réponse à un régime sans gluten, la principale cause est la mauvaise observance du régime sans gluten.

Un mauvais suivi du régime est suspecté si :

- ✧ les anticorps anti-endomysium n'ont pas disparu après 12 mois de traitement
- ✧ le nombre de LIE n'a pas significativement diminué sur les biopsies duodénales de contrôle.

### **3.3- Lymphome intestinal : <sup>[64]</sup>**

Après avoir exclu une mauvaise observance du régime sans gluten, une résistance primitive ou secondaire au régime sans gluten doit faire rechercher un lymphome intestinal associé à la maladie cœliaque.

Le lymphome de phénotype T peut compliquer ou révéler la maladie cœliaque, essentiellement chez l'adulte, Sa survenue est favorisée par la non-observance du régime sans gluten. Le risque relatif de survenue d'un lymphome est multiplié par 50 à 100 chez les patients non observants.

La mise en évidence d'une jéjunite ulcéreuse associée à une maladie cœliaque doit être considérée comme une entité prélymphomateuse.

En effet, un réarrangement monoclonal du TCRgamma sur des biopsies de zones ulcérées non lymphomateuses a été détecté chez des malades qui ont secondairement développé un lymphome invasif.

### **3.4) sprue réfractaire : <sup>[65]</sup>**

Si aucun lymphome invasif n'est mis en évidence, le diagnostic de sprue réfractaire ou atrophie villositaire résistante au régime sans gluten peut être posé.

Histologiquement, l'atrophie villositaire observée au cours de la sprue réfractaire est identique à celle observée au cours de la maladie cœliaque, avec une atrophie totale ou subtotale associée à une augmentation importante du nombre de LIE.

Phénotype de ces LIE différents ; Population lymphoïde T intestinale monoclonale de phénotype anormal, exprimant le CD3 de façon intracytoplasmique, mais non les autres marqueurs T habituels tels que CD8, TCR et CD4.

Cette population lymphoïde T anormale est détectée chez la plupart des malades, non seulement au niveau de l'intestin grêle, mais également au niveau du côlon.

Cette anomalie phénotypique avec expression du CD3 sans expression du CD8 (appelée "trou phénotypique") peut être mise en évidence par un immuno-marquage simplifié sur des coupes fixées, n'utilisant que les marqueurs CD3 et CD8.

Dans notre étude la plupart des patients ont été bien suivis avec une amélioration clinique notable chez 111 patients dans un délai moyen d'évolution de 23 mois. Cependant, on a noté une résistance au RSG malgré une bonne observance rapportée par les parents dans 14 cas ; réapparition de la diarrhée dans 4 cas, persistance d'un retard staturo-pondéral chez 6 patients, persistance de la pâleur cutanéomuqueuse chez 2 enfants et un retard pubertaire chez 2 filles. Certes, 11 cas de l'ensemble des patients ont été perdus de vue.

## **II) AUTRES MESURES THERAPEUTIQUES :**

### **1) Traitements complémentaires:**

Il est important de compenser les carences, surtout au début du régime sans gluten. En fonction des besoins, en plus du calcium et de la vitamine D, une supplémentation en fer, folates, vitamine B12 ou vitamines liposolubles (ADEK) peut être indiquée.

Ces vitamines et ces oligo-éléments ne peuvent être administrés au début de la maladie que par voie parentérale. La voie orale est permise 6 mois au moins après le début d'un bon régime sans gluten.

Dans les formes sévères, une alimentation parentérale peut être prescrite. Elle permet alors une amélioration rapide de l'état général avec correction des troubles hydro-électrolytiques et une mise au repos de l'intestin ainsi qu'une reprise d'un transit normal. De plus, ce type d'alimentation permet d'éliminer de façon certaine l'ingestion de gluten et de tout autre allergène. L'alimentation parentérale sera progressivement relayée par le régime sans gluten en 4 à 6 semaines. <sup>[66]</sup>

L'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit en lactase secondaire à l'atrophie villositaire chez les malades cœliaques. En effet, il peut être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose au début du régime. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten.

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

Dans notre étude, un traitement martial a été prescrit chez 22 patients, deux ont été mis sous vitamine D et un seul malade a été transfusé (anémie non tolérée) .

## **2) Corticothérapie-immunosuppresseur chimiothérapie<sup>[67]</sup>:**

La reconnaissance du rôle des corticoïdes dans les phénomènes immunitaires permet de préciser la place du traitement dans la maladie cœliaque, L'action immunosuppressive des corticoïdes altère quantitativement la réaction lymphocytaire et qualitativement l'immunité à médiation cellulaire. On peut avoir recours à la corticothérapie systémique ou au Budésonide à action locale. La corticothérapie est donc d'une efficacité reconnue dans la maladie cœliaque. Elle est réservée aux formes graves et réfractaires, mais elle doit être associée au régime sans gluten.

Dans les formes réfractaires, la ciclosporine a été essayée. Wahab et al. <sup>[68]</sup> ont montré que la ciclosporine à dose thérapeutique avait entraîné une amélioration des lésions histologiques dans 61% des cas et une normalisation de celles-ci dans 31% des cas.

Certains malades atteints de sprue réfractaire vraie répondent donc au moins partiellement et transitoirement à une corticothérapie ou à un traitement immunosuppresseur (azathioprine, ciclosporine).

### **3) Traitement des pathologies associées :**

En plus du RSG et de la correction des carences nutritionnelles, il est nécessaire de chercher une éventuelle pathologie associée à la maladie cœliaque et la traiter.

L'exemple est l'ostéopénie et ostéoporose qui nécessitent des apports adéquats en calcium (1500mg/j), et si ceux-ci sont insuffisants, une supplémentation en calcium doit être instaurée. Il faut aussi rechercher un éventuel déficit en vitamine D et le traiter. Dans certains cas de déminéralisation osseuse sévère, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complexe et de discuter un traitement complémentaire par les biphosphonates.

### **4) Autres :**

Chez certains patients, des enzymes pancréatiques devront être administrées pour traiter une insuffisance pancréatique exocrine associée. <sup>[69]</sup>

Une antibiothérapie de courte durée peut s'avérer bénéfique chez les patients qui présentent une pullulation microbienne secondaire au ralentissement du transit intestinal, fréquent chez les patients qui souffrent de stéatorrhée.

### **III) PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :**

Le traitement de la MC repose sur un RSG strict à vie. Les études épidémiologiques suggèrent fortement que ce régime soit nécessaire pour prévenir les complications. Néanmoins, si le bénéfice du régime est clair chez les patients symptomatiques, celui-ci reste encore mal cerné chez les patients silencieux. En outre, si ce traitement est sûr et efficace, il est très contraignant et serait de ce fait mal suivi par plus de 50 % des patients notamment en France. Il existe donc une forte demande pour des alternatives.

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

Des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA DQ2/DQ8 ont récemment été mis au point pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T <sup>[70,71]</sup>. Des études in vivo sont nécessaires pour définir la voie d'administration possible de tels composés, valider leur efficacité mais aussi leur innocuité, compte-tenu du risque théorique possible de bloquer la réponse à un agent infectieux.

L'importance du peptide 31-49, si elle se confirme, et la mise en évidence d'un possible récepteur pourraient offrir des cibles thérapeutiques, mais les perspectives d'une telle approche restent très hypothétiques actuellement.

Le rôle de la TG2 dans la production des épitopes T a aussi conduit à envisager son blocage. Le composé KCC009 inhibe le site actif de la TG2 humaine intestinale et est bien toléré chez les rongeurs aux doses pharmacologiquement actives<sup>1</sup>. Sa demi-vie courte devrait limiter ses effets sur les autres organes. Néanmoins, l'apparition de réactions auto-immunes lors de son inactivation chez la souris incite à une grande prudence.

La découverte d'épitopes T immunodominants permet théoriquement d'envisager la production d'analogues pour tenter une vaccination visant à détourner la réponse T spécifique. Cependant, l'efficacité et l'innocuité d'une telle approche restent à démontrer.

Fasano a proposé de réduire la perméabilité paracellulaire grâce à l'utilisation d'une molécule appelée AT 1001. Celle-ci serait un inhibiteur compétitif de la zonuline, une molécule qui participerait à la régulation des jonctions serrées. Des essais cliniques de phase II sont actuellement en cours mais les premiers résultats obtenus chez l'homme avec AT-1001 ne semblent pas concluants. <sup>[72]</sup>

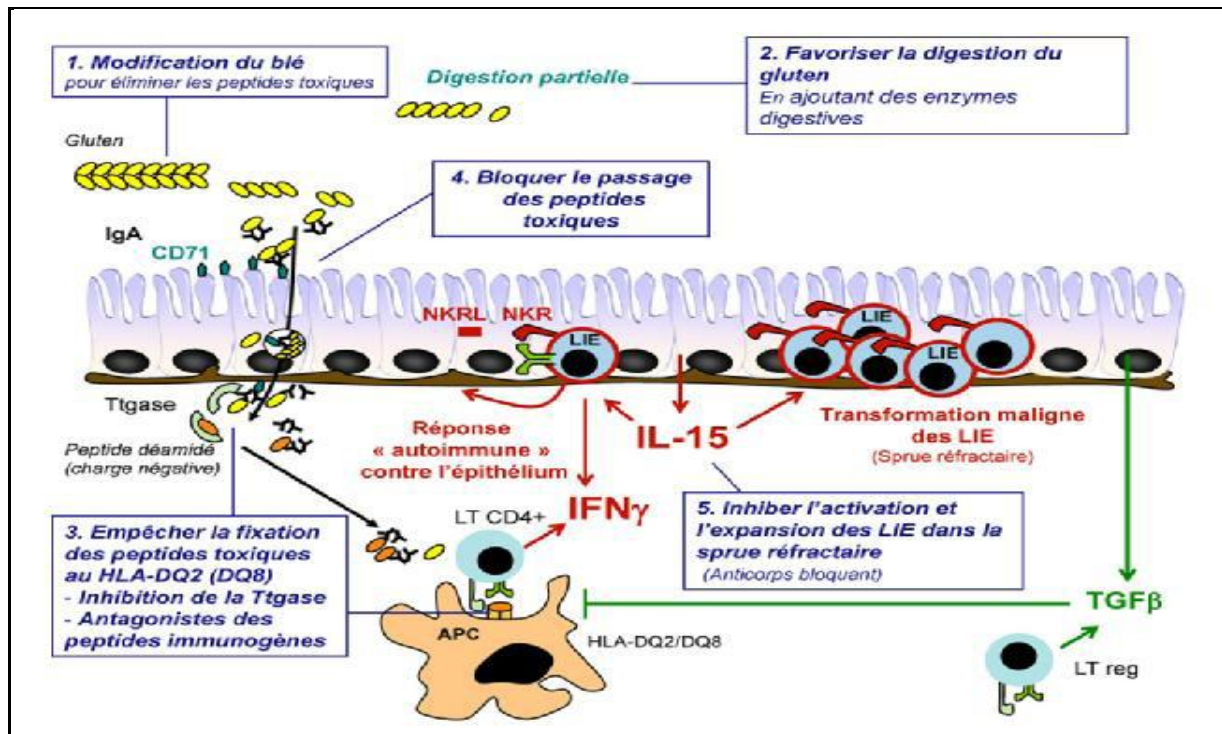


Figure 7: Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques

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

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. 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. 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, déamidant les peptides du gluten, facilite leur fixation à HLA- DQ2/8. Des travaux en cours cherchent à obtenir des analogues structuraux inhibant la fixation des peptides HLA-DQ2/8 mais non reconnus par les LT ou des inhibiteurs de la Ttgase (3). Les LT CD4+ activés par le gluten favorisent la production d'IgA contre le gluten et contre la Ttgase. Ces IgA sont transportées dans la lumière intestinale où ils peuvent complexer les peptides du gluten. L'expression anormale du récepteur de la transferrine (CD71) à l'apex des entérocytes chez les patients actifs et/ou présentant une carence en fer permet la translocation anormale de la lumière vers le chorion de peptides intacts probablement sous forme de complexes immuns qui pourraient favoriser une réponse inflammatoire. L'importance de ce mécanisme reste à vérifier mais il pourrait représenter une cible. La production excessive d'interleukine-15 (IL-15) semble jouer un rôle déterminant dans l'activation et l'accumulation massive des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), en particulier des LIE transformés au cours de la sprue réfractaire. Bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation pourrait diminuer l'attaque cytotoxique contre l'épithélium et surtout permettre de rétablir la mort par apoptose de ces lymphocytes, évitant leur accumulation et leur transformation en lymphomes de haut grade.

## 2) Thérapie enzymatique

Deux approches visent à prévenir le contact de fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire, soit en utilisant un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten <sup>[72]</sup>, soit à travers la l'administration d'une prolyl-endopeptidase (PEP) d'origine bactérienne pour augmenter la digestion intraluminaire des peptides du gluten. Cette stratégie a été proposée par Shan et .al. <sup>[73]</sup>et repose avant tout sur l'analyse de l'hydrolyse des peptides de la gliadine par les enzymes présentes dans la lumière intestinale et la bordure en brosse. Ces auteurs ne prennent pas en compte leur digestion possible par la cellule épithéliale <sup>[15]</sup>. Dans les expériences de perfusion chez le rat, il existe une hydrolyse partielle du peptide 33-mer dès 20 minutes, comme en témoigne la présence de deux pics additionnels, ce qui suggère l'intervention in vivo d'autres facteurs. Cette hypothèse est confortée par l'étude de la digestion de peptides de la gliadine par des fragments tissulaires obtenus lors de biopsies intestinales. Ainsi, le peptide immunodominant de l' $\alpha$ 2-gliadine <sup>[49]</sup>, très peu hydrolysé par les enzymes de la bordure en brosse des malades atteints de maladie cœliaque, l'est à plus de 95 % pendant son transport transépithélial chez ces malades, peut-être sous l'action d'enzymes lysosomales. Néanmoins, il faut souligner la synthèse par les entérocytes d'une PEP dont le rôle mérite d'être vérifié en dépit de sa localisation principalement cytosolique <sup>[75,76]</sup>. L'intérêt de la thérapie orale par une PEP exogène ne prendra tout son sens qu'en l'absence de digestion du peptide 33-mer et d'autres peptides potentiellement toxiques (peptide 31-49) lors de leur passage transépithélial,

et après avoir élucidé le rôle éventuel de la PEP entérocytaire chez les patients et les sujets normaux. Ces vérifications paraissent nécessaires pour affirmer l'importance des résultats de Shan et al. dans la physiopathogénie de la maladie cœliaque et envisager leur application thérapeutique. Des concentrations très importantes de cette enzyme sont nécessaires pour prévenir l'entrée des peptides pathogènes <sup>[77]</sup>. Néanmoins, les risques de ce traitement, s'ils demeurent à évaluer, semblent à priori faibles. En outre, la sélection d'enzymes plus efficaces ou l'utilisation de cocktail d'enzymes permettent d'envisager une optimisation de cette approche. Deux médicaments sont actuellement en cours de développement. Le premier, AL V003, combine EB-P2 une cystéine-protéase dérivée de l'orge à la prolyl-endopeptidase de *F. meningosepticum* initialement proposée <sup>[78]</sup>. EB-P2 a été testée dans une petite colonie de macaques récemment identifiée qui développe spontanément une entéropathie sensible au gluten. Si l'administration de l'enzyme lors d'une épreuve orale par le gluten prévient la rechute clinique, elle n'empêche pas la réapparition des anticorps contre la gliadine et la Ttgase, posant la question d'une efficacité suffisante de cette enzyme. Une autre enzyme dérivée d'*Aspergillus Niger*, 60 fois plus active que la PEP de *F. Meningosepticum* et efficace dès qu'elle atteint l'estomac a été décrite <sup>[79]</sup>. Son efficacité a été testée de façon originale dans un modèle mécanique de tractus gastro-intestinal en l'administrant simultanément avec une tranche de pain ou un repas type « fast-food ». Dans ce modèle, l'ajout de l'enzyme évite l'apparition dans le compartiment duodéal des motifs immunogènes du gluten <sup>[80]</sup>. Des essais cliniques sont en cours ou débiteront

prochainement. Ce traitement représente actuellement l'une des perspectives les plus crédibles. Il pourrait au moins représenter un appoint en cas d'écart du régime.

Enfin le rôle clé de l'IL15 dans la perte d'homéostasie intestinale conduit à envisager de bloquer cette cytokine ou ses voies de signalisation. Un anticorps humanisé anti-IL15 a récemment été utilisé dans un essai de phase I-II chez 30 patients avec une polyarthrite rhumatoïde sans effets secondaires majeurs et avec des résultats cliniques encourageants malgré la relative brièveté du traitement <sup>[15]</sup>. Cette approche devrait permettre d'induire l'apoptose des cellules malignes très dépendantes pour leur survie de l'IL15, alors que la production de cette cytokine est devenue largement indépendante de l'exposition au gluten. Cette stratégie reste évidemment difficile à envisager dans la MC non compliquée où cette production peut être réduite par le RSG.

Une étude clinique utilisant l'interleukine-10, une cytokine immuno-régulatrice capable d'inhiber l'activation cellulaire T dépendante du gluten en culture organotypique <sup>[74]</sup> s'est révélée décevante chez des patients atteints de sprues réfractaires <sup>[82]</sup>. L'utilisation d'anti-TNF- $\alpha$  chez des patients atteints de sprue réfractaire de type I ou de type II peut améliorer au moins transitoirement les symptômes mais ne permet pas de véritable rémission <sup>74</sup> <sup>[74]</sup>. Tout nouveau traitement susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients devra en effet faire la preuve d'une efficacité et d'une innocuité comparables à celles du RSG dans la MC non compliquée.



*Evolution  
et  
Complications*

### **Maladie cœliaque « réfractaire »<sup>[72]</sup>**

Cinq cas sur cent ne répondent pas cliniquement ni histologiquement au régime sans gluten (Rubio-Tapia et al. 2009). On parle alors de maladie cœliaque réfractaire qui peut aussi être associée à des complications de type inflammatoire comme la colite ulcéreuse (10% des cas de maladie cœliaque réfractaire) (Ciclitira et al. 2005). Les patients peuvent souffrir de maladie cœliaque réfractaire de type I, en l'absence de population de lymphocytes T CD8+ anormale, ou de type II, en présence de population de lymphocytes T CD8+ anormale. Le pronostic vital est alors peu favorable. La survie globale à 5 ans des malades souffrant de maladie cœliaque réfractaire est de 70% (Rubio-Tapia et al. 2009).

### **Maladie cœliaque « classique »**

Lors de la maladie cœliaque, on rencontre de nombreuses complications :

- ✧ La malabsorption entraîne des complications carencielles telles que le déficit en calcium et en vitamine D entraînant une ostéopénie, qui doit systématiquement être diagnostiquée. Elle fait partie du bilan complémentaire vu précédemment.
- ✧ On observe aussi la concomitance d'autres maladies auto-immunitaires comme le diabète de type I (5-10% des patients) (Alaedini et al. 2005).

-Le risque de décès relié à la maladie coeliaque est augmenté au cours de la première année de suivi (multiplié par 2,8) puis ce risque diminue. Le risque global de décès pour une personne souffrant de maladie coeliaque est augmenté de 39% comparé à la population générale (Ludvigsson et al. 2009).

-L'augmentation du risque de tumeurs malignes, lymphomes intestinaux de type T, carcinomes épidermoïdes ORL et de l'œsophage et adénocarcinome du grêle, du sein et des testicules, sont dus à un diagnostic tardif de la maladie ou à une mauvaise observance du régime sans gluten

Le risque de cancer, tout type confondu, est multiplié par 1,3 (Askling et al. 2002; Peters et al. 2003) chez les patients atteints de MC, comparé à la population générale. Pour le cas particulier des lymphomes non hodgkiniens, le risque est multiplié par 4 (Ying et al. 2009).

-L'ulcération duodéno-jéjuno-iléale, l'hyposplénisme, la cavitation ganglionnaire mésentérique, le retard pubertaire et l'infertilité font aussi partie des complications rencontrées.

La RSG permet d'une part une régression des symptômes, d'autre part la prévention des complications osseuses (Bai et al. 1997; Mora et al. 1999), auto-immunes (Cosnes et al. 2008), voire malignes (Haines et al. 2008). Globalement, l'assiduité à la diète sans gluten semble être corrélée à une diminution de la mortalité des patients (Corrao et al. 2001). Plus récemment, il a été rapporté une possible influence de la dose de gluten ingéré avant le diagnostic sur la mortalité (Biagi et al. 2010).



## *Conclusion*



La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune de plus en plus fréquente dans notre pratique quotidienne.

Les facteurs environnementaux, le terrain génétique, les facteurs socio-économiques contribuent au développement de la maladie. Ses différentes manifestations sont bien définies et le seul traitement recommandé est l'éviction totale du gluten dans l'alimentation.

L'éviction totale de certains aliments est très contraignante pour le patient. Une répercussion sur la vie sociale et le psychisme du malade est possible. L'attitude de son entourage joue un rôle important sur son ressenti et sur son acceptation de l'affection.

Depuis quelques années, des recherches concernant de nouvelles alternatives au régime sans gluten sont en cours. Les pistes explorées sont :

- ✧ la recherche de nouvelles formes de blé sans gluten ;
- ✧ le renforcement de la barrière intestinale pour la rendre plus perméable au gluten ;
- ✧ le blocage du système génétique HLA-DQ8 et HLA-DQ2 pour diminuer la réponse toxique à la gliadine ;
- ✧ le blocage de tous les facteurs inflammatoires produits par les lymphocytes ou par les macrophages dans la paroi intestinale et qui sont à l'origine des lésions histologiques observées.
- ✧ l'ajout d'additifs dans les aliments à base de gluten pour dégrader la gliadine en petits fragments afin qu'elle ne soit plus toxique ;

Les progrès réalisés dans la description du processus physiopathologique en cause ont permis d'espérer pouvoir mettre au point des nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient voir le jour dans les prochaines décennies (thérapie enzymatique) et ainsi faciliter le quotidien des patients cœliaques.

Notre travail a porté sur 126 enfants suivis pour maladie cœliaque répertoriés au sein du service de pédiatrie du centre hospitalier provincial de Tétouan et étalé sur une période allant de janvier 2009 à octobre 2012.

Nos résultats confirment que la maladie cœliaque est un véritable problème de santé publique avec une prévalence en constante augmentation. Ces chiffres sont encore sous estimés du fait de l'émergence de formes frustes, silencieuses et latentes qui représentent la partie immergée de l'iceberg. D'où l'intérêt d'une sensibilisation du corps médical pour établir un diagnostic bien précis et pour une meilleure connaissance des différentes formes de la maladie.

On note également une nette prédominance féminine et que la présentation clinique demeure classique puisque les symptômes typiques prédominent le tableau clinique, tels que le retard staturo-pondéral, la diarrhée, et le ballonnement abdominal.

La prise en charge thérapeutique repose, non seulement sur le régime sans gluten, sans omettre de corriger les différentes carences nutritionnelles, mais aussi sur un suivi très rapproché des patients, tout en leur offrant un soutien psychologique .



## *Résumé*



## Résumé

**Titre : La maladie cœliaque chez l'enfant (à propos de 126 cas colligés à l'hôpital provincial de Tétouan)**

**Auteur : Mehdi BAKOUH**

**Mots clés : enfant, diarrhée chronique, biopsie duodénale, régime sans gluten**

La maladie cœliaque est une entéropathie intestinale de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une maladie auto-immune provoquée par l'ingestion de gluten et survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Son étiopathogénie est complexe et multifactorielle et ses manifestations cliniques sont variées.

La biopsie duodénale représente le « Gold standard » pour retenir le diagnostic.

Notre travail est une étude rétrospective sur une période s'étalant de janvier 2009 à octobre 2012 dont le but est de déterminer le profil épidémiologique, clinique, para-clinique et thérapeutique des patients ayant été suivis dans le service de pédiatrie au centre hospitalier provincial de Tétouan.

Cette série comporte 126 cas, dont 71 filles et 55 garçons avec un sex-ratio F/G de 1,29. L'âge moyen des malades au moment du diagnostic est de 64 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 17 ans.

La symptomatologie clinique a été dominée par le retard staturo-pondéral (60,32%), la diarrhée chronique (57,14%), la pâleur cutanéomuqueuse (33,33%) et le ballonnement abdominal (30,16%).

La confirmation histologique, montrant une atrophie villositaire totale ou subtotale, a concerné 58 malades (46,36%).

Tous les patients ont été mis sous régime sans gluten.

Une nette amélioration clinique a été notée chez la plupart des malades suivis avec normalisation du transit intestinal chez 76 des 80 cas suivis et rattrapage staturo-pondéral chez 68 des 74 suivis.

Notre série confirme la prédominance de la forme symptomatique de la maladie, son polymorphisme clinique et sa nette prédominance féminine.

Le régime sans gluten reste le seul traitement de la maladie cœliaque et doit être prescrit à vie pour tenter de prévenir les complications surtout malignes.

## SUMMARY

**Title : Celiac disease in children (about 126 cases diagnosed in the hospital provincial Tetouan)**

**Author : Mehdiya BAKOUH**

**Key words : child ,chronic diarrhea ,duodenal biopsy ,gluten- free diet**

Celiac disease is an intestinal enteropathy increasingly common in the world. This is an autoimmune disease caused by the ingestion of gluten and occurs in genetically predisposed subjects. Its pathogenesis is complex and multifactorial and its clinical manifestations are varied.

Duodenal biopsy is the "gold standard" for the diagnosis hold.

Our work is a retrospective study over a period ranging from January 2009 to October 2012. whose goal is to determine the epidemiological, clinical, para-clinical and therapeutic patients were followed in the pediatric ward at the provincial hospital in Tetouan.

This series includes 126 cases, including 71 girls and 55 boys with a sex ratio F / G 1.29. The mean age at diagnosis is 64 months with a range from 6 months to 17 years.

The clinical symptomatology was dominated by growth retardation (60.32%), chronic diarrhea (57.14%), mucocutaneous pallor (33.33%), 14% and abdominal bloating (30, 16%).

Histological confirmation, showing total villous atrophy or subtotal, involved 58 patients (46.36%).

All patients were put on gluten-free diet.

Significant clinical improvement was noted in most patients followed with normalization of bowel in 76 of 80 cases monitored and remedial thrive in 68 des74 followed.

Our study confirms the prevalence of symptomatic form of the disease, its clinical polymorphism and marked female predominance.

Gluten-free diet is the only treatment for celiac disease and should be prescribed for life in an attempt to prevent complications especially malignant.

## ملخص

العنوان : الداء البطني لدى الطفل ( بخصوص 126 حالة مصابة سجلت بالمستشفى الإقليمي بتطوان )

من طرف : مهديّة باقوح

الكلمات الأساسية: طفل - إسهال مزمن - خزعة الإثني عشري - نظام غذائي خال من الغلوتين.

الداء البطني هو أحد أمراض المناعة الذاتية المرتبطة باستهلاك مادة "الغلوتين" لدى الأشخاص ذوي قابلية جينية للإصابة به وقد أصبح ينتشر بشكل متزايد في جميع أنحاء العالم.

آلية ظهور هذا الداء جد معقدة ومتعددة العوامل، ويتميز بتنوع أعراضه السريرية .

تشكل خزعة "الاثني عشري" المعيار الذهبي لتشخيص الداء البطني .

هذه دراسة استرجاعية بخصوص 126 حالة مصابة بهذا المرض سجلت ما بين يناير 2009 وأكتوبر 2012 والتي استهدفنا من خلالها تحديد الخصائص الإحصائية، السريرية، البيولوجية والعلاجية للأطفال المرضى الذين تم استشفائهم بقسم الأطفال بالمستشفى الإقليمي بتطوان .

وتضمنت السلسلة 71 حالة من الإناث و55 حالة من الذكور مع نسبة جنس (ذكر/ أنثى) بقيمة

1,29

وسجلنا خلالها تأخرا في النمو (60,32%)، إسهال مزمن (57,14%)، شحوب جلد مخاطي (33,33%) وانتفاخ في البطن بمعدل (30,16%).

على المستوى النسيجي لوحظ دمور التزغيب بشكل هام لدى 58 من المرضى (46,36%).

جميع المرضى تم إخضاعهم لحمية خالية من الغلوتين، وتم الحصول على تحسن ملحوظ بالنسبة للأشخاص الذي تابعوا الحمية بانتظام

اختفاء الإسهال في 76 حالة من أصل 80 واستدراك النمو في 68 حالة من 74 من الحالات التي

تم تتبعها.

لقد سجلنا في هذه السلسلة هيمنة الحالات الظاهرة، تنوع الأعراض السريرية وغلبة جنس

الأنثى.

ولا زالت الحمية الخالية من الغلوتين تشكل العلاج الوحيد للداء البطني، ويجب تتبعها مدى

الحياة حتى يتم تحاشي المضاعفات التي قد يتسبب فيها هذا المرض، خاصة الخبيثة منها.



## *Annexes*



**Annexe 1 : norme d'étiquetage des produits sans gluten de 'OMC proposé par la FDA (Food and Drug Association)**

**ORGANISATION MONDIALE  
DU COMMERCE**

G/TBT/N/USA/237  
29 janvier 2007  
(07-0383)

Comité des obstacles techniques au commerce

Original:

**NOTIFICATION**

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

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

**Annexe 2 : Liste des aliments autorisés et interdits (selon la fiche de recommandations alimentaires de GREGG)**

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Laits, produits laitiers</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT</li> <li>- lait de chèvre et brebis</li> <li>- lait fermenté nature</li> <li>- préparations à base de soja nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- laits parfumés</li> <li>- préparations à base de soja parfumé</li> </ul>	
<b>Dérivés du lait</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- yaourts, suisses « nature » et aromatisés</li> <li>- fromage blanc « nature » et aromatisé</li> <li>- fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- yaourts aux fruits</li> <li>- yaourts au soja</li> <li>- desserts frais lactés</li> <li>- fromages à tartiner</li> <li>- fromages à moisissures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- desserts lactés à base de céréales et muesli</li> <li>- fromages panés</li> </ul>
<b>Viandes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fraîches</li> <li>- surgelées au naturel</li> <li>- conserves au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cuisinées : du traiteur, surgelées ou en conserve</li> <li>- viandes hachées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- quenelles</li> <li>- viandes panées, en croûte</li> </ul>
<b>Charcuteries</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambonneau non pané, bacon</li> <li>- poitrine salée fumée ou non</li> <li>- lardons</li> <li>- industrielles : rillettes de canard, d'oie, confit de foie gras au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambon blanc (ou épaule) de porc, jambon cru</li> <li>- pâtés et galantines</li> <li>- chorizo, cervelas, salami</li> <li>- farce charcutière</li> <li>- boudin noir et blanc</li> <li>- purée et mousse de foie gras</li> <li>- saucissons, saucisses séchées</li> <li>- autres rillettes</li> <li>- charcuteries de volailles</li> <li>- autres charcuteries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jambonneau pané</li> <li>- pâté en croûte, friand, quiche, bouchée à la reine</li> <li>- charcuteries panées</li> </ul>

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– légumes secs : frais, en conserve au naturel, surgelés au naturel, farine de légumes secs (pure)</li> <li>– soja et farine de soja (pure)</li> <li>– châtaignes et leurs farines (pures)</li> <li>– maïs et dérivés : fécule de maïs, flan de maïs, semoule, grains</li> <li>– sarrasin (blé noir) et farine pure, galettes pures faites maison</li> <li>– millet et dérivés : semoule</li> <li>– manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca, sorgho</li> <li>– arrow-root (dictame)</li> <li>– igname</li> <li>– patate douce</li> <li>– topinambour</li> <li>– fruits à pain</li> <li>– quinoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– céréales soufflées à base de maïs, de riz (pétales de maïs, riz soufflé...)</li> </ul>	<p>préparations pour pâtisserie, chapelure, pain azyme, pâtes surgelées cu en boîte pour tarte, galettes du commerce et des crêperies à base de blé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– orge et ses dérivés : farine, orge perlé, orge mondé, malt</li> <li>– seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices</li> <li>– céréales soufflées contenant des céréales incompatibles (muesli, blé soufflé...)</li> <li>– épeautre, kamut®, triticale</li> <li>– avoine* et ses dérivés : flocons, céréales...</li> </ul>
<b>Légumes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés</li> <li>– potage et soupe en sachet ou en boîte</li> </ul>	
<b>Fruits frais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– tous autorisés : frais, en conserve nature, surgelés nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– fruits confits</li> <li>– figues sèches en vrac</li> <li>– desserts à base de fruits</li> </ul>	

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Produits de la mer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poissons frais, salés, fumés</li> <li>- tous les poissons surgelés au naturel</li> <li>- poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc</li> <li>- crustacés, mollusques « nature »</li> <li>- tous les œufs de poisson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- surimi</li> <li>- poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)</li> <li>- beurre de poisson et de crustacés, tarama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poissons panés, fumés et panés</li> <li>- quenelles</li> <li>- bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer</li> </ul>
<b>Œufs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tous autorisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- omelette du commerce</li> <li>- œufs en gelée</li> </ul>	
<b>Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide</li> <li>- fécule de pommes de terre</li> <li>- riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz</li> <li>- farine, pain, biscottes, biscuits, viennoiseries, pâtes, et autres spécialités <b>SANS GLUTEN</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pommes de terre cuisinées du commerce, en boîte ou surgelées</li> <li>- pommes dauphines</li> <li>- pommes noisettes, frites (surgelées)</li> <li>- ragoût et gratin de pommes de terre</li> <li>- autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserve)</li> <li>- chips, purée en flocons</li> <li>- galettes du commerce et des crêperies à base</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- blé (froment) et ses dérivés : farine, fécule de blé, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannelloni, ravioli, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, aux noix, au chocolat, viennois...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons etc. gâteaux secs sucrés, gâteaux salés (biscuits</li> </ul>

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<p><b>Sucres et produits sucrés</b></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- desserts glacés</li> <li>- préparations industrielles en poudre pour desserts lactés (crème, flan, entremets)</li> <li>- entremets en boîte</li> <li>- décorations pour gâteaux</li> <li>- autres produits sucrés</li> </ul>	
<p><b>Boissons</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- eau du robinet</li> <li>- eaux minérales ou de source</li> <li>- jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, soda au cola...</li> <li>- vins, alcools (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bière</li> <li>- panaché</li> <li>- boissons déshydratées</li> </ul>	
<p><b>Divers</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- condiments nature</li> <li>- fines herbes</li> <li>- épices pures sans mélange</li> <li>- levure de boulanger</li> <li>- thé, café, chicorée, infusions,</li> <li>- café lyophilisé, mélange café-chicorée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- condiments préparés</li> <li>- aides-culinaires (bouillon de légumes déshydratés, fond de sauce...)</li> <li>- moutarde</li> <li>- levure chimique</li> <li>- autres épices</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hosties</li> </ul>

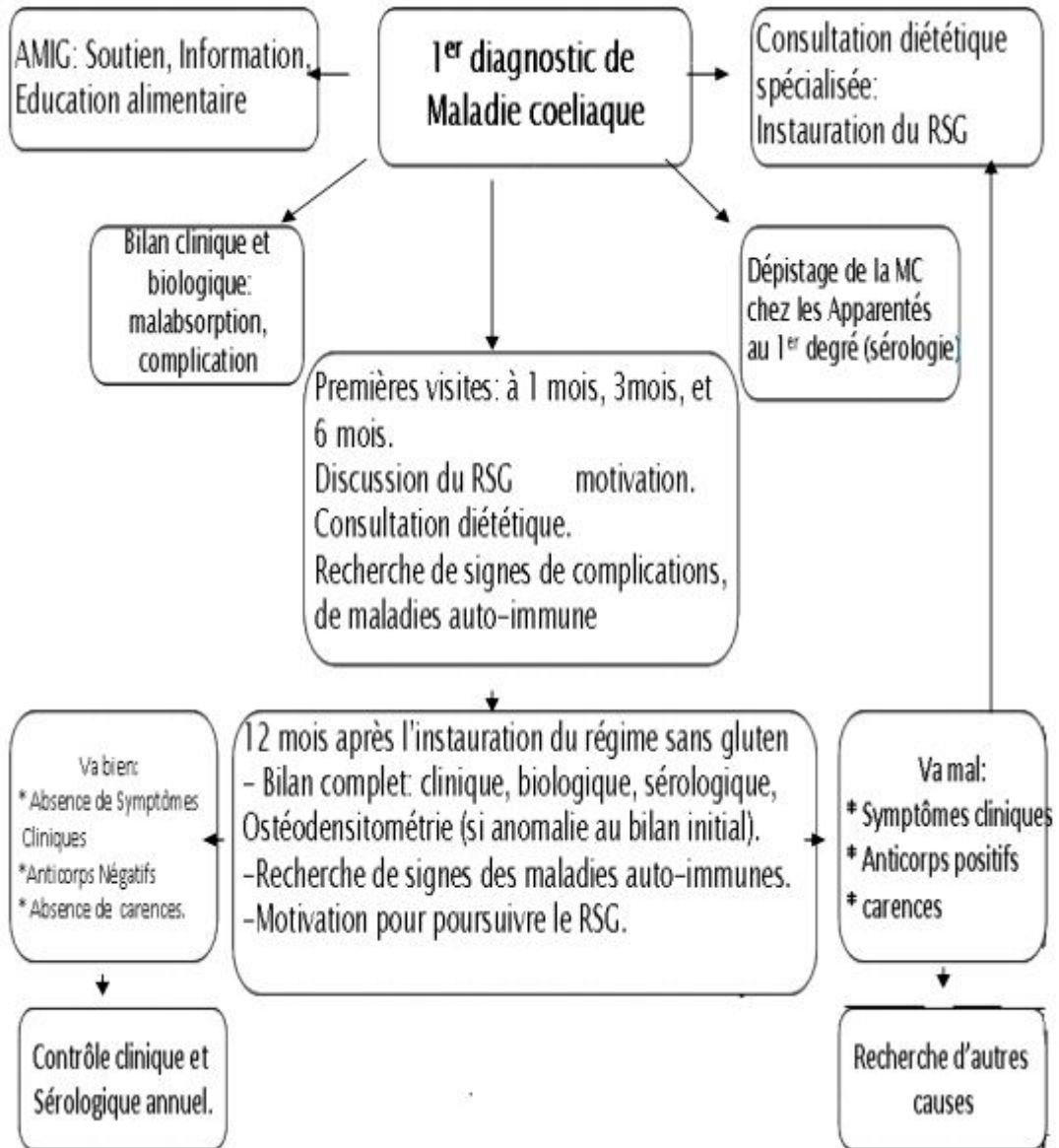
GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
<b>Corps gras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- beurre, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- matières grasses allégées</li> <li>- margarine</li> <li>- sauces</li> </ul>	
<b>Sucres et produits sucrés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sucre de betterave, de canne (blanc et roux), caramel liquide</li> <li>- miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre</li> <li>- cacao pur</li> <li>- sorbets de fruits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sucre glace, sucre vanillé</li> <li>- crèmes de marrons, pâtes de fruits</li> <li>- dragées</li> <li>- nougats</li> <li>- bonbons, chewing-gums</li> <li>- poudres instantanées pour petits-déjeuners</li> <li>- pâtes à tartiner</li> <li>- pâtes d'amandes</li> <li>- autres chocolats et friandises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cornets de glace</li> </ul>

## Annexe 2 bis :

النظام الغذائي بدون غلوتين

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

**Annexe 3 : algorithme résumant la prise en charge initial  
et le suivi des patients cœliaques**



**Annexe 4 : autres causes d'atrophie villositaire**

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



## *Bibliographie*



- [1] **HUGOT J.P** ; La maladie cœliaque chez l'enfant et chez l'adulte, colloque CHU de Paris. , AFDIAG. Publié le vendredi 26 octobre 2012
- [2] **Gee S.** On the celiac affection. St Bartholomews Hosp. Rep. : 1888. 24:17-20.of a factor having a deliterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paedeiatr., 1953. 42: 34-42.
- [3] **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.
- [4] **Paulley L.M.,** *Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea: Br. Med. J., 1954. 1318-1321.*
- [5] **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.
- [6] **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: 345-35.
- [7] **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.
- [8] **AFDIAG.** [digestscience.com/fr/actualites-fondation/481](http://digestscience.com/fr/actualites-fondation/481) ;La Maladie Coeliaque chez l'enfant et chez l'adulte. Publié le vendredi 26 octobre 2012.

- [9] **Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie, doinéditeurs-paris
- [10] **Marsh MN, Crowe PT.** Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillere's Clin Gastroenterol* 1995; 9; 273-93.
- [11] **Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H.** Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:33-6.
- [12] **Oberhuberg .** Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (7)368-372 .
- [13] [www.maladiecoeliaque.com](http://www.maladiecoeliaque.com), site du GERMC (groupe d'étude et de recherche sur la maladie coeliaque).
- [14] **Polenko I., Biemond I., Van Leewen A., Schreuder I., Khan P.M., Guerrero J., D'Amaro J.** Gluten sensitive enteropathy in Spain: Genetic and environmental factors. In *The genetics of coeliac disease: McConnel RB ed., 1981. 211-231.*
- [15] **Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf -Bensussan N.** La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépatogastro*, 2006 ; 13 : 223-235 .
- [16] **Spurkland A., Sollid L.M., Polanco I., Vartdal F., Thorsby E.** HLA-DR and DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992,35 : 188-192.

- [17] **Bouguerra F.et al.** Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet Epidemiol* 1997. 14 : 413-422. disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics* 1999.49 : 800-807
- [18] **Clot F.et al.** HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to celiac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics* 1999.49 : 800-807
- [19] **Lie B.A., et al.** A gene telomeric of the HLA class I region is involved in predisposition to both type 1 diabetes and coeliac disease. *Tissue Antigens* 1999. 54 : 162-168.
- [20] **Djilali-Saiah I., Caillat-Zucman S., Schmitz J., Chaves-Vieira M.L., Bach JF.** Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA class II genes in celiac disease. *Human Immunology* 1996. 40 : 8-16
- [21] **Powis S.H., et al.** TAP1 and TAP2 polymorphism in coeliac disease. *Immunogenetics* 1993; 38 : 345-350.
- [22] **Djilali-Saiah I., et al.** Absence of primary association between DM gene polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus or celiac disease. *Human Immunology* 1996.49 : 22-27.
- [23] **Mc Manus R., Wilson A.G., Mansfield J., Weir D.G., Duff G.W., Kelleher D.** TNF2, a polymorphism of the tumor necrosis-alpha gene promoter, is a component of the celiac disease major histocompatibility complex haplotype. *Eur J Immunol* 1996.26 : 2113-2118.

- [24] **de la Concha E.G., et al.** Celiac disease and TNF promoter polymorphisms. *Hum Immunol* 2000. 61: 513-517.
- [25] **Roschmann E., Wienker T.F., Gerok W., Volk B.A.** T-cell receptor variable genes and genetic susceptibility to celiac disease: an association and linkage study. *Gastroenterology* 1993.105 : 1790-1796.
- [26] **Cerf-Bensussan N., Jabri B.** La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*, 2001 ; 17 : 1129-1138
- [27] **Sollid L.** Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat. Rev. Immunol .*, 2002; 9: 647-655
- [28] **Bhagat G, Naiyer AJ, Shah JG, Harper J, Jabri B, Wang TC, et al.** Small intestinal CD8+TCRgammadelta+NKG2a+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease. *J Clin Invest* 2008;118: 281—93.
- [29] **Ferguson A., Murray D.** Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut*, 1971; 12: 988-999 .
- [30] **Peter H.R. Green, M.D.,** and Christophe Cellier, M.D., Ph.D. Celiac Disease. *The new England journal of médecine*, 2007; 357(17):1731-1743
- [31] **Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N.** Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 8-23.

- [32] **Vahedi K., Bouhnik Y., Matuchansky C.** Maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol. Clin. Biol. 2001. 25: 485-494
- [33] **Hachicha .M,m Chaabouni .M ,Marrekchi .S et al.** Profil épidémiologique et évolutif de la maladie cœliaque de l'enfant: (à propos de 118 cas) Tunisie médicale 1999, 77,( 1), pp. 6-11
- [34] **Fasano. A; Berti.I. Geraduzzi T:Not. T: Colleti RB; Drqgo.S; et al .** Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups. A large; multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163(3): 286-292.
- [35] **Freman HJ.** Biopsy-defined adult celiac disease in Asian-Canadians. Can J Gastroenterol 2003; 17 (7): 433-436.
- [36] **Catassi C ; Ratsch IM; Gandolfi L , Pratesi R ; Fabiani E; ELasmar R et al.** Why is celiac disease endemic in the people of Sahara? Lancet 1999; 354(9179):647-648
- [37] **Fasano A.,** Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology. 2005. 128 : 68-73.
- [38] **Elyaouti.S ;** Le Catalogue National des Thèses et Mémoires ;La Maladie cœliaque chez l'enfant (à propos de 266 cas); thèse Fès N<sup>o</sup> 065/2010 symptomatique de l'enfant en France . Presse Med 2001 ; 30:107-11 .
- [39] **BaudonJ .J, Dabadie.A, Cardona .J :** Incidence de la maladie cœliaque symptomatique de l'enfant en France . Presse Med 2001 ; 30:107-11 .

- [40] **Remy. F; Steens .R** ; MSC ;Cassandra G.D. National prospective study on childhood, coeliac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pédiatr* 2005; 147:239-43.
- [41] **Kelly E. Mc Gowan, BHSc, Derek A. Castiglione**, and J. DeckerButzner, MD. The ChangingFace of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing. *Pediatrics* 2009;124(6)
- [42] **Mohsin Rashid, FRCP(C)**; Ann Cranney, FRCP(C); Marion Zarkadas. Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics* 2005; 116; e754-e759
- [43] **Molkhou.P** ,Quand introduire le gluten dans l'alimentation du nourrisson ?,Hadjora 2010, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris
- [44] **Agostini C. Desci T.Fextrell M. et al.** Complementary feeding: a commentary by ESPAGHAN committee on nutrition. *Journal of Pediatr Gastro and Nut* 2008; 46: 99-110
- [45] **J.J. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, et al:** Groupe Francophone d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP): Incidence de la maladie cœliaque symptomatique de l'enfant en France . *Presse Med* 2001 ; 30:107-11 © 2001, Masson, Paris
- [46] **Gönül Dinler , Kalayci AG, Atalay E.** Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5(4):282-286

- [47] **Missoum.H, Arji.N, Mouan,M , El Aouad.R** ; Anticorps antigliadine et anticorps antiendomysium: détection et valeur diagnostique dans la maladie cœliaque Antiendomysium and antigliadin antibodies: Detection and diagnostic value in coeliac disease. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2008 ; 23, 45—48.
- [48] **Hellen R, Gillet MD, Hugh J, Fremann MD**. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2000, 14 (8) 668-671 .
- [49] Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. janvier 2007.
- [50] **Hill PG, Holmes GK**. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 572-7
- [51] **Guandalini.S**, Celiac disease; essentiel pediatric gastroenterology hepatology and nutrition. Edition 2005 :221-230
- [52] **Patey-Mariaud de Serre N, Verkarre V,Cellier C, et al**. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol ClinBiol* 2000 ; 24: 436-46.
- [53] **Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V**. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177-85.

- [54] **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;40:8-18
- [55] **Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Brousse N.** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Ann Pathol* 2001;21:319-33.
- [56] **Marsh MN.** Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54
- [57] **Chang F, Mahadeva U, Deere H.** Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. *APMIS* 2005;113:385-99
- [58] **Wu TT, Hamilton SR.** Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol* 1999 ;23:153-8.
- [59] **Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C.** Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007;133:472—80
- [60] **Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC** Maladie coeliaque de l'adulte: actualités du régime sans gluten *Feuilles Biol*, 2005 ; 46 (264) : 49-54
- [61] **Baudon JJ,chevalier J,boccon gibod L ;et al.**outcome of enfants with coeliac disease.*gastroenterol Clin biol* 2005 ,29 :1097- 102

- [62] **green PH Jabri B**,coeliac disease Lancet 2003 ;362(2)(9381) :383-91{  
Shmitz J le regime sans gluten chez l enfant,J pediater puerc  
2007,20 :337-44
- [63] **green PH Cellier C** Cealiac disease.N engl J M ed 2007,357 :1731-43
- [64] **Herzog D.** La maladie cœliaque et son nouveau marqueur diagnostic,l  
anticorps antitransglutaminase tissulaire, Paediatrica Erschiene  
2000 ;11(6) :S.39
- [65] **Corrao G., Corrazza G.R., Banardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M.**  
Mortality in patients with coeliac disease and their relatives : a cohort  
study. Lancet. 2001 : 356-361.
- [66] **Cellier C., Cerf-Bensussan N., Hermine O., Brousse N.** Maladie coelique,  
sprue réfractaire et lymphome. Hépatogastro-entérologie-2002. 9.  
175-181.
- [67] **Modigliani R, Jos J** Maladie coeliaque In: Bernier JJed.  
Gastroenterologie, Medecine-Science, 1986: 725-42
- [68] **Malamuta G., MeresseB., Cellier C., Cerf-Bensussana N** La maladie  
coeliaque en 2009 : un futur sans régime ? Gastroentérologie Clinique  
etBiologique. 2009, 33: 635-647.
- [69] **Wahab PJ, Crusuis JB, Meijer JW et al** Ciclosporin in the treatment of  
adults with refractory celiac disease Aliment Phaemacol Ther 2000; 14:  
767-78.

- [70] **Mascart-Lemone Fn Shmit A.** Maladie coeliaque de l'adulte EMC. Gastroenterology. 1998 ; 9-053-A-20: 1-6
- [71] **Choi K, Siegel M, Piper JL, Yuan L, Cho E, Strnad P, et al.** Chemistry and biology of dihydroisoxazole derivatives: Selective inhibitors of human transglutaminase 2. ChemBiol 2005;12:469—75.
- [72] **Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim C et al.** Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibitingY, Khosla C DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease. Bioorg Med Chem 2007; 15: 6565—73.
- [73] **Leffler DA, Kelly C, Paterson B, Abdullah H, Collatrella A, Murray J.** A randomized, double-blind study of at-1001 for the prevention of celiac disease activation with gluten challenge (abstract). Gastroenterology 2008; 134: A80.
- [74] **Pinier M, Verdu EF, Nasser-Eddine M, David CS, Vezina A, Rivard N, et al.** Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. Gastroenterology 2009;136:288—98.
- [75] **Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al.** Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002 ; 297 : 2218-20
- [76] **Heyman M.** Symposium on dietary influences on mucosal immunity. How dietary antigens access the mucosal immune system. Proc Nutr Soc 2001; 60:419-26.

- [77] **Vanhoof G, Goossens F, De Meester I, Hendriks D, Scharpe S.** Proline motifs in peptides and their biological processing. *FASEB J* 1995; 9: 736-44.
- [78] **Goossens F, De Meester I, Vanhoof G, Scharpe S.** Distribution of prolyl oligopeptidase in human peripheral tissues and body fluids. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 17-22
- [79] **Matysiak-Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal-Martinez T, et al.** Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 786-96
- [80] **Gass J, Bethune MT, Siegel M, Spencer A, Khosla C.** Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 2007;133:472—80..
- [81] **Vahede K. Maszart F. Mary JY. Laberne JE...** Reliability of anti-glutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet. Compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (5): 1079-1087
- [82] **Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F.** Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut* 2008;57:25—32

- [83] **Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsoe B, Larsson P, Panayi G, Petersen J, et al.** Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis : A proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2686-92
- [84] **Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-PabloR, et al.** Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest LiverPhysiol* 2006;291:G621-9.

## *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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريضى هد 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## الداء البطني لدى الطفل

( بخصوص 126 حالة مصابة سجلت بالمستشفى الإقليمي بتطوان )

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**الآنسة: مهدية باقوم**

المردادة في: 20 يناير 1987 بتطوان

### **لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية: طفل - إسهال مزمن - خزعة الإثني عشري - نظام غذائي خال من الغلوتين.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: التهامي بنوشن

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: حسن ايت أوعمر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال