



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N° 36

Profil immuno-sérologique de la maladie cœliaque Expérience du CHU de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/05/2014
PAR

Mr. Zohair AIT OUZDI

Né le 05 Juin 1988 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie cœliaque – Auto-anticorps – Sérodiagnostic –
Formes cliniques – Histopathologie.

JURY

Mr. M. SBIHI

Professeur de Pédiatrie.

PRESIDENT

Mr. B. ADMOU

Professeur agrégé d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mr. M. AMINE

Professeur agrégé d'Epidémiologie Clinique

Mme. M. ZAHLANE

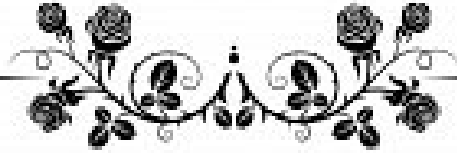
Professeur agrégé de Médecine Interne

Mme. Z. SAMLANI

Professeur agrégé de Gastro-entérologie

JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدق الله العظيم



Serment d'hypocrate

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.

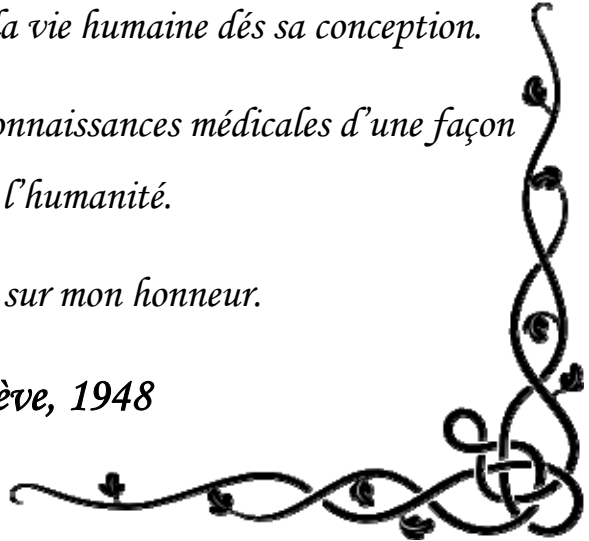
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo– phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie– pathologique	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique

AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo– phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIRAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut....
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse à ...

A 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 mes très chers parents
A ma mère Fatima et mon père Ahmed
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.
Je vous aime.

A mes chers frères Amine et Youssef
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 la mémoire de ma grand-mère Hadja Yamna
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 vous dédie mon travail
Que ton âme repose en paix

A mon grand-père Ba Hammou
Aucune dédicace ne saurait exprimer ma
Reconnaissance, mon grand attachement
Que dieu vous accorde longue vie et bonne santé.

Aux défunts
Grand-mère Aïcha, Grand-père Si Mohamed et mon oncle Ahmed
Baamrani

J'aurai aimé que vous soyez à mes côtés ce jour...
Mais le destin en a décidé autrement...
J'espère que vous êtes fiers de moi
Que vos âmes reposent en paix

A mes chers oncles et tantes
Aïcha, Rkia, Maryem, Yasmine, Si Rahal, Brahim, Aziz, Zahra...
Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien
que vous m'aviez accordé et en reconnaissance
dés 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
Je pense à mon cousin Simohamed Daou
A travers ce travail je vous exprime tout mon amour
et mon affection.

A toute ma famille

A mon cher ami Abdelhakim Boughmid
Tu as toujours offert soutien et réconfort,
j'exprime envers vous une profonde admiration,
reconnaissance et attachement inconditionnels.

A mes chers amis (es) et collègues
Redouane, Zouhair, Mourad, Nabil,
Hafida, Salma, Hanane, Soukaina...
Je vous remercie pour votre soutien
tout le long de ces années de travail et pour les moments
passés de joie ou de tristesse toujours on
a été épaules l'un a l'autre.

A mes amis (es) d'enfance

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

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

A tous mes maîtres.

.



A notre maître et rapporteur de thèse :

Pr. Brahim Admou

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de ce travail. J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre disponibilité. Je garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre modestie.

A mon maître et président de thèse :

Pr. Mohamed Sbihi

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse. 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. Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Mohamed Amine

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury. Veuillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Zouhour Samlani

Vous avez accepté avec la gentillesse qui vous est coutumière de juger notre travail. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. Mouna Zafiane

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. Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

*A toute l'équipe du laboratoire d'immunologie CHU MedVI et
FMPM*

Je vous exprime mes plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et je suis très reconnaissant pour votre aide tout au long de notre étude.

A l'équipe du laboratoire d'épidémiologie

A Pr Adermouch

Je vous remercie pour votre disponibilité et la qualité de l'encadrement dont j'ai bénéficié.

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

A tous les enseignants de la FMPM

*Avec ma reconnaissance et ma haute considération
ET à toute personne qui de près ou de loin ayant contribué à la
réalisation de ce travail.*

ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps.
AGA	: Anticorps anti-gliadine
AV	: Atrophie villositaire.
DPG	: Anticorps anti-gliadines déamidés.
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
EMA	: Anticorps anti-endomysium.
ESPGHAN	: European Society of Pediatric, Gastroenterology, Hepatology And Nutrition.
HLA	: Human Leucocyte Antigen.
H/F	: Homme/Femme
IFI	: Immuno-fluorescence indirect.
IgA	: Immunoglobulines A.
IgG	: Immunoglobulines G.
LIE	: Lymphocytes intra-épithéliaux.
LT	: Lymphocytes T.
MC	: Maladie coéliquaue.
NASPGHAN	: North American Society of Pediatric, Gastroenterology, Hepatology And Nutrition.
PCM	: Pâleur cutanéomuqueuse.
RSG	: Régime sans gluten.
RSP	: Retard staturopondéral.
tTG	: Transglutaminase tissulaire.
tTGA	: Anticorps antitransglutaminase tissulaire
V/C	: Rapport villosités sur cryptes.



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Lieu et durée d'étude	5
1. Lieu de l'étude	5
2. Durée d'étude	5
III. Population cible	5
IV. Méthodologie	6
1. Les données cliniques et paracliniques :	6
2. Les paramètres immunologiques :	6
3. Les paramètres histologiques	7
V. Analyse statistique	8
RESULTATS	9
I. Données sociodémographiques	10
1. L'âge	10
2. Le sexe	11
3. L'origine géographique	11
4. Le niveau socioéconomique	11
II. Données cliniques	12
1. Antécédents	12
2. Manifestations cliniques	13
3. Pathologies associées	14
4. Bilan biologique de retentissement	15
III. Résultats des tests immuno-sérologiques	16
1. Anticorps anti-transglutaminase (tTGA)	16
2. Anticorps anti-gliadines déamidés (DPG)	17
3. Anticorps anti-endomysium (EMA)	17
4. Dosage pondéral des IgA	18
IV. Résultats de la biopsie intestinale	18
V. Performances des tests immuno-sérologiques	19
1. Performances du test tTGA	19
2. Apport des autres tests immuno-sérologiques	19
VI. Comparaison entre les titres des Ac et grade histologique	20
1. Comparaison entre les titres des Ac tTGA et le grade histologique	20
2. Comparaison entre les titres des DPG et le grade histologique	22
DISCUSSION	24
I. Généralités	25
1. Historique	25
2. Epidémiologie de la MC	25
3. Etiopathogénie de la MC	26
4. Anomalies histopathologiques de la MC	30

5. Expression clinique.....	33
6. Complications de la MC.....	35
II. Données sociodémographiques.....	36
1. Age.....	36
2. Sexe.....	37
III. Données cliniques et biologiques.....	38
1. Allaitement maternel et âge d'introduction du gluten.....	38
2. Maladie cœliaque et forme familiale.....	39
3. Diagnostic clinique.....	39
4. Pathologies associées.....	42
5. Bilan de retentissement.....	44
IV. Données des tests immuno-sérologiques.....	46
1. Intérêt des tests sérologiques dans l'exploration de la MC.....	46
2. Caractéristiques des tests sérologiques.....	49
3. Stratégie du diagnostic immunologique.....	53
V. Etude histologique.....	56
VI. Corrélation entre tests sérologiques et degré d'atrophie villositaire.....	57
VII. Dépistage de la MC : Population cible et stratégie.....	58
1. Quels sont les sujets à risque de MC ?.....	58
2. Age du dépistage.....	59
3. Quel est le bénéfice attendu du dépistage de la MC ?.....	60
4. Quelles sont les limites d'un dépistage de la MC ?.....	61
5. Outils de dépistage.....	61
VIII. Anticorps et suivi du RSG.....	63
IX. Perspectives immuno-thérapeutiques de la MC.....	64
 CONCLUSION	 65
 ANNEXES	 67
 RESUMES	 70
 BIBLIOGRAPHIE	 74



INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune, aux manifestations cliniques variées, qui se traduit par une atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée induite par la gliadine du blé et les prolamines apparentées, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés [1,2,3].

Sa prévalence a été longtemps sous-estimée, avoisinant aujourd'hui 1% dans la population générale [4].

La MC est souvent associée à d'autres pathologies, il existe un risque accru chez les patients atteints de diabète type 1, chez les patients atteints de maladies auto-immunes, et chez les apparentés au premier degré qui représentent le groupe le plus à risque [4].

Dans sa forme classique, la MC se manifeste par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal, une anorexie plus ou moins sévères et des vomissements. Ces symptômes débutent dans la première enfance et aboutissent à une malnutrition.

La méconnaissance des formes silencieuses, frustes, pauci-symptomatiques ou extradigestives de la maladie, rend dans certains cas, le diagnostic difficile et méconnu expliquant le retard diagnostique, ce qui expose l'individu malade à des complications, dont les troubles carenciels l'ostéoporose, l'augmentation de la prévalence d'autres maladies auto-immunes, voire les néoplasies tardives [5,6]. Ces complications peuvent être prévenues grâce à l'observance d'un régime sans gluten (RSG), le seul remède efficace contre la maladie.

Dans les dernières décennies, la reconnaissance du mécanisme auto-immun et la mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques, notamment les anticorps anti-transglutaminase, ont bouleversé d'une part la vision épidémiologique de la MC, et d'autre part son approche diagnostique. En montrant que les formes atypiques ou latentes étaient beaucoup plus nombreuses, ces données ont fait passer la MC du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente à tous les âges [4].

Le diagnostic de la MC est basé sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Si le diagnostic définitif de MC repose sur la mise en évidence des anomalies histologiques caractéristiques sur les biopsies duodéno-jéjunales et sur la rémission clinique sous RSG, les différents outils sérologiques tiennent une place importante, et constituent un moyen non invasif de dépistage [7].

Ces tests sérologiques de plus en plus spécifiques et sensibles ont complètement transformé les conditions du diagnostic de la MC : ils permettent de cibler les patients chez lesquelles une biopsie est nécessaire et de suivre les sujets sous RSG.

La démarche diagnostique de la maladie repose en premier sur des tests sérologiques sériques basés sur la détection des anticorps anti-endomysium et plus récemment les anticorps anti-transglutaminase tissulaire dont la sensibilité et la spécificité sont excellentes.

Notre étude a pour objectifs d'établir le profil immuno-sérologique de la maladie cœliaque, et d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques des patients cœliaques colligés au CHU de Marrakech.

*PATIENTS
&
METHODES*

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, qui a intéressé une série de 165 patients atteints de maladie cœliaque.

II. Lieu et durée d'étude

1. Lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Med VI, dans les services suivants :

- Service de pédiatrie B hôpital mère enfant
- Service de gastro-entérologie hôpital Ibn Tofail
- Service de médecine interne hôpital Ibn Tofail
- Laboratoire d'immunologie hôpital Ibn Tofail

2. Durée d'étude

Cette étude s'est étalée sur une durée de 4 ans depuis janvier 2010 jusqu'à décembre 2013.

III. Population cible

Les patients ont été sélectionnés à partir d'un échantillon initial de 452 cas, admis au laboratoire pour dépistage de la MC.

- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude, les patients enfants et adultes suspects de maladie cœliaque ayant bénéficié de la recherche et de la quantification des auto-anticorps propres à la MC : tTGA, DPG, EMA.

- Critères de non inclusion :

Ont été exclus de l'étude ;

les patients connus cœliaques et mis sous régime sans gluten depuis plus de 6 mois,

les patients qui n'ont pas de confirmation histologique de la maladie.

IV. Méthodologie

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire (**voir annexe-1**), incluant les paramètres suivants :

1. Les données cliniques et paracliniques

- o Les données sociodémographiques : âge, sexe, origine...,
- o Les antécédents personnels (mode d'allaitement, âge d'introduction du gluten, pathologie associée ...), et familiaux (cas similaires dans la fratrie, consanguinité,...),
- o Les manifestations cliniques : tableau clinique classique (diarrhée, ballonnement abdominal,...) et symptômes atypiques.
- o Et les résultats du bilan paraclinique général.

2. Les paramètres immunologiques

Sur la base de la prescription médicale, nous avons procédé à la réalisation des analyses suivantes :

- o Recherche et titrage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA par méthode immuno-enzymatique ELISA (seuil : 18 UI/ml), complétée en cas de négativité de ces derniers par la recherche des anticorps anti-transglutaminases de type IgG.
- o recherche des anticorps anti-endomysium par Immunofluorescence indirect (lame avec substrat d'œsophage de singe, seuil : 1/5^e): ce dosage a été pratiqué pour corroborer les résultats des tTGA.
- o recherche des anticorps anti-gliadines déamidés par technique ELISA (seuil : 18 UI/ml), ce test a été réalisé chez certains patients dont le résultat des tTGA est non contributif, puis comparé aux résultats des tTGA.
- o dosage pondéral des IgA totales par néphélométrie afin d'éliminer un déficit en IgA pouvant masquer une MC avec IgA-tTGA négatif.

3. Les paramètres histologiques

Nous avons procédé à l'analyse histologique des 3 critères :

- o l'atrophie villositaire
- o les lymphocytes intraépithéliaux
- o l'hyperplasie des cryptes
- o les données histologiques sont exprimées selon la classification de Marsh et Oberhuber (Tableau-I).

Tableau I : Classification de Marsh et Oberhuber

Grades		Lésions	Cryptes	Villosités	LIE/100 cellules épithéliales
0		Pré-infiltratives : Muqueuse normale	Normales	Normales	<40
I		Infiltratives : muqueuse quasi normale	Normales	Normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
II		Hyperplasiques	Hypertrophie	Normales	>40
III	IIIa	Atrophiques hyperplasiques destructives	Hypertrophie	Atrophie partielle	>40
	IIIb			Atrophie subtotale	
	IIIc			Atrophie totale	

V. Analyse statistique

Les données ont été saisies sur un tableau Excel et analysées grâce au logiciel Epi info sous l'encadrement du laboratoire d'épidémiologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech (FMPM).

RESULTATS

I. Données sociodémographiques

1. L'âge

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 12,8 ans (Ecart-type=10,50), avec des âges extrêmes allant de 10 mois à 57 ans, la population pédiatrique représentait 78 % (n=128) de nos patients (Figure-1).

La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence élevée, estimée à 41% (n=68) chez les enfants âgés entre 7 et 15 ans suivis par la tranche d'âge 10 mois-7 ans (n=50), suivie par la population adulte âgée de plus de 21 ans (n=31) puis la tranche d'âge 15-21 ans (n=16) (Figure-2).

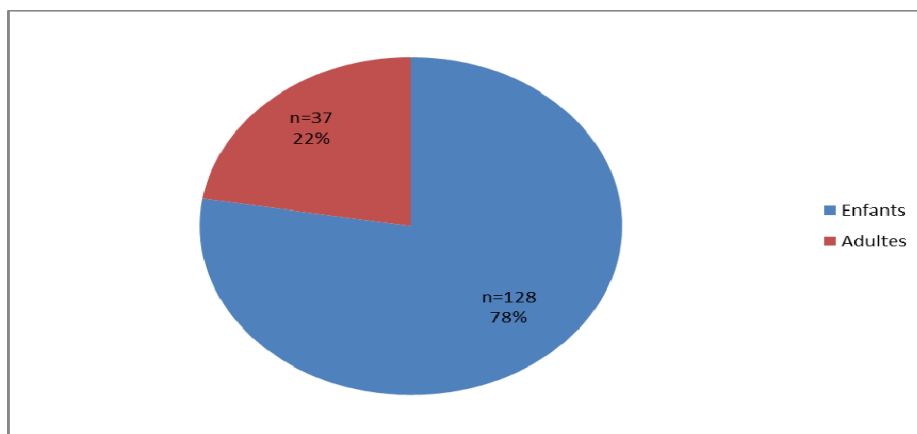


Figure 1 : Répartition des patients enfants et adultes

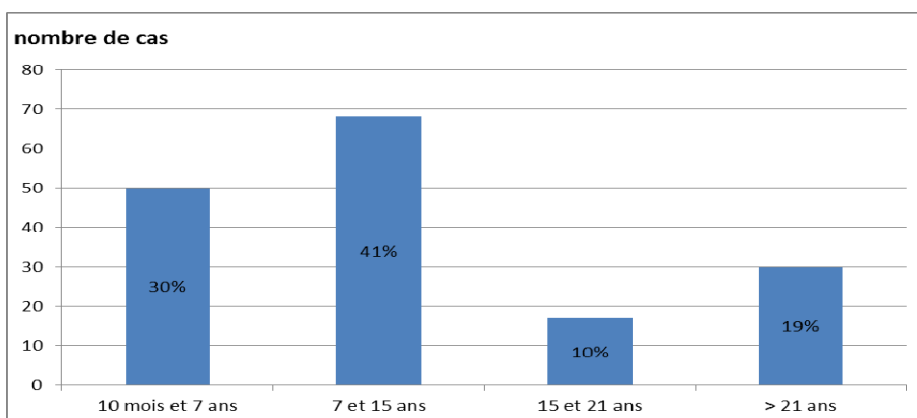


Figure 2 : Répartition des patients cœliaques selon les tranches d'âge

2. Le sexe

Dans notre étude, 59 % (n=97) des patients étaient de sexe féminin. Le Sex-ratio H/F était de 0,7 (Figure-3).

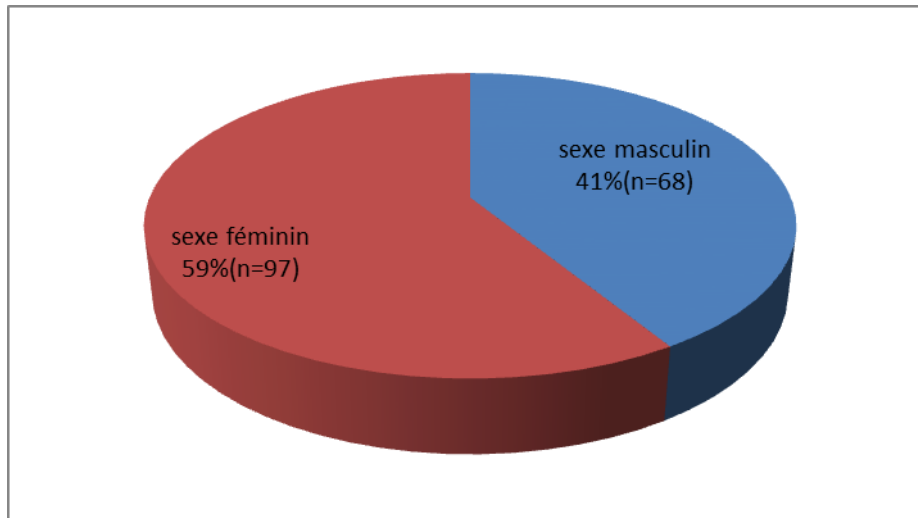


Figure 3 : Sexe des patients cœliaques

3. L'origine géographique

Dans notre série, 44,8% (n=74) étaient d'origine rurale, et 30,3% (n=50) d'origine urbaine. L'origine géographique n'a pu être précisée pour 25% (n=41) des patients.

4. Le niveau socioéconomique

Le niveau socioéconomique des patients était considéré bas dans 64 % des cas (n=105), et seulement 16% (n=27) disposaient d'un système de mutuelle de santé ou d'assurance.

II. Données cliniques

1. Antécédents

1-1 Allaitement maternel

Dans notre série, 90 patients (54,5%) ont bénéficié d'un allaitement mixte, 26 (15,7%) ont bénéficié d'un allaitement maternel exclusif, et 11 (6,6%) ont eu un allaitement artificiel exclusif, alors que pour 38 patients (23%), le mode d'allaitement n'a pu être précisé (Figure-4).

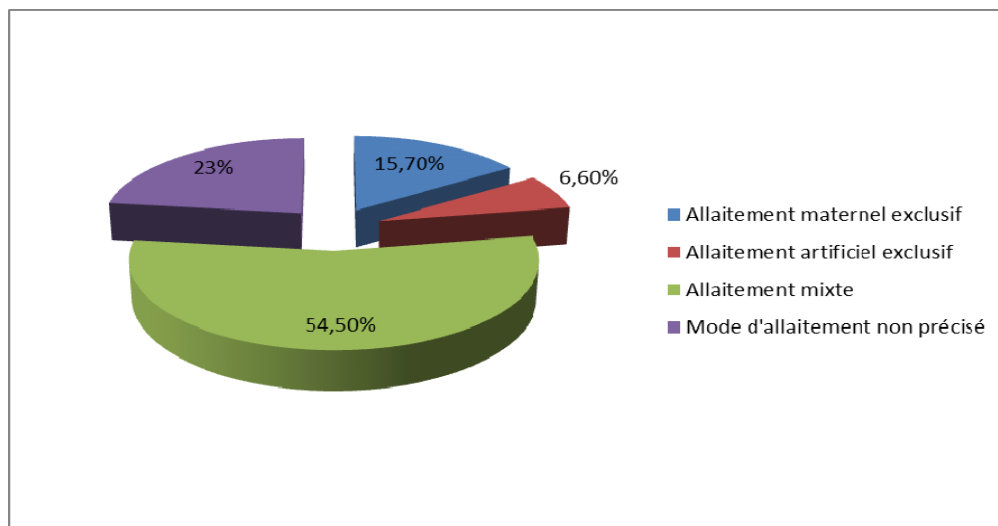


Figure 4 : Mode d'allaitement chez les patients de notre série

1-2 Age d'introduction du gluten dans l'alimentation

Pour les 126 patients (76,3%) dont l'âge d'introduction du gluten a été correctement documenté, celui-ci variait entre 3 mois et 9 mois, avec un seul cas où l'introduction du gluten a été faite tardivement à 12 mois. La moyenne générale était de 6 mois.

1-3 Cas similaires dans la famille

Nous avons noté 8 cas similaires de MC, soit 4,8% de nos patients, correspondant à une fratrie de 1^{er} degré pour 6 cas, alors que le lien de parenté n'a pu être précisé pour les 2 autres.

1-4 Consanguinité

La notion de consanguinité a été retrouvée dans 28,5% (n=47) des cas.

2. Manifestations cliniques

Un tableau clinique classique fait essentiellement de signes digestifs (diarrhée, ballonnement) était retrouvé chez 81% (n=136) des patients, alors que des signes atypiques avec absence de diarrhée et ballonnement abdominal, étaient présents chez 19% (n=29) des patients.

2-1 Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels qui ont révélé la MC chez nos patients, étaient caractérisés par la prédominance des signes digestifs notamment la diarrhée (81,2%), et le ballonnement abdominal (66,6%), suivis par les troubles de croissance avec RSP (73,3%) et cassure de la courbe pondérale (65,4%) (Tableau-II).

Tableau II : les signes d'appel chez les malades cœliaques

Signes d'appel	Nombre de cas	Pourcentage %
<u>Signes digestifs</u>		
• Diarrhée	134	81,2
• Ballonnement abdominal	110	66,6
• Anorexie	93	56,3
• Vomissement	82	49
• Douleur abdominale	27	16,3
• Alternance diarrhée-constipation	8	4,8
• Constipation	6	3,6
<u>Troubles de croissance</u>		
• Retard staturopondéral	121	73,3
• Cassure de la courbe pondérale	108	65,4
Retard pubertaire	14	9
<u>Manifestations hémorragiques</u>	4	2,4
• Rectorragies	1	
• Epistaxis	1	
• Ecchymoses	1	
• Pétéchies	1	
<u>Autres signes</u>		
• Arthralgie	11	6,6
• Aphtose buccale	2	1,2
Anémie résistant au traitement martial	22	13,3

2-2 Signes physiques

Les signes physiques objectivés chez les patients étaient dominés par la pâleur cutanéomuqueuse (74%), puis la distension abdominale (67,2%) (Tableau-III).

Tableau III : les signes physiques notés chez les patients cœliaques de notre série.

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage %
Pâleur cutanéomuqueuse	122	74
Distension abdominale	111	67,2
Retard staturo-pondéral	69	41,8
Troubles de phanères	26	15,7
Amaigrissement	22	13
Dénutrition	19	11,5
Déshydratation	13	7,8
Syndrome œdémateux	13	7,8
Ascite	5	3
Hépatomégalie	2	2,4
Splénomégalie	1	0,6

3. Pathologies associées

Parmi les patients cœliaques recrutés, 10% d'entre eux (n=16) avaient des pathologies associées dont 3 cas de maladies auto-immunes, 4 cas de cirrhose dont 2 de cirrhose biliaire primitive, 3 cas de diabète, 1 cas respectivement de déficit immunitaire primitif, de maladie de Behcet, de maladie de Crohn, de thrombopénie profonde, d'anémie hémolytique et d'hypertension portale. La nature détaillée de ces différentes pathologies est rapportée dans le tableau-IV ci-dessous :

Tableau IV: Nature des pathologies associées chez les patients cœliaques

Pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage %
<u>Maladie auto-immune</u>	(3 cas)	
• Lupus	1 cas	2
• Sclérodermie	1 cas	
• Dermatite herpétiforme	1 cas	
<u>Cirrhose</u>	(4 cas)	
• Cirrhose biliaire primitive	2 cas	2,4
• Cirrhose (cause non précisée)	2 cas	
<u>Diabète</u>	(3 cas)	
• Diabète type 1	2 cas	2
• Diabète type 2	1 cas	
<u>Autres</u>	(6 cas)	
• Thrombopénie profonde	1 cas	3,6
• Behçet	1 cas	
• Maladie de crohn	1 cas	
• Déficit immunitaire primitif	1 cas	
• Hypertension portale	1 cas	
• Anémie hémolytique	1 cas	
<u>Total</u>	16	10

4. Bilan biologique de retentissement

4-1 Hémogramme

La numération formule sanguine réalisée chez 114 patients, a objectivé la présence d'une anémie chez 111 patients (97%), elle était de type hypochrome microcytaire chez 107 patients, normochrome normocytaire chez 3 patients, et macrocytaire chez un seul patient (Figure-5).

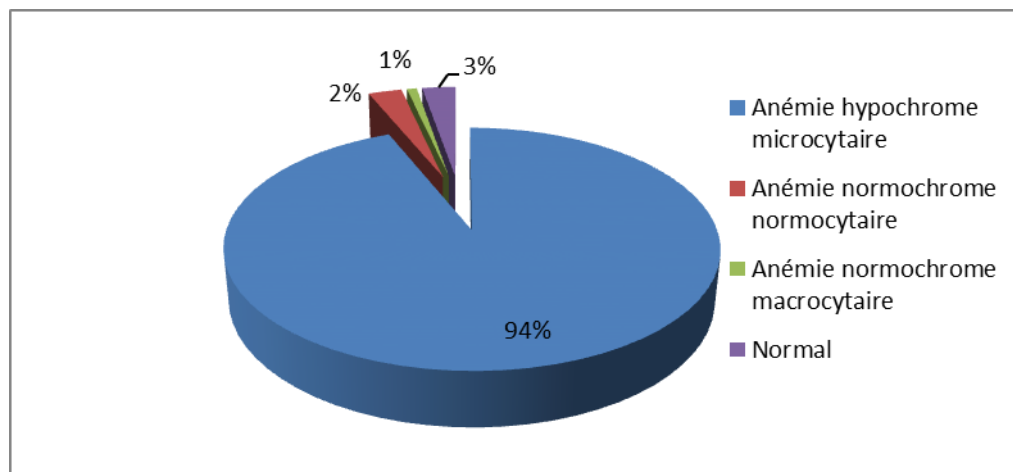


Figure 5 : Types d'anémie objectivée chez les patients de notre série

4-2 Bilan de malabsorption

Parmi les patients ayant bénéficié d'un bilan de malabsorption, nous avons noté :

- une hypo protidémie chez 34 des patients (20%) ;
- une hypo albuminémie chez 37 patients (22%) ;
- une hypocholestérolémie chez 49 patients (30%) ;
- une hypokaliémie chez 6 patients ;
- une diminution de la ferritinémie chez 6 patients.

III. Résultats des tests immuno-sérologiques

Parmi les 452 patients initialement testés aux Ac IgA-tTGA, associés au non aux Ac anti-DPG, EMA, et au dosage quantitatif des IgA, les résultats étaient comme suit :

1. Anticorps anti-transglutaminase

Les Ac IgA-tTGA étaient positifs chez 32,1% des patients (n=146). Le titre de ces anticorps était considéré très élevé (> 100 UI/ml) chez 94 patients (64%), moyen (compris entre

50 et 100 UI/ml) chez 27 patients (19%) , et faiblement positif (compris entre 18 et 49 UI/ml) chez 24 patients (17%) (Figure-6).

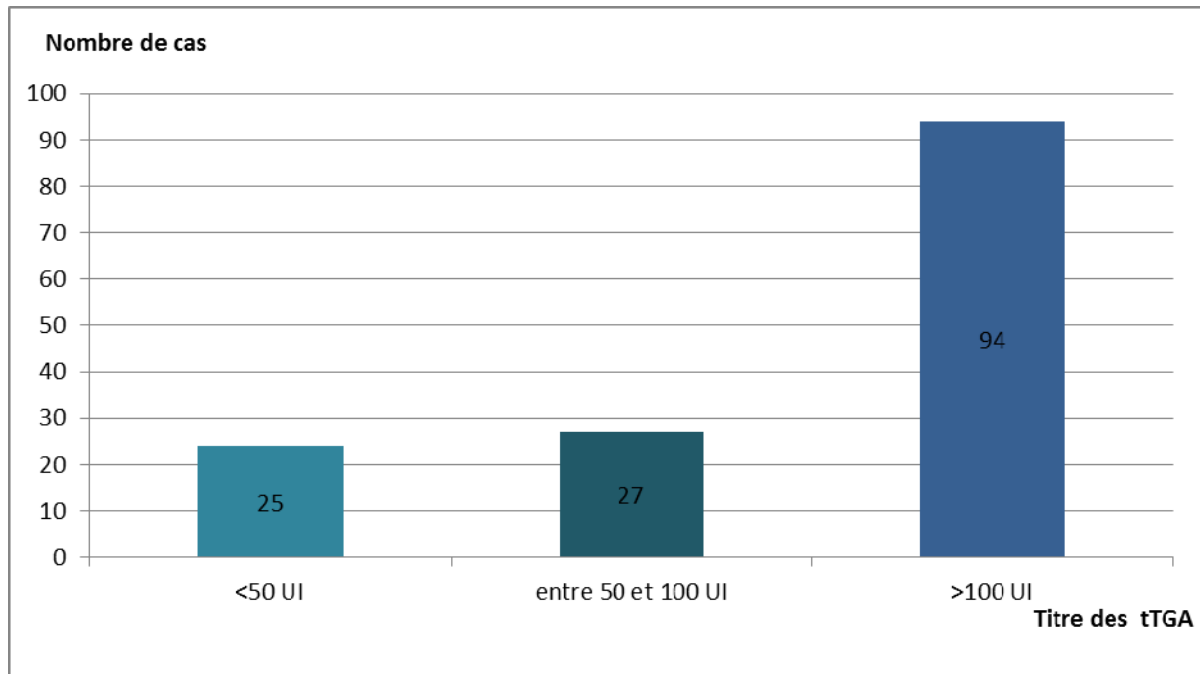


Figure 6 : Répartition des patients selon les titres des IgA-tTGA.

2. Anticorps anti-gliadines déamidés

Ce test a été réalisé chez 34 malades, il était positif chez 27 patients d'entre eux, soit une sensibilité de 80 %. Le titre des Ac anti-DPG était très élevé chez (>100 UI/ml) chez 88 % (n=24) des patients, moyen (compris entre 50 et 100 UI/ml) chez 2 patients (8%), et faiblement positif (entre 18 et 49 UI/ml) chez un seul patient (4%).

3. Anticorps anti-endomysium

Chez les 20 patients ayant bénéficié de la recherche des EMA, ces derniers étaient positifs chez 80% (n=16) des patients. Deux des 4 patients négatifs en EMA avaient des titres d'IgA-tTGA de 21 et 47 UI/ml, et les deux autres avaient des IgA-tTGA négatifs.

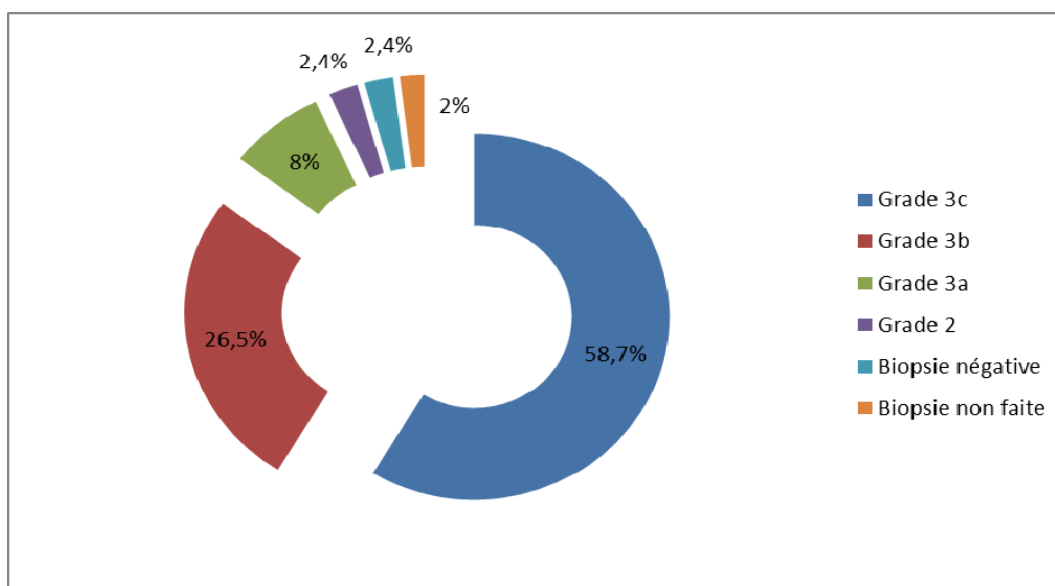
4. Dosage pondéral des IgA

Réalisé chez les patients dont les IgA-tTGA étaient négatifs, le dosage pondéral des IgA a permis de mettre en évidence un déficit en IgA totales chez 4 patients, soit une fréquence de 2,4%. Le titre de ces IgA était inférieur à 0,36 g/l.

IV. Résultats de la biopsie intestinale

L'analyse histologique des biopsies intestinales était contributive chez 98% (n=162) des patients. La biopsie n'a pu être réalisée chez 3 patients dont l'âge est inférieur à 1 an.

Selon la classification de Marsh-Oberhuber (voir Tableau-I), l'étude histologique des biopsies a révélé la présence d'une atrophie villositaire totale grade 3c, subtotale grade 3b et partielle grade 3a chez 58,7% (n=97) cas, 26,5%(n=44) et 8% (n=13) des patients respectivement. Un grade 2 a été objectivé chez 2,4% (n=4) des patients (Figure-7).



**Figure 7 : Répartition des résultats histopathologiques
selon la classification de Marsh-Oberhuber**

V. Performances des tests immuno-sérologiques

1. Performances du test tTGA

Nous avons objectivé une sensibilité (Se) de 91%, et une spécificité (Sp) de 98,6% pour le test tTGA.

La valeur prédictive positive (VPP) était de 97,3% et la valeur prédictive négative (VPN) était de 95% (Tableau-V).

Tableau V : Caractéristiques biologiques du test tTGA.

	Biopsie +	Biopsie -	Total
Test tTGA +	146	4	150
Test tTGA -	15	287	302
Total	161	291	452

$$Se = 146 / 161 = 91\%$$

$$VPP = 146 / 150 = 97,3\%$$

$$Sp = 287 / 291 = 98,6\%$$

$$VPN = 287 / 302 = 95\%$$

2. Apport des autres tests immuno-sérologiques

2-1 Combinaison entre Ac tTGA et Ac EMA

Nous avons noté que 16 patients étaient à la fois positifs pour les Ac tTGA et les Ac EMA. Les Ac tTGA et les AC EMA étaient tous les deux négatifs chez 2 patients cœliaques, alors que les EMA étaient négatifs chez 2 patients tTGA positifs (Tableau-VI).

Tableau VI: Comparaison entre les Ac tTGA et Ac EMA

Ac tTGA	Ac EMA	Nombre	Pourcentage
positif	positif	16	80 %
négatif	négatif	2	10 %
positif	négatif	2	10%
négatif	positif	0	0

2-2 Concordance entre Ac tTGA et Ac DPG

Les Ac tTGA et les Ac DPG étaient tous les deux positifs chez 27 patients (80%), les 2 tests étaient négatifs chez 3 patients alors qu'ils étaient discordants (positifs en tTGA et négatifs pour les DPG) chez 4 autres patients (Tableau-VII).

Le taux de concordance objectif était de 45 %.

Tableau VII : Concordance entre Ac tTGA et Ac DPG

		Test DPG		Total
		positif	négatif	
Test tTGA	positif	27	04	31
	négatif	0	03	03
Total		27	07	34

VI. Comparaison entre les titres des Ac et le grade histologique

1. Comparaison entre les titres des Ac tTGA et le grade histologique

La moyenne des titres des Ac tTGA était de (201,62), (183,14) et (112,75) chez les patients ayant respectivement une AV stade 3c, 3b et 3a (Tableau-VIII).

Tableau VIII : Moyenne des titres des Ac tTGA selon le degré d'atrophie villositaire.

Degré AV	Nombre de cas	Moyenne des titres	Minimum	Maximum
3a	8	112,75	18	300
3b	36	183,14	25	300
3c	94	201,62	18	300
Total	138	191,64	18	300

Les titres des Ac tTGA chez les patients ayant une AV 3c était :

- o très élevé (>100 UI /ml) chez 71 %(n=69) des patients ;
- o moyennement élevé (entre 50 et 100 UI/ml) chez 14,4 % (n=14) des patients ;
- o faiblement élevé (<50 UI/ml) chez 13,4 %(n=13) des patients.

Les titres des Ac tTGA chez les patients ayant une AV 3b était :

- o très élevé (>100 UI/ml) chez 47 % (n=21) des patients ;
- o moyennement élevé (50 et 100 UI/ml) chez 20,4 %(n=9) des patients ;
- o faiblement élevé (<50 UI/ml) chez 16 %(n=7) des patients.

Les titres des Ac tTGA chez les patients ayant une AV 3a était :

- o très élevé (>100 UI/ml) chez 15,3 %(n=2) des patients ;
- o moyennement élevé (50 et 100 UI/ml) chez 15,3 % (n=2) des patients ;
- o faiblement élevé (<50 UI/ml) chez 38,4 % des patients.

Les titres des Ac tTGA étaient significativement plus élevés chez les patients ayant une AV grade 3c et 3b comparativement aux patients ayant un grade 3a (p=0,006) (Tableau-IX et Figure-8)

Tableau IX : Titres des Ac tTGA en fonction des résultats de la biopsie

	négatif	<50 UI	Entre 50 et 100 UI	>100 UI
normale	1	0	2	1
Grade 2	0	3	0	1
AV 3a	5	4	2	2
AV 3b	7	7	9	21
AV 3c	1	13	14	69

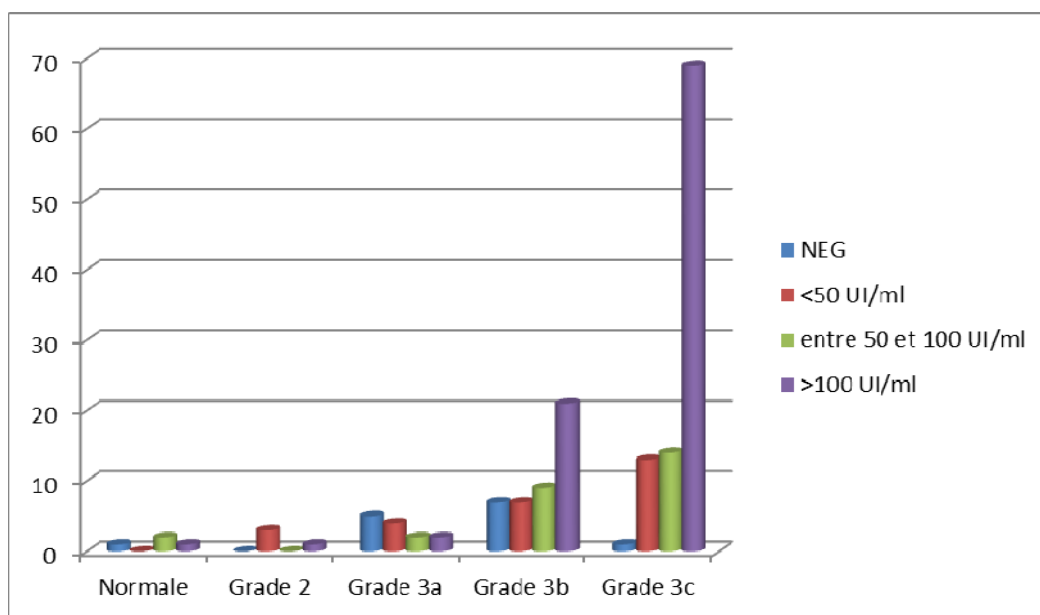


Figure 8 : Comparaison entre les titres des Ac tTGA et le grade histologique

2. Comparaison entre les titres des DPG et le grade histologique

Chez les 34 patients ayant bénéficié du dosage des DPG, le titre des Ac était élevé (>100 UI/ml) chez 14, 9 et 1 patients ayant respectivement un grade 3c, grade 3b et grade 3a. (Tableau-X et Figure-9)

Tableau X : Titres des Ac DPG en fonction des résultats de la biopsie

	négatif	<50 UI/ml	Entre 50 UI ET 100 UI	>100 UI/ml
normale	3	0	0	0
Grade 2	0	0	1	0
AV3a	2	0	0	1
AV3b	1	0	0	9
AV3C	1	1	1	14

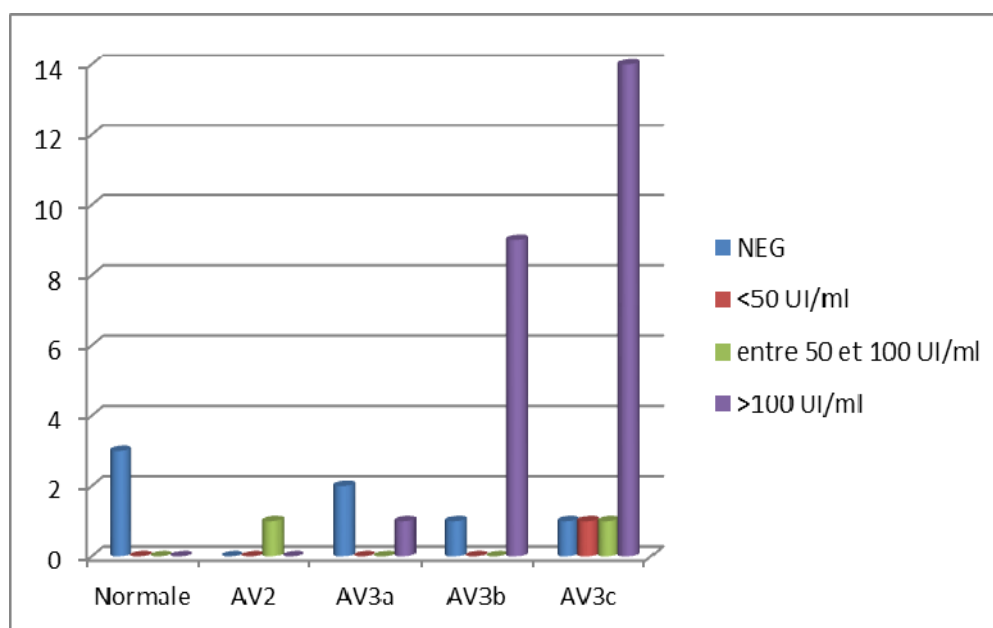


Figure 9 : Comparaison entre les titres des Ac DPG et le grade histologique

DISCUSSION

I. Généralités

1. Historique

La MC a été décrite pour la première fois en 1888 par Samuel Gee, comme étant un trouble fait de diarrhée, distension abdominale, et un retard de croissance avec un début généralement chez les enfants entre 1 et 5 ans [8].

La cause de la maladie était inconnue, mais on a remarqué que les patients ont récupéré quand ils ont été mis sous un régime alimentaire restreint. Différents régimes ont été utilisés, y compris un régime de bananes, jusqu'à ce que, le pédiatre hollandais Willem Karel Dicke, en 1941, reconnaisse l'association de la consommation de pain et de céréales et les diarrhées récurrentes. Il avait décrit l'amélioration clinique de cinq enfants lorsque le blé, le seigle et l'avoine ont été exclus de leur régime alimentaire et leur rechute quand ces éléments ont été inclus dans leur alimentation à nouveau. Il a conclu que les composants de ceux-ci causaient la MC [9].

Paulley fut le premier à décrire les lésions histologiques au niveau de l'intestin proximal [10], alors que la première biopsie chez l'enfant n'a été réalisée qu'en 1957[11].

La présence des anticorps circulants a été découverte en 1980, et l'association avec un phénotype HLA est reconnue 9 ans après [12 ,13]. L'identification décisive des anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire II (tTG-2) remonte à 15 ans [14], et a permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et en faire le diagnostic [15].

2. Epidémiologie de la MC

La prévalence de la MC dans la population générale est assez comparable, autour de 0,7 à 2 % [16]. Elle est estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe et aux Etats unis avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte [17]. La prévalence augmente avec l'âge, dépassant 2 % après 50 ans [18].

Des incidences proches de celles de l'Europe ou les Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord (0,53 % en Egypte, 0,79% en Libye, et de 0,6% en Tunisie) [19,20,21] 0,88 % en Iran et 0,6 % en Turquie (Moyen orient) [22,23] et 0,7 % en Inde [24].

En revanche, la MC est quasiment inconnue en Asie du sud-est et en Afrique noire [4].

En France, la prévalence de la maladie cœliaque dans sa forme symptomatique est estimée à 1/1000—1500 et son incidence annuelle à 1,3/100 000 [25].

En Tunisie, une étude réalisée chez les donneurs de sang, a montré une prévalence d'environ 1/700 [26]. La prévalence la plus élevée de la MC est retrouvée chez la population Sahraoui avec 5,6% [27].

Les résultats des études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiquée, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués, et que 1 à 3 % de la population en Europe et aux Etats-Unis peut être touché à un moment de la vie [16].

Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des pratiques d'alimentation infantile précoce différentes pourrait expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la MC [16].

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques concernant la prévalence de la MC à l'échelle du Maroc. Cependant, au regard de la prévalence assez élevée décrite à l'échelle de certains pays du Maghreb et de l'Afrique du Nord, et en raison d'un fort taux de consanguinité qui caractérise notre pays, de la fréquence de pathologie à risque de MC telle le diabète, nous nous attendons également à une prévalence élevée de la MC dans notre pays.

3. Etiopathogénie de la MC

3-1 Prédisposition génétique

L'importance de la composante génétique est objectivée par la forte prévalence des formes familiales, le risque relatif élevé chez les frères et sœurs de patients (20–60 %) et le taux de concordance très important (75 %) entre jumeaux monozygotes [28,29]. L'implication des

gènes HLA est maintenant bien démontrée. L'association principale concerne les molécules HLA-DQ. Ainsi plus de 90 % des malades expriment la molécule HLA-DQ2, formée par l'hétéro dimère DQA1*05 DQB1*0201, codé en *cis* chez les patients DR3 ou en *trans* chez les patients DR5/7. Une faible proportion de malades DQ2 négatifs portent différents sous-types de DR4. La fréquence d'expression de l'haplo type DR4-DQ8 conduit à incriminer aussi la molécule DQ8 (DQA1*301, B1*302) [10, 11].

L'intervention d'autres gènes situés en dehors de la région HLA reste pour l'instant non clairement élucidée. En effet, La différence entre le risque de 30 % pour un germain HLA-identique et 75 % pour un jumeau homozygote de développer la maladie est en faveur du rôle de gènes en dehors du complexe HLA. Plusieurs études ont évoqué la responsabilité d'un gène codant pour CTLA-4, une molécule impliquée dans la régulation de la réponse immune [30 ,31]. Une région située sur le bras long du chromosome 5 (5q31-33) semble être retrouvée très fréquemment chez les malades intolérants au gluten [32], ainsi que la région p13.1 du chromosome 19 [33].

La confrontation de ces données aux études cliniques des différents groupes de patients amène à penser que les gènes HLA interviendraient pour déterminer l'état de susceptibilité (c'est-à-dire de possible sensibilisation au gluten) et que les gènes situés en dehors de la région HLA moduleraient les réactions à l'environnement et l'expression de la maladie.

3-2 La toxicité du gluten

Les céréales toxiques pour les patients cœliaques sont le blé, le seigle, et l'orge. L'effet délétère de l'avoine reste un sujet de controverse depuis plus de 30 ans. De nombreuses études, dont une prospective et randomisée incluant 90 malades cœliaques, ont montré l'absence de toxicité de l'avoine [34]. Cependant, le cas d'un malade intolérant à l'avoine a été rapporté récemment [35]. Le riz et le maïs ne sont pas toxiques pour les sujets cœliaques et sont souvent utilisés comme substituts dans le RSG.

Le gluten, fraction hydro insoluble de la farine, comprend un mélange complexe de peptides, les gliadines et de grands polymères, les gluténines. Les gliadines sont les fractions solubles du gluten dans l'alcool, leur poids moléculaire varie entre 30 000 et 45 000 Da. Suivant leur migration électrophorétique, on distingue quatre groupes : α , β , γ et ω ; l' α gliadine est la fraction la plus toxique pour la muqueuse au cours de la MC. Les séquences peptidiques statistiquement les plus nombreuses dans les fractions toxiques et toujours absentes dans les fractions non toxiques sont : Pro – Ser – Gln – Gln et Gln – Gln – Gln – Pro [15].

3-3 La réponse immunitaire

Une étape décisive avait été franchie dans les années 90 permettant d'établir un lien évident entre la prédisposition génétique et l'action du gluten.

Les études du groupe de Sollid ont mis en évidence une réponse proliférative exagérée des lymphocytes T CD4⁺ exprimant le récepteur $\alpha\beta$, présents dans la lamina propria des malades cœliaques [12,36]. Cette réponse est due à la propriété spécifique des gènes DQ2 et DQ8 à porter les peptides de la gliadine dans leur poche à peptides pour les présenter aux lymphocytes T [12]. Dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie cœliaque manquait une pièce importante du puzzle. Les travaux de Dieterich ont permis de montrer que c'était la transglutaminase tissulaire (tTG) qui représentait le chaînon manquant pour intégrer l'ensemble des phénomènes pathogéniques [14]. Une déamidation est indispensable pour que les peptides de la gliadine puissent être fixés et présentés aux lymphocytes T. La tTG-2 est l'autoantigène cible des auto-anticorps et a par ailleurs un rôle crucial dans la déamidation sélective des peptides du gluten [37] (Figure-10).

Lors de la digestion de la gliadine, celle-ci peut être déamidée de façon aléatoire par l'acidité de l'estomac, mais cette action enzymatique ne produit pas des peptides qui peuvent se fixer correctement dans la poche des hétérodimères DQ2 et DQ8 pour la présentation. Par contre, la déamidation due à la tTG-2 se fait de façon élective sur certains résidus de la glutamine et de la gliadine qui permet une présentation spécifique aux lymphocytes [37,38]. La

tTG-2 tissulaire permet également des liaisons prioritaires entre les résidus de glutamine et des protéines ou des amines primaires [38]. Elle participe à la construction des structures extracellulaires et au processus de réparation tissulaire. La tTG-2 est présente dans de nombreux tissus autres que l'intestin : le foie, le rein, le poumon et les capsules articulaires. Cette représentation ubiquitaire pourrait témoigner de l'ensemble des manifestations systémiques et extradigestives de la MC.

3-4 Les facteurs environnementaux

Si le gluten est le seul facteur environnemental indispensable, le rôle modulateur d'autres facteurs est suspecté. Les études épidémiologiques en Suède suggèrent que l'introduction de petites quantités de gluten sous couvert de l'allaitement maternel protège les nourrissons contre le risque de déclencher la MC [39]. À l'inverse, l'absence d'allaitement maternel, l'âge de la diversification alimentaire et l'introduction rapide de grandes quantités de gluten sont plus fréquemment rencontrés dans les antécédents des sujets malades et, à ce titre, semblent des facteurs prépondérants de risque de sensibilisation chez les sujets génétiquement déterminés. Le rôle favorisant d'infections intestinales est suspecté depuis longtemps : l'adénovirus 12 pourrait être à l'origine de la rupture de la tolérance chez les sujets prédisposés génétiquement, ce virus possédant une séquence d'acides aminés de l'une des protéines de sa capside strictement superposable à la séquence terminale de la gliadine A. Les hypothèses soutenant l'action des infections virales ont été récemment étayées par la mise en évidence de l'apparition de la MC chez des patients traités par l'interféron alpha, et la découverte de cette cytokine dans l'intestin des malades non traités [40]. Cette cytokine pro-inflammatoire est induite par les infections virales, celles-ci pourraient favoriser une rupture de la tolérance orale et donc le déclenchement de la maladie.

The diagram illustrates the two pathways of gluten digestion and presentation in the gut:

- Left Pathway (DQ2):** Ingestion of gluten leads to enzymatic digestion, resulting in peptides rich in proline and resistant to proteolysis. These peptides pass through the intestinal epithelium (épithélium) via paracellular or transcellular passage (passage paracellulaire ou transcellulaire) into the lamina propria. The resulting 33-mer peptide (LQLQFPFPQQLPYQPQLPYQPQLPYQPQPF) is then deamidated (Q → E) and presented by CPA on a DQ2 molecule.
- Right Pathway (DQ8):** The 33-mer peptide (QQYPSGQGSFQPSQQNPQ) is deamidated (Q → E) and presented by CPA on a DQ8 molecule.

The diagram also shows the intestinal environment with light (lumière intestinale) and the intestinal epithelium (épithélium) with paracellular or transcellular passage (passage paracellulaire ou transcellulaire).

maladie, au niveau de l'épithélium d'une part, et de la lamina propria, site de différenciation terminale des plasmocytes issus des plaques de Peyer, d'autre part. L'infiltrat lymphocytaire intraépithélial est caractérisé par un excès de lymphocytes T cytotoxiques CD8+TCRab+, et de lymphocytes T CD3+ TCRcd+ n'exprimant ni la molécule CD4, ni la molécule CD8 [46,47]. Ces lymphocytes expriment le granzyme B, témoignant de leur potentiel cytotoxique, et seraient responsables de l'atrophie villositaire [48]. Les lymphocytes infiltrant la lamina propria sont majoritairement des lymphocytes T CD4+ activés [49].

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature [50]. L'évaluation de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C).

Selon Marsh, les anomalies histologiques peuvent être classées selon trois stades qui se succèderaient chronologiquement (Tableau-I) : le stade infiltratif (Marsh I), avec infiltrat lymphocytaire des villosités sans lésion de la muqueuse ; le stade hyperplasique (Marsh II) où l'infiltrat lymphocytaire s'accompagne de l'hyperplasie des cryptes; le stade des lésions destructives (Marsh III), caractérisé par l'association des trois anomalies histopathologiques majeures décrites dans la MC (atrophie villositaire, hypertrophie des cryptes, infiltrat lymphoépithéliale). Le stade Marsh III est subdivisé en trois grades (IIIa, IIIb et IIIc), en fonction du degré de l'atrophie villositaire [51,52]. Bien que pathognomoniques, les lésions d'AV ne sont pas spécifiques de la MC [38,53] (Tableau-XI).

Tableau XI : Autres causes d'atrophie villositaire [53]

Causes inflammatoires et infectieuses
Sprue collagène
Sprue tropicale
Gastroentérite à éosinophiles
Maladie de Whipple
Maladie de Crohn
Pullulation microbienne
Giardiase
Cryptosporidiose
Coccidiose
Autres agents pathogènes : microsporidiose, strongyloïdose, tuberculose
Etiologies dysimmunitaires
Maladie des chaînes Alpha
Entéropathies auto-immunes
Réaction du greffon contre l'hôte
Rejet de greffe intestinale
Déficits immunitaires : déficit en IgA, hypogammaglobulinémie, HIV
Atrophie villositaire iléale primitive
Abétalipoprotéinémie
Causes particulières à l'enfant
Intolérance aux protéines du lait de vache
Anomalies épithéliales
Atrophie microvillositaire (mutation du gène Myo-5B)
Dysplasie épithéliale (mutation du gène EpCAM)

5. Expression clinique

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années. Aujourd'hui, la triade classique associant stéatorrhée, météorisme abdominal et amaigrissement n'est plus le motif principal de consultation. Le tableau de malabsorption avec dénutrition est déjà un stade avancé de la maladie. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au premier plan et des présentations extradigestives de la maladie, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années [1].

L'ensemble des phénotypes exprimés de la forme symptomatique classique jusqu'aux individus sains a été regroupé dans le modèle de l'iceberg cœliaque proposé par Anne Ferguson il y a quelques années [54] : la partie émergente représentant la MC typique (Figure-11)

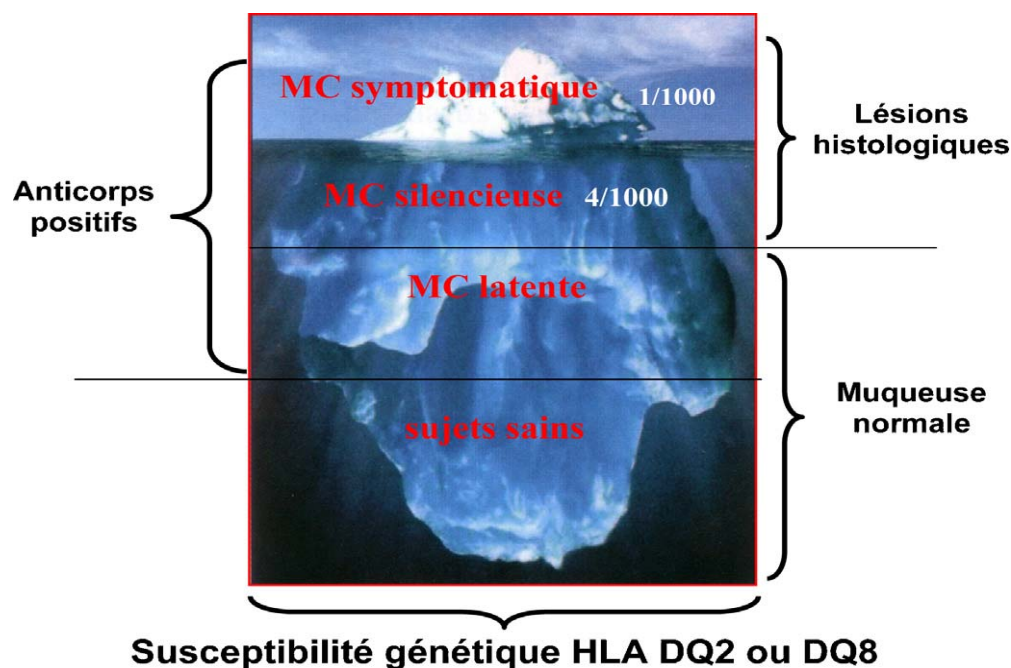


Figure 11 : Modèle de l'iceberg au cours de la MC [54].

➤ **Forme classique**

Les nourrissons et jeunes enfants (< 2 ans) présentent généralement la forme symptomatique « classique » (MC active) avec diarrhée, ballonnement abdominal, cassure de la courbe de poids puis de la taille, amaigrissement et dénutrition, asthénie. La maladie débute dans les semaines suivant l'introduction du gluten (entre l'âge de 6 et 9 mois). Dans les formes sévères, des œdèmes par hypoprotidémie peuvent être observés [7].

➤ **Forme paucisymptomatique ou silencieuse**

À côté de la forme classique de la MC, il existe de nombreuses formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques (MC silencieuse), plus volontiers observées chez le grand enfant, dans lesquelles la diarrhée et le syndrome de malabsorption sont au second plan. Les seuls signes évocateurs seront alors une anémie ferriprive résistant aux traitements substitutifs, un retard de croissance et/ou pubertaire isolé, des douleurs abdominales, des troubles chroniques du transit sous forme de vomissements ou même de constipation [7].

➤ **Forme atypique**

Chez l'adulte, les formes cliniques sont souvent atypiques et les signes révélateurs sont fréquemment extradigestifs (Tableau XII) [55].

➤ **Forme latente**

Pour Ferguson et al, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la MC, présentant une hyperlymphocytose intraépithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique maladie cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten [54].

Tableau XII : Manifestations extradigestives atypiques de la MC [55]

Cutanéomuqueux :

- Alopécie
- Aphtose buccale récidivante
- Hypoplasie de l'émail dentaire

Génitales :

- Puberté retardée, Aménorrhée
- Infertilité, Avortements

Neuromusculaires :

- Epilepsie (calcifications cérébrales)
- Troubles neuropsychiques
- Ataxie, neuropathie
- Crampes, Tétanie
- Atrophie musculaire

Ostéo-articulaires :

- Douleurs osseuses
- Fractures spontanées
- Arthrites

6. Complications de la MC

Le pronostic à long terme de la MC est dépendant du développement de complications, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes [56].

6-1 Complications carentielles

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui doit être systématiquement dépistée au moment du diagnostic, d'autant plus si ce dernier est fait à un âge avancé, laissant supposer que la MC a évolué à bas bruit pendant plusieurs années [1].

6-2 Complications malignes

La prévalence des lésions malignes au cours de la MC de l'adulte non traitée est d'environ 10%. La mortalité chez la population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale (multipliée par 2). Les critères associés à ce sur-risque sont le diagnostic

tardif de la maladie, la non-observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption [57].

Des études de population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que celui décrit initialement, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée [58,59].

Le lymphome non hodgkinien (LNH) de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue. Le risque relatif du lymphome dans la population cœliaque est augmenté de 3 à 80 selon les études [58,59], il s'agit dans 90% des cas d'un lymphome de type T, et constitue la complication ultime de la MC. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % [60]. Il existe d'autres néoplasies viscérales associées à la MC de l'adulte notamment les cancers digestifs [61].

6-3 La sprue réfractaire

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime [62] et serait observé dans 1 à 5 % des maladies cœliaques adultes [63]. Il impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T [64,65].

II. Données sociodémographiques

1. Age

La MC était considérée longtemps comme maladie pédiatrique, cependant elle peut survenir à tout âge [66].

Deux pics de fréquence sont observés : un dans la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans, le gluten étant introduit dans l'alimentation habituellement à la fin de la première année et un à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans[55].

Environ deux tiers des maladies cœliaques sont découvertes dans l'enfance et un tiers à l'âge adulte. Il faut noter une diminution de l'incidence dans la population pédiatrique et une augmentation constante de l'incidence dans la population adulte, en particulier des formes à révélation plus tardive (après 60 ans), qui peuvent représenter plus de 20 % des cas diagnostiqués chez l'adulte [67].

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic est de 12,8 ans, plus des 3/4 de nos patients sont des enfants. Il est comparable à la moyenne d'âge (13,6 ans) dans la série de Sakly et al [68]. Dans d'autres séries la moyenne d'âge est variable (Tableau- XIII).

Tableau XIII : Moyenne d'âge dans les séries de la littérature.

	Ankelo [69] 2007	Rashtak [70] 2008	Sakly [68] 2012	Rashid [71] 2005	Gönül[72] 2009	Notre étude
Moyenne d'âge	51 ans	46,7 ans	13,6 ans	9,1 ans	8,2 ans	12,8 ans
Extrêmes	6-79 ans	----	11 mois-54 ans	2-15 ans	1-18 ans	10 mois- 57 ans
Enfants	5	8	67	168	87	128
Adultes	82	84	36	----	----	37

2. Sexe

Selon les données de la littérature, La MC est deux à trois fois plus fréquente chez la femme [25,73]. Le sex-ratio (F/H) est de 2 [74].

Dans notre série, le sex-ratio H/F est de 0,7 ce qui est en accord avec les autres séries de la littérature (Tableau-XIV).

Tableau XIV : Sex-ratio selon les différentes séries.

Série	% des filles	Sex-ratio H/F
Kallel [75] 2009	58	0,72
Rashid [71] 2005	58	0,72
Baudon [76] 2001	61,3	0,63
Gönül [72] 2009	62,1	0,61
Remy [77] 2005	66,5	0,51
Rashtak [70] 2008	70	0,42
Notre série	59	0,70

III. Données cliniques et biologiques

1. Allaitement maternel et âge d'introduction du gluten

Si le gluten est indispensable, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir le déclenchement de la MC.

Ainsi, l'allaitement maternel est considéré comme favorisant potentiellement la tolérance immunitaire, par des facteurs immuno-modulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle. L'introduction du gluten avant 3 mois et après 6 mois était associée à une prévalence plus grande d'intolérance au gluten sous toutes ses formes [78].

Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel [79].

Dans notre série, l'âge moyen d'introduction du gluten est de 6 mois, généralement au moment du sevrage de l'allaitement maternel, ce qui est en désaccord avec les dernières recommandations de l'ESPGHAN [80].

2. Maladie cœliaque et forme familiale

Des études ont démontré un risque accru de MC chez les apparentés de 1^{er} degré, la prévalence des formes familiales se situe entre 10 et 20% [81]. Les apparentés de deuxième degré présentent également un risque majoré avec une fréquence de 2 % de la maladie par rapport à la population [81].

Dans notre série, les cas similaires dans la famille sont objectivés dans 4,8% (8 cas familiaux). Ceci pourrait justifier l'intérêt du dépistage sérologique ciblé des cas apparentés [82].

3. Diagnostic clinique

Les premières études épidémiologiques concernant la MC intéressaient les formes symptomatiques dites de présentation clinique « classique » associant un syndrome de malabsorption et des signes digestifs à des degrés variables. La fréquence de la maladie a été sous-estimée si l'on considère, d'une part l'émergence de formes frustes et d'autre part l'existence de formes silencieuses (infra-cliniques mais histologiquement patentes) et latentes (sans lésions histologiques caractéristiques), qui représentent la partie immergée de l'iceberg (Figure 11).

Dans notre série, les manifestations cliniques ayant révélées la MC chez nos patients sont dominés par le tableau clinique classique (81%), alors que les signes atypiques ne sont présents que dans 19% des cas.

Les principaux signes sont les suivants :

La diarrhée est présente dans 81 % des cas.

Le ballonnement abdominal est rapporté chez 66,6 % des patients.

Les vomissements sont présents dans 49 % des cas.

Les douleurs abdominales sont retrouvées dans 16,3 % des cas.

Un RSP est noté chez 73,3 % des patients.

La Pâleur est observée dans 74 % des cas.

Nous constatons que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquents notamment chez les enfants avec des manifestations digestifs qui sont au premier plan. Cette prédominance est retrouvée notamment dans les autres séries de la littérature (Tableau-XV).

Tableau XV: Fréquence des manifestations cliniques de la MC selon les séries de la littérature

	Gönül [72] 2009	Rashid [71] 2005	Kallel [75] 2009	Medhat [83] 2011	Baudon [76] 2001	Notre série 2014
Diarrhée chronique	61%	65%	87%	100%	59%	81%
Ballonnement abdominal	41%	----	80%	37,5%	57%	66,6%
Vomissement	22%	53%	50%	12,5%	----	49%
Douleur abdominale	32%	90%	14%	18,8%	----	16,3%
RSP	50%	RP=71% RS=70%	62,7%	75%	RP=80% RS=43%	73,3%
Pâleur	27%	40%	87%	56,3%	----	74%

Dans la littérature, les formes atypiques, paucisymptomatiques ou silencieuses représentent actuellement la majorité des cas chez l'adulte. La physiopathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns [84].

Dans notre étude, les manifestations atypiques sont plus fréquemment retrouvées chez l'adulte.

➤ **Amaigrissement :**

L'amaigrissement est secondaire à un déficit nutritionnel, son importance dépend de l'ampleur respective de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatrice [85]. Cependant, il faut noter également qu'environ 30 % des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis ont une surcharge pondérale [86].

Dans notre série, l'amaigrissement est objectivé dans 13 % des cas.

➤ **Anémie ferriprive :**

La MC serait responsable d'environ 5 % des anémies ferriprives inexplicées [87]. L'endoscopie digestive haute réalisée dans le cadre du bilan étiologique d'une anémie par carence martiale devra donc être systématiquement associée à la réalisation de biopsies duodénales [1].

Dans notre série, l'anémie ferriprive est retrouvée dans 94 % cas.

➤ **Atteinte ostéo-articulaire :**

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui est actuellement la complication la plus fréquente de la MC et parfois même un mode de révélation [1]. Mc Farlane et al ont montré que 47 % des femmes et 50 % des hommes suivis pour une MC, sous RSG, avaient une ostéoporose sévère [88].

Le risque de fractures au niveau des membres est également augmenté chez les malades cœliaques non diagnostiqués [89].

L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou d'oligoarthrites.

Dans notre série, les arthralgies sont rapportées dans 6,6 % des cas.

➤ **Signes cutanéomuqueux :**

La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de maladie MC devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. À l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques.

D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la MC : aphtes buccaux, alopécie, hippocratisme digital et pyoderma gangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG [1].

Dans notre série, nous avons noté la présence de troubles de phanères dans 15,6% des cas, d'aphtes buccaux chez 2 patients et un cas de dermatite herpétiforme.

➤ **Troubles génitaux :**

Les patients cœliaques non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire [90]. Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15 % versus 6 %), de diminution de la fertilité (1,9 naissances versus 2,5 naissances), de petit poids de naissance.

Dans notre série, un retard pubertaire est signalé chez 9% des patients.

➤ **Atteintes neuropsychiatriques :**

Elles sont rares. Les neuropathies périphériques propres à la MC se distinguent des neuropathies carencielles par leur topographie et leur fréquente résistance au RSG. Les atteintes du système nerveux central se manifestent par des syndromes cérébelleux et des syndromes cordonaux postérieurs [91]. Des cas d'épilepsie avec calcifications intracérébrales ont été décrits. Les troubles psychiques sont plus fréquents à type d'irritabilité, d'anxiété ou de syndrome dépressif rapidement améliorés par le RSG.

➤ **Signes hémorragiques :**

Les formes hémorragiques correspondent essentiellement à une hypoprothrombinémie par carence d'absorption de la vitamine K [92].

Dans notre série, les manifestations hémorragiques sont retrouvées chez 4 patients (2,4%) (Rectorragies : 1 cas, ecchymoses : 1 cas, pétéchies : 1 cas et épistaxis : 1 cas).

4. Pathologies associées

La MC peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires (Tableau-XVI).

Dans la plupart des cas, il s'agit d'affections qui ont en commun avec la MC leur haplotype HLA ou associées à d'autres anomalies immunitaires [93].

La majorité de ces associations a été décrite chez l'adulte, ces associations existent aussi chez l'enfant, leur rareté explique que peu d'études leur aient été consacrées [93].

Dans la littérature, on trouve que l'association de la MC a été significativement démontrée pour au moins 5 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, la thyroïdite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive [94].

Egan et al rapportent dans leur étude que près de 70 % des malades atteints de dermatite herpétiforme ont une atrophie villositaire, même silencieuse [95].

Le risque de MC est également augmenté chez les sujets atteints de diabète insulino-dépendant (5 %) ou d'autres maladies auto-immunes et chez les malades atteints de trisomie 21[96].

Dans notre série, nous avons noté la présence de comorbidités dans 10 % des cas. Parmi ces maladies, on trouve 2 cas de cirrhose biliaire primitive, 2 cas de diabète type 1, et 1 cas de lupus, sclérodermie, dermatite herpétiforme et de maladie de behçet.

Dans les autres séries de la littérature, la fréquence des maladies associées à la MC est comme suit :

La série de Kallel [75] : 9 %

La série de Rémy [77] : 15 %

La série de Gönül [72] : 17 %

La série de Maamouri [97] : 33 %

Tableau XVI : Les principales associations morbides de la MC [55]

Dermatite herpétiforme
Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdie
Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante
Déficit en IgA
Néphropathie à IgA
Trisomie 21
Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux diffus, syndrome de Sjögren
Atopie et asthme, maladie des éleveurs d'oiseaux
Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques
Epilepsie (avec calcifications cérébrales)
Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immun

5. Bilan de retentissement

Une fois le diagnostic de la MC posé, un certain nombre d'examens complémentaires sont réalisés pour compléter l'exploration du syndrome de malabsorption et dépister d'éventuelles complications : NFS, dosage du fer sérique, des folates, de la vitamine B₁₂, des facteurs de la coagulation (TP), dosage de la calcémie et magnésémie, tests hépatiques pour rechercher une hépatopathie associée [84].

5-1 Anomalies biologiques :

a. Anémie :

Il s'agit le plus souvent d'une anémie par carence en fer, la MC expose à la carence martiale par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. Ainsi, environ 8,5 % des anémies microcytaires de diagnostic retardé seraient liées à une MC [92,98].

L'anémie peut être discrètement macrocytaire par carence en acide folique ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes.

Dans une étude réalisée en Turquie, la prévalence de l'anémie ferriprive est de 56,5% [72].

Fernandez et al [99] ont objectivé une anémie ferriprive chez 45% des patients.

Dans notre série, l'anémie hypochrome microcytaire est retrouvée chez 94% des patients. Ceci souligne la fréquence élevée des cas de MC révélés par l'anémie, et justifierait d'évoquer cette maladie devant un contexte d'anémie non expliquée.

b. Carences vitaminiques :

Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des cœliaques [100], et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées. Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B induit par la suppression des céréales alimentaires sous RSG.

La moitié et les trois-quarts des patients cœliaques ont respectivement une carence en vitamine B₁₂ et en folates, ce qui retentit sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, induisant une anémie macrocytaire, des troubles de l'humeur, et des manifestations neurologiques [98].

Fernandez et al [99] ont objectivé un déficit en vitamine B₁₂ et en folates chez respectivement 50% et 41,7% des patients, alors que dans la série de Gönül [72] un déficit en vitamine B₁₂ et en folates est noté chez 4,3% et 15,7% des patients respectivement.

Dans notre série, les patients n'ont pas bénéficié de dosage de vitamines B₁₂.

c. Troubles nutritionnels :

Les carences en protéines et en albumine sont induites par la malabsorption intestinale et l'anorexie. Fernandez et al a objectivé une hypo protidémie estimée à 25 % [99]. Dans une étude turque [72] l'hypoprotidémie a été objectivée dans 14% des cas, ces données sont relativement similaires aux nôtres où l'hypo protidémie, est notée chez 20% des patients.

Une hypocholestérolémie, retrouvée chez 30% de nos patients est souvent présente, constituant un signe majeur de la malabsorption, et doit elle aussi attirer l'attention sur la MC.

IV. Données des tests immuno-sérologiques

1. Intérêt des tests sérologiques dans l'exploration de la MC

Historiquement, le diagnostic définitif de la MC requiert la mise en évidence de signes caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, et la rémission des signes cliniques et histologiques sous régime strict sans gluten [42]. Toutefois, depuis une vingtaine d'années, l'exploration de la MC bénéficie de l'aide de marqueurs sérologiques cherchant la présence d'anticorps dont l'association à la pathologie a été démontrée. Ces tests permettent de mieux cibler les indications de la biopsie et de suivre l'efficacité du régime, et ont donc été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la MC proposés par l'ESPGHAN en 1990 [101]. Depuis, ils ont largement contribué à mettre en lumière les formes frustes et asymptomatiques de la maladie. Ces anticorps anti-réticuline étaient l'un des premiers marqueurs immuno-sérologiques utilisés pour le dépistage de la MC, puis les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA, les anticorps anti-endomysium, particulièrement d'isotype IgA, les anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA, et plus récemment les anticorps anti-gliadine déamidés.

1-1 Les anticorps anti-réticuline

Les anticorps anti-réticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans la maladie cœliaque, au début des années 1970 [102]. Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre, puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60% des cas de MC non traitée [103].

Les performances de ce marqueur ne répondent donc pas aux exigences d'un test de dépistage, et ce test peut être maintenant abandonné.

1-2 Les anticorps anti-gliadine

Décrits en 1958, ils ont été largement utilisés pour le dépistage de la MC. Cependant, leur sensibilité et leur spécificité sont limitées. Elles dépendent, en particulier, des techniques utilisées (en général techniques Elisa) et de l'âge des patients. Selon certaines études, la sensibilité des IgA-AGA est de 100 % chez les enfants de moins de 2 ans et seulement de 55 % dans une population adulte [126]. Les IgA-AGA sont plus spécifiques que les IgG-AGA pour lesquelles on rapporte un pourcentage non négligeable de faux positifs, en particulier lors de syndromes gastro-intestinaux (modification de la perméabilité intestinale) ou lors de maladies auto-immunes (diabète de type I). Les IgG-AGA seront le seul marqueur positif en cas de déficit en IgA, déficit pour lequel on note une augmentation de la prévalence de la MC, mais leur spécificité est discutée [104].

1-3 Les anticorps anti-endomysium

Les autoanticorps anti-endomysium (EMA) ont été mis en évidence par Chorzelski et al [105] en 1983. La technique de détection la plus utilisée est l'IFI sur coupe d'œsophage de singe qui montre une fluorescence du muscle lisse donnant un aspect en « nid d'abeille ». La sensibilité de ces anticorps est très bonne : 88 à 100 % chez l'adulte, plus faible chez l'enfant selon certaines études [5]. La spécificité est cependant très élevée (95 à 100 %) et la valeur prédictive positive pratiquement de 100 %. Ce test a longtemps été considéré comme le gold standard de la sérologie. Mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, ces anticorps sont de plus en plus remplacés par les IgA-tTGA. Ce test peut être utilisé en contrôle d'IgA-tTGA négatives chez des patients présentant une clinique évocatrice [106].

1-4 Les anticorps anti-transglutaminase

En 1997, l'équipe de Dieterich [14] a montré que des anticorps tTGA sont présents dans la MC et que la transglutaminase (tTG) est l'autoantigène principal reconnu par les EMA.

Les premiers tests permettant de doser les anticorps IgA-tTGA ont été mis au point à partir de transglutaminase de cobaye, qui présente plus de 80 % d'homologie avec la transglutaminase humaine. Les nombreux essais réalisés ont souligné l'excellente sensibilité de ces tests, associée à une bonne corrélation avec la présence d'anticorps EMA [107,108]. En revanche, la spécificité de ces tests de première génération s'est avérée modeste [109]. L'utilisation de la transglutaminase d'origine humaine, soit recombinante, soit purifiée à partir d'érythrocytes humains, a permis de gagner en spécificité, même s'il semble que celle-ci n'atteigne pas systématiquement celle des anticorps EMA [110,111].

La corrélation entre ces tTGA et les EMA est excellente (100 % dans l'étude de Bienvenu). Etant donnée cette excellente corrélation et la praticabilité nettement supérieure de la méthode utilisée pour les tTGA par rapport à l'IFI, ces anticorps doivent être le test de dépistage de première intention [7].

1-5 Les anticorps anti-gliadine déamidés

En 2001, les travaux d'Aleazzi [112] concernant la déamidation des peptides de gliadine puis, en 2004, la découverte des propriétés fortement immunogènes de nonapeptides déamidés PLQPEQFPF et PEQLPQFEE [113] ont permis la mise au point de tests Elisa très spécifiques de la MC, faisant regagner aux AGA notamment avec cette nouvelle version, de l'intérêt au moment où leur indication semblait de plus en plus obsolète [114].

1-6 Eléments à prendre en compte dans l'interprétation des marqueurs sérologiques

a. Déficit en IgA :

Le déficit en IgA est dix fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que dans la population générale. L'inverse est également vrai, puisque environ 10% des patients déficitaires en

IgA seraient atteints de MC [115]. Ce déficit varie en général de 2% à 3% des patients cœliaques [104]. Les patients déficitaires en IgA ne produisant que peu ou pas d'IgA-EMA et IgA-tTGA, toute interprétation de ces tests sérologiques d'isotype IgA est impossible. Ainsi, un bilan sérologique négatif pour les IgA chez un patient suspect de MC justifie le dosage pondéral des IgA, afin d'exclure un résultat faussement négatif. Il devient alors licite de prescrire une recherche des EMA et IgG-tTGA [116]. Selon Korponay, des IgG-EMA et IgG-tTGA peuvent être détectées chez 98,7 % des patients atteints de MC et déficitaires en IgA [115].

Dans notre série, le dosage pondéral des IgA a révélé un déficit des IgA chez 2,4 % (n=4) des patients, ayant bénéficié ensuite d'un dosage des IgG-tTGA qui se sont révélés positifs dans tous les cas. Ces résultats sont parfaitement concordants avec les autres séries de la littérature [117,118].

b. Quantité de gluten consommée :

Les marqueurs sérologiques peuvent être faussement négatifs ou abaissés si la quantité de gluten consommée est très basse au moment du diagnostic. Certains auteurs préconisent une réintroduction du gluten dans l'alimentation pour asseoir le diagnostic de la MC dans de telles conditions [7].

c. Traitement immunosuppresseur :

Suite à l'immunodépression induite par des thérapeutiques immunosuppressives, les anticorps de la MC peuvent être faussement négatifs. Une biopsie est alors nécessaire si la clinique est évocatrice [7].

2. Les caractéristiques des tests sérologiques

2-1 Anticorps anti-transglutaminase

Les anticorps anti-transglutaminase sont positifs chez 146 patients de notre série. Les performances du test IgA-tTGA dans notre étude semblent très satisfaisantes, avec une

sensibilité de 91%, taux similaire à celui décrit dans une série tunisienne [119], mais légèrement en deçà d'autres séries (Tableau XVII). Sa spécificité est par contre pratiquement identique aux meilleures performances décrites dans la littérature (Tableau XVII).

Le facteur âge peut avoir contribué à cette limitation de la sensibilité des IgA-tTGA dans notre étude. En effet, la majorité des patients de notre série sont des enfants âgés de quelques mois à 17 ans, et parmi les malades cœliaques tTGA négatifs, 3 sont âgés de moins de 2 ans. Or, il est bien établi que la fréquence des IgA-tTGA est fortement réduite chez cette tranche d'âge : elle est de 69% chez les enfants de moins de 2 ans dans l'étude multicentrique de Fabiani et al [120], contre 91,5% pour l'ensemble de la série incluant enfants et adultes; de 87,8 % dans l'étude multicentrique de Tonutti et al où elle s'élève à 96,7% pour les enfants de 2 à 14 ans [121]. Selon Laadhar, trois facteurs peuvent contribuer à la surestimation de la sensibilité : l'effectif limité de la série, les biais de sélection des malades notamment l'exclusion des déficits en IgA (qui sont habituellement IgA-tTGA négatifs) du groupe des malades cœliaques [119,122], et le choix d'une valeur seuil (cut-off) faible comme le montre l'étude de Miller et al [123]. L'abaissement du cut-off de 6 UI/ml à 4 UI/ml permet d'augmenter significativement la sensibilité qui passe de 91 à 100%, cela au prix d'une perte notoire en spécificité qui passe de 100 % à 94,7% [123].

Tableau XVII : Sensibilité et spécificité des IgA-tTGA selon les différentes séries.

	Tonutti[121] 2003	BurginWolff[124] 2002	Leon[125] 2001	Laadhar[119] 2004	Notre étude 2014
Sensibilité	94,8%	96,6%	97,7%	90%	91%
Spécificité	99,2%	99,4%	98,8%	98%	98,6%

2-2 Anticorps anti-endomysium

Les EMA sont positifs chez 80% des patients (16/20). Ce taux très probablement sous-estimé, en raison du faible nombre de patients ayant bénéficié de ce test. Il est donc bas par

rapport à celui rapporté par d'autres études incluant à la fois des patients adultes et enfants montrant une sensibilité supérieure à 90% (Tableau-XVIII).

Tableau XVIII : Sensibilité et spécificité des EMA selon les différentes séries.

		Laadhar [119] 2004	Rostom [126] 2005	Volta [127] 2010	Sakly [68] 2012	Note étude 2014
EMA	Sensibilité	90%	93%	91,6%	96,1%	80%
	Spécificité	98%	100%	100%	100%	----

La recherche des anticorps EMA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC (Tableau XVIII). Ce marqueur présente également une bonne sensibilité, même s'il semble moins performant chez les enfants de moins de deux ans [128]. Deux publications récentes remettraient toutefois en cause la sensibilité de ce test dans certaines circonstances : d'une part en cas d'atrophie villositaire subtotale (stade Marsh IIIb), condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient des anticorps EMA à un taux significatif [129] et d'autre part, dans les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6 % respectivement) [130].

D'autre part, très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des anticorps IgG-EMA. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA [131].

Dans notre étude, Les EMA sont positifs chez 80% des patients tTGA positifs. La corrélation entre les deux tests est excellente (100 %) dans l'expérience de Bienvenu [7], elle est de 98,8% dans l'étude de Laadhar [119].

Cependant, Il arrive enfin qu'il y ait discordance entre les résultats obtenus avec les deux anticorps, les anticorps EMA peuvent être négatifs alors que les anticorps tTGA sont positifs, discordance objectivée dans 2 cas dans notre série, ce qui serait imputable plutôt à la plus grande sensibilité des anticorps tTGA ; l'inverse est plus rare (anticorps EMA positifs, anticorps tTGA négatifs) et pourrait indiquer une certaine hétérogénéité des épitopes antigéniques impliqués dans les réactions de reconnaissance des anticorps [132].

2-3 Anticorps anti-gliadines déamidés

Les anticorps anti-gliadine déamidés sont positifs dans 80 % des cas (27 patients), leur taux de concordance avec les Ac tTGA est de 45%, un taux faible mais qu'on peut attribuer à l'effectif réduit des patients ayant bénéficié de ce test. Ce test de seconde génération montre une sensibilité et une spécificité proches de celles des tTGA (tableau XIX) et une meilleure sensibilité par rapport aux EMA, 91 versus 80% selon Kaukinen et al [133]. Leur haute spécificité leur conférerait un intérêt, soit en association, soit dans certains cas particuliers, notamment les enfants de moins de 2 ans et les rares cas où les tTGA et EMA sont négatifs [112,134,135]. Plusieurs études, dont celle de Rashtak [136], montrent que, pour un diagnostic optimal de la MC, les anticorps dirigés contre IgA-tTGA et contre la gliadine déamidée devraient être recherchés en parallèle. Cette combinaison présente en effet trois avantages : confirmation des résultats positifs en anticorps IgA-tTGA par un test spécifique, augmentation du taux de détection, certains patients ne développant pas d'anticorps tTGA, et augmentation de la sensibilité de détection chez les patients déficients en IgA. Les anticorps IgG-tTGA présentant une plus faible sensibilité et surtout une spécificité médiocre [137].

Tableau XIX : Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des tTGA et DPG selon les différentes séries

		Sugai [138] 2006	Agardh [139] 2007	Niveloni [140] 2007	Sakly [68] 2012
Sensibilité	DPG	94,6%	91%	98,3%	97%
	tTGA	96,7%	97%	95%	96,1%
Spécificité	DPG	99,1%	91%	93,8%	95,4%
	tTGA	95,6%	96%	97,5%	100%

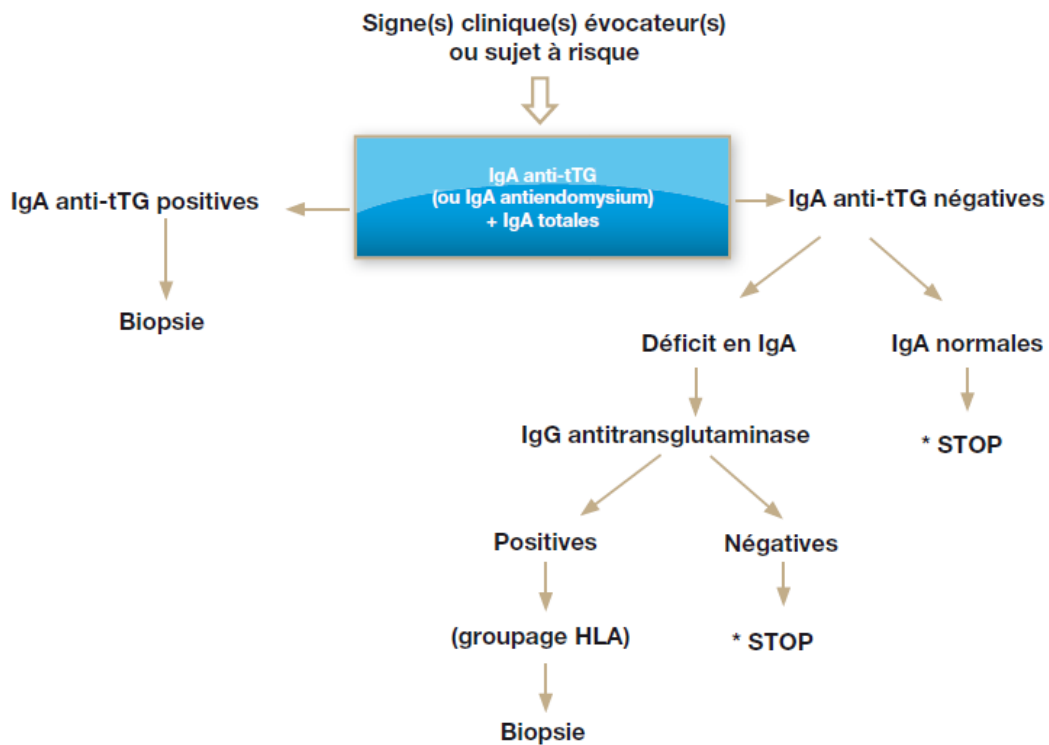
3. Stratégie du diagnostic immunologique

3-1 Place des tests sérologiques dans la démarche diagnostique

Les tests sérologiques ont en effet complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie. Ils permettent d'identifier les patients pour lesquelles la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les patients à risque de MC et d'évaluer l'adhésion au RSG [28].

Plusieurs auteurs recommandent actuellement de rechercher uniquement les IgA-tTGA et les IgA EMA dont la corrélation semble excellente [82]. La facilité d'exécution, la fiabilité et le coût modéré du test tTGA justifient son utilisation comme test de dépistage de première intention [2,82].

Bienvenu [7] propose ainsi une démarche diagnostique basée essentiellement sur le test tTGA (Figure-12). Le diagnostic doit être ensuite corroboré par la recherche d'Ac EMA, marqueurs hautement spécifiques de la MC [6,142]. L'utilisation du test tTGA ou EMA seuls peut sous-estimer la prévalence de la maladie. En effet, le test tTGA peut manquer de sensibilité chez les patients diabétiques [73] ou en cas d'hépatopathie chronique du fait d'une cross-réactivité avec les antigènes du foie [42]. Le dosage des IgA totales doit être réalisé systématiquement devant une suspicion de MC avec des tTGA négatifs [2,7,96].



- En cas de discordance entre la sérologie et la clinique : revoir la clinique (notamment l'existence d'un régime pauvre en gluten), vérifier la sérologie à distance, vérifier le groupe HLA.

Figure 12 : Place des marqueurs sériques dans l'aide au diagnostic de la maladie cœliaque [7].

Les études confrontant les différents tests de dépistage sérologique ont permis à des groupes d'experts européens et nord-américains de rédiger de nouvelles recommandations, afin d'harmoniser la stratégie diagnostique et le suivi des patients atteints de MC [143].

L'ESPGHAN a publié de nouvelles recommandations pour le diagnostic de la MC (Figure-13), le groupe d'expert est d'avis que sous certaines conditions, la probabilité d'un diagnostic correct est tellement élevée que la nécessité de biopsies peut être discutée. Dans ces cas, les prémisses suivantes devraient être respectées [144] :

- Anamnèse et présentation cliniques typiques
- Anticorps anti-transglutaminase tissulaires (IgA-tTGA) : élévation >10 x la norme
- Anticorps anti-endomysium (IgA-EMA) positifs

- Mise en évidence d'une prédisposition génétique (HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs), l'absence de prédisposition génétique soulèvera de sérieux doutes sur le diagnostic et rendra indispensables des biopsies.

Selon l'évaluation réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) publiée en novembre 2007, seule la recherche des anticorps EMA et tTGA a sa place dans le diagnostic de la MC. Si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle. La recherche des anticorps anti-réticuline et anti-gliadine dont les performances sont inférieures n'a plus sa place dans le diagnostic de la MC [145].

Du point de vue nord-américain, l'American Gastroenterological Association a réactualisé en 2006 ses recommandations sur la prise en charge diagnostique de la MC. Les IgA-tTGA sont considérées comme le test sérologique le plus fiable pour la détection de la MC et sont recommandés en première intention dans le dépistage [146].

La NASPGHAN a, par le biais de son groupe de travail sur la MC, récemment recommandé de n'utiliser que des tests ayant comme substrat de la TG humaine recombinante pour rechercher une possible intolérance au gluten chez un individu et pour décider de la pratique d'une biopsie intestinale. Elle recommande de faire parallèlement le dosage pondéral des immunoglobulines pour éliminer un déficit en IgA qui pourrait fausser négativement le résultat [147].

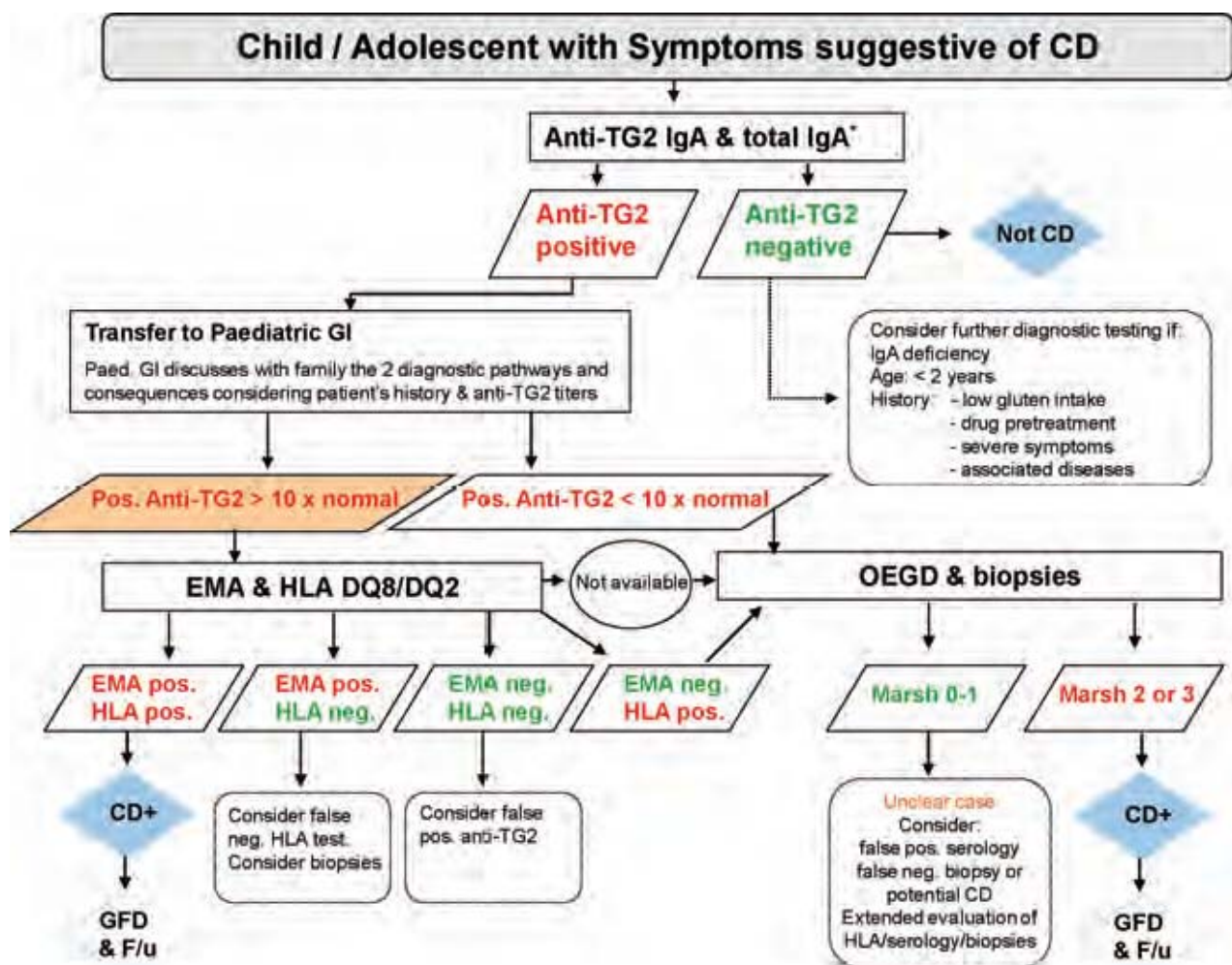


Figure 13 : stratégie diagnostique de la MC recommandée par l'ESPGHAN [144]

3-2 Place du phénotypage HLA dans la stratégie diagnostique

L'association de la MC aux variantes du système HLA est connue depuis plusieurs années [82]. Il existe une très forte association avec les molécules HLA DQ2 et DQ8 exprimées chez plus de 95% des sujets atteints de la MC contre 30% des individus dans la population générale [2,82].

La haute valeur prédictive négative d'environ 100% des gènes de susceptibilité HLA DQ-2/DQ-8 permettent d'utiliser le typage HLA-DQ dans la stratégie diagnostique. Il peut s'avérer utile dans certains cas particuliers, notamment dans les enquêtes familiales pour identifier les apparentés au premier degré atteints de MC et pour les patients déjà astreints au RSG mais chez qui le diagnostic n'a pas été posé avec certitude [148].

V. Etude histologique

Le diagnostic de la MC repose sur une combinaison de critères cliniques, sérologiques et histologiques. L'examen histologique reste l'examen de référence indispensable pour confirmer le diagnostic de MC avant la mise en route du RSG.

Dans notre série, l'histologie a conclu à une AV stade 3 de Marsh dans 93 % des cas, réparti comme suit : une AV totale dans 58,7%, AV subtotale dans 26,5% des cas et une AV partielle dans 8% des cas. Cette prédominance est notée également dans d'autres séries de la littérature (Tableau-XX).

Tableau XX: Grade histologique selon les différentes séries de la littérature.

	Sakly [68] 2012	Fathallah [149] 2009	Fernandez [99] 2008	Medhat [83] 2011	Notre étude 2014
Av totale Grade 3c	67%	52,4%	71%	12,5%	58,7%
Av subtotale Grade 3b	20%	33%		56,2%	26,5%
Av partielle Grade 3a	13%	14,3%	29%	6,3%	8%

Or, les lésions mises en évidence par d'autres séries tendent à être moins sévères ces dernières années. Cela apparaît bien dans l'étude hollandaise [150] concernant une cohorte d'enfants chez lesquels la maladie a été diagnostiquée entre 1993 et 2000. Durant cette période, la proportion d'enfants chez lesquels la MC était caractérisée par une atrophie villositaire subtotale et passée de 90% en 1993 à 62% en 2000, alors qu'inversement la proportion d'enfants chez lesquels la maladie était diagnostiquée du fait de la présence d'une atrophie villositaire partielle est passée en même temps, de 10 à près de 40%. Cela serait certainement lié à l'amélioration des conditions diagnostiques de la MC du fait d'une meilleure sensibilisation tant des patients que des médecins traitants.

VI. Corrélation entre tests sérologiques et degré d'atrophie villositaire

Dans notre série, comparés aux données histopathologiques, les titres des tTGA sont significativement plus élevés chez les patients ayant une AV Grade 3c et 3b que chez ceux ayant un Grade 3a ($p=0,006$), ce qui rejoint l'étude de Diamanti [151] qui a montré que les titres des tTGA sont significativement plus élevés chez les patients ayant un grade 3c, 3b et 3a comparés aux titres tTGA chez les patients grade 1 et 2 ($p=0,02$). Il considère ainsi que les titres de tTGA supérieurs ou égaux à 20 UI/ml sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez des patients symptomatiques, alors que les valeurs de tTGA inférieurs à 20 UI/ml doivent être corrélées aux données histologiques et à l'étude HLA, en vue d'éviter les faux positifs. En effet, certains auteurs rapportent une corrélation positive entre le taux sérique d'anticorps tTGA et entre le résultat histologique d'une biopsie intestinale pour des populations pédiatriques et adulte. La fiabilité des tests sérologiques autoriserait de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevé d'Ac tTGA [152]. D'autre part, ayant remarqué que des taux élevés d'anticorps tTGA (>100 UI) étaient liés, chez l'enfant, à la présence quasi-systématique d'une atrophie villositaire caractéristique, Barker et al, ont proposé dans une étude récente, que la biopsie intestinale initiale devienne facultative [153].

VII. Dépistage de la MC : Population cible et Stratégie

Depuis 10 ans, la présentation clinique de la MC a donc été bouleversée et la fréquence de la maladie multipliée par 10 depuis la réalisation d'études séro-épidémiologiques (recherche des anticorps sériques AGA, EMA et tTGA) dans des populations non sélectionnées. Les symptômes conduisant actuellement au diagnostic d'une authentique MC sont polymorphes, avec fréquemment des manifestations extra-digestives [154].

Devant cette maladie cliniquement polymorphe, la question du dépistage se pose. Est-il légitime de dépister et traiter une pathologie si fréquente, même si peu symptomatique ? Faut-il envisager un dépistage de masse ou effectuer un diagnostic ciblé au sein des populations à risque ? [96]

1. Quels sont les sujets à risque de MC ?

Si un syndrome de malabsorption du grêle reste une présentation clinique classique de la MC, le diagnostic doit être évoqué devant des symptômes mineurs, des manifestations extra-digestives ou dans des groupes à risque [96].

1-1 Symptômes mineurs ou extra-intestinaux

Le diagnostic de la MC peut être évoqué devant une augmentation inexplicée des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée [155,156], une anémie par carence en fer, en folates ou en vitamine B₁₂ isolée [154], une aphtose buccale récidivante [154] ou des symptômes évocateurs de troubles fonctionnels intestinaux [157]. D'autres manifestations, essentiellement extra-intestinales sont également fréquemment révélatrices de la maladie : dermatite herpétiforme, déminéralisation osseuse inexplicée, arthralgies, troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie),

cardiomyopathie dilatée idiopathique, troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition), etc [154].

1-2 Groupes à risque de MC

Il est incontestable qu'il existe un risque accru de MC dans ce qu'il est convenu d'appeler les groupes à risque. La fréquence de la MC est beaucoup plus élevée que dans la population générale dans certaines maladies ou situations qui sont bien identifiées[158] : les apparentés de premier degré de sujets présentant une MC ou un diabète, les sujets porteurs des gènes de susceptibilité, les malades atteints d'un diabète de type I ou d'une dermatite herpétiforme, les sujets présentant des maladies auto-immunes, en particulier thyroïdiennes, les enfants présentant une trisomie 21, un syndrome de Turner ou un syndrome de Williams et enfin les sujets avec un déficit en IgA profond [159,160]. Une MC asymptomatique est présente chez 1 à 5 % des malades souffrant d'une ostéoporose idiopathique qui est parfois la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D [154]. Plus récemment l'association troublante entre obésité et MC aurait été mise en cause [161].

2. L'âge du dépistage

Le dépistage n'est pas dicté par un âge précis mais doit être réalisé devant des symptômes d'alerte qui diffèrent selon l'âge. Ainsi, la cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale nécessite un dépistage précoce chez l'enfant d'autant que le RSG permet généralement un rattrapage complet du retard observé [162]. De ce fait, le dépistage est conseillé entre 2 ans et 4 ans après l'introduction des farines. Cependant, la négativité des sérologies ne doit pas faire écarter le diagnostic de MC en raison des cas de séroconversions survenant quelques années après la recherche initiale des anticorps spécifiques [163]. De la même façon, l'atrophie villositaire peut être absente au moment du diagnostic et n'apparaître que quelques années plus tard, ce qui incite à renouveler la pratique de biopsies endoscopiques

à distance en cas d'absence initiale de signes histologiques de MC [164]. La logique voudrait que le dépistage soit proposé le plus précocement possible, en particulier chez l'enfant en raison des conséquences irréversibles à l'âge adulte telles qu'un retard staturo-pondéral ou une déminéralisation osseuse. Cosnes et al ont ainsi montré que les malades avec des symptômes évocateurs dans l'enfance, mais dont la MC n'avait été diagnostiquée qu'à l'âge adulte, avaient une plus petite taille et un risque accru d'infertilité en comparaison avec une population témoin appariée [165].

3. Quel est le bénéfice attendu du dépistage de la MC ?

Si le diagnostic des formes symptomatiques de MC paraît logique, le dépistage des formes silencieuses ou avec symptômes mineurs est plus discuté. La disparition des symptômes mineurs, mais récidivants et la prévention de complications à long terme telles que le lymphome, les maladies auto-immunes ou la déminéralisation osseuse pourraient être des arguments pour justifier le dépistage des formes peu symptomatiques ou silencieuses [96].

3-1 Symptômes mineurs ou atypiques améliorés par le régime sans gluten

Chez les malades ayant une atrophie villositaire, le RSG permet habituellement la rémission des symptômes liés à l'intolérance au gluten en particulier les troubles digestifs mimant des troubles fonctionnels intestinaux (diarrhée intermittente, douleurs abdominales, ballonnements etc), l'anémie ou une aphtose récidivante [154, 157].

3-2 Prévenir les complications

Les complications de la MC non traitée sont maintenant bien repérées [98]. Les principaux risques identifiés sont la baisse du contenu minéral osseux et l'ostéopénie, le développement et l'association à des maladies auto-immunes, l'hypofertilité et la stérilité et enfin le risque de cancer, en particulier de lymphome du tube digestif. L'effet du régime sans gluten sur ces complications est connu. Il est tout à fait remarquable sur la correction des anomalies osseuses, sur l'augmentation du taux de fertilité et la prévention des risques de

cancer. Il est moins évident et reste débattu sur la diminution des manifestations d'auto-immunité et sur la prévention d'apparition de maladies auto-immunes [5,166].

4. Quelles sont les limites d'un dépistage de la MC ?

La littérature suggère que la compliance au traitement est difficile chez les patients adultes dépistés par la sérologie [167,168]. Lohi et al ont suivi pendant un peu moins de 20 ans 565 patients asymptomatiques non traités, dont les sérums étaient positifs (sérums congelés testés rétrospectivement) pour les anticorps tTGA entre 1978 et 1980. Les taux de morbidité et mortalité étaient identiques à ceux des individus du groupe témoin de 6284 patients tTGA négatifs [169].

Il reste également à évaluer les conséquences psychologiques chez les nombreux patients asymptomatiques à qui est faite une annonce diagnostique de MC [170].

5. Les outils de dépistage

Les marqueurs sérologiques constituent la première étape du dépistage de la MC. Il consiste à combiner le dosage des anticorps IgA-tTGA au dosage pondéral des IgA, complété éventuellement par les EMA [156,160].

De nouveaux tests de dépistage rapide sont développés notamment, un test de dépistage rapide (Biocard™ Celiac Test) sur sang capillaire par ponction au bout du doigt (Figure-14). Il utilise comme antigène la transglutaminase libérée par l'hémolyse des globules rouges. Sa sensibilité est de 96 %, sa spécificité de 89,7 % [171]. Ce test pourrait être utilisé dans les cabinets médicaux en dépistage ou pour le suivi du régime.

Un test moins invasif de dosage des IgA antitransglutaminase a été proposé dans la salive. La première technique développée était radio-immunologique. Ocmant et al [172] ont validé une technique Elisa (Celikey® de Phadia) sur des prélèvements de salive effectués avec le

dispositif Omnisal® et traités par de la N-acétyl-cystéine. La sensibilité est de 90 % et la spécificité de 96,7 % pour le diagnostic de la MC, en plaçant le seuil à 4 UI/ml. Ce test pourrait être proposé pour un dépistage à grande échelle des populations paucisymptomatiques.

Dans un avenir proche, la disponibilité des marqueurs sérologiques à l'aide de tests diagnostiques rapides [173] permettra de dépister plus facilement la MC.

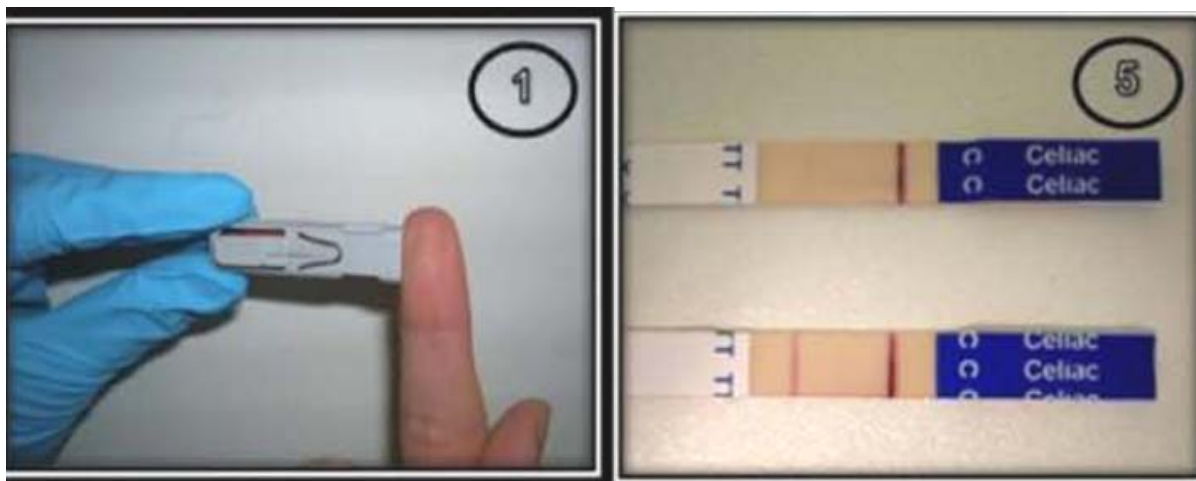


Figure 14 : Test de dépistage rapide Biocard™

Enfin, des controverses persistent sur l'intérêt d'un dépistage de masse ou ciblé. En effet, à l'heure actuelle il ne semble pas logique de proposer un dépistage de masse [96,159], même si quelques auteurs sont favorables à un dépistage de la population générale [29].

Les médecins généralistes, les spécialistes gastro-entérologues et les pédiatres doivent être informés des risques de complications chez les malades cœliaques non traitées et formés à la reconnaissance des signes atypiques de la maladie, à la recherche de l'intolérance au gluten dans les groupes à risque et dans les maladies fréquemment associées. Il est donc légitime de recommander un dépistage ciblé, ou plus précisément un diagnostic dirigé, dans les groupes de sujets à risque élevé [96,174] et chez les personnes présentant des signes évocateurs, même peu spécifiques.

VIII. Anticorps et suivi du RSG

L'exclusion totale et définitive du gluten est la base du traitement de la MC. Le RSG impose la suppression des aliments contenant les céréales toxiques (blé, seigle et orge) et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, ou de riz [25].

L'efficacité du RSG sera jugée sur une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle [175].

Tous les anticorps décrits au cours de la MC voient leurs titres chuter après introduction d'un RSG. Il n'existe cependant pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces anticorps et celle des lésions de la muqueuse intestinale même après une année de RSG [176].

Les anticorps sont habituellement indétectables au bout de 6 à 12 mois d'un RSG bien suivi [73,177], ils peuvent néanmoins rester positifs jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés [73]. De plus, plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalle rapproché : à un, trois, six et douze mois, en se basant sur le dosage des Ac tTGA ou EMA de type IgA, substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA [176].

En effet, les anticorps EMA et tTGA se négativent chez environ 90% des patients dans l'année après un RSG strict [178]. Par ailleurs, le test IgA-tTGA représente une méthode appropriée pour le suivi des malades cœliaques sous RSG [142].

La persistance des anticorps chez les patients sous RSG pendant plus d'une année est probablement en faveur d'une mauvaise observance du régime [179].

IX. Perspectives immuno-thérapeutiques de la MC

La mise en évidence d'une réponse T CD4+ -HLA DQ2 restreinte vis-à-vis de peptides du gluten modifiés par la tTG-2 fournit un schéma physiopathologique très attractif qui a conduit certains à suggérer des alternatives thérapeutiques au RSG. La production de blé dépourvu des épitopes T a été envisagée. La faisabilité d'une telle approche paraît compromise par le nombre croissant d'épitopes T reconnus [159].

Sollid propose de bloquer l'activité de la tTG-2 et plus particulièrement son activité de déamidation [180]. Néanmoins, il faut souligner qu'une réponse T contre des peptides natifs a été observée en particulier chez le petit enfant, suggérant que la tTG-2 contribue plutôt à amplifier qu'à déclencher la réponse T.

Une autre approche propose l'utilisation de dimères solubles de complexes HLA-peptides pour induire l'apoptose de LT spécifiques [181]. Là encore, le grand nombre d'épitopes rend cette approche coûteuse et peu faisable. La mise en oeuvre d'une vaccinothérapie pour moduler la réponse anti-gliadine a été explorée chez la souris [180]. Le risque de déclencher une réponse inflammatoire et non une tolérance paraît non négligeable et difficilement acceptable au plan éthique dans une maladie guérie par un régime contraignant mais sans risque.

Enfin, très récemment, l'utilisation orale d'une endo-prolylpeptidase bactérienne a été proposée pour compenser l'absence d'une telle enzyme dans la bordure en brosse et détoxifier les peptides de la gliadine [182]. Cependant, ces travaux n'ont pas pris en compte la digestion possible des peptides de la gliadine par les entérocytes, qui produisent une telle enzyme.

L'approche préventive paraît également séduisante, reposant sur la promotion de l'allaitement maternel, l'introduction du gluten entre 4 et 6 mois chez un enfant encore au sein, et la vaccination anti-rotavirus [183].

CONCLUSION

La MC est une pathologie auto-immune de plus en plus fréquente dans notre pratique quotidienne. La MC est un modèle privilégié pour étudier l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

La MC représente un réel modèle d'iceberg, caractérisé par un grand polymorphisme clinique, des formes frustes, silencieuses ou extradigestives, ce qui rend son diagnostic, parfois difficile. Actuellement, le dépistage doit être ciblé et porter sur des groupes à risque. Si le diagnostic définitif repose toujours sur la mise en évidence de lésions histologiques caractéristiques, les marqueurs sérologiques qui constituent la première étape du diagnostic, sont particulièrement utiles en cas de suspicion de MC devant des formes frustes ou atypiques. L'avènement du test IgA-tTGA, permet de cibler au mieux les indications de la biopsie.

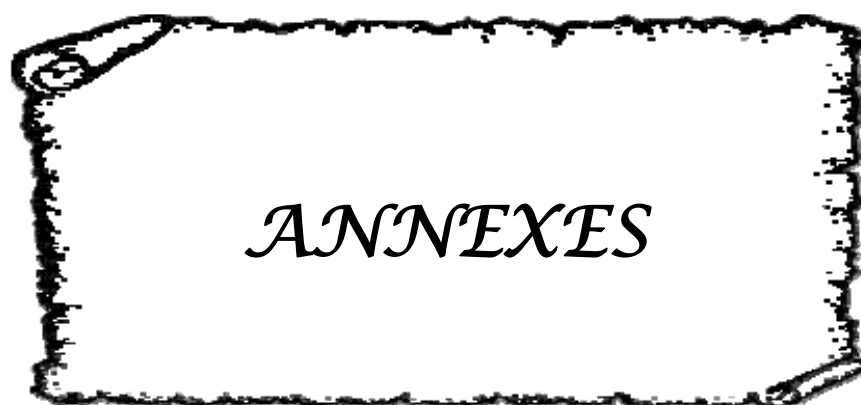
Nos résultats montrent que les formes classiques de la MC demeurent les mieux reconnues, d'où l'intérêt de sensibiliser le corps médical dans son ensemble aux différentes formes, dominées par l'atypie et la disparité des symptômes, faisant courir aux patients le risque de complications parfois sévères.

Les résultats de notre étude confirment la très bonne sensibilité et l'excellente spécificité des IgA-tTGA pour le diagnostic de la MC. Ce test est performant pour le diagnostic biologique de la MC et pour le dépistage de masse. Toutefois et pour bien cibler l'indication de la biopsie intestinale, il y a lieu de tenir compte de l'existence de quelques cas de résultats faussement négatifs surtout chez les malades ayant un déficit en IgA.

Les nouveaux tests Ac DPG, qui présentent une meilleure spécificité et une bonne concordance avec les Ac tTGA offrent de nouvelles perspectives dans le diagnostic de la MC. Les Ac EMA constituent un excellent examen de contrôle si la recherche des Ac tTGA est positive.

De plus, la corrélation positive entre les titres des tests sérologiques et le degré d'AV pourrait être un argument solide qui va permettre de se passer des biopsies faites par excès.

Ces tests doivent cependant être confrontés aux données cliniques et histologiques afin d'optimiser leur usage et leur interprétation.



Annexe 1

Fiche d'exploitation

Profil immunologique de la maladie cœliaque (Celimar)

Identité

Nom & Prénom :
Date de naissance : Sexe :
Fratricité :
Coordonnées : adresse : Tél :
Email :

Date de recrutement :
Service : Médecin traitant :
N° d'entrée :

Antécédents

Personnels :

Allaitement maternel : oui exclusif ☐ non ☐ Age d'introduction du gluten :
Mixte ☐ Retard psychomoteur : oui ☐ non ☐

Age de dentition :

Pathologie associée :

Autres :

Familiaux :

Consanguinité : oui ☐ non ☐ Cas similaires dans la famille : oui ☐ non ☐

Symptomatologie révélatrice

Age de début : Mode de révélation : aigu ☐ chronique ☐

Manifestations digestives :

Troubles de transit : Diarrhée ☐ constipation ☐ alternance diarrhée constipation ☐

Ballonnement abdominal : oui ☐ non ☐ Anorexie : oui ☐ non ☐

Douleur abdominale : oui ☐ non ☐ Vomissement : oui ☐ non ☐

Manifestations extradigestives :

- **Troubles de croissance :** Retard staturopondéral : oui ☐ non ☐
Cassure de la courbe pondérale : oui ☐ non ☐
- **Troubles cutanéomuqueux :** Pâleur cutanéomuqueuse : oui ☐ non ☐
Troubles de phanères : oui ☐ non ☐
Aphthose buccale : oui ☐ non ☐
Eruption papulo-vésiculeuses : oui ☐ non ☐
- **Signes ostéo-articulaires :** Douleurs osseuses : oui ☐ non ☐
Arthralgies : oui ☐ non ☐
Fracture : oui ☐ non ☐

- **Troubles neurologiques** : Troubles de comportement : oui ☐ non ☐
Ataxie : oui ☐ non ☐
Epilepsie : oui ☐ non ☐
- **Troubles génitaux** : Retard pubertaire : oui ☐ non ☐
Aménorrhée : oui ☐ non ☐
- **Autres** :

Examen clinique

Mensurations : Poids (DS) : Taille (DS) :
Œdèmes : oui ☐ non ☐ -Déshydratation : oui ☐ non ☐ -Dénutrition : oui ☐ non ☐
Examen abdominal : Distension abdominale : oui ☐ non ☐ Autres :
Examen cutanéomuqueux : pâleur : oui ☐ non ☐ - Troubles de phanères : oui ☐ non ☐
Eruption cutanée : oui ☐ non ☐ Autres :
Examen neurologique :
Examen ostéo-articulaire :
Etat buccodentaire :
Autres :

Examens complémentaires

Bilan de malabsorption

NFS : Hb : VGM : GB : PQ :
Protidémie : Albuminémie : Cholestérolémie :
Ionogramme : Calcémie : Kaliémie : Magnésémie :
Urée : Créatinémie :
Bilan d'hémostase : TP : TCK :
Ferritinémie : Folates : Vit B₁₂ :

Sérologies :

Anticorps anti-transglutaminase : IgA: UI/ml IgG: UI/ml
Anticorps anti-endomysium : IgA: UI/ml IgG: UI/ml
Anticorps anti-DPG : IgA UI/ml IgG: UI/ml
IgA quantitatif :
Autres :

Biopsie intestinale :

Atrophie villositaire : -totale ☐ -subtotale ☐ - partielle ☐
Lymphocytes intraépithéliales : sup à 40 % ☐ inf à 40% ☐
Hyperplasie cryptique : oui ☐ non ☐

Examen radiologique :

Age osseux :
Ostéodensitométrie :
Autres :



Résumé

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten alimentaire chez des sujets génétiquement prédisposés. La mise au point et l'utilisation généralisée de tests sérologiques de plus en plus sensibles et spécifiques ont considérablement amélioré les conditions du diagnostic de la MC.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui vise à déterminer le profil immunologique en auto-anticorps de la MC, et les caractéristiques clinico-biologiques des patients cœliaques colligés au CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette série comporte 165 cas, 78% enfants et 22% adultes avec une prédominance féminine (sex-ratio H/F=0,7). L'âge moyen était de 12,8 ans. Le tableau clinique de la maladie était dominé par la forme classique (81%), alors que les manifestations atypiques ne représentaient que 19%. Les associations pathologiques à la MC étaient retrouvées dans 10% des cas. Sur le plan histologique, 58,7% des patients avaient une atrophie villositaire totale.

L'analyse immuno-sérologique a objectivé des anticorps anti-transglutaminase type IgA (IgA-tTGA) chez 146 patients, leurs titres étaient très élevés (> 100 UI / ml) dans 64,4%(n=94). La sensibilité du test tTGA était de 91%, et sa spécificité de 98,6%. Les anticorps anti-gliadines déamidées (DPG) étaient positifs chez 27 parmi les 34 patients testés. Chez les 20 patients testés aux anticorps anti-endomysium (EMA), ces derniers étaient positifs chez 16 d'entre eux. Le taux de concordance des tTGA était de 45% pour les DPG et de 80% pour les EMA. Un déficit en IgA a été retrouvé dans 2,4% des cas. Les titres des tTGA et les DPG étaient corrélés au degré de l'atrophie villositaire.

En conclusion, la MC est une pathologie fréquente dans notre pratique quotidienne. Nos résultats comme ceux de la littérature confirment que les tTGA constituent un outil sérologique performant pour le dépistage et le diagnostic de la maladie. Ces tests doivent cependant être confrontés aux données cliniques et histologiques afin d'optimiser leur usage et leur interprétation.

Abstract

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy induced by the gluten in genetically predisposed individuals.

Since the 1990's, the widespread use of very sensitive and specific serological tests has completely changed the conditions of the diagnosis of the disease.

This is a retrospective study of 165 cases with CD recruited from the university hospital departments, over a period from January 2010 to December 2013. The aim of our study was to determine the sero-immunological profile of CD and the clinical and biological characteristics of patients with CD.

This series include 78% of children and 22% of adults, female accounted for 59% (sex-ratio M/F=0,7). The average age was 12.8 years. Similar cases in the family were reported in 4.8% of cases. The classical symptoms were widely dominant (81%), while atypical clinical manifestations have revealed the disease in 19% of cases. CD associated with other diseases was reported in 10% of cases.

IgA Transglutaminase antibodies (IgA tTGA) were positives in 146 of patients, their titers were very high (>100 IU/ml) in 94 of them. Anti-deamidated gliadin peptides antibodies (a-DGP) were positive in 27 of 34 tested patients, their concordance rate with tTGA was 45%. Anti-endomysium antibodies (EMA) were in concordance with 80% of positive tTGA cases (16 of 20 cases). IgA deficiency was found in 2,4% of cases. Histopathological evaluation of intestinal biopsies revealed a total villous atrophy in 58,7% of cases. The sensitivity and the specificity of tTGA were 91% and 98, 6% respectively. IgA tTGA titers were correlated with the degree of villous atrophy.

In conclusion, CD is a common condition in our daily practice. The results of our study as well as others series confirm that IgA tTGA is a powerful serological test for the screening and the diagnosis of CD. However, the serologic testing should take in consideration the clinical and histopathological data of the patients.

ملخص

يعتبر مرض الزلاقي مرض مناعة ذاتية يؤدي على المستوى النسيجي إلى ضمور زغابي وهو ناتج عن استجابة مناعية غير ملائمة لبروتينات الغليادين لدى أشخاص ذوي استعداد وراثي للإصابة به. ولقد شكل تطور الاختبارات المصلية واستخدامها على نطاق واسع تحولا مهما في تشخيص المرض.

هذه دراسة استرجاعية خصت 165 حالة مصابة بهذا المرض والتي سجلت بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص المناعية لمرض الزلاقي ودراسة الخصائص السريرية والبيولوجية للمرضى. شملت هذه السلسلة 78% من الأطفال و22% من البالغين مع هيمنة العنصر النسوي (نسبة الجنس ذكور / إناث: 0,7). ناهز متوسط العمر 12,8 سنة. لاحظنا بأن الشكل التقليدي هو المهيمن على الأعراض السريرية حيث شكل نسبة 81% في حين أن الأعراض السريرية غير الاعتيادية لم تمثل سوى نسبة 19% من الحالات. تم الكشف عن الأمراض المصاحبة للمرض في 10% من الحالات. بين الفحص النسيجي ضمور زغابي كلي بنسبة 58,7%.

أما بخصوص الاختبارات المصلية فقد كانت نتائج الأجسام المضادة ناقلات الغلوتامين إيجابية عند 146 حالة (88,5%)، وكانت معدلاتها عالية جدا (100 و د/مل) عند 94 حالة (64,4%). كانت نتائج الأجسام المضادة الناقصة الأמיד إيجابية عند 27 مريضة من بين 34 حالة. وكانت الأجسام المضادة الأوندوميزيوم إيجابية عند 16 حالة من بين 20 أجري لهم هذا الاختبار. شكل معدل التوافق الأجسام المضادة ناقلات الغلوتامين نسبة 45% مع الأجسام المضادة للغليادين الناقصة الأמיד ونسبة 80% مع الأجسام المضادة الأوندوميزيوم. وقد شكل النقص في الكريات المناعية نوع أ 2,4% من الحالات. ولقد لاحظنا ارتباطا بين معدلات الأجسام المضادة ودرجة الضمور الزغابي. يعتبر مرض الزلاقي شائعا في ممارستنا اليومية، وقد أكدت النتائج التي حصلنا عليها كما في الإصدارات العلمية أن الأجسام المضادة ناقلات الغلوتامين تشكل اختبارا فعالا لتشخيص مرض الزلاقي ومن الضروري مقارنة هذه الاختبارات المحلية مع المعطيات السريرية والنسجية لتحسين استخدامها وتفسير نتائجها.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S.**
La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux.
Rev Med interne 2004 ; 25 : 22-34.
2. **Lamireau T, Clouzeau H.**
Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ?
Arch Pédiatr 2008; 15: 504-505.
3. **Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL.**
Immunogénétique de la maladie cœliaque. Épidémiologie de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013 ; 61 : 5-11.
4. **Lamireau T, Clouzeau H, Bienvenu F.**
Epidémiologie de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013 ;61 :1-4.
5. **Ventura A, Magazzu G, Greco L.**
Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in celiac patients.
Gastroenterology 1999; 117: 303-310.
6. **Green PH, Cellier C.**
Celiac disease.
N Engl J Med 2007;357:1731-1743.
7. **Bienvenu F.**
Stratégie d'exploration immunologique de la maladie cœliaque.
Rev Fr Lab 2008 ;404 :31-36.
8. **Vogten AJ, Pena AS.**
Coeliac disease: one century after Samuel Gee (1888).
Neth J Med 1987;31(56):253-5.
9. **Van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ.**
Pioneer in the gluten free diet: Willem Karel Dicke 1905 - 1962, over 50 years of gluten free diet.
Gut 1993;34(11):1473-5.
10. **Paulley JW.**
Observation on the etiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies.
Br Med J 1954; 4900: 1318-1321.

11. **Sakula j, Shiner M.**
Celiac disease with atrophy of the small-intestine mucosa.
Lancet 1957; 273: 876–877.
12. **Sollid LM, Thorsby E.**
HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis.
Gastroenterology 1993;105(3):910–22.
13. **Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM.**
Pathomechanisms in celiac disease.
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):373–87.
14. **Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al.**
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.
Nat Med 1997;3(7):797–801.
15. **Mouterde O; Ben Hariz M, Dumant C.**
Le nouveau visage de la maladie cœliaque.
Arch Pédiatr. 2008 ; 15 : 501 – 503
16. **Rewers M.**
Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease.
Gastroenterology 2005;128:47–51.
17. **Fasano A.**
European and North American populations should be screened for coeliac disease. Gut 2003;52:168—9.
18. **Vilppula A, Collin P, Maki M, Valve R, Luostarinen M, Krekela I, et al.**
Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study.
Dig Liver Dis 2008;40:809–13.
19. **Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A.**
Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008;47:136–140

20. **Alarida K, Harown J, Ahmida A, et al.**
Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies.
Dig Liver Dis 2011.
21. **Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, et al.**
Prevalence of CD in Tunisia: mass screening study in schoolchildren.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:687-694.
22. **Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, Akbari MR, Shafagh H, Farsar AR.**
CD in children with diarrhea is more frequent than previously suspected.
J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:309-311.
23. **Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E.**
Prevalence of CD in Turkish children.
J Clin Gastroenterol 2005;39:689-691.
24. **Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A.**
Prevalence of CD among school children in Punjab, North India.
J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1622-1625.
25. **Larmurier IN, Cosnes J.**
Maladie coeliaque.
Gastroentérol Clin Biol 2009 ; 33 : 508—517.
26. **Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H.**
Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors.
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:33-36
27. **Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al.**
Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?
Lancet 1999;354:647-8.
28. **Greco L, Romino R, Coto I, et al.**
The first large population based twin study of coeliac disease.
Gut 2002 ; 50 : 624-8.
29. **Hervonen K, Karell K, Holopainen P, et al.**
Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins.
J Invest Dermatol 2000 ; 115 : 990-3.

30. **Zhong F, McCombs CC, Olson JM, et al.**
An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland.
Nat Genet 1996; 14 : 329–33.
31. **Greco L, Corazza G, Babron MC, et al.**
Genome search in celiac disease.
Am J Hum Genet 1998 ; 62 : 669–75.
32. **Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, et al.**
Meta and pooled analysis of European coeliac disease data.
Eur J Hum Genet 2003 ; 11 : 828–34.
33. **Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA, et al.**
A major non- HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19.
Gastroenterology 2003 ; 125 : 1032–41.
34. **Högberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, et al.**
Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomized, doubleblind study.
Gut 2004 ; 53 : 649–54.
35. **Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, et al.**
Oats induced villous atrophy in coeliac disease.
Gut 2003 ; 52 : 1649–52.
36. **Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al.**
Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/b heterodimer.
J Exp Med 1989 ; 169 : 345–50.
37. **Fleckenstein B, Molberg O, Qiao SW, et al.**
Gliadin T-cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease: role of enzyme specificity and pH influence on the transamidation vs. deamidation reactions.
J Biol Chem 2002 ; 277 : 34109–16.
38. **Sollid L.**
Coeliac disease : dissecting a complex inflammatory disorder.
Nat Rev Immunol 2002 ; 2 : 647–55.

39. **Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al.**
Epidemic of coeliac disease in Swedish children.
Acta Paediatr 2000 ; 89 : 165–71.
40. **Leon F, Sanchez L, Camarero C, Roy G.**
Cytokine production by intestinal intraepithelial lymphocyte subsets in celiac disease.
Dig Dis Sci 2005 ; 50 : 593–600.
41. **Roujon P , Guidicelli G , Moreau JF, Taupin JL.**
Immunogénétique de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013;61:5–11
42. **Dahlqvist A, Lindberg T,Meeuwisse G,Akerman M.**
Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption.
Acta Paediatr Scand 1970;59:621–30
43. **Lahteenoja H, Maki M, Viander M, Raiha I, Vilja P, Rantala I, et al.**
Local challenge on oral mucosa with an alpha–gliadin related synthetic peptide in patients with celiac disease.
Am J Gastroenterol 2000;95:2880–7.
44. **Cellier C, Cervoni JP, Patey N, Leborgne M, Marteau P, Landi B, et al.**
Gluten–free diet induces regression of T–cell activation in the rectal mucosa of patients with celiac disease.
Am J Gastroenterol 1998;93: 1527–30.
45. **Trier JS.**
Celiac sprue.
N Engl J Med 1991;325:1709–19.
46. **Jabri B, de Serre NP, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C, et al.**
Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA–E–specific natural killer receptor CD94 in celiac disease.
Gastroenterology 2000;118:867–79.
47. **Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T.**
Recognition of stress–induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells.
Science 1998;279:1737–40.

48. **Oberhuber G, Vogelsang H, Stolte M, Muthenthaler S, Kummer AJ, Radaszkiewicz T.**
Evidence that intestinal intraepithelial lymphocytes are activated cytotoxic T cells in celiac disease but not in giardiasis.
Am J Pathol 1996;148:1351-7.
49. **Halstensen TS, Brandtzaeg P.**
Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/bêta and gamma/delta cells in the epithelium.
Eur J Immunol 1993;23:505-10.
50. **Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Brousse N.**
Diagnostic etiologique d'une atrophie villositaire.
Gastroenterol Clin Biol 2000;24:436-46.
51. **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.
52. **Feighery C, Weir DG, Whelan A, Willoughby R, Youngprapakorn S, Lynch S, et al.**
Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate?
Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10:919-25.
53. **Verkarre V, Brousse N.**
Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013 ;61 :13-19.
54. **Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S.**
Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential.
Gut 1993;34:150-1.
55. **Cellier C.**
La maladie cœliaque de l'adulte.
Rev Fr Lab 2005 : 23-27
56. **Murray JA, Watson T, Clearman B, et al.**
Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease.
Am J Clin Nutr 2004;79:669-73.

57. **Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al.**
Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study.
Lancet 2001;358:356-61.
58. **Askling J, Linet M, Gridley G, et al.**
Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis.
Gastroenterology 2002;123:1428—35.
59. **Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al.**
Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association.
Gastroenterology 2009;136: 91—8.
60. **Cook B, Oxner R, Chapman B, Whitehead M, Burt M.**
A thirty-year (1970-1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand.
N Z Med J 2004;117:U772.
61. **Catassi C, Bearzi I, Holmes GK.**
Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers.
Gastroenterology 2005;128:S79-86.
62. **Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al.**
Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group.
Lancet 2000;356:203-8.
63. **Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al.**
Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single centre experience.
Gastroenterology 2009;136:99-107.
64. **Cellier C, Cuillerier E, Patey-Mariaud de Serre N, Marteau P, Verkarre V, Brière J, et al.**
Push enteroscopy in coeliac sprue and refractory sprue.
Gastrointest Endosc 1999;50:613-7.
65. **Culliford A, Daly J, Diamond B, et al.**
The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease.
Gastrointest Endosc 2005;62: 55-61

66. **Clerjet-Darpoux F.**
Génétique épidémiologique de la maladie cœliaque.
Arch pédiatr 2005 ;12 :817-819.
67. **Hankey GL, Holmes GK.**
Coeliac disease in the elderly.
Gut 1994;35:65—7.
68. **Sakly W, Mankaï A ,Ghdessa A, Achoura A,Thabeta Y, Ghediraa I.**
Performance of anti -deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis.
Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012.
69. **Ankelo M, Kleimola V, Simell S, Simell O, Knip M, Jokisalo E, et al.**
Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing coeliac disease.
Clin Exp Immunol 2007; 150(2): 285-293.
70. **Rashtak S, Ettore M, Homburger H, Murray JA.**
Comparative Usefulness of Deamidated Gliadin Antibodies in the Diagnosis of Celiac Disease.
Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6(4): 426-370.
71. **Rashid M, Cranney A, Zarkadas M,Graham D, Molloy M, Ralph E,et al.**
Celiac Disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian Children.
Pediatrics 2005; 116; 754-759.
72. **Gönül D , 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.
73. **Green. PH, Jabri .B.**
Celiac disease.
Lancet 2003;362:383-391.
74. **Green PH, Stavropoulos SN, Panagi SG , Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H,et al.**
Characteristics of adult Celiac disease in the USA : results of a national survey.
Am J Gastroenterol 2001;96:126-31.

75. **Kallel R, Krichen-Makni S, Ellouze S, Châari C, Charfi S, Sellami A, et al.** Aspects histologiques de la maladie cœliaque dans le sud tunisien .
La Tunisie Médicale 2009;87(04) : 262 – 266
76. **Groupe Francophone d'Hépto-Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP): Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, Digeon B, Giniés JL, Larchet M,et al.**
Incidence de la maladie cœliaque symptomatique de l'enfant en France.
Presse Med 2001; 30:107–11
77. **Remy F, Steens R, Cassandra G, Csizmadia DS, Elvira K, George,et al.**
A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture.
J Pédiatr 2005; 147:239–43.
78. **Ivarsson A.**
The swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach.
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:425–40.
79. **Szajewska H, Chmielewska A, Piescik– Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al.**
Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease.
Aliment Pharmacol Ther 2012;36:607–18.
80. **Agostoni C, Desci T. Fextrell M. et al.**
Complementary feeding: a commentary by ESPAGAN committee on nutrition.
Journal of Pediatr Gastro and Nut 2008; 46: 99–110.
81. **Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al.**
The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk western European populations: a systematic review.
Gastroenterology 2005;128:S57–67.
82. **Schmitz J, Garnier-Lengline H.**
Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008.
Arch pediatr 2008 ; 15 : 456–461.
83. **Medhat A, Abd El Salam N, Hassany SM, Hussein HI , Blum HE.**
Frequency of celiac disease in Egyptian patients with chronic diarrhea: endoscopic, histopathologic and immunologic evaluation.
J Physiol Pathophysiol 2011; 02(01):1–5.

84. **Mallamut G, Cellier C.**
La maladie cœliaque de l'adulte.
Gastro-entérologie 2008.
85. **Carbonnel F.**
Maladie cœliaque de l'adulte.
Encycl Med Chir. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2002; 4-0500.
86. **Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ.**
Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001.
Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:19-27
87. **Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A.**
A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency.
J Clin Pathol 2002;55: 754-7.
88. **McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DA.**
Osteoporosis in treated adult coeliac disease.
Gut 1995;36:710-4.
89. **Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK.**
Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey.
Gut 2003;52:518-22.
90. **Eliakim R, Sherer DM.**
Celiac disease: fertility and pregnancy.
Gynecol Obstet Invest 2001;51:3-7.
91. **Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M.**
Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia.
Ann Neurol 2001;49:540-3.
92. **Rousset H.**
Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie cœliaque chez l'adulte.
Rev Méd interne 2002 ;23 :27-31.
93. **Navarro J, Schmitz J.**
Gastro-entérologie pédiatrique. 2ème édition.
Flammarion Médecine sciences (Paris) 2000 :303-318.

94. **Rambaud JC.**
Traité de gastro-entérologie(Paris).
Médecine-Sciences Flammarion 2000 ;105 (34) : 415-43.
95. **Egan CA, O'Loughlin S, Gormally S, Powell FC.**
Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients.
Ir J Med Sci 1997;166:241-4.
96. **Malamut G, Cellier C.**
Maladie cœliaque : dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées ?
Gastroenterol Clin Biol 2004;28:863-867.
97. **Maamouri N, Guellouz S, Ben Hariz F, Chouaib S,BelKahla N,Ouerghi H,et al.**
Auto-immunité et maladie cœliaque.
Rev med interne 2009 ;30 :77-151.
98. **Cosnes J , Larmurier IN.**
Les complications de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013 ; 61 : 21-26.
99. **Fernandez Salazar LI, De la Torre Ferrera N, Velayos Jiminez B, Nocito Colon M ,Gonzalez Hernandez JM , Garrote Adraros JA.**
Problemas diagnosticos en la enfermedad celiaca del adulto.
Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2008;100(1):24-28.
100. **Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al.**
Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:219-23.
101. **Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J.**
Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN).
Arch Dis Child 1990;65:909-11.
102. **Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ.**
Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease.
Lancet 1971;2:681-2.

103. **Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C.**
Anti-endomysium and anti reticulin antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area.
Gastroenterol Clin Biol 1996; 20:931-7.
104. **Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, et al.**
Role of human-tissue transglutaminase IgG and antigliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency.
Dig Liver Dis 2004;36:730-734.
105. **Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH., Kumar V.**
IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and celiac disease.
Ann NY Acad Sci 1983 ; 420 : 325-334.
106. **Bienvenu B.**
La sérologie pourra-t-elle suffire à poser le diagnostic de maladie cœliaque chez l'enfant ?
Archives de pédiatrie 2006;13: 572-578.
107. **Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al.**
Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease.
Gastroenterology 1998;115:1317-21.
108. **Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, et al.**
IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease.
J Pediatr 1999;134:166-71.
109. **Leon F, R RP, Camerero C, Saanchez L, Eiras P, Del Amo A, et al.**
Limitations of anti-guinea pig liver transglutaminase IgA in screening of celiac disease.
Gastroenterology 2001;120:586-7.
110. **Sardy M, Odenthal U, Karpati S, Paulsson M, Smyth N.**
Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten sensitive enteropathy.
Clin Chem 1999;45:2142-9.
111. **Lepers S, Soula F, Fily S, Fontaine E, Vuye S, Colombel JF, et al.**
Relevance of anti-tissue transglutaminase antibodies in coeliac disease diagnosis.
Ann Biol Clin 2003;61:337-43.

112. **Aleanzi M, Demonte AM, Esper C, Garcialazo S, Waggener M.**
Celiac disease : antibody recognition against native and selectively deamidated gliadin peptides.
Clin Chem 2001 ; 47 : 2023–8.
113. **Schwartz E, Kahlenberg F, Sack U, Richter T, Stern M, Conrad K, et al.**
Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease.
Clin Chem 2004 ; 50 : 2370–5.
114. **Lutteri L, Sagot C, Chapelle JP.**
Anticorps anti-gliadines déamidées et maladie coeliaque : données actuelles et évaluation des faux positifs de cinq trousse de dosage.
Ann Biol Clin 2010 ; 68 (2) : 149–56.
115. **Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Wooley N, Partanen J, et al.**
Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA-deficiency .
Gut 2003;52(11): 1567–71.
116. **Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karwenska K, Farrell T, Jablonska S.**
Celiac disease and immunoglobulin a deficiency : how effective are the serological methods of diagnosis?
Clin Diagn Lab Immunol 2002;9(6):1295–300.
117. **A. Chow M, Lebwohl B, Rizkalla Reilly N, H. R. Green P.**
Immunoglobulin A Deficiency in Celiac Disease.
J Clin Gastroenterol 2012;46:850–854.
118. **Cataldo F, Lio D, Marino V, Piccarrelli A et al .**
IgG antiendomysium and IgG anti tissue transglutaminase antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency
Gut 2000, 47: 366–69.
119. **Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, Chaabouni M, Boudawara T, Hachicha M, et al.**
Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans.
Ann Biol Clin 2004; 62 : 431–6.

120. **Fabiani E, Catassi C and the International Working Group on EUTGa.**
The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of celiac disease. Results of an international multi-centre study.
Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 ; 13 : 659-65.
121. **Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al.**
The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease : a French-Italian multicentre study.
J Clin Pathol 2003 ; 56 : 389-93.
122. **Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al.**
Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease.
Gastroenterology 1998 ; 115 : 1322-8.
123. **Miller A, Elliot PR, Paspaliaris W, D'apice A.**
Anti-transglutaminase antibodies and coeliac disease.
Aust NZJ Med 1999 ; 29 : 239-42.
124. **BurginWolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ.**
Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring celiac disease.
Scand J Gastroenterol 2002 ; 37 : 685-91.
125. **Leon F, Camarero C, Pena R, et al.**
Anti-transglutaminase IgA Elisa : clinical potential and drawbacks in celiac diagnosis.
Scand J Gastroenterol 2001 ; 36 : 849-53.
126. **Rostom A,Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C,et al.**
The diagnostic accuracy of serological tests for celiac disease: a systematic review.
Gastroenterology 2005;128(4 Suppl 1):S38-46
127. **Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al.**
Deamidated gliadin peptides antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis.
J Clin Gastroenterol 2010;44:186—90
128. **Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al.**
Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.
Arch Dis Child 1991;66:941-7.

129. **Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ.**
Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice.
Am J Gastroenterol 1999;94:888-94.
130. **Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G.**
Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease.
Am J Gastroenterol 2001;96:1507-10.
131. **André C.**
Anticorps anti-transglutaminase tissulaire.
Spectra Biologie 2001;20:39-43.
132. **Feighery C, Abuzakouk M, Jackson J, et al.**
Coeliac disease serology-EMA negative disease. In: Coeliac Disease, Proceedings of the Xth International symposium on Coeliac Disease. Cerf-Bensussan N, Brousse N, Caillat-Zucman S, Cellier C, Schmitz J, eds. (Paris).
John Libbey Eurotext 2003 : 183-90.
133. **Kaukinen K, Collin P, Laurila K, Kaartinen T, Partanen J, Maki M.**
Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit.
Scand J Gastroenterol 2007;42(12):1428-33.
134. **Marietta EV, Rashtak S, Murray JA.**
Correlation analysis of celiac sprue tissue transglutaminase and deamidated gliadin IgG/IgA.
World J Gastroenterol 2009;15(7):845-8.
135. **Basso D, Guariso G, Fogar P, Meneghel A, Zambon CF, Navaglia F, et al.**
Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children.
Clin Chem 2009(1):150-7.
136. **Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA.**
Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease : comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods.
Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 28 : 805-13.

137. **Villalta D., Alessio M.G., Tampoia M., Tonutti E., Brusca I., Bagnasco M. et al.**
Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays.
Clin Chim Acta 2007 ;382 : 95–99.
138. **Sugai E, Vasquez H, Nachman F, Moreno ML, Mazure R, Edgardo S, et al.**
Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease.
Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1112–7.
139. **Agardh A.**
Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1276–81.
140. **Niveloni S, Sugai E, Cabanne A, Vazquez H, Argonz J, Smecuol E, et al.**
Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest Probability of disease.
Clin Chem 2007;53:2186–92.
141. **Admou B, Sbihi M, Bienvenu F, Chabaa L.**
Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant.
Da Immunoanal Biol Spéc 2009;24:217–222.
142. **Herzog D.**
La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire.
Paediatrica Erschienen 2000 ;11(6) :39.
143. **Roujon P, Sarrat A, Contin-Bordes C, Pellegrin I, Guidicelli G, Taupin JL, J.F, et al.**
Diagnostic sérologique de la maladie cœliaque.
Pathol Biol 2013 ;61 :39–46.
144. **European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.**
Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease.
JPGN 2012;54: 136–160.
145. **Haute autorité de santé.**
Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ?
www.has-santé.fr, consulté le 10 mars 2013.

146. **AGA.**
Institute Medical Position Statement on the diagnosis and management of celiac disease.
Gastroenterology 2006; 131 (6):1977–80.
147. **North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition.**
Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1–19.
148. **Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, Parveen F, Poddar U, Agrawal S.**
Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease.
J Gastroenterol Hepatol 2010;25:319–24.
149. **Fathallah N , Ben Aïcha S , Ghazzi M , Chatti S , Azzouz MM .**
Maladie cœliaque : est-ce qu'il y a une corrélation entre la clinique, l'aspect endoscopique, le profil sérologique et le degré d'atrophie villositaire ?
Gastroenterol Clin Biol 2009 ; 33 :209.
150. **Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, et al.**
A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture.
J Pediatr 2005;147:239–43
151. **Diamanti A, Colistro F, Calce A, Devito R, Ferretti F, Minozzi A, et al.**
Clinical value of immunoglobulin A anti-transglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease.
Paediatrics 2006; 118(6):1696—700.
152. **Hill PG, Holmes GK.**
Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis.
Aliment Pharmacol Ther 2008; 27:572–7.
153. **Barker C, Mitton C, Jevon G ,Mock T.**
Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations?
Paediatrics 2005; 115: 1341–1346.
154. **Farrell RJ, Kelly CP.**
Celiac sprue.
N Engl J Med 2002;346:180–8.

155. **Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al.**
Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure.
Gastroenterology 2002;122:881-8.
156. **Trivin F, Cellier C.**
Augmentation inexpiquée des transaminases révélatrices de maladie cœliaque.
Gastroenterol Clin Biol 2001;25:553-4.
157. **Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al.**
Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care.
Lancet 2001;358:1504-8.
158. **Olives JP.**
Faut-il faire un dépistage systématique de la maladie cœliaque dans la population générale ?
Pathol Biol 2013 ; 61 : 57-60.
159. **Olives JP.**
Maladie cœliaque : nouvelles perspectives.
Med Ther Pediatr 2006;9: 87-98.
160. **Malamut G, Cellier C.**
Maladie coeliaque.
Rev Med Interne 2010;31:428-33.
161. **Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL.**
Obesity in pediatric celiac disease.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:295-7.
162. **Boersma B, Houwen RH, Blum WF, van Doorn J, Wit JM.**
Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. Endocrine changes during catch-up growth.
Horm Res 2002;58 (Suppl 1):57-65.
163. **Pittschieler K, Gentili L, Niederhofer H.**
Onset of coeliac disease: a prospective longitudinal study.
Acta Paediatr 2003;92:1149-52.

164. **Maki M, Holm K, Koskimies S, Hallstrom O, Visakorpi JK.**
Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease.
Arch Dis Child 1990;65:1137-41.
165. **Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, Contou JF, Reijasse D, Carbonnel F, et al.**
Maladie coeliaque méconnue dans l'enfance.
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:616-23.
166. **Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al.**
Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet.
Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:753-8.
167. **Fabiani E, Catassi C, Villari A, Gismondi P, Pierdomenico R, Ratsch IM, et al.**
Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents.
Acta Paediatr Suppl 1996;412:65-7.
168. **Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S.**
Compliance to a gluten-free diet in adolescents, or "what do 300 coeliac adolescents eat every day?"
Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29(4):305-10.
169. **Lohi S, Maki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, et al.**
Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease : a long-term population-based cohort study.
Gut 2009;58(5):643-7.
170. **Sanders DS.**
Coeliac disease: is case finding the correct ethical and logistical approach?
Gut 2003; 52(7):1070-1.
171. **Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, Laurila K, Huhtala H, Kaartinen T, et al.**
Performance of a new rapid whole blood celiac test in adult patients with low prevalence of endomysial antibodies.
Dig. Liver Dis. 2007; 39: 1057-1063.
172. **Ocmant A, Mascart F.**
Effective detection of celiac disease using salivary anti-transglutaminase
Am. J. Med. 2007; 120 :p15.

- 173. Korponay-Szabo IR.**
Population screening for celiac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study.
BMJ 2007;335:1244–7.
- 174. Olives JP.**
Faut-il dépister systématiquement les maladies cœliaques asymptomatiques ?
Arch Pediatr 1997;4:207–12.
- 175. Pink IJ, Creamer B.**
Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome.
Lancet 1967;1:300–4.
- 176. Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al.**
Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance.
J Intern Med 2004; 256: 519–24.
- 177. Schmitz J.**
Le régime sans gluten chez l'enfant.
J Pediatr Pueric 2007 ; 20 : 337–44.
- 178. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA.**
Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery.
Am J Gastroenterol 2000;95:712–4.
- 179. Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC.**
Maladie coeliaque de l'adulte : Actualités du régime sans gluten.
Cah Nutr Diét 2004 ; 39 :5.
- 180. Sollid LM, Lundin KE.**
Diagnosis and treatment of celiac disease.
Mucosal Immunol 2009;2:3–7.
- 181. Xia J, Bergseng E, Fleckenstein B, Siegel M, Kim C et al.**
Cyclic and dimeric gluten peptide analogues inhibiting, DQ2-mediated antigen presentation in celiac disease.
Bioorg Med Chem 2007; 15: 6565–73.

- 182. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al.**
Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease.
Am J Physiol Gastrointest Liver 2006;291:621-9.
- 183. Rashtak S, Murray JA.**
Review article: coeliac disease, new approaches to therapy.
Aliment Pharmacol Ther 2012;35:768-81.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسُترَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإذلاً رِعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَقِيَّةٌ مِمَّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 36

سنة 2014

المميزات المناعية لمرض الزلاقي
تجربة المستشفى الجامعي بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014 /05 /15

من طرف

السيد زهير آيت أزدي

المزداد بـ 1988/06/05 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض الزلاقي – الأجسام المضادة – تشخيص المصل – الأشكال السريرية –
التشريح المرضي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

ب. أدمو

أستاذ مبرز في علم المناعة

م. أمين

أستاذ مبرز في الوبائيات السريرية

م. زحلان

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

ز. سملاني

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد

السيد

السيد

السيدة

السيدة