REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

En vue de l'obtention un diplôme de Master en

Domaine :SNV

spécialité : Immunologie et Maladies Infectieuses

par :

Lardjoum Noura

Thème :

Maladie Cœliaque : Enquête Epidémiologique, Cause et Conséquence Immunologique

Soutenue publiquement le : 19/06 /2018, devant le jury composé de :

KADI AMINA	Grade : MCA	Univ. Médéa	Président
Meddah belkacem	Grade : MAB	Univ. Médéa	Examinateur
Benadji Amine	Grade : MAA	Univ. Médéa	Examinateur
Oumouna Mustapha	Grade : Professeur	Univ. Médéa	Encadreur
Zitouni	Grade : Médecin biologiste		Co-encadreur

Année Universitaire

2017/2018

Dédicace

D’un profond amour et d’une immense gratitude je
Dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus
Chères, mes parents, pour leur amour, leur patience et
Encouragements qu’ils m’ont offerts durant toute ma vie. Ils m'ont transmis leur talent pour aider les autres personnes et de prendre soin de chacun d'eux. Qu’Allah
Le Tout Puissant me les garde.
A mes chères sœurs et frères
je suis très reconnaissant pour leur amour,
Leur aide et leurs encouragements.
A toute ma famille
A tous mes Amis, particulièrement
Ceux de la promotion 2017/2018,
Avec qui j'ai passé les meilleurs
Moments de ma vie.
A tous les personnes qui m’ont
Aimé et respecté tout au long de
Ma vie estudiantine.
A tous les malades cœliaques.

NOURA

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Allah, Le Tout Puissant et Le Miséricordieux, de m'avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme ma formation de Master.

C'est avec un grand honneur et un grand plaisir que je remercie mon enseignant et promoteur, Monsieur ***OUMOUNA MUSTAPHA*** *Professeur et Doyen de la faculté de science dans l'université yahia fares au Médéa, pour m'avoir proposé ce sujet et pour m'avoir dirigé tout au long de la réalisation de ce travail, pour son esprit scientifique, ses précieux conseils et ses encouragements. Soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude.*

J'exprime mes vifs remerciements à mon enseignante ***KADI AMINA*** *Professeur à l'université yahia fares au Médéa, pour son intéressement à mon travail, pour tous les efforts qu'il a fourni tout au long de notre formation de master et enfin pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.*

Je tiens à remercier vivement ***Dr ZITOUNI,*** *médecin biologiste, pour les facilités qu'il m'a fait pour la réalisation de mon enquête et pour son acceptation de faire partie du jury d'évaluation de ce mémoire.*

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance Mes remerciements les plus vifs vont également à mon enseignante ***Mr MEDDAH BELKACEM****, maître de conférence à l'université de Médéa pour son aide, ses diverses orientations et pour son acceptation d'examiner notre travail.*

J'exprime mes vifs remerciements à mon enseignant ***BENADJI AMINE*** *Professeur à l'université yahia fares au Médéa, pour son intéressement à mon travail, pour tous les efforts qu'il a fourni tout au long de notre formation de master et enfin pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'examiner notre travail.*

Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude. Je tiens également à témoigner ma profonde gratitude au ***Dr MOKHTARI MAAMAR,*** *médecin spécialiste en épidémiologie responsable du service d'épidémiologie au niveau de l'EPH Mohamed Boudiaf, pour son intéressement à mon travail, ses conseils techniques enrichissants, ses encouragements,.*

J'adresse aussi mes remerciements à Dr Ramdani, médecin gastrologue au niveau l'EPH Mohamed Boudiaf, pour son accueil, sa gentillesse, son intéressement à mon sujet et sa participation à la réalisation de notre enquête. Je voudrais remercier également Madame ***DRIS, OUKRIF, ASRI, KRICHI, ZRARKA, HAMOUCHE*** *médecins pédiatrie, pour ses aides pour accéder aux dossiers des patients.*

*Mes sincères remerciements vont aussi à **Dr MANSOURI** interniste et **Dr AALWI** diététicienne, pour leur accueil et les facilités qui nous ont fait pour accéder aux informations utiles dans notre travail.*

Je remercie aussi tous mes professeurs depuis le primaire jusqu'à l'universitaire .

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

MC : Maladie Cœliaque

HLA : Humaine Leucocyte Antigène

BPM : Bas Poids Moléculaire

HPM : Haute Poids Moléculaire

GWAS : Génome-wide association study

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTLA4 : Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein 4

MICA : Molécule Intercellulaire d'Adhésion

AGA : American Gastroentérological Association

Ac-AGA : Anticorps anti gliadine

tTG : Transglutaminase Tissulaire

EMA : Endomysium

RSG : régime sans gluten

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

ESPGHAN : Europeen Society of Pediatry, Gastroenterology,

AINS :Anti-inflammatoire non Stéroïdien

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

NK : naturel killer

CD : cluster de différenciation

LT : lymphocyte t

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FNS : Formule numérotation sanguine

TG2 **:** Transglutaminase 2

TNF **:** Tumor Necrosis Factor.

LISTE
DES figures

Liste des figures

Figure01 : l'iceberg de catassi…….04

Figure02 : Evolution de la production mondial de céréale…….07

Figure03 : Coup de grain de blé…….08

Figure04 : Structure polymérique de gluten……...08

Figure05 : HLA-DQ de class II……..10

Figure06 : Les différente facteur de risque……..11

Figure07 : Pathogénèse de la maladie cœliaque ……12

Figure08 : Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques …….13

Figure09 : Schéma simplifié du fonctionnement de la réponse immunitaire en réponse à la présence de gliadine……15

Figure10 : les différentes étapes du diagnostic de la maladie cœliaque……..20

Figure 11 : une gamme virion / serion……34

Figure12 : Immunomat TM SERION ELISA Analyzer…….37

Figure13 : Préparation des échantillons……37

Figure14 : l'entrer des produits dans l'Immunomat……..38

Figure15 : Manipulation automatique de la technique ELISA…….39

Figure16 : Répartition de l'échantillon selon les cas de positivité et négativité……...39

Figure17 : Répartition de l'échantillon selon sexe.....43

Figure18 :Répartition de l'echantillon en enfant adolescent et adulte……44

Figure19 : Répartition selon les tranches d'âge……45

Figure20 : Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge……..46

Figure21 : Répartition annuelle de l'échantillon…….47

Figure22 : Répartition selon la positivité et la négativité des AC sérique……48

Figure23 : Répartition selon le test demandé……49

Figure24 : Graphique représentant la répartition de l'échantillon selon le sexe…….....51

Figure25 : Graphique représentant la répartition de l'échantillon en adultes, adolescent et en enfants……..……..52
Figure26 : Histogramme représentant la répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge..53
Figure27 : Répartition de selon le sexe et le tranche d'âge……54
Figure28 : Répartition de l'échantillon selon le service de consultation……..55
Figure29 : Répartition des patients selon leur provenance……..56
Figure30 : Graphique représente la répartition de l'échantillon selon l'IMC……57
Figure31 : Répartition selon l'âge d'introduction de gluten……58
Figure32 : Répartition des pathologies associées à la maladie cœliaque……59
Figure33 : Répartition selon les signes digestifs……60
Figure34 : Répartition selon les signes extra digestifs……61
Figure35 : Répartition selon les signes digestifs chez l'enfant et adolescent……62
Figure36 : Répartition selon les signes extra digestifs chez l'enfant et adolescent……63
Figure37 : Répartition de positivité et négativité des anticorps……...64
Figure38 : Répartition selon les résultats de fibroscope……...65
Figure39 : Histogramme représente Répartition selon le grade de l'atrophie villositaire……66
Figure40 : Répartition selon la prise en charge……..67
Figure41 : Répartition des patients selon la durée du RSG……..68
Figure42 : Répartition selon l'assiduité vis-à-vis le RSG……69
Figure43 : Répartition de l'échantillon selon l'évolution……..70
Figure44 : Répartition de l'échantillon selon l'évolution……71
Figure45 : Répartition selon sexe ……..73
Figure46 : Répartition selon l'âge……73
Figure47 : Répartition selon l'allaitement……74
Figure48 : Répartition selon la duré d'allaitement……74
Figure49 : Répartition selon le mode d'accouchement……75
Figure50 : Répartition selon la consommation de tabac……..75
Figure51 : Répartition selon la consanguinité……76

Figure52 : Répartition selon les cas similaire dans la fratrie……..76
Figure53 : Répartition de l'échantillon selon l'IMC……..77
Figure54 : Répartition de l'échantillon selon la provenance……77

Liste des tableaux

Tableau01 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde……...06

Tableau02 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelque wilaya de l'est algérien……...06

Tableau03 : Les différentes céréales qui contient le gluten……. 08

Tableau04 : les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten…….....15

Tableau05 : Sensibilité et Spécificité des anticorps……..23

Tableau06 : maladies ayant une atrophie villositaire celle de la maladie cœliaque…….27

Tableau07 : maladies fréquemment associe à la maladie cœliaque……..27

Tableau08 : Comparaison entre la gamme l'anti-transglutaminase et anti-gliadine…….28

T ableau09 : Répartition de l'échantillon selon le sexe……43

Tableau10 : Répartition de l'échantillon selon les catégories d'âge……44

Tableau11 : Répartition de l'échantillon selon le tranche d'âge……...45

Tableau12 : Répartition de l'échantillon selon le sexe et tranche d'âge……..46

Tableau13 : Répartition de l'échantillon annuelle de l'échantillon…..……..... 47

Tableau14 : Répartition de l'échantillon selon la positivité et négativité des AC sérique…...48

Tableau15 : Répartition de l'échantillon selon le test demandé par le médecin……...49

Tableau16 : Répartition des malades selon le sexe……...51

Tableau18 : Répartition des malades selon les catégories l'âge…….....52

Tableau19 : Répartition des malades selon la tranche d'âge……...53

Tableau20 : Répartition des malades selon le sexe et tranche d'âge……...54

T ableau21 : Répartition des malades selon le service de consultation……...55

Tableau22 : Répartition des malades selon leur provenance……...56

Tableau23 : Répartition des malades selon les valeurs d'IMC…….57

Tableau24 : Répartition des malades selon l'âge d'introduction de gluten……..58

Ta bleau25 : Répartition des malades selon les pathologies associées…….59

Tableau26 : Répartition des malades selon les signe digestif chez l'adulte…….60

Tableau27 : Répartition des malades selon les signes extra digestifs chez l'adulte…….61

Tableau28 : Répartition des malades selon les signes digestifs chez l'enfant et adolescent…62

Tableau29 Répartition des malades selon les signes extra digestifs chez l'enfant et adolescent……..63

Tableau30 : Répartition des malades selon la positivité et négativité des AC sérique…….64

Tableau31 : Répartition des malades selon les résultats de fibroscope……...65

Tableau32 : Répartition des malades selon la grade de l'atrophie villositaire……66

Tableau33 : Répartition des malades selon la prise en charge……..67

Tableau34 : Répartition des malades selon la duré du régime sans gluten……..68

Tableau35 : Répartition des malades selon l'assiduité vis-à-vis de régime sans gluten……...69

Tableau36 : Répartition des malades selon l'état des patients…….70

Tableau37 : Répartition des malades selon l'évolution clinique……..71

Tableau38 : Relation de la maladie cœliaque avec les facteurs de risques de type qualitatif.....78

Tableau39 : Relation les facteurs de risque de type quantitatif aves la maladie cœliaque……79

SOMMAIRE

RESUME EN FRANÇAIS
RESUME EN ANGLAIS
RESUME EN ARABE
LISTE DES ABREVIATIONS
LISTE DES FIGURES
LISTE DES TABLEAUX
INTRODUCTION…….....01

CHAPITRE 1 : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE
1. Généralité…….. 02
1.1. Définition..... 02
1.2. Historique..... 02
1.3**.** Epidémiologie.....04
2. Facteurs d'apparition de la MC……07
2.1. Facteurs environnementaux……..…….07
- ✓ Gluten……..…….07
  - source naturel du gluten ……...… 08
  - caractéristique physico-chimique de gluten ..... ……10
  - troubles liée au gluten.....12

2.2. Facteur génétique ….....13
  - De la région HLA ……...13
  - En dehors de la région HLA…….....13

3. Physiopathologie de la maladie cœliaque 15
3.1. Mécanisme physiopathogénique de la maladie..... 15
- ✓ réponse immunitaire adaptative…….....17
- ✓ réponse immunitaire innée .....…….19

4. **Manifestation clinique et biologique**…….21
5. **Diagnostic de la maladie cœliaque**…….....22

5.1 Sérologique……23

5.2 Histologique…….....24

5.3 Diagnostic positif……25

5.4 Diagnostic différentielle…… 27

6. Pathologie associées…… 27

7. **Complication**…… 28

8. Traitement…… 29

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODE

I. Méthodologie……32

II.Analyse statistique……...40

CHAPITRE 3 : RESULTAT

I Analyse descriptive de l'échantillon……...…...42
I.1.Caractéristiques épidémiologique de l'échantillon……...43
I.2 Etude sérologique…….....48
1- Caractéréristiques épidémiologique…… …...51
II L'âge d'introduction de gluten.....58
III .Pathologies associée ……..……...59
IV. Les signes cliniques…….……..60
les signes digestifs chez l'adulte……...…….60
les signes extra-digestifs chez l'adulte.....61
les signes digestif chez l'enfant et adolescent ……..……..62
les signes extra-digestifs chez l'enfant et adolescent…….63
V.Etudes sérologiques…….……64
VI. Etude histologique…….……...65
Résultat de fibroscope…….....66
Grade de l'atrphie villositaire……67
VII. Prise en charge …….……...68
VIII. Evolution ……....……..…70
IX. Analyse des facteurs de risque ……71
- Allaitement……72
- Duré d'allaitement……72
- Mode d'accouchement……..…….73
- Consommation deTabac…….73
- Consanguinité…….……74
- Cas similaire dans la fratrie……..……74
- Indice de Mace corporelle……..75

X. Résultats du test de Pearson de corrélation……77

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ETCONCLUSION

Discussion des résultats de labo.....79
Discussion des résultats EPH……80
Discussion des résultats cas témoin…….90
Conclusion.....93

ANNEXE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire auto-immune, provoquée par l'une des fractions protéiques du gluten (antigène alimentaire), la gliadine. (Farrell J et al, 2002)

La maladie cœliaque survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle est associée chez presque tous les patients atteints a` l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité qui sont certains variantes des gènes HLA de classe II codant la molécule HLA-DQ2, et ceux codant la molécule HLA-DQ8. (Cellier, C et al, 2010)

La fréquence de la MC varie selon l'origine ethnique. Des incidences proches de celles de l'Europe ou des États-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire. (Green PH et al, 2007).

La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation. Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Grodzinsky, E et al, 1994)

Le traitement demeure exclusivement diététique : Le régime sans gluten doit être prescrit à vie, quelle que soit l'expression clinique de la maladie. Il consiste en l'exclusion totale de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge, seigle). La surveillance de l'efficacité du régime sans gluten est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps anti-transglutaminases diminuent puis disparaissent après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi. Le délai peut être légèrement plus long si les taux d'anticorps initiaux étaient très élevés, leur persistance évoque une mauvaise observance du régime sans gluten. (Walker-Smith,J et al, 1990).

Le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, Immunologique, histologique et évolutif des patients cœliaques colligés au service de pédiatrie et médecine interne de ESPS de Médéa et ESPS de Berrouaghia durant la période allant du mois de février 2018 au moi de juin 2018, et de le comparer avec différentes séries existantes.

Nous avons effectué une étude statistique rétrospective prospective et étude cas témoin sur une période de 4 mois (du01 Février au 05juin 2018), menée au service de médecine interne et pédiatrie. Cette étude a concerné 50 patient de malades ayant consulté en 2018. Je voudrais apporter une meilleure compréhension de l'incidence et la prévalence de cette maladie dans la région de Médéa.Dans le but d'offrir une compréhension adéquate de mon sujet, je commencerai ce mémoire Par une petite présentation décrivant cette pathologie sur le plan

théorique et clinique. Mon second chapitre fera lumière sur ma façon de procéder dans cette recherche, donc sur Ma méthodologie, j'y expliquerai plus en détail la nature de mes données, mes objectifs et les difficultés que j'ai rencontrées et la limite de cette recherche. Mon troisième chapitre servira à exposer les résultats de ma recherche, enfin je conclurai ce mémoire par mon chapitre de discussion. Cette section de mon mémoire servira à faire l'analyse de mes données d'entrevues à travers les différents concepts qui ont été abordé dans le cadre conceptuel.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralité

1.1 Définition

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie chronique immune dépendante affectant l'intestin grêle chez les enfants et les adultes génétiquement prédisposés, qui sont induite par l'ingestion de nourriture contenant du gluten (Ludvigsson et al ,2012)**.** Se caractérise principalement par une atrophie villositaire intestinale et une infiltration du duodénum et jéjunum .On la connait aussi sous les noms de sprue cœliaque, d'entéropathie au gluten ou de sprue non tropicale (Roujan et al, 2013).

1.2 Historique

L'évolution des traditions agricoles apporte des réponses sur l'histoire de la maladie .les première céréales cultivées, il y a 10 000 ans au niveau du croissant fertile, furent des espèces sauvages de froment **(Triticum dicocoides)** et d'orge **(Hordeum spontaneum).** Puis, les espèces ayant de bonnes propriétés élastiques pour la réalisation de la pate à pain ont été privilégiées. Cette propriété est liée à la présence de gluten, du latin colle (Grec 1997). La sélection d'espèce plus ou moins immun toxique pour l'homme a ainsi été engendrée depuis l'avènement de l'agriculture au néolithique .à la recherche de plus de terre cultivable, les peuples ancestraux ont migré à partir du croissant fertile avec leur culture céréalière et se sont sédentarisé dans les régions d'Europe, d'Afrique du nord, d'Asie du sud et d'Amérique. Ces régions qui représentent actuellement les foyers de la maladie, résultent donc de l'évolution des cultures ainsi que des flux migratoires au cours des siècles (cataldo et al., 2007).

La première description de la maladie cœliaque date la seconde moitie de IIème siècle après Jésus-Christ, par Aretaeeus de cappadocien, dont les écrits furent traduits du grec et édite par Francis Adams en 1856.

En 1888, Samuel Gee reprend la description de la pathologie en observant plusieurs cas cliniques chez des enfants .Il parle de traitement diététique avec un régime pauvre en aliments a base de farine .On lui attribue traditionnellement la découverte de la maladie, c'est ainsi que la maladie cœliaques est également connue sous le nom de (maladie de Gee).

En 1918, Frédéric Still observe que les hydrates de carbone sont bien moins tolères que les graisses, et montre l'effet particulièrement néfaste du pain chez les malades cœliaque.

En 1924, Haas aux états unis a publié des résultats montrant une amélioration des troubles avec un régime à base de banane, un traitement populaire depuis des décennies.

En 1950, Dick à démontre dans sa thèse que l'état des enfants cœliaques s'améliorait de façon spectaculaire grâce a l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine de leur alimentation.

En1954, Paulley est décrite l'histologie du duodénum chez les sujets cœliaque.

En 1960, Anderson confirme le caractère toxique du gluten chez les patients cœliaque.

En 1986, Howell démontre les facteurs de prédisposition génétique HLA-D (Q2et Q8) et décrite par Sollid en 1989.

En 1992, Marsh définis les cinq stades d'atteinte de la muqueuse.

Le développement de l'endoscopie digestive et les études immunologique permettront ensuite de préciser la physiopathologie de la maladie. au cours de dernières années, de nouvelle données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque, y compris de nouvelle technique d'imagerie et de nouvelle options de traitement (Freeman, 2013).

1.3 Epidémiologie

L'étude épidémiologique de la maladie cœliaque fournit des donnés intéressantes :

- C'est une maladie connue presque partout dans le monde.
- Sa fréquence est très inégale d'une région géographique à l'autre.
- Son expression semble varier dans le temps.

La prévalence de la maladie cœliaque est représenté sous la forme d'un iceberg (figure 1), la partie immergée représente le nombre total de cas non diagnostiqué dans une population donnée, à un moment précis, tandis que celle apparente, le nombre de malade diagnostiqués (West et al., 2007).

La nouvelle épidémiologie de la maladie cœliaque est caractérisée par une augmentation des nouveaux cas dans les pays ou la prévalence est plus élevée (USA et Nord de l'Europe). Elle est de plus en plus décrite dans des pays ou elle était auparavant très peu rapportée (pays Asiatique) (Catassi et al., 2014).cette situation est probablement due à l'occidentalisation des sociétés asiatique en matière d'alimentation surtout chez les jeunes et à l'essor de la sérologie cœliaque qui permet de dépister de plus en plus de cas.

- **Fréquence selon le sexe**

Il existe une nette prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune (Dixit et al., 2011) Cette prédominance féminine comme pour les autres maladies auto immunes n'a, à l'heure actuelle, aucune explication précise (Tajuddin et al, 2011) Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme (Pinkhasov et el ,2010. Schapepert et al, 2006**).** Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70 % des cœliaques diagnostiqués **(**Megiorni et al, 2008 Green et al, 2001**)** le sexe ratio : H/F est d'environ 1/3,5. (volta et al, 2014)^

- **Fréquence selon l'âge**

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge. Chez l'adulte, il existe un pic entre 30 et 50 ans (**Snyder et al, 1993**) et 4,4 à 12,4% des patients sont diagnostiqués à 60 ans et plus.

(Gasbarini et al., 2001 Mukherjee et al., 2010).

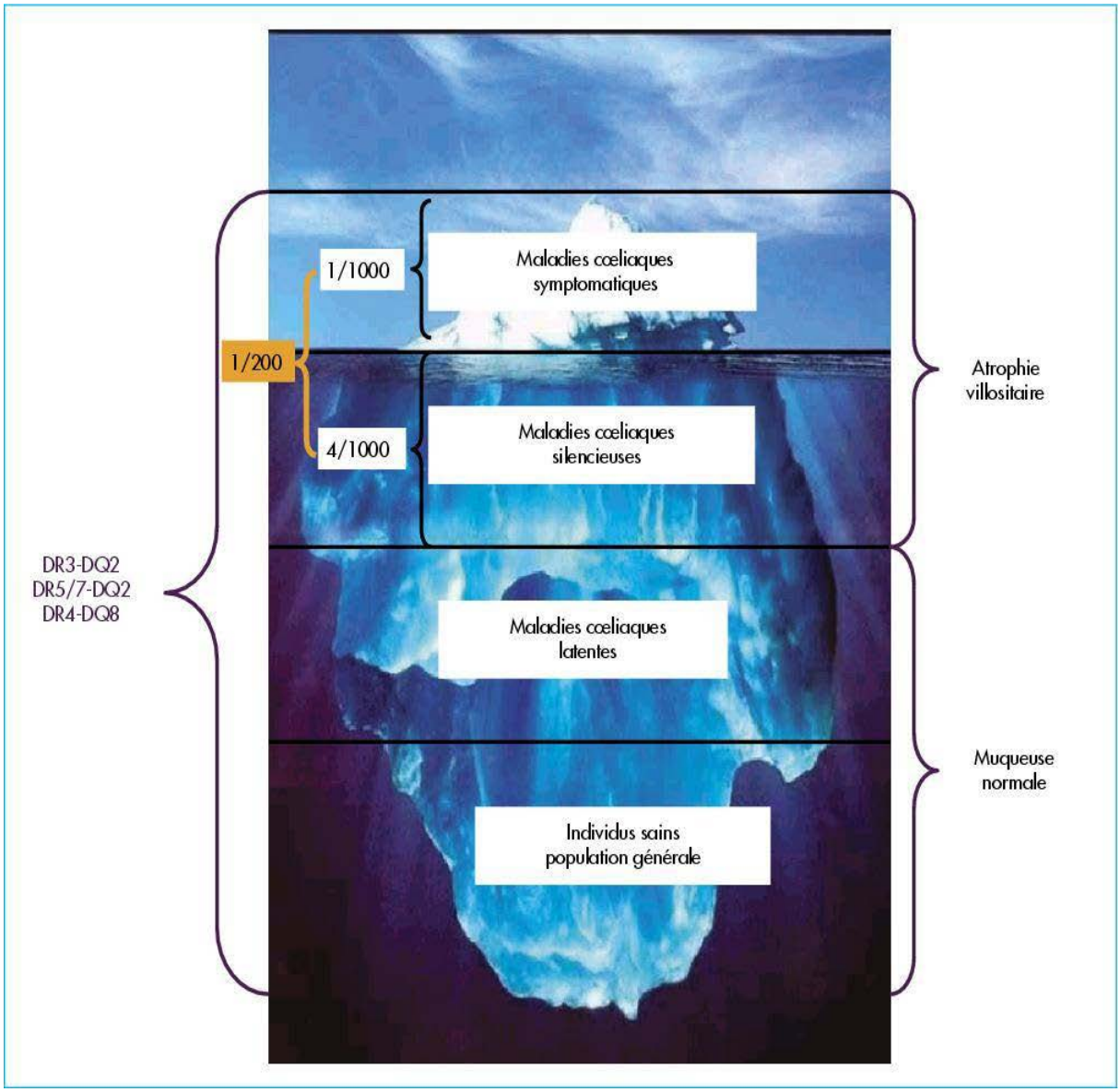


Figure.1 : L'iceberg des formes cliniques de l'intolérance au gluten. (Catassi C et al, 2000)

❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE

Tableau 1 : la prévalence de la maladie cœliaque dans le monde (cataldo et al, 2004).

Année	Pays	Prévalence
1994	Estonie	11.36
1996	Irlande	8.2
1996	Italie	5.43
1999	Croatie	2
1999	Hongrie	11.76
1999	Norvège	4
1999	Pays-Bas	5.05
1999	Suède	5.26
2000	Espagne	2.57
2001	Danemark	2
2001	Australie	4
2001	Argentine	6
2001	Allemagne	2
2002	Portugal	7.46
2002	Suisse	7.57
2003	Angleterre	10
2003	Iran	6.02
2003	USA	7.5

En Algérie la prévalence reste toujours méconnue les informations fournies sont celles de Benatallah, 2009 qui ont parlé de la prévalence dans l'est Algérien en 2003(Benattallah,2009).

Tableau. 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien.

Wilaya	Prévalence %
Guelma	1.04
Khenchla	0.88
Mila	1.07

Et selon le groupe GASTRO-ENTEROLOGIE PEDIATRIQUE en Algérie (Benhassine etal,2000).

- Algérie : Région de Attatba (1983) : 1 cas / 278
  Oran (1996) : 1 cas / 600
- Maghreb : Casablanca : 1 cas / 5263
- Tunis (cas hospitaliers) : 1 cas / 830

2. facteur d'apparition de la maladie

2.1 Facteur Environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la pathogénèse de la maladie cœliaque, le déclencheur principal de cette maladie est le gluten. Ce dernier est associés à des réponses immunitaires innées dans l'épithélium intestinal, d'autre données impliquent le microbiote commensale et pathogène dans la pathogénèse de la maladie ainsi que des étude épidémiologique ont suggéré que l'introduction trop tôt ou trop tard du gluten à des enfant , l'accouchement par césarienne ainsi que l'absence de l'allaitement maternel et le tabac sont des facteurs de risque important pour le développement de la maladie cœliaque .des études récentes ont montré que le microbiote dans la maladie cœliaque pourrait modifier la perméabilité intestinale ,contribuant à la pathogénèse de la maladie. Outre le microbiote, les pathologie infantile telle que les infection à rotavirus reste à être élucidé, et d'autre agents infectieux pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. comme: Virus hépatiteC, Giardia lamblia, Enterovirus, , Adenovirus type 12, Campylobacter jejuni. (Gujral N et al, 2012). kagnoff et al 1980 ont décrit une séquence de 12 acides aminés d'homologie entre a-gliadine et la protéine E1b de l'adénovirus humain de type 12 et que les patients cœliaque avaient un taux significativement plus élevé d'infection antérieure par l'adénovirus de type 12 par rapport aux contrôles (Green, 2007). L'allaitement a également été démontré dans certaines études pour avoir un effet protecteur contre la maladie cœliaque .une diminution de la réponse immunitaire due à des anticorps Ig A dans le lait maternel et la suppression des effets des lymphocytes T spécifique.les mères avec des nourrissons à risque sont donc avisées de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et d'induire le gluten entre 4-6 mois (Godat et al.,2013).

- **Gluten**

Est la fraction protéique insoluble de grain, c'est-à dire la substance azotée visqueuse, obtenue par lixiviation (lavage par l'eau) enlevant l'amidon d'une pate de farine panifiable, tirée de céréale comme le blé ou le seigle et dans une moindre mesure l'orge.Il est principalement constitué de deux protéines : une prolamine (les gliadine pour le blé, l'hordéine pour l'orge et le sécaline pour le seigle) et une gluténine. Il représente la principale protéine de réserve présente dans l'endosperme des graines de différentes céréales. Le gluten a une forte teneur en glutamine (30%) et en proline (15%), ce qui lui confère une résistance à la digestion complète (Armand B et al., 2000).

❖ **Source naturelle de gluten**

Les céréales : Sont des plantes, pour la majorité de la famille des graminées.

Plante	Genre
Blé	Triticum
Orge	Hordeum
Seigle	Secale cereale L
Avoine	Avena sativa L

Tableau 3 : les différente céréales qui contient le gluten (Real A et al., 2012).

La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines, un composant toxique dans la maladie cœliaque et présente en quantités importantes dans :

- le blé, ou les prolamines sont des alpha-gliadines.
- L'orge, ou les prolamines sont des hordénines.
- Le seigle, ou les prolamines sont des sécalines.
- L'avoine, ou les prolamines sont des avénines.

Aujourd'hui, les céréales contribuent à 50% des calories dans les pays développés et industrialisés. Cette part devrait légèrement baisser d'ici à 2050.si la production et la consommation de certaines céréales devraient décliner telle le sorgho et le millet, d'autre vont stagner comme le riz et d'autres encore vont augmenter légèrement comme celle du maïs.

La consommation de blé ces dernières années a augmenté plus rapidement que les autres céréales. La production mondiale de blé en 2015-2016 a atteint 23.269Kilos par seconde, soit 733.8 millions de tonnes par an.

La production mondiale de céréale est estimé à 2530.7 millions de tonnes .il s'agit de la céréale la plus cultivés au monde en terme de surface , sur 215millions d'hectares ,dont 45%en Asie ,32% en Europe et 17%en Amérique .

La consommation totale de blé est en légère hausse, à 715,7 millions de tonnes en 2015- 2016. L'utilisation du blé pour l'alimentation animale a augmenté de 6,2%. Les prévisions de la FAO sont bonnes également pour 2016-2017.

Au 6 octobre 2016 , la production mondiale de blé prévue pour 2016-2017 atteint les 742 millions de tonnes , et sa consommation estimée à 730,5 millions de tonnes.

Les échanges mondiaux de blé sont évalués à 165 millions de tonnes.

Le plus gros exportateur mondial est désormais la Russie, qui devance largement l'Union Européenne, qui est presque à égalité avec les Etats-Unis.

En termes de production, la Chine est le 1er producteur mondial, suivi de l'Inde, de la Russie, des Etats-Unis et de la France. (www.planetoscope.com).

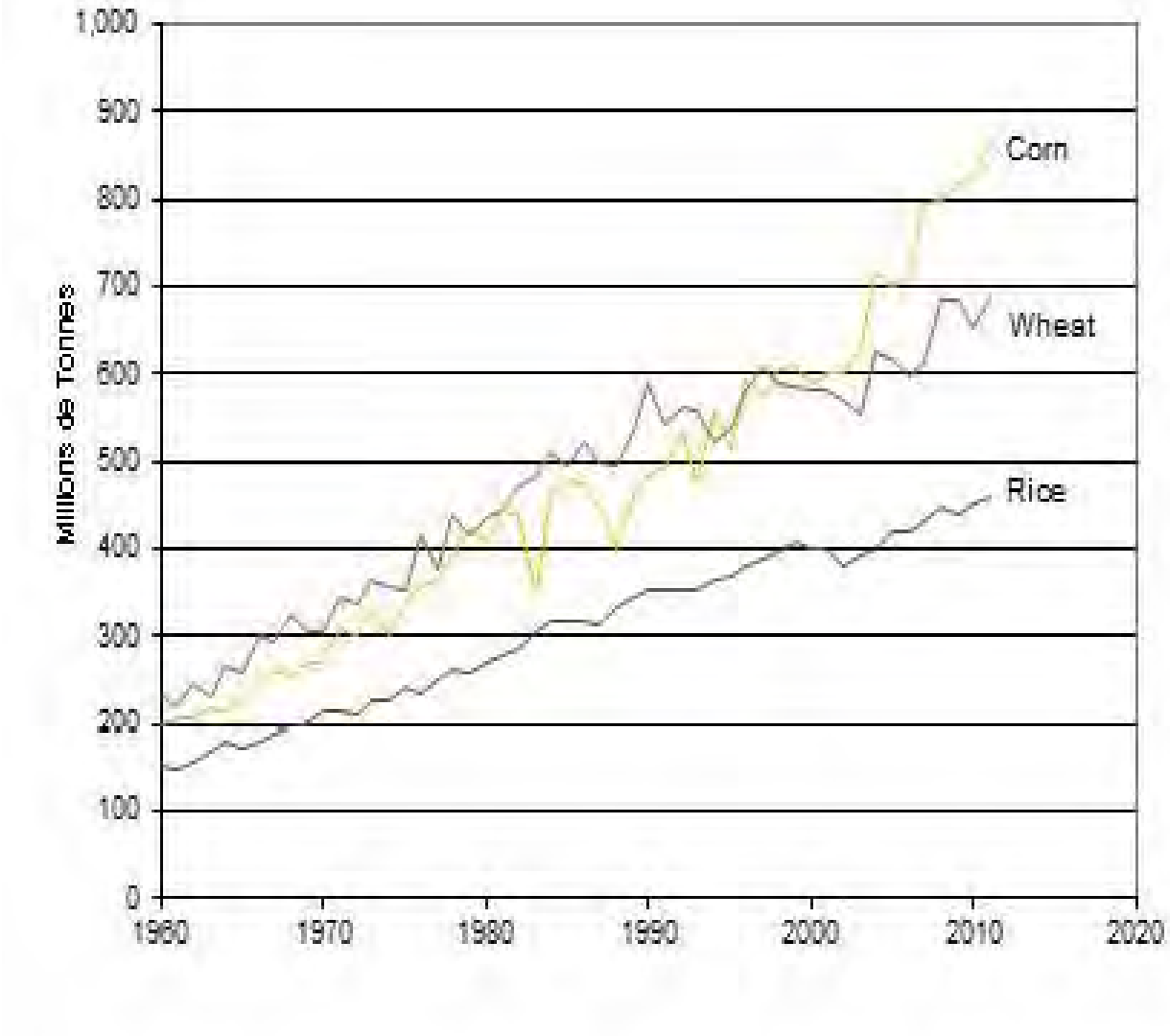


Fig. 2: Evolution de la production mondiale de céréales (www.earth-policy. org).

❖ Caractéristiques physico-chimiques du gluten

Intéressons-nous tout d'abord au blé, céréale la plus consommée par l'Homme, pour caractériser le gluten. (figure 3).

Le grain de blé est constitué de plusieurs enveloppes, d'un germe et d'un albumen, qui représente la majeure partie (environ 4/5). L'albumen contient des grains d'amidon au sein de protéines de réserve : le gluten.

Le nom « gluten » regroupe en réalité un ensemble de protéines complexes, également appelées prolamines, qui constituent la réserve protéique du grain, alors que les albumines et les globulines sont des protéines qui assurent un rôle de structure dans le grain.

Les prolamines sont le résultat de l'assemblage de deux groupes de polymères protéiques, les gliadines divisées en 4 groupes (α, β, γ, ω) et les gluténines que l'on distingue en deux groupes suivant qu'elles ont un haut poids moléculaire (HPM) ou un bas poids moléculaire (BPM) (Shewry et al ,2002). Les gliadines sont riches en acides aminés proline et glutamine et ne sont pas intégralement dégradées dans le système digestif (Leonard et al, 2013).

Les monomères de gliadine s'associent à des polymères de gluténines (les monomères étant liés entre eux par des ponts disulfures) via des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes, formant un réseau élastique.

Chaque variété de blé contient environ cent gliadines et gluténines différentes, chacune pouvant avoir une toxicité et une séquence de stimulation propres pour les cellules de l'immunité. (Spaenij et al, 2005**).** Il est possible de classer les protéines précédemment citées selon leur solubilité : les gluténines sont partiellement solubles dans une solution d'acide acétique, les gliadines sont solubles dans une solution d'alcool à 70%, les globulines en solution saline et les albumines sont hydrosolubles.(Inomata , 2009).D'après les données précédemment citées, en considérant que le blé contient 11% de protéines, dont 75% de gluten, on peut estimer que pour un Américain moyen, la consommation directe de gluten via les produits céréaliers est de 5kg par an, soit environ 13,7gr par jour.

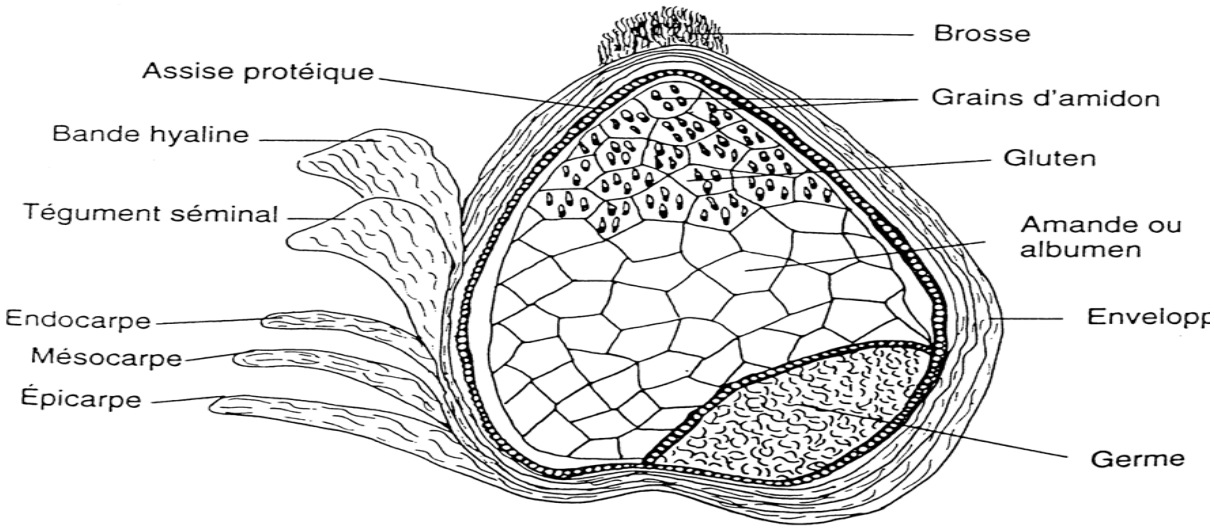


Fig. 3 : Coupe d'un grain de blé (http/img botanique).

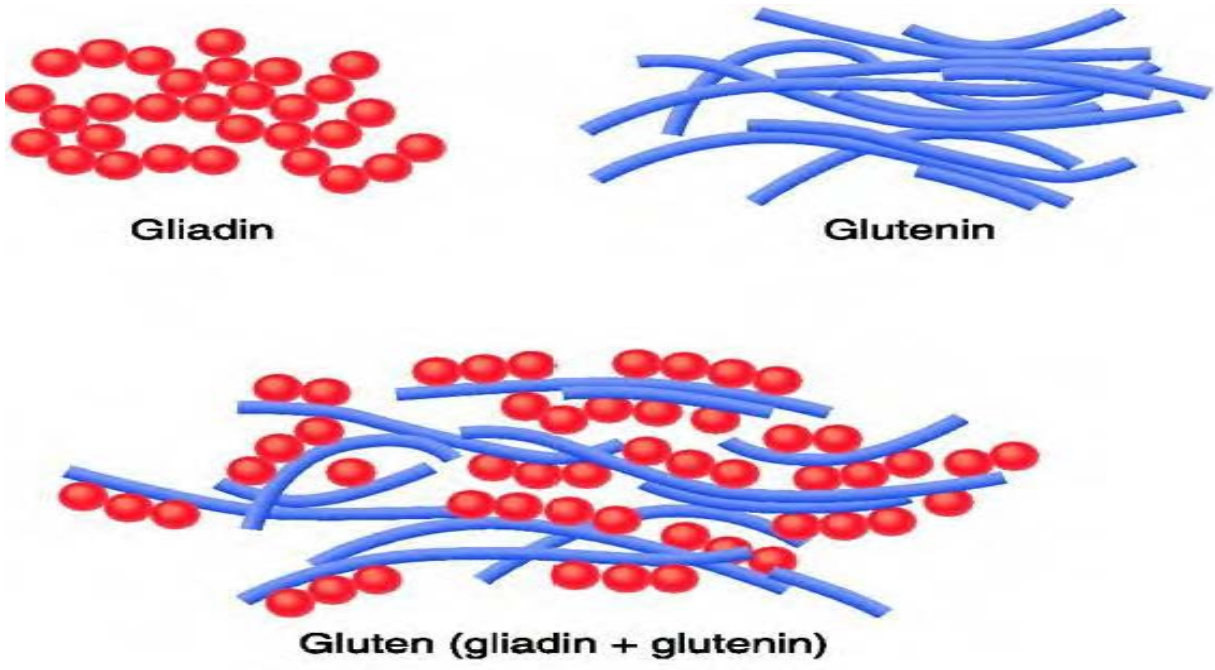


Fig. 4: Structure polymérique du gluten (Fasano, 2011).

Les troubles liées au gluten

L'ingestion de gluten chez un individu peut se manifester par différentes troubles, ceux-ci sont regroupés selon le mécanisme pathogénique impliqué (Sapone et al, 2012).

Allergie au blé

L'allergie au blé correspond à une réaction immunologique vis à -vis des composant protéinique contenus dans le blé. Différentes manifestations peuvent survenir suite à l'ingestion de blé : l'urticaire, une rhinite, l'asthme du boulanger, l'anaphylaxie induite par l'effort physique, ainsi que des manifestations digestive, contrairement au maladie cœliaque et sensibilité au gluten, il s'agit d'une réaction allergique médiée par des anticorps Ig E. le diagnostic sera basé sur des pricks tests ou test cutanés et le dosage d'Ig E sérique spécifique. Cependant dans certain cas il sera nécessaire de réaliser un test de provocation par voie orale.

Sensibilité au gluten

Se caractérisé par des symptômes apparaissant après l'ingestion de gluten, disparaissant après son éviction et réapparaissant suite à sa réintroduction. contrairement à la maladie cœliaque et l'allergie au blé, il n'y a aucun mécanisme allergique ni auto-immun mis en jeu, les patients ne vont pas développer les anticorps qui sont spécifique à ces deux pathologies.il reste mal connu, il s'agit d'une perturbation dans la réponse immunitaire suite à l'ingestion de gluten. Les Patients présentent une inflammation du tube digestif mais la barrière épithéliale reste fonctionnelle (Czaja-Bulsa G, 2014).

Maladie cœliaque

Est une maladie auto-immune touchant les individus prédisposé génétiquement ,elle est caractérisé par la présence d'anticorps spécifique, les symptômes seront principalement digestifs et ressemblent fortement à ceux rencontré dans la sensibilité au gluten, des manifestation extra digestive peuvent également survenir comme dans la sensibilité au gluten, les patient présentent une inflammation de tube digestif, mais dans ce cas l'altération de la muqueuse intestinale ainsi que l'atteinte de la barrière épithéliale conduisent à une malabsorption des nutriments (Gujral N et al, 2012).

2.2 Facteur Génétique

La maladie cœliaque à une forte composante héréditaire des études épidémiologiques montrent que 20% des parents du premier degré sont touchés par la maladie avec des taux de 75% de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10% pour les jumeaux dizygotes.
(Al Yaouti, 2010).Les plus fortes facteurs génétiques sont les antigènes leucocytaires humains (HLA) de class II (HLA-DQ2 et HLA-DQ8). Plus de 90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas**)** (Cellier, 2005).

2.2.1 De la région HLA

HLA est le nom du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain.ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois class (I-III) (figure 5).
HLA-DQ est une molécule de classe II responsable de la présentation de peptides à partir de l'extérieur des cellules, elle est composé d'un hétérodimère α β codé par des gènes HLA-DQA et HLA-DQB1 respectivement. L'hétérodimère α β est un récepteur de surface de la cellule se trouvent sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Le mécanisme par lequel les associations HLA prédisposent à la maladie cœliaque est expliqué par le fait que les molécules DQ2 et DQ8 fixent de préférence certains peptides issus de gluten et les présentent aux lymphocytes T, grâce aux cellules présentatrice d'antigènes. Ce mécanisme est très complexe parce que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de la maladie cœliaque (Molberg et al, 2000).

2.2.2 En Dehors de la Région HLA

Le facteur d'apparition de la maladie, il s'agit du gène CTLA-4(2q33), codant pour la protéine 4 associée au lymphocyte T cytotoxique, porté sur le chromosome 2.la protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des LT.et MICA (6p21) une molécule de CMH I impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux. Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine10 (IL-10), et TNF- α, et le TGF-ß intervient aussi dans la maladie. Cette complexité des gènes de susceptibilité pourrait contribuer à la variabilité d'expression de la maladie. (Molberg et al, 2000).

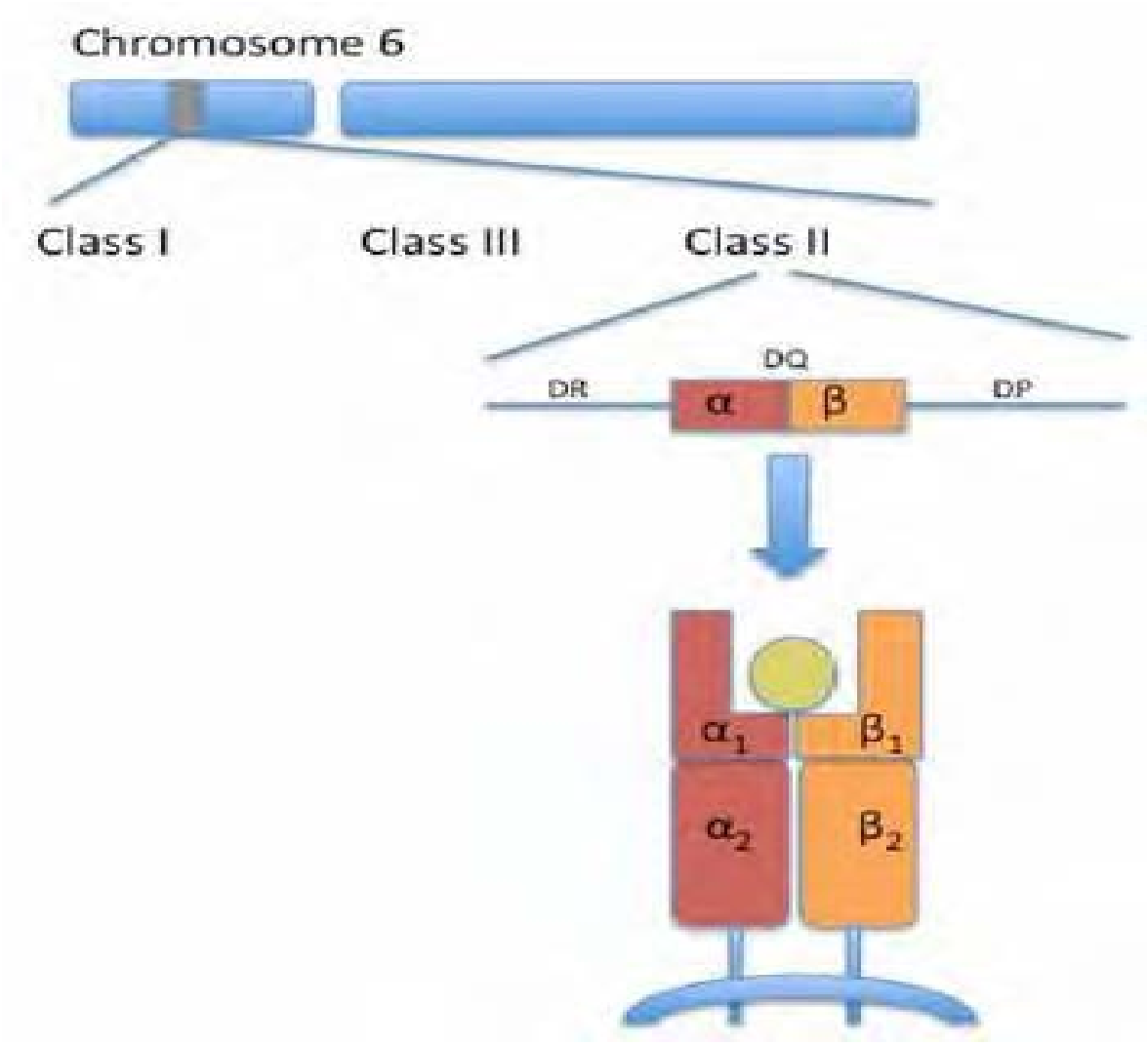


Figure 5: HLA-DQ de la classe II (Karell et al., 2003).

3. Physiopathologie de la maladie cœliaque

La physiopathogénie de la maladie comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques (Kagnoff , 2007).

La maladie cœliaque met en jeu à la fois une réaction immunitaire locale et une réaction systémique, le mécanisme exact est encore mal connu, il s'agit d'une maladie auto immune dont le développement conduit à une inflammation chronique de l'intestin (figure6).

3.1 Mécanisme physiopathogénique de la maladie

La dérégulation immunitaire est une caractéristique de base de la pathogénèse de la maladie, la transglutaminase tissulaire (transG ou tTG), joue un rôle clé dans l'apparition de la maladie.

Est une enzyme cytoplasmique qui est normalement activée en cas de lésion tissulaire, son rôle est de protéger les tissus environnant la zone endommagée en liant de façon irréversible des éléments protéiques de la matrice intercellulaire et stabilisant de ce fait la zone lésé, elle joue également un rôle lors de l'apoptose. Il à été montré que cette enzyme se fixe de manière préférentielle sur la gliadine (figure7).

3.1.1 Réponse immunitaire adaptative

La gliadine traverse l'épithélium pour atteindre le chorion, elle subit alors une désamination par tTG2 qui transforme la glutamine en glutamate. La gliadine ainsi désaminée devient chargée négativement, cette transformation facilitera aux cellules présentatrices d'antigènes porteuse du HLA-DQ2ou DQ8leur captation car ces dernières possédant des poches chargés positivement ayant une grande avidité pour les peptides chargés négativement.la gliadine est ensuite présenté aux lymphocytes CD4+du chorion spécifique au gluten.ces dernières activés induiront la production de cytokines qui stimuleront les plasmocytes via les lymphocytes B et produiront ainsi des anticorps spécifique et la sécrétion de cytokine pro inflammatoire (TNF alpha, IFN gamma).il y a aussi recrutement des cellules inflammatoire dans le chorion ,contribuant ainsi aux altération entérocytaire retrouvées dans le maladie cœliaque (Boutaleb A.F, 2015).

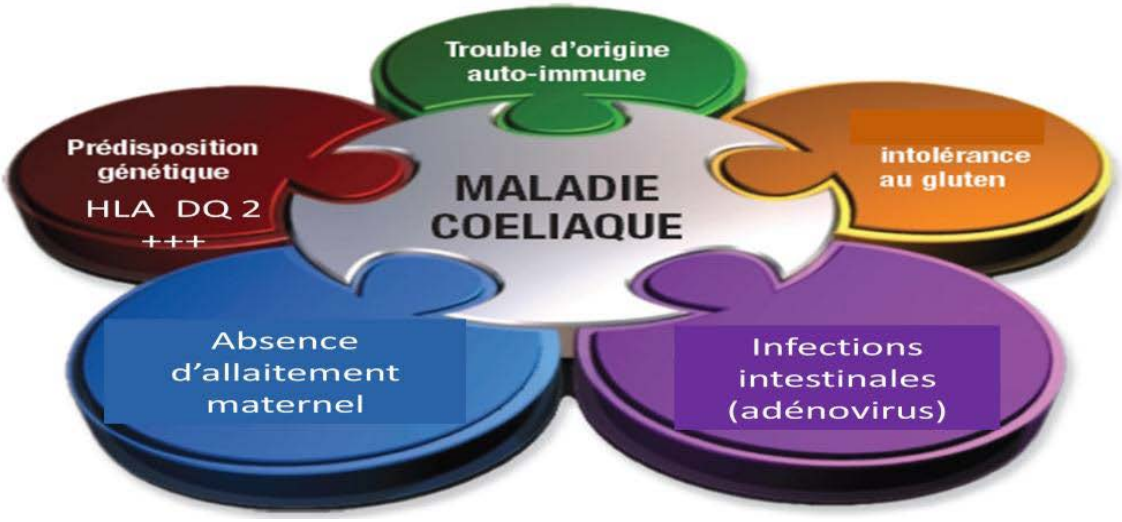


Figure.6 : Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque (Bertrand, 2006).

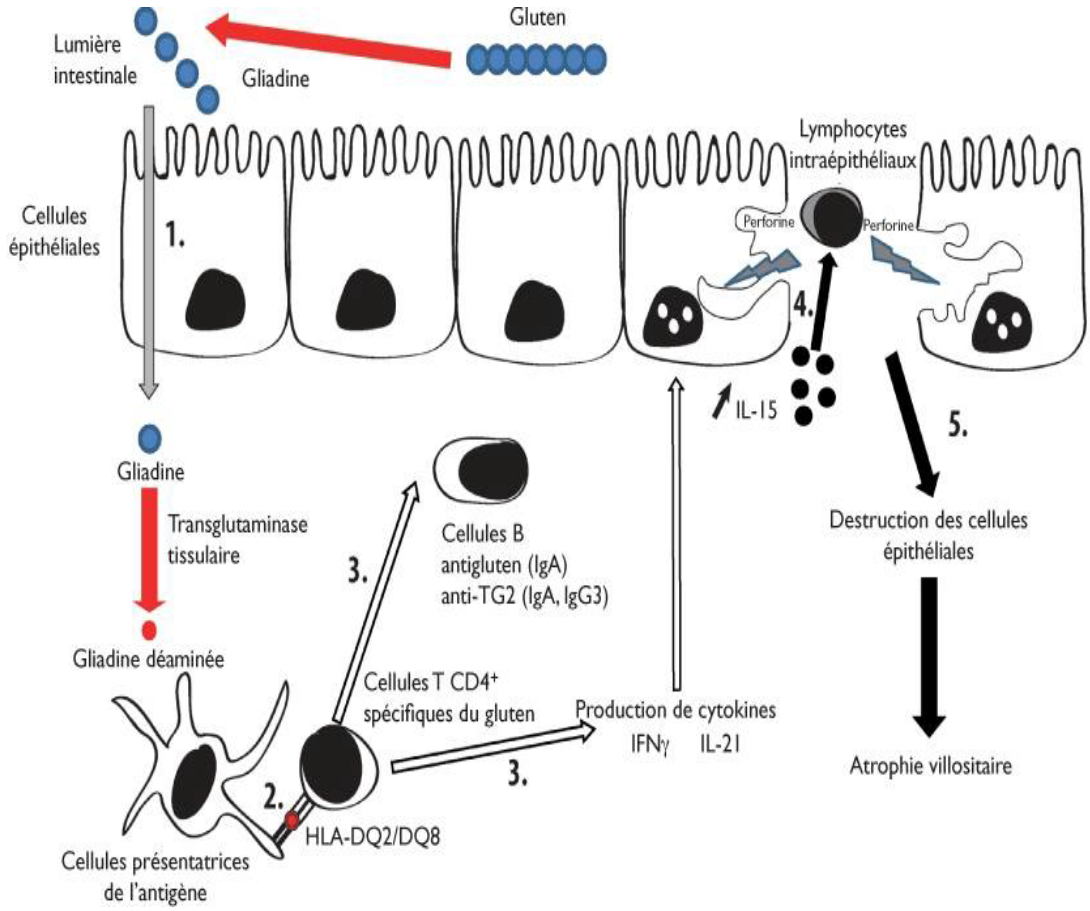


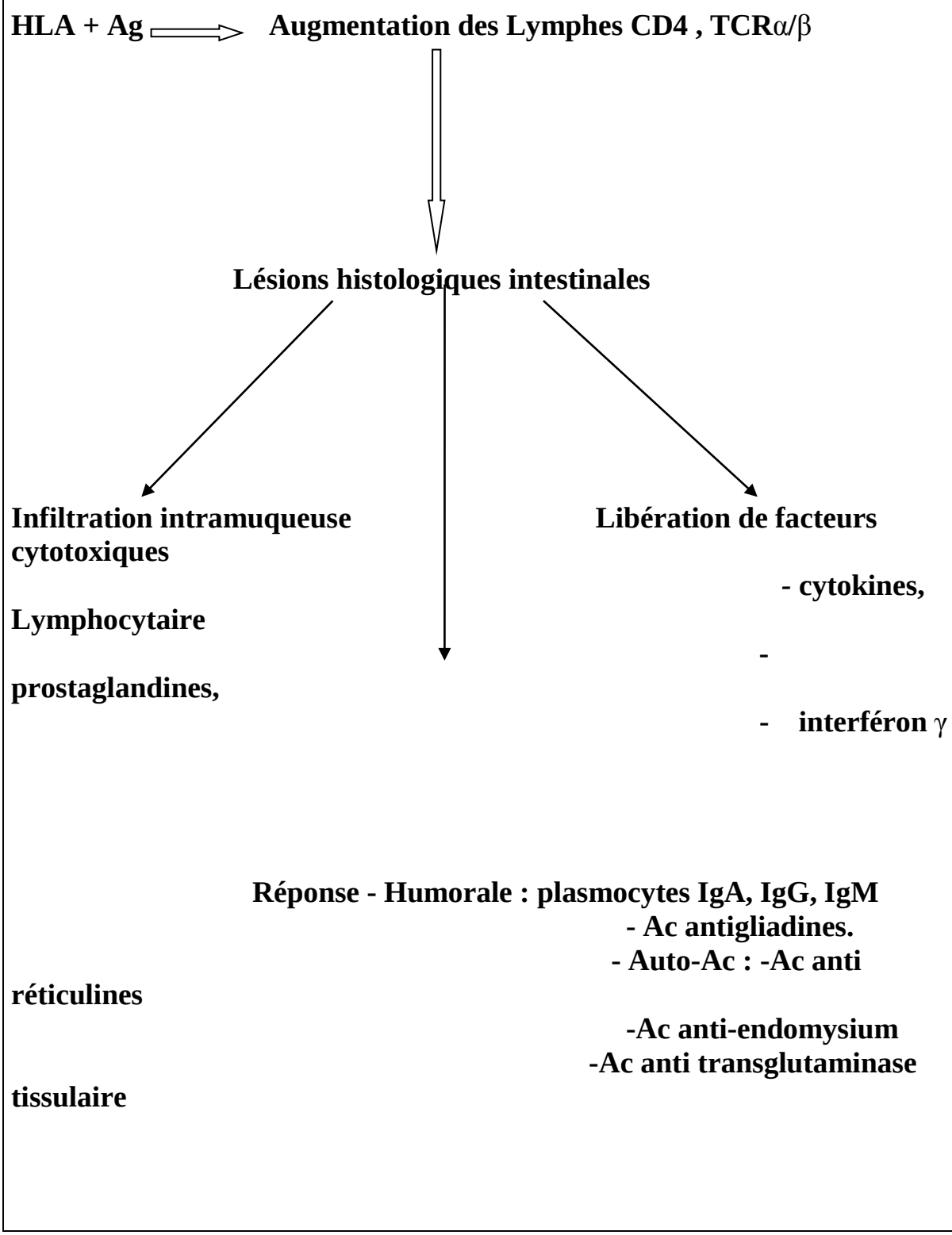
Figure7: Pathogenèse de la maladie cœliaque. (Meresse B &Malamut G., 2012)

3.1.2 Réponse immunitaire innée

L'interleukine 15 (IL-15) entraine l'apparition des molécules de CMH de classe I, MICA reconnue par le récepteur NKG2D (un récepteur activateur des cellules Naturel killer et est responsable de recrutement des lymphocytes au niveau de l'épithélium (CD8+et NK), l'activation de ces derniers entraine une destruction de l'épithélium grâce au système perforine /granzyme.ces phénomènes immunitaires supérieurs au niveau basal, provoquent une cascade inflammatoire qui génère les dommages tissulaire caractéristique de la maladie (atrophie villositaire et infiltration lymphocytaire**)** (Bhagat et al, 2008).

Les peptides dérivés du gluten sont transporté vers lamina propria par la voie de rétrotranscytose avec de l'Ig A, la voie transcellulaire ou la voie paracellulaire. Cette dernière voie est reliée à une altération de l'intégrité des fonctions épithéliales. Les peptides sont ensuit présentés aux lymphocytes T CD4+ via les molécules du CMH II, à savoir HLA-DQ2/8 présentes sur les cellules dendritiques. Les lymphocytes T CD4+ activés produisent des cytokines Th1 notamment de l'INF-y. cette sécrétion induit la stimulation de fibroblaste et des cellules mononuclées de la lamina propria qui vont sécréter des métalloprotéase entrainant la dégradation de la lamina propria qui vont sécréter des métalloprotéase entrainant la dégradation de la lame basale. L'INF-y augmente la cytotoxicité des lymphocytes TCD8+ intra épithéliaux ainsi que celle des cellules T Natural Killer(NK). Les LT CD8+intra épithéliaux engendrent l'apoptose par activation de la voie Fas/FasLet les cellules T NK par l'activation de la voie perforine/granzyme. L'expression de MICA étant induite par l'IL-15.les lymphocyteTCD4+ stimulent les lymphocytes B. Ils en résultent une expansion clonale et une différenciation en cellules sécrétrices d'anticorps notamment anti-gliadine et anti-transglutaminase tissulaire**.** (Petter et al, 2007).

Figure9 **:** Schéma simplifié du fonctionnement de la réponse immunitaire en réponse à la présence de gliadine. D'après la Société Algérienne de Pédiatrie.



4. Manifestation clinique et biologique de la maladie

La maladie cœliaque est une maladie protéiforme, elle peut être révélée par une multitude situation allant de la forme silencieuse à la forme sévère et des signes extra-digestif peuvent être associés. Les manifestations les plus connus sont : la diarrhée, la douleur abdominale, la constipation, le ballonnement, la nausée et les vomissements (Reilly et al, 2012).

Devant cette grande hétérogénéité de la symptomatologie clinique, il était important de classer les formes cliniques de la maladie cœliaque. Dès 2006,l'AGA a publié sur Gastroentérologie les différentes formes clinique de la maladie cœliaque (Rostom et al, 2006).

Forme classique, **typique ou majeure** : cette forme est caractérisée par une diarrhée chronique pouvant évoluer par poussées, liquide sans éléments anormaux, associée à une stéatorrhée, des douleurs abdominales, un ballonnement, une perte de poids et des signes carentiels évidents.

Forme atypique ou non classique : elle est caractérisée par des signes digestifs non spécifiques tels que : une dyspepsie, un RGO, une constipation, un syndrome de l'intestin irritable dans sa forme diarrhéique ou alternance diarrhée-constipation ou des douleurs abdominales vagues persistantes. Ces signes digestifs peuvent être associés ou pas à des symptômes extra digestifs souvent déroutants car souvent prédominants par rapport aux signes digestifs comme : L'anémie, l'ostéoporose, les troubles des règles, les avortements répétés, l'infertilité, la petite taille, les troubles hépatiques, les manifestations neurologiques et dermatologiques, l'aphtose buccale à répétition, l'hypoplasie de l'émail.

Forme silencieuse, **fruste ou oligo-symptomatique** : Dans cette forme, les signes cliniques sont très discrets ou absents et le diagnostic de maladie cœliaque est souvent fait fortuitement grâce à la sérologie dans la population à risque. Un interrogatoire minutieux peut révéler des signes tels qu'une baisse du bien- être psychophysique, une fatigue chronique ou une dépression (en rapport avec une hypoferritinémie) qui régressent après institution du régime sans gluten (RSG).

Forme latente ou potentielle : Il s'agit soit d'une maladie cœliaque déjà diagnostiquée auparavant et qui a bien répondu au régime sans gluten, avec normalisation de la muqueuse intestinale ou persistance d'une simple hyper lymphocytose épithéliale. Ou bien, il s'agit de patients ayant une sérologie positive sans anomalies de la muqueuse intestinale. Ces sujets

sont à surveiller car il y a un risque de développement de l'atrophie intestinale, en particulier s'ils ont le HLA prédisposant.

Forme réfractaire : il s'agit une authentique maladie cœliaque, mais qui ne répond pas au RSG. La sprue réfractaire est de mauvais pronostic car il est possible qu'elle évolue vers les complications type jéjunite ulcéreuse ou lymphome T intestinal.

Tableau 4 : les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten. (FASANO, 2005).

Forme clinique	Signe clinique	Auto-anticorp	Atrophie villositaire	Marqueurs génétique
Symptomatique	+	+	+	+
Pauci-symptomatique	+	+	+	+
Asymptomatique	-	+	+	+
Latente	-	+	-	+

5. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur trois critères :

- Les données cliniques
- Les données sérologiques
- Les donnés histologiques.

5.1 Sérologique

Sont à réaliser chez les sujets avant tous retrait du gluten de leur alimentation, puisque les résultats de ces tests s'améliorent chez les patients sous régime sans gluten (RSG).si le patient est déjà sous RSG, on pratiquera un typage HLA.la majorité des patients cœliaque présentent les molécules HLA-DQ2/8. La recherche d'anticorps sérologiques spécifique permet de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque chez des patients présentant une entéropathie et d'identifier les patients chez qui il serait nécessaire de réaliser une biopsie.

Quatre types d'anticorps sont recherchés : (Bai JC et al, 2012)

- Les auto-anticorps anti-endomysium(IgA-EMA)
- Les auto-anticorps anti transglutaminase (IgA-TGA)
- Les auto anticorps anti- peptides désamidés de la gliadine (IgA-DPG)
- Les auto anticorps anti- gliadine (IgG et IgA-AGA).

On les recherche lors du diagnostic, en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité.la sensibilité de la recherche d'anticorps est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente. La spécificité est sa capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie n'est pas présente. la recherche d'anticorps permet le suivi du régime sans gluten et l'évolution de la maladie.

Tableau 5 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques (BAILLARGEON, 2006; DOUCET, 2008).

	sensibilité	spécificité	Valeur prédictive positif	Valeur prédictive négatif
Anti-gliadine	75-90 %	82-95 %	28-100 %	65-100 %
Anti-endomysium	85-98 %	97-100 %	98-100 %	80-95 %
Anti-transglutaminase	90-98 %	94-97 %	91-95 %	96-98 %

il existe un test de détection rapide de l'auto-anticorps anti-transglutaminase IgA et des IgA totale par une méthode immun chromatographie (type ELISA) a partir d'un échantillon de sang, Il s'agit du BIOCARD Celiac Test des laboratoires Nephrotek SAS.

5.2 Histologique

Les examens biologique vont permettre de mettre en évidence les carences éventuelle provoquées par la maladie cœliaque, mais ces tests ne sont pas spécifiques et signalent uniquement une malabsorption au niveau de l'intestin grele.il important de pratiquer une endoscopie pour détecter d'éventuelles complications, notamment un lymphome mais aussi pour réaliser des biopsies.

La biopsie intestinale demeurent le test diagnostique le plus sensible pour la maladie cœliaque et représentent conjointement avec une sérologie positive (Doucet, 2008). Des biopsies multiples seront faites sur la seconde ou troisième partie du duodénum. L'endoscopie est devenue la méthode la plus commode pour effectuer des biopsies dans la muqueuse de l'intestin grêle (capsule de Crosby) (CHYDERIOTIS, 2008). Elles peuvent être obtenues par endoscopie au niveau du segment distal du duodénum, en utilisant une sonde de Rubin ou la capsule de Crosby (PARE et al, 2005).la biopsie étant un examen invasif et couteux, les experts de l'ESPGHAN (Européen Society for Pédiatric Gastroentérologie Hepatology and Nutrition) avancent que la nécessité de cet examen peut être discuté lorsque les conditions suivantes sont remplies : (SCHIBLI *et a*l, 2013).

- Symptomatologie des Ig A- TGt2 10 fois supérieur à la norme
- Présence d'IgA-EMA
- Typage HLA-DQ8/2 Positif
- Rémission clinique après 6mois de RSG.

5.3 Biologique

Le bilan biologique standard évaluera le statut nutritionnel du patient : FNS, bilan du Fer, Folate,VitamineB12, Vitamine D, Calcémie, phosphorémie, taux de protides, Albuminémie, bilan lipidique, taux des transaminase, celle –ci être monitorées sous traitement**.**une élévation des phosphates alcalines peut se voir en cas d'ostéomalacie **(**Duggan JM, 2005,sahebari et al, 2011).

5.4 Radiologique

L'échographie, l'entéroscanner, et l'entéro-IRM ne sont réalisés qu'en cas de suspicion de complication. L'ostéodensitométrie est réalisée systématiquement chez tous les patients cœliaques afin d'évaluer la densité osseuse, si celle-ci est pathologique, elle doit être contrôlée après un an de RSG car il y a une possible amélioration des anomalies osseuses (Masselli et al, 2010, Fouda et al, 2012).

- ✓ **Diagnostic positif**

Il repose sur trois critères suivants :

- Modification caractéristique de la muqueuse intestinale chez un patient qui consomme du gluten
- Présence d'anticorps spécifiques et leurs disparitions sous régime sans gluten
- Rémission clinique complète sous régime sans gluten

La réparation histologique n'est pas exigée pour le diagnostic (Ludvigsson et al, 2014).

Le diagnostic positif est facile lorsque les trois critères sont réunis, il peut être difficile dans certaines situations notamment en cas de sérologie négative (déficit en IgA), ou il faut alors doser les anticorps type IgG, ou en cas des formes séronégatives vraies, ou en cas de lésions intestinales non atrophiques. Dans ce cas, si le diagnostic est fortement suspecté, le HLA peut être utile (Lerardi et al, 2015).

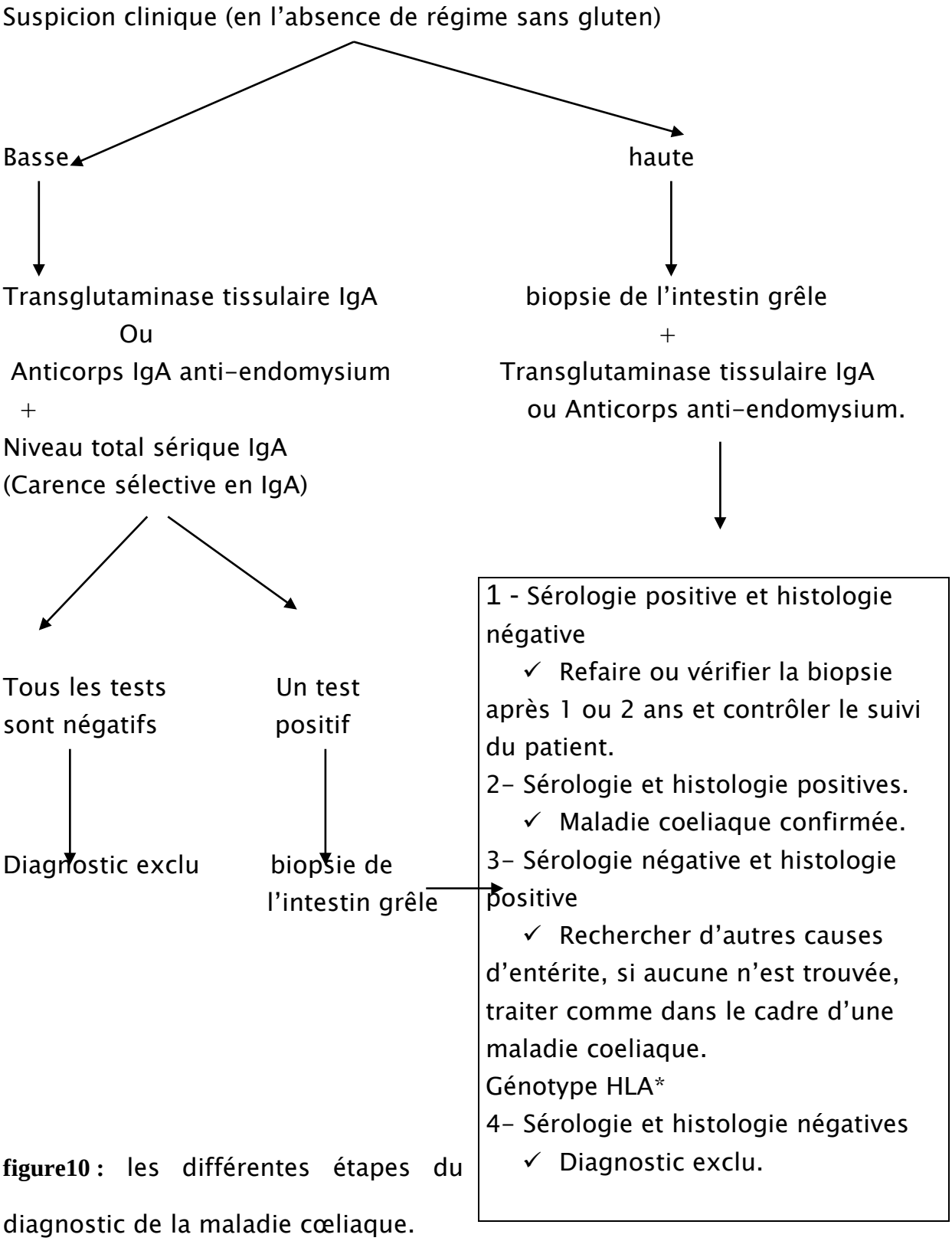


figure10 : les différentes étapes du diagnostic de la maladie cœliaque.

5.5 Diagnostic Différentielle

Concernant la maladie cœliaque, de nombreuses maladies arborent des modifications semblables de la muqueuse intestinales.

Sprue tropicale	Maladie de crohn
Sprue réfractaire	Maladie du greffon contre l'hôte
Sprue collagène	Gastroentérite éosinophile
Entéropathie liée au VIH	Déficit immunitaires combinés
Entéropathie auto-immun	Lésions causées par les radiations
Entéropathie liée à un lymphome à cellule T	Ischémie chronique
Syndrome de Zollinger-Ellison	Lambliase
Chimiothérapie récente	

Tableau 6 : maladies ayant une atrophie villositaire celle de la maladie cœliaque

6. Pathologie Associé

Les affections les plus souvent associe à la maladie sont : des pathologies auto-immunes, immunologique, génétiques et neurologique. (Tableau 7).

Maladies auto-immunes	Diabète insulino-dépendante Dermatite herpétiforme Thyroidite auto-immune Hépatite auto-immune Cirrhose biliare primitive Cholangite sclérosante primaire Arthrite rhumatoide Syndrome de sjogren Pancréatite auto-immune
Maladies génétiques	Syndrome de down (trisomie21) Syndrome de Turner (monosomie) Déficit en immunoglobuline A
Maladies neurologique	Encéphalopathie progressive autisme Epilepsie avec calcification cérébelleuse leuco-encéphalopathie.

7. Complication

Plusieurs complications de la maladie cœliaque peuvent se développer quand la maladie n'est pas traitée, parmi les complications liée à la maladie l'ostéopénie, le retard de croissance chez les enfants, l'anémie et d'autre manifestation des insuffisances nutritionnelle.

Il y a également des complications neurologiques comprennent l'épilepsie avec calcifications cérébrales, l'ataxie, les myopathies, les myélopathies, les neuropathies périphériques, la démence les leuco-encéphalopathié multifocales progressives.

Une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse chronique et une sprue collagène sont également des complications possibles, et des lésions maligne ce sont des lymphomes non hodgkiniens, des carcinomes épithéliaux ou d'adénocarcinomes (catassi et Fasano, 2008).

les patients avec une maladie cœliaque non traité ont à long terme un risque élevé de complication bénignes et malignes : (Ludvigsson et al, 2009).

- Cancer 1.35%
- Lymphomes malins
- Tumeurs de l'intestin grêle
- Tumeur oropharyngées
- Stérilité inexpliquée20%
- Ostéoporose 30-40%
- Fractures osseuses 35%.

8. Traitement

Le traitement de la maladie cœliaque est fondé sur le régime sans gluten RSG à vie, il n'existe aucun traitement médicamenteux contre la maladie.

le RSG impose la suppression des aliments contenant des céréales toxiques et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre. L'avoine autre fois considérée comme toxique peu être autorisés à la condition de ne pas être contaminée par d'autre céréale. Il est important de ne pas débuter un régime sans gluten sans avis médical.

D'autres maladies ont des symptômes similaires à la maladie cœliaque, et l'adoption de cette diète sans avis médical peut rendre le diagnostic plus difficile a établir.

Les patients souffrant de déficit nutritionnel peuvent nécessiter initialement des suppléments de fer, de calcium ou de vitamines, les produits laitiers sont à éviter les premier mois quand il y a un déficit secondaire en lactase.

L'objectif du régime sans gluten (RSG) chez les patients cœliaque est double, il vise à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologique de la maladie, et à diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et des complications néoplasique notamment le lymphome malin de l'intestin grêle (Matuchansky et al, 2004, Megioni et al, 2009).

MATERIEL ET METHODE

I-L'objectif de ce travail est :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique, et immunologique de la maladie cœliaque chez la population générale de la région de Médéa.
- Identifier les principaux facteurs de risque.
- Identifier les causes et les conséquences immunologiques de cette maladie.

II- L'objectif secondaire :

- Apprécier l'évolution et le gain staturo-pondéral sous RSG et identifier les facteurs qui influencent sur le régime sans gluten.
- Identifier les maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque et évaluer leur fréquence.

III-Justificatif de l'étude :

Devant la fréquence importante de la maladie cœliaque sur le pourtour méditerranéen et en Afrique, et devant l'augmentation du nombre de cas ces dernières années, et vue la diversité de la symptomatologie et des pathologies associées à cette maladie, et la diversité de la démarche de diagnostique et la place de la sérologie immunologique dans celui-ci, nous avons jugé utile d'évaluer le profil épidémiologique de cette maladie dans la population de la région de Médéa.

Déroulement de l'étude

La réalisation pratique de l'étude s'est faite sur plusieurs étapes. Il a d'abord fallu avoir une autorisation des directeurs de l'EPH de Médéa, la DSP de Médéa et Laboratoire zitouni pour pouvoir accéder aux différents services.

L'étude a été réalisée entre le 01 février 2018 et le 30Mai 2018. Dans chaque lieu d'étude, nous avons expliqué au responsable le but et le contenu de notre travail. Le dépistage s'est fait globalement sur une période de 3ans en fonction de la disponibilité des données.

Méthodologie

Dans laboratoire

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 1 mois (du 01février 2018 au 30 Mars2018), menée au niveau de laboratoire d'analyse de docteur Zitouni. Cette étude a concerné 819 dossiers des malades de l'année 2015,2016 et 2017 puisque tous les malades de cette période ont bénéficié d'un examen sérologique et parmi eux 147 ont une sérologie positive pour les marqueurs de la maladie cœliaque.

Dans l'enquête épidémiologique

Deux études ont été faites : Il s'agit d'une étude prospective au sein des services de médecine interne, pédiatrie, gastroentérologie et nutrition. Et une étude cas témoins sur une période de quatre mois (du 01 février 2018 au 05 juin2018)

Population étudiée :

Dans l'étude rétrospective, La population étudiée est constituée de 147 malades âgés de 3 mois .à 57 ans avec une moyenne d'âge de 22ans.

Dans l'étude prospective et cas témoins, la population étudiée est de 50 malades agés de 2ans

60ans avec une moyenne d'âge de 25.28+-7.63

Critère d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant une sérologie Positif.

Critère d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude tous les patients ayant une sérologie Négatif.

Etude Sérologique

L'examen sérologique permet le dosage des anticorps de classe IgA dirigés contre la gliadine(AGA) et la transglutaminase (tTG) et endomysium (EMA) pour confirmer la maladie cœliaque. Et aussi le dosage d'IgA totale sérique.

Pour dire que la personne est atteinte de la maladie cœliaque il faut que :

- le taux des AGA soit **supérieur à 5Ul/ml.**
- le taux des tTG soit **supérieur à 5Ul/ml.**

Les normes des taux IgA sérique doit être :

- ✓ **1 à 3mois 0.08 à 0.34g/l**
- ✓ **4 à 6mois 0.10 à 0.46g/l**
- ✓ **7 à 12mois 0.19 à 0.55g/l**
- ✓ **13 à 24mois 0.32 à 0.74g/l**
- ✓ **25 à 36mois 0.34 à 1.08g/l**
- ✓ **3 à 5ans 0.66 à 1.20g/l**
- ✓ **6 à 8ans 0.79 à1.69g/l**
- ✓ **9 à 11ans 0.71 à 1.91g/l**
- ✓ **13 à 16ans 0.85 à 2.11g/l**

Le dosage de ces anticorps se fait par la technique d'ELISA.

ELISA :

La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immunoenzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réactioncolorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

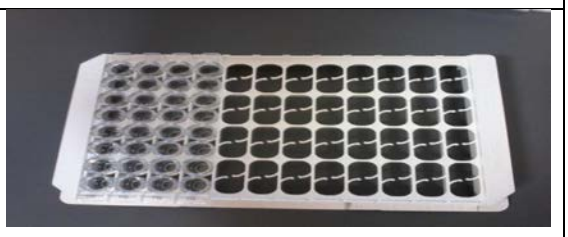
Matériels :

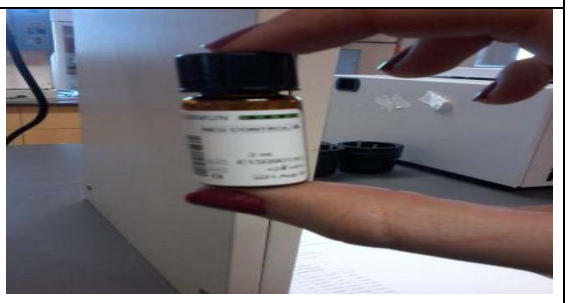
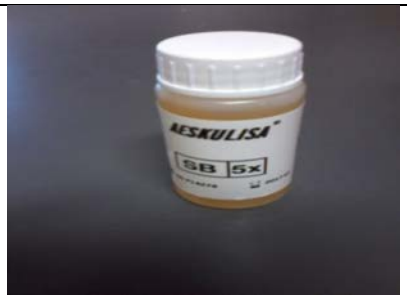
Un Coffret qui composé de :

1. Des microplaques 2.Des calibrateurs (3) 3. Contrôle positif 4.Contrôle négatif 5.Tampon de lavage 6. Conjugué enzymatique 7.Solution de substrat 8.Solution d'arrêt.



Figure 11 : une gamme virion / serion.

composant	Antigliadine	Anti transglutaminase
1. Coffret		
2. Puits de la micro plaque		
3. Calibrateur 1		
4. Calibrateur 2		
5. Calibrateur 3		

6. Contrôle Positif		
7. Contrôle Négatif		
9. Tampon de lavage		
10. Conjugué enzymatique		
11. Solution de substrat		
12. Solution d'arrêté		

La technique d'ELISA se fait par : ImmunomatTM SERION ELISA Analyzer



Figure 12 : Immunomat TM SERION ELISA Analyzer.

L'ImmunomatTM est un automate de table à 4 plateaux avec système de pipetage intégré, porte-plaque, laveur ELISA et lecteur. Quatre positions de plaque et des incubateurs avec fonction d'agitation pour garantir une charge de travail efficace de l'instrument permettant le traitement de jusqu'à sept plaques de microtitration. Bien sûr, le système est conforme à la directive de diagnostic in vitro 98/79 / CE.

L'attention aux détails d'Immunomat ™ inclut un système d'identification de code à barres pour les supports, les réactifs et les plaques de microtitration et permet le traitement de jusqu'à 16 dosages différents par plaque. L'accès facile aux tampons et aux réactifs, les capteurs de niveau pour tous les réservoirs de liquide et le système de gestion des embouts commandé par logiciel garantissent une manipulation aisée du client.

Le logiciel Immunomat ™ permet la génération de protocoles de dosage, de définitions de panels et de liste de travail pour les diagnostics de routine. La connexion aux systèmes logiciels de laboratoire est possible via l'interface ASTM bidirectionnelle. L'évaluation des tests SERION ELISA est effectuée de manière pratique en utilisant le logiciel Immunomat ™.

Méthode :

Préparer des échantillons (sérum de patient) dans des tubes secs.



Figure 13 : Préparation des échantillons.

Préparer le contenu de coffret pour rentrer dans l'appareil Immunomat



Figure14: l'entrer des produits dans l'Immunomat

Le dépôt de 100 microlitre des calibrateurs, des contrôles positif/négatif et des échantillons des patients dilués dans des puits individualisés de la microplaque.



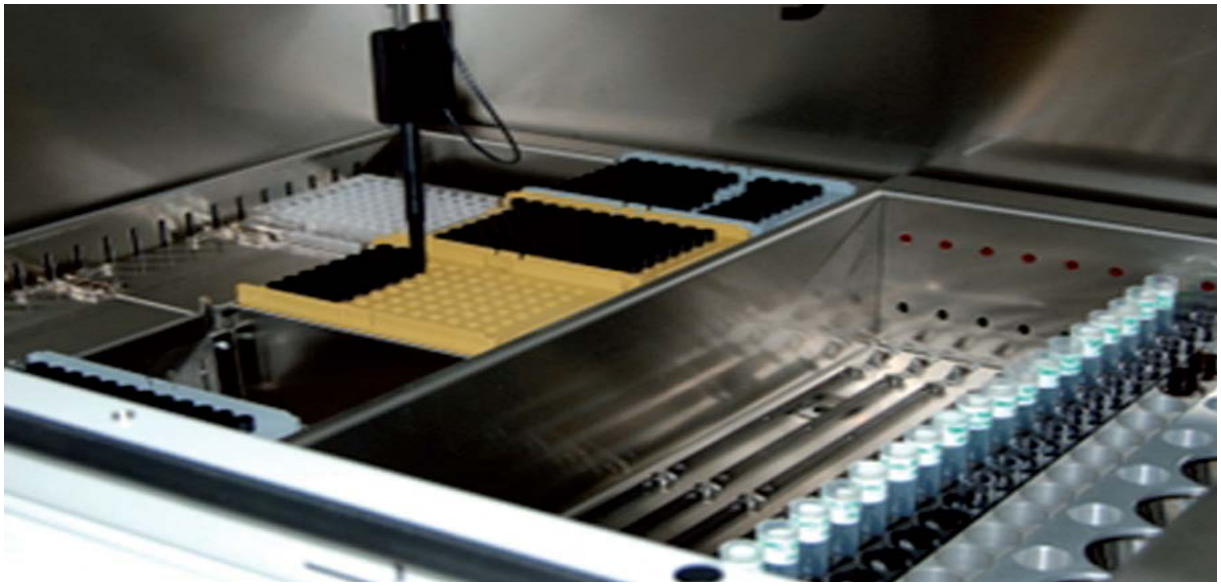


Figure15: Manipulation automatique de la technique ELISA

Toutes les étapes de la technique ELISA se fait automatiquement par l'appareil Immunomat TM SERION ELISA analyser qui sont suivant :

- Incubation 30 minutes à température ambiante.
- Lavage automatique des puits 3 fois de suite avec 450 microlitres de tampon lavage. Le dépôt de 100 microlitres du conjugué enzymatique (anti IgA humaine couplé à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque.
- Incubation 30 minutes à température ambiante.
- Le deuxième lavage automatique comme décrit ci-dessus.
- Le dépôt de 100 microlitre de la solution de chromogène/substrat dans chaque puits de la microplaque.
- Incubation 15 minutes à température ambiante (protéger la microplaque de la lumière directe du soleil).
- Le dépôt 100 microlitres de la solution d'arrêt dans chaque puits de la microplaque.

La lecture : se fait par un logiciel dans l'ordinateur relié à l'automate.

FICHE D'EXPLOITATION :

Nous avons collecté, à travers une fiche d'exploitation, les données épidémiologiques des patients (Age sexe poids taille origine), leur régime alimentaire, les facteurs de risque et spécialement la date d'introduction du gluten, les différentes manifestations cliniques, les résultats de la biopsie intestinale et du dosage des anticorps, la prise en charge de la maladie et l'évolution de la maladie. (Annexe 1)

Recueil des données :

Une étude prospective + cas témoin est réalisée. Il s'agit d'une série de 50 patients atteints de maladie cœliaque suivis au seins des services de médecine interne et service de pédiatrie au niveau de l'EPH de Médéa et service hépato-gastro-entérologie du ESPS de Bouziane et ESPS Sahi Abdelkader de Berrouaghia , et les cabinets privés de pédiatrie et de médecine interne, et un nutritioniste.

Les cas témoins il s'agit d'une étude comparative.

Les cas : les malades qui ont la maladie cœliaque et qui ont suivie par le médecin.

Les témoins : des malades qui ont d'autre maladie outre la maladie cœliaque, de même âge de même sexe.

Analyse statistique :

La saisie des données a été faite sur le logiciel WEPI version 3.0. L'analyse a été réalisée sur logiciel Epi info version 7.0 au niveau de service d'épidémiologie médicale de l'EPH de Médéa Mohamed Boudiaf.

Les analyses statistiques essentiellement de type descriptif, ont fait appel au :

- Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives ;
- Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variables quantitatives.

Dans un deuxième temps, les variations entre les deux cas témois ont été calculées pour chacune des variables cliniques et paracliniques.

Pour les variables numériques, les comparaisons ont fait appel au test T de Student et au test non paramétrique de comparaison des rangs de Mann-Whitney.

Pour les variables représentées en proportions de catégories, les comparaisons ont fait appel au test Chi-carré et au test de Fisher exact.

Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

.La réalisation des histogrammes et des secteurs a été faite par le logiciel Excel.

RESULTAT

ETUDE Rétrospective

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 1 mois (du 01 Février au 01 Mars 2018), menée au laboratoire de Dr zitouni de Médéa. Cette étude a concerné 818 dossiers de malades de l'année 2015,2016 et 2017 puisque tous les malades de ces années ont bénéficié d'un examen sérologique et parmi eux 147 ont une sérologie positive pour les marqueurs de la maladie cœliaque.

2015 : 470 patient. Les cas positif est de 91 patients

2016 : 171 patient. Les cas positif est de 32 patients

2017 : 177 patient. Les cas positif est de 24 patients

Répartition de l'échantillon selon les cas de positivité et négativité

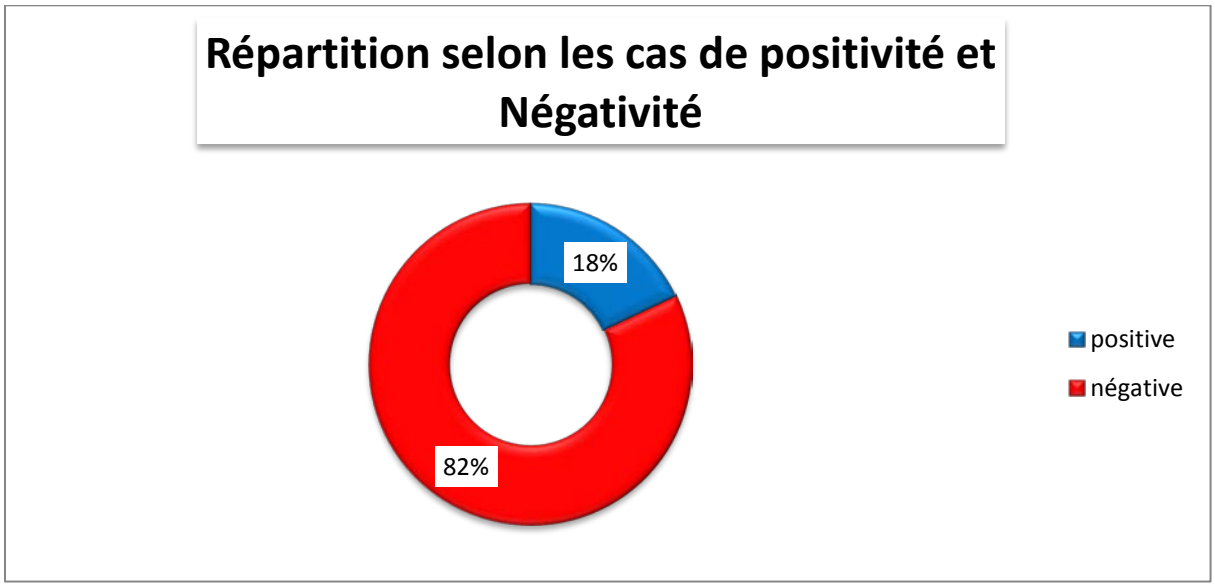


Figure 16 : Répartition de l'échantillon selon les cas de positivité et négativité.

Analyse descriptive des cas positives

1. **Répartition selon le sexe**

Tableau08 : Répartition de l'échantillon selon le sexe

Sexe	nombre	%
Femme	80	54%
homme	67	46%

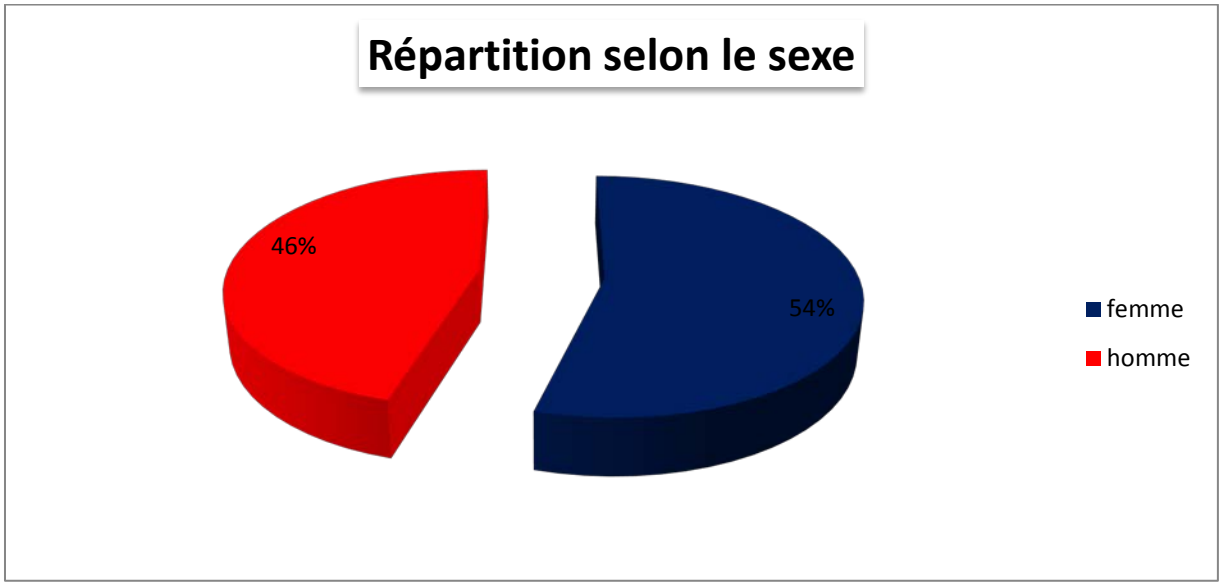


Figure 17 : répartition de l'échantillon selon le sexe.

Dans notre échantillon, 54% étaient de sexe féminin (80 cas) alors que les garçons Représentaient 46% (67cas). Le sexe ratio femme/homme (F/H) est ainsi égal à 1,19.

2. Répartition selon les catégories d'âge

Tableau 09 : répartition selon les trois catégories.

Age	Nombre	%
Enfant	72	49%
Adolescent	19	13%
Adulte	56	38%

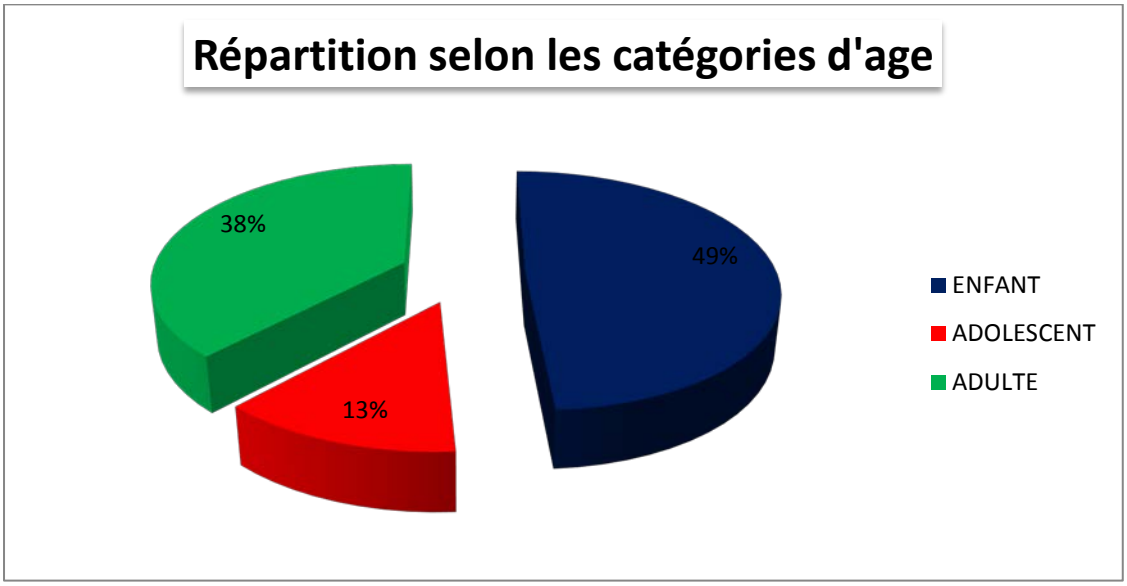


Figure 18 : Répartition de l'échantillon en enfant, adolescent et adulte.

Les résultats nous montrent que notre échantillon est formé de 56 adultes qui représentent 38% de la population alors que le nombre d'enfants est de 72 cas représentants 49% de la population étudiée. Et les adolescents est 19 cas de représentant 13%.

3. Répartition selon le tranche d'âge

Tableau 10 : Répartition de l'échantillon selon le tranche d'âge.

Age	nombre	%
[0-15ans [	86	59%
[15-30 ans [	29	20%
[30-45 ans [	24	16%
[45-60 ans [	8	5%

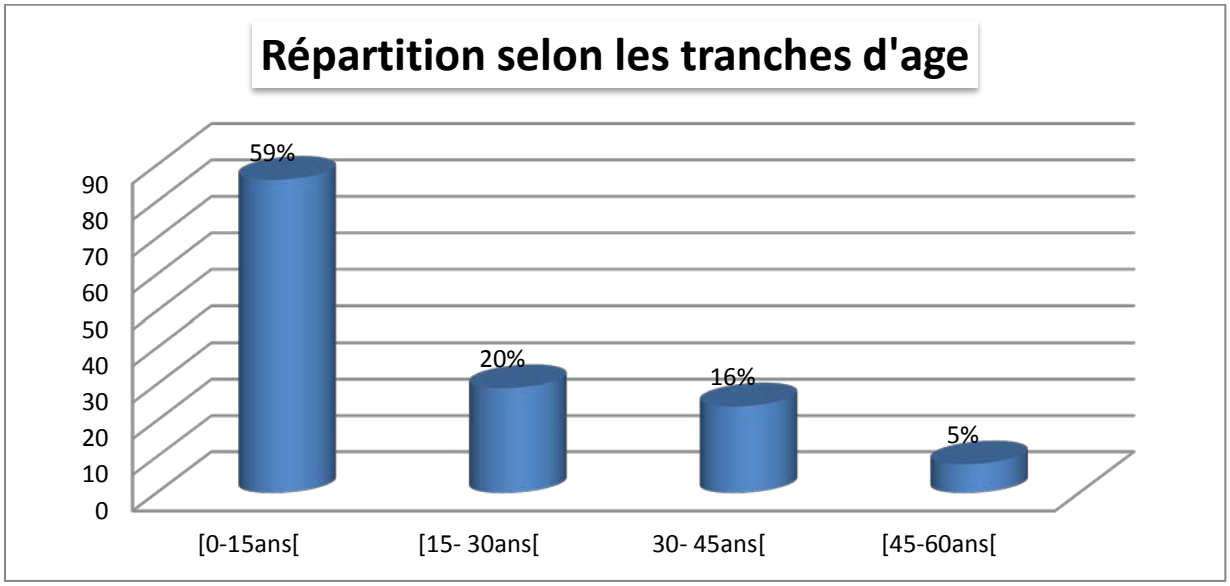


Figure 19 : Répartition selon les tranches d'âge.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de **[**0mois-15 ans[avec un pourcentage de 59 % suivie par la tranche d'âge de [15ans-30ans[avec un pourcentage de 20 %. On remarque que les tranches d'âge [30ans-45 ans[sont aussi touchées par la MC avec des pourcentages 16%, Les tranches d'âge [45ans-60ans[sont peu touchées par la MC avec un pourcentage de 6%.

4. Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'age

Tableau 11 : Répartition selon le sexe et l'age

age	patient		Masculin		Féminin	
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%
Enfant	72	49%	43	60%	29	40%
adolescent	19	13%	10	53%	9	47%
Adulte	56	38%	15	27%	41	73%

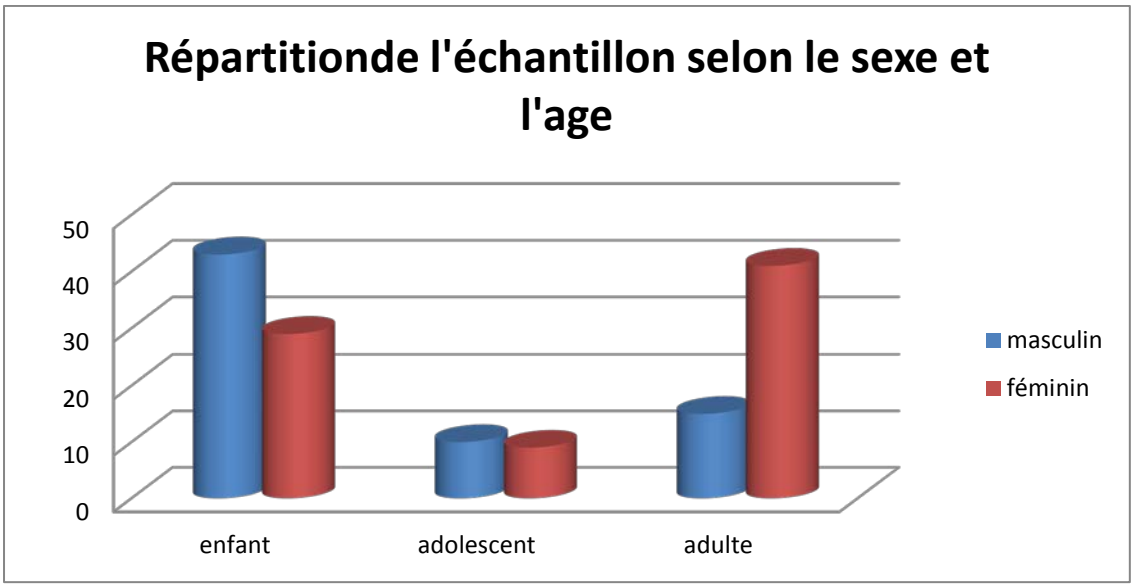


Figure 20 : Répartition de l'échantillon selon le sexe et l'âge.

Les résultats nous montrons qu'il 'y a prédominance du sexe masculin dans l'enfance et l'adolescence, par contre les femmes adultes sont plus touchée para apport à l'homme.

5. Répartition Annuelle de l'échantillon

Tableau 12 : Répartition annuelle de l'échantillon

Année	Nombre	%
2015	91	62%
2016	32	22%
2017	24	16%

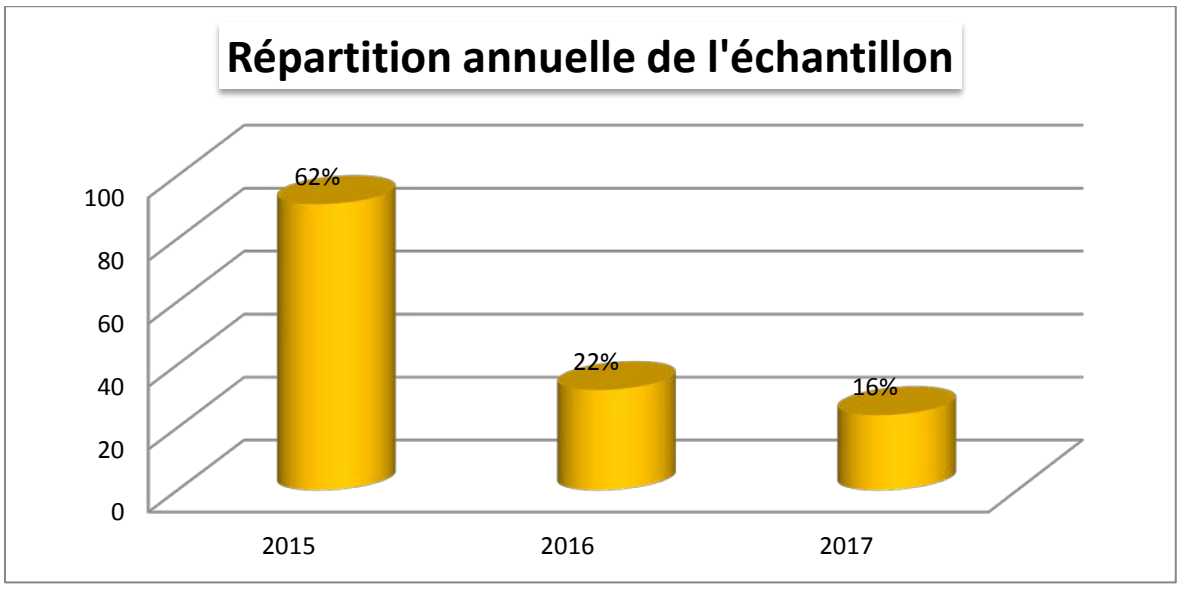


Figure 21: Répartition annuelle de l'échantillon.

La répartition annuelle des 147 cas de la maladie cœliaque recensés de 2015 au 2017 est représentée dans la figure 16.

On remarque qu'il y a une légère diminution où il important de signaler le pic de 2015 suivi de la grande évolution qu'a connu la maladie durant les années : 2015, 2016 et 2017. Quand à 2017 c'est l'année où le taux le plus bas de l'évolution de la maladie a été enregistré.

6. **Répartition de l'échantillon selon la positivité et la négativité des anticorps sérique**

Tableau 13 : Répartition selon la positivité et négativité des AC sérique

AC sérique	positif		Négatif		total
	Nbr	%	Nbr	%	
anti- tTG	51	15%	299	85%	350
anti-EMA	32	16%	167	84%	199
Anti- AGA+ anti-tTG + IgA	60	19%	260	81%	320

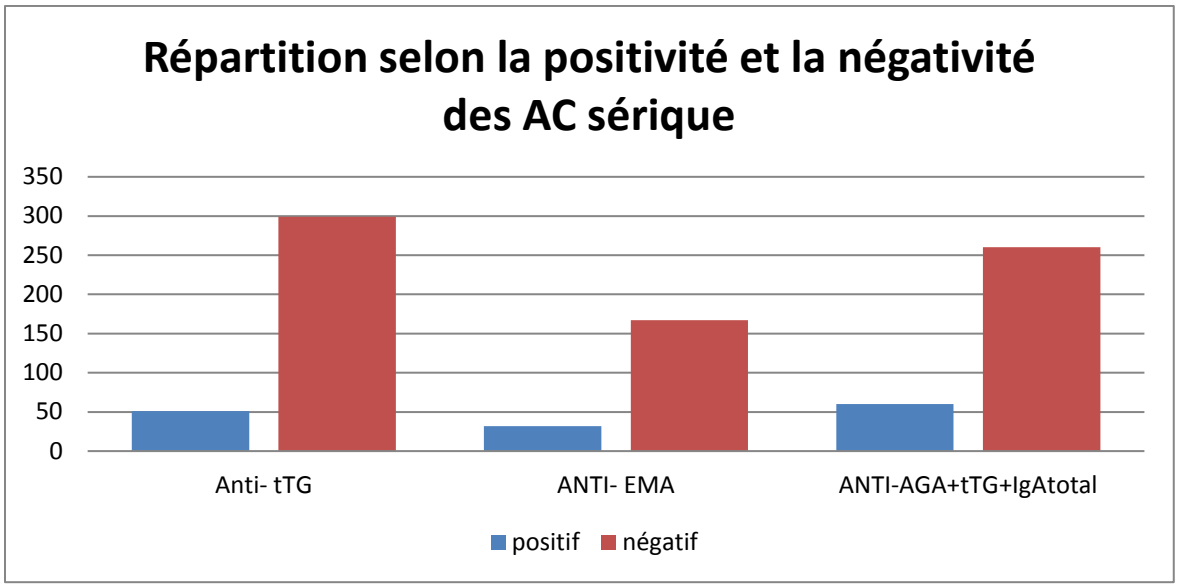


Figure22 : Répartition selon la positivité et la négativité des AC sérique.

Le graphique nous indique que 51 malades parmi 350 ont eu une sérologie positive pour l'anticorps anti-transglutaminase (tTG) avec un pourcentage de 15% alors que 32 patients ont montré un résultat positif pour l'anticorp anti-endomysium (EMA)avec un pourcentage de 16 % et 60 malades ont une sérologie positive pour trois anticorps anti transglutaminase (TGT) anti-Gliadine (AGA) et IgA total sérique avec un pourcentage de 19%.

7. Répartition de l'échantillon selon test demandé

Tableau 14 : Répartition selon le test demandé

Test	nombre	%
4 test	3	2%
3 test	66	45%
2 test	3	2%
EMA	28	19%
tTG	47	32%

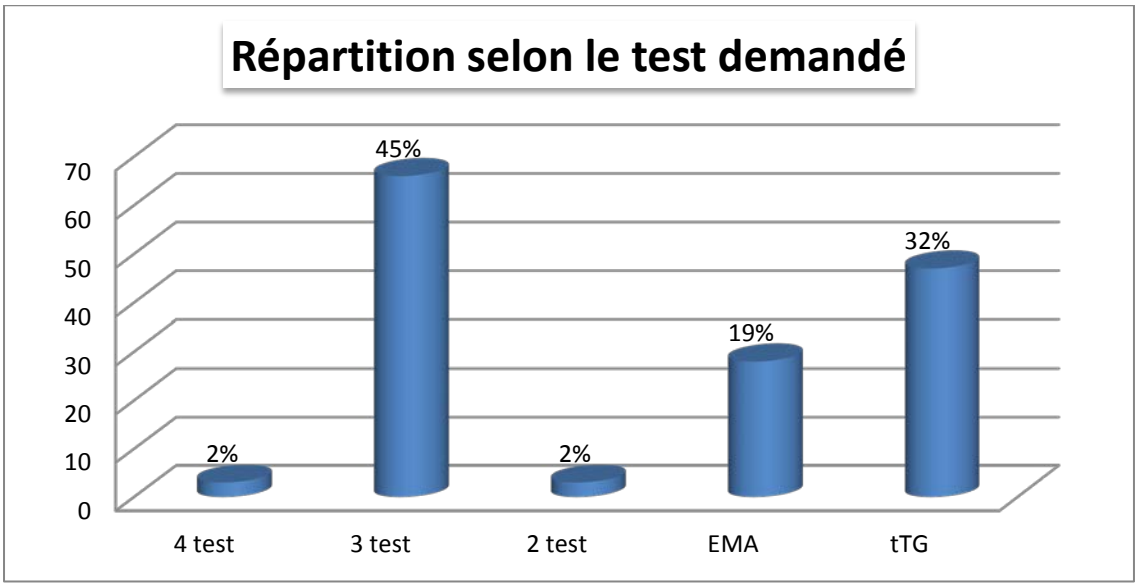


Figure 23 : Répartition selon le test demandé.

4 tests : anti- Trasglutaminase +anti- Endomysium+anti- Gliadine+IgA total sérique.

3 tests : anti transglutaminase +anti-Gliadine+IgA Total sérique.

2 tests : anti-transglutaminase + anti- Endomysium.

EMA : anti Endomysium.

tTG : anti Transglutaminase.

Les résultats montre que les tests le plus demandé par les médecins sont les anti-transglutaminase avec l'anti- gliadine et IgA total sérique avec un pourcentage de 45% ou seule avec un pourcentage de 32%. Suivis par le test anti –Endomysium qui représente 19% de la totalité.les quatre tests son rarement demandé lors de la spécificités et sensibilité des test. Il suffit un seul test pour dire que le malade est atteint le cœliaque.

Etude prospective

Description Epidémiologique de l'échantillon :

1. Répartition de l'échantillon selon le sexe.

Tableau. 15 **:** Répartition de l'échantillon selon le sexe

Le sexe	Le nombre	Le %
féminin	33	66%
masculin	17	34%

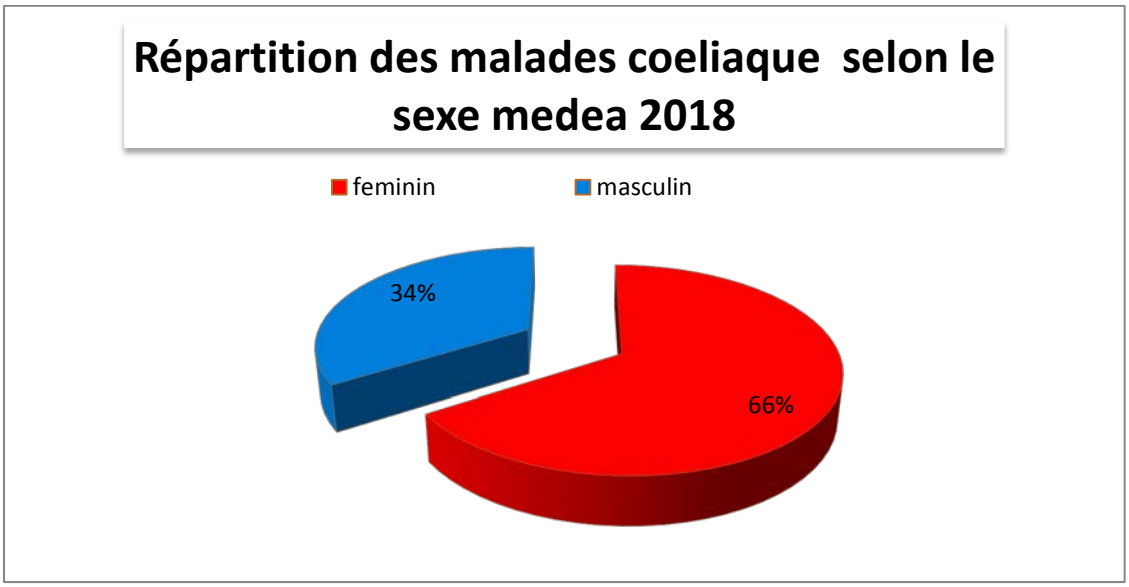


Figure. 24 **:** Graphique représentant la répartition de l'échantillon selon le sexe

Les résultats nous montrent des patients de sexe féminin qui sont atteint, représente 66 % de la population d'étude, alors que les patients de sexe masculin représente 34 %.avec le ratio (F/M) féminin /masculin est de 1.94.

2. Répartition de l'échantillon selon l'âge

Tableau16 : Répartition de l'échantillon en adultes, en adolescents et en enfants.

Age	nombre	%
Adultes	32	64%
Adolescents	10	20%
Enfants	8	16%

+

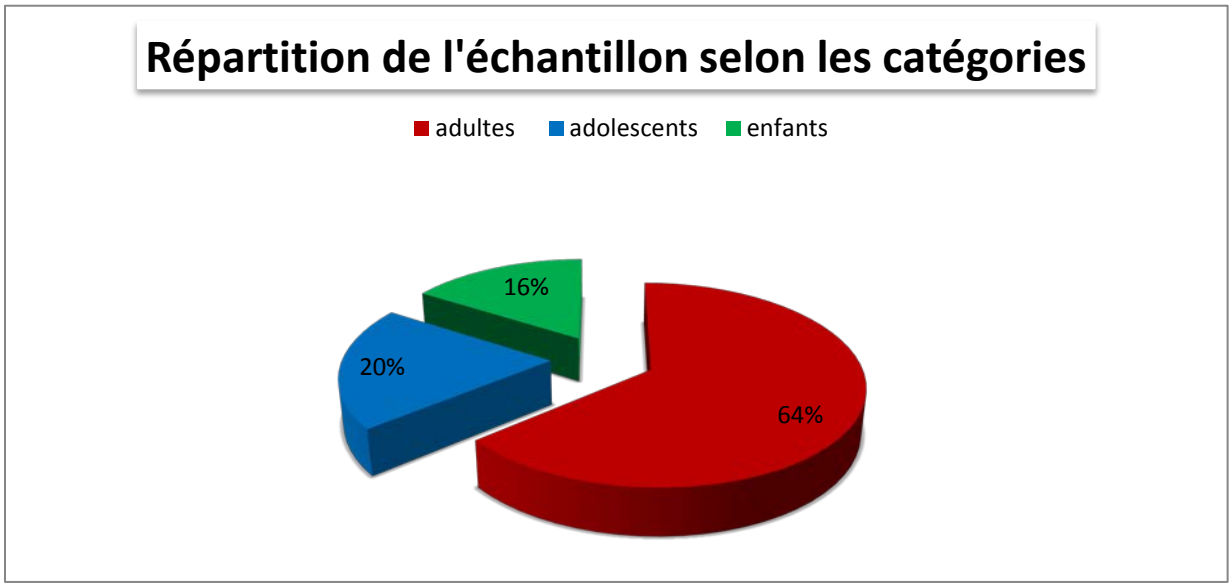


Figure 25 **:** Graphique représentant la répartition de l'échantillon en adultes, adolescent et en enfants.

Enfant est de [2ans -10ans].

Adolescent est de [11ans-17ans].

Adulte est de [18ans- 60ans].

L'âge des malades recensés varie entre 02 ans et 60 ans. Avec une moyenne d'âge de (25,28±7.3) avec un intervalle de confiance est de [11.75-29.6].

Les résultats nous montrent que la totalité de notre échantillon est formé des adultes qui représentent 64% de la population, alors que le nombre d'adolescent est de10 représentant 20% et le nombre d'enfants est de 08 représentants 16% de la population étudiée.

3. Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge

Tableau 17 **:** Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

Tranche d'age	effectif	%
[0ans-10ans[	7	14%
[10ans-20ans[	15	30%
[20ans-30ans[	9	18%
[30ans-40ans[	9	18%
[40ans-50ans[	7	14%
[50ans-60ans[	3	6%

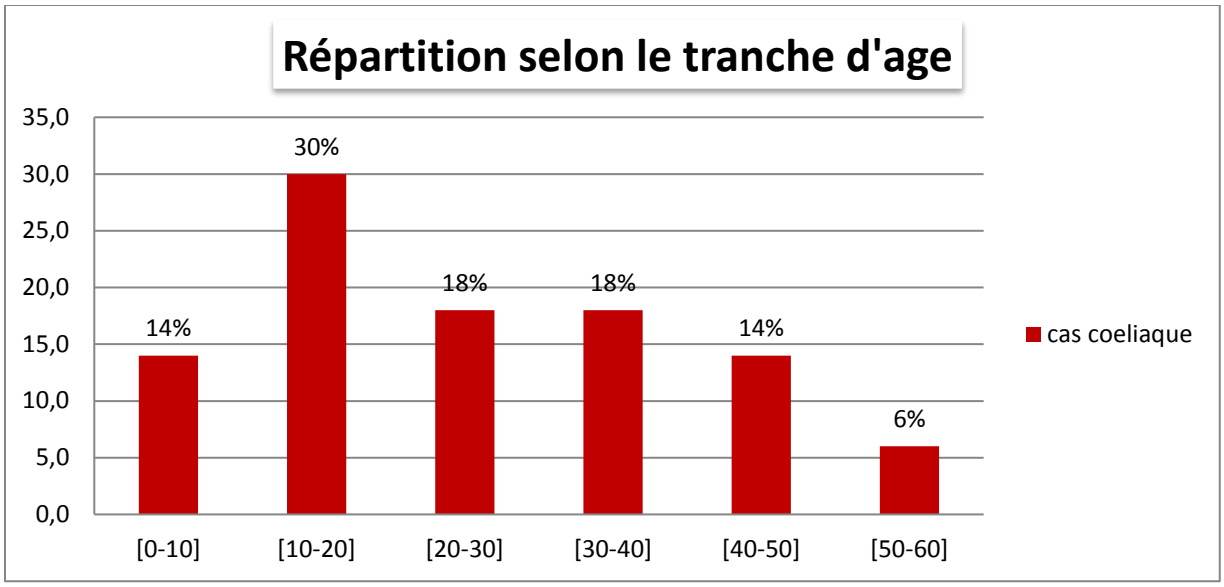


Figure 26 : Histogramme représentant la répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de **[**10ans-20 ans[avec un pourcentage de 30% suivie par la tranche d'âge de [20ans- 30ans[et [30ans - 40ans[avec un pourcentage de 18 %. On remarque que les tranches d'âge [0ans-10 ans [et [40ans-50ans[sont aussi touchées par la MC avec des pourcentages 14%. La tranches d'âge [50ans-60ans[est peu touchée par la MC avec un pourcentage de 6%.

4. Répartition de l'échantillon selon le sexe et le tranche d'âge

Tableau 18 : Répartition de selon le sexe et le tranche d'âge.

Tranche d'age	Féminin		Masculin	
[0ans-10ans]	6	18%	1	
[10ans-20ans]	5	15%	10	
[20ans-30ans]	6	18%	3	
[30ans-40ans]	8	24	1	
[40ans-50ans]	6	18%	1	
[50ans-60ans]	2	6%	1	

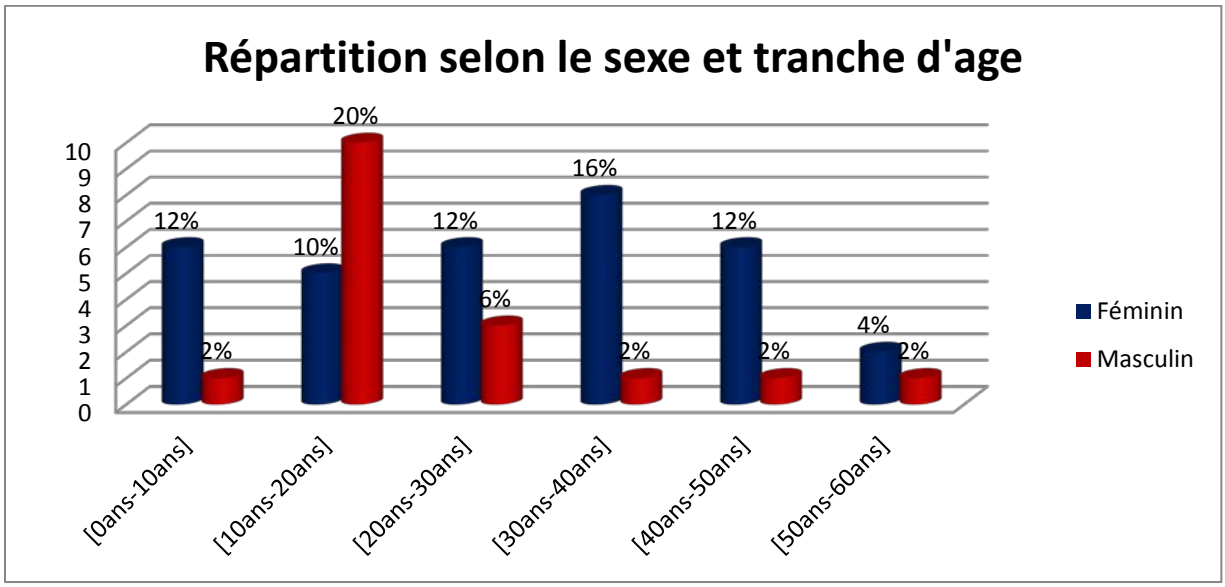


Figure 27 : Répartition de selon le sexe et le tranche d'âge.

L'âge des malades atteinte de cœliaque chez les femmes commence précocement par apport a l'homme.

Age des malades atteints le cœliaque chez le sexe féminin commence précocement par apport au sexe masculin

La plupart des malades sont des adolescents lorsqu'il s'agit de sexe masculin, par contre la maladie touche les femmes adultes.

Les résultats nous montrons que le ratio F/M est toujours 1.94 dans tous les tranches d'age sauf chez les adolescents le ratio F/M est de 0.5.

La plupart des malades sont des adultes lorsqu'il s'agit du sexe masculin, par contre les adultes sont majoritairement du sexe féminin.

5. Répartition de l'échantillon selon le service de consultation

Tableau 19: Répartition des malades selon le service de consultation

Service	nombre	%
Gastroentérologie	13	26%
Médecine interne	18	36%
Nutritionniste	04	08%
Pédiatrie	15	30%

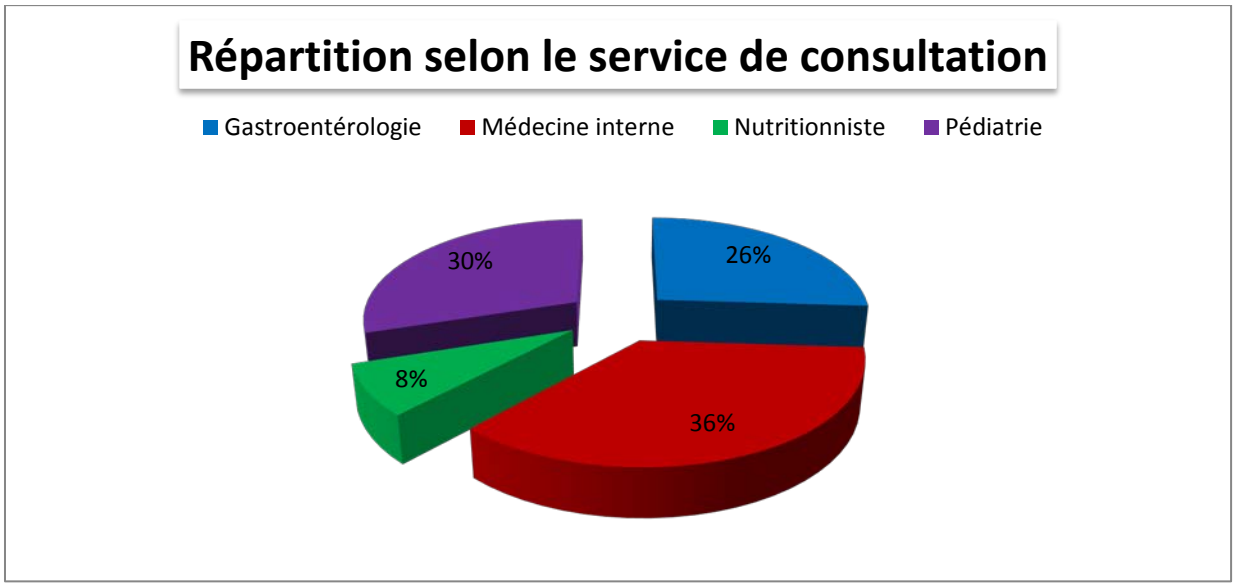


Figure 28 : Répartition de l'échantillon selon le service de consultation.

Nous avons recruté nos patients de service médecine interne avec un pourcentage de 36% ou se trouve la majorité des cas cœliaques, le service de gastroentérologie représente 26%, ces deux service regroupe les adultes on parallèle on trouve 30% des cas dans le service de pédiatrie, le diététicien également représente 08% de la population.

6. Répartition de l'échantillon selon leur provenance.

Tableau 20 **:** Répartition des malades selon leur provenance.

Origine	nombre	%
Ain Boucif	3	6%
Berrouaghia	12	24%
El Omaria	3	6%
Ksar Boukhari	5	10%
Médéa	11	22%
Ouamri	7	14%
Ouzera	5	10%
Si Mahdjoub	3	6%
Sidi Naamane	1	2%

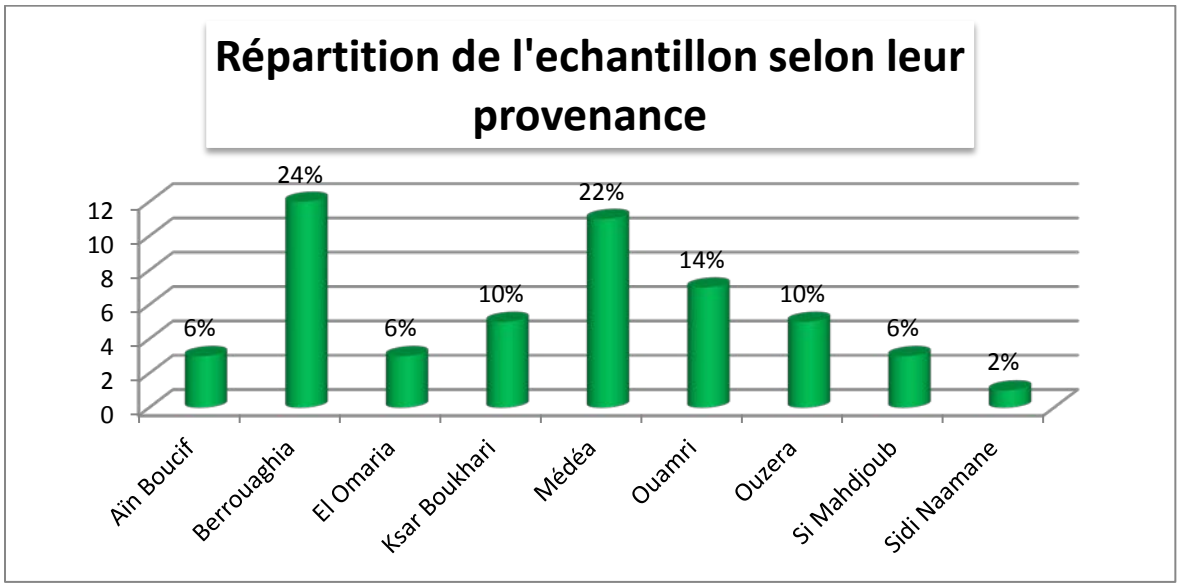


Figure 29 **:** Répartition des patients selon leur provenance.

L'échantillon de notre étude était originaire de 09 provinces, dont 24% relevaient de la région de Berrouaghia , la ville de Médéa (22%) les provinces de ouamri (14%), ouzera (10%), El ksar boukhari (10%), et ain boucif et el omaria (6 %). Les 2% restant étaient originaires de régions du sidi Naamane.

On remarque que la majeur patients est originaire des zone urbain.

7. Répartition de l'échantillon selon les valeurs de l'IMC

Tableau 21 : Répartition de l'échantillon selon les valeurs de l'IMC.

indice	cas
Dénutrition	13
Amaigrisment	4
normale	24
surpoids	8
Obésité modéré	0

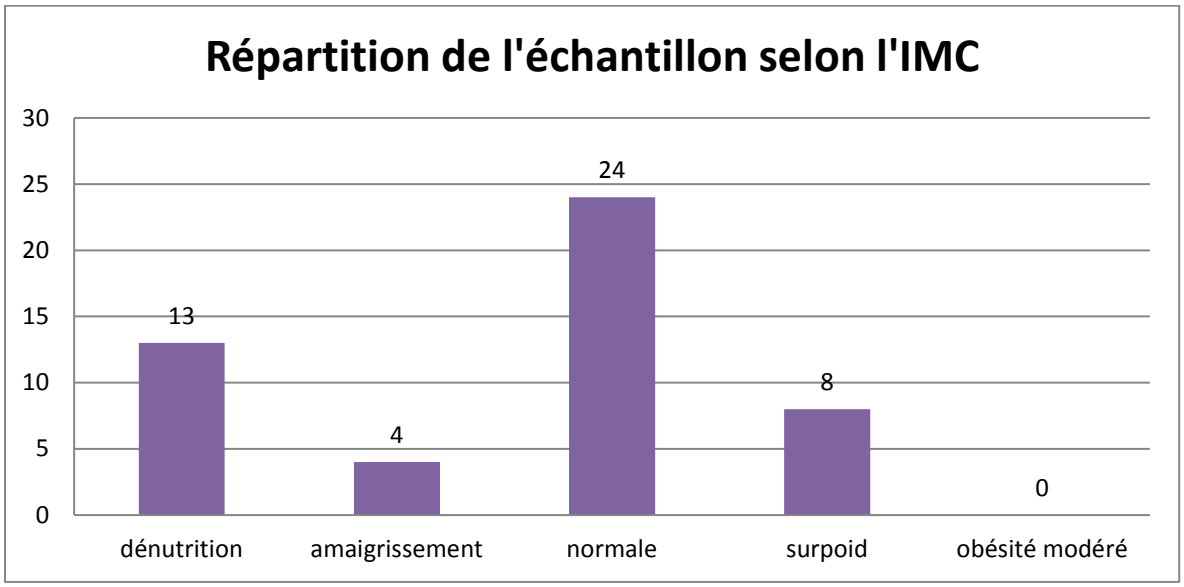


Figure 30 : Graphique représente la répartition de l'échantillon selon l'IMC.

Nous avons noté un taux de 48% de patients ont un poids normal (18.5<IMC<25), 26% des patients présentent un poids dénutrition (IMC <16.5), seulement 8% des patients présentent un surpoids (IMC entre 25 et 30) et minoritairement 4% des patients présentent des amaigrissements (16.5<IMC<18.5), on note une absence des obèses dans notre échantillon (IMC ≥ 30).

8. Age d'introduction de gluten

Tableau 22 : Répartition des malades selon l'âge d'introduction de gluten.

Mois	Nombre	%
2mois	3	17%
3mois	4	22%
4mois	2	11%
5mois	1	6%
6mois	3	17%
7mois	5	27%

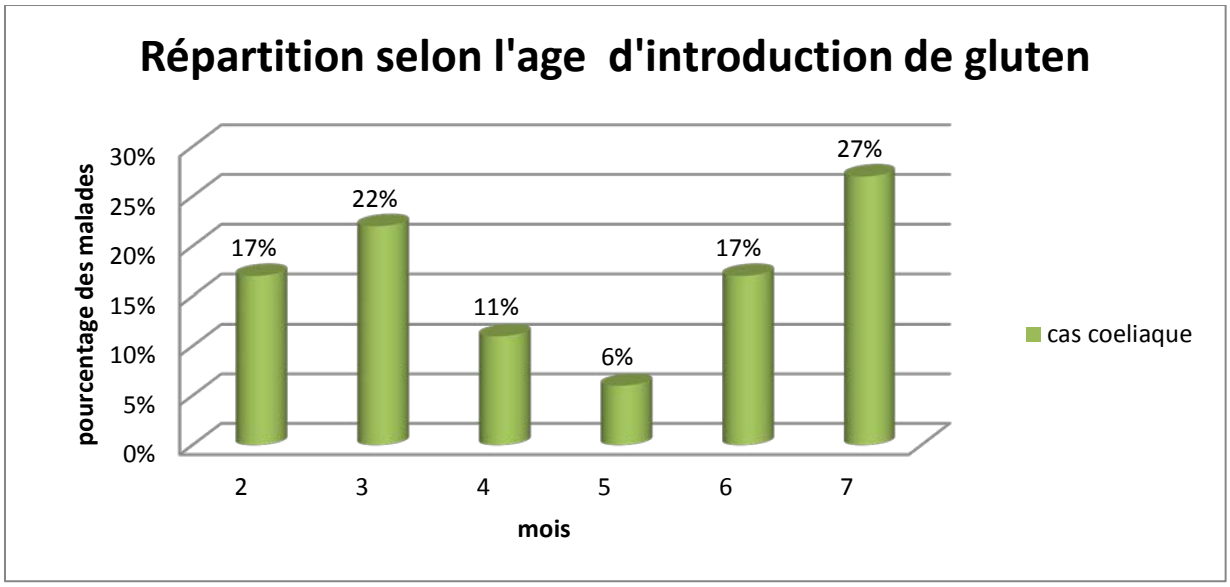


Figure 31 : Répartition selon l'âge d'introduction de gluten.

L'âge d'introduction du gluten varie de 2 à 7 mois avec une moyenne de 4,5± 042 mois. On note que il' y a deux pic à l'âge de 7mois et 3mois avec un pourcentage de 27 % d et 22%.

9. Répartition des malades selon les pathologies associées

Tableau 23 : Répartition de l'échantillon selon les pathologies associées.

Pathologie associes	nombre	%
Diabète	06	12%
thyroïde	07	14%
arthrite	04	8%
ostéoporose	00	0%
hépatite	06	12%
Cirrhose biliaire	01	02%
Dermatite herpétiforme	03	06%

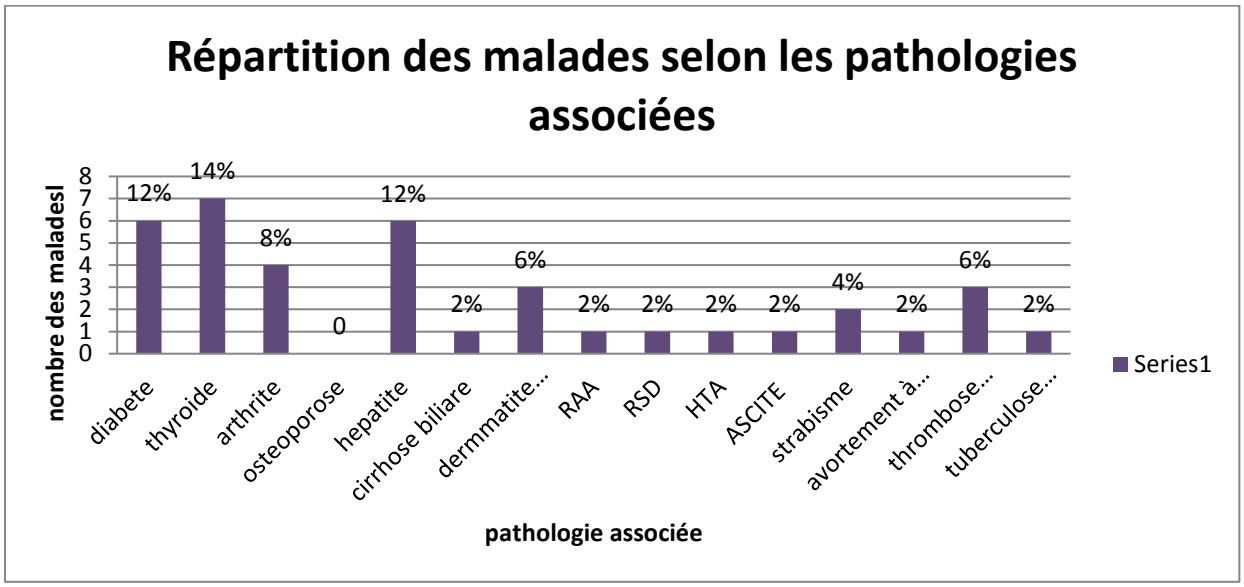


Figure 32 **:** Répartition des pathologies associées à la maladie cœliaque.

Nous avons noté que la majorité des malades ne présentent pas une pathologie associée soit 46%, une thyroïdite est trouvé chez 14%, le diabète et une hépatite représente également12%, alors que l'arthrite est marqué chez 8 %, la dermatite herpétiforme représente 6%, alors que la cirrhose biliaire est marqué chez 2% .Les autres pathologies trouvées en association avec la maladie cœliaque représentent des pourcentages minoritaires.

10. Répartition des malades selon les signes clinique

A. Répartition selon les signes digestifs chez les adultes :

Tableau 24 : Répartition de l'échantillon selon les signes digestifs :

Signe digestif	Le nombre	Le %
diarrhée	16	50%
constipation	5	16%
Alternance diarrhée constipation	9	28%
Douleur abdominal	24	75%
vomissement	5	16%
anorexie	14	440%
Brulure gastrique	3	9%

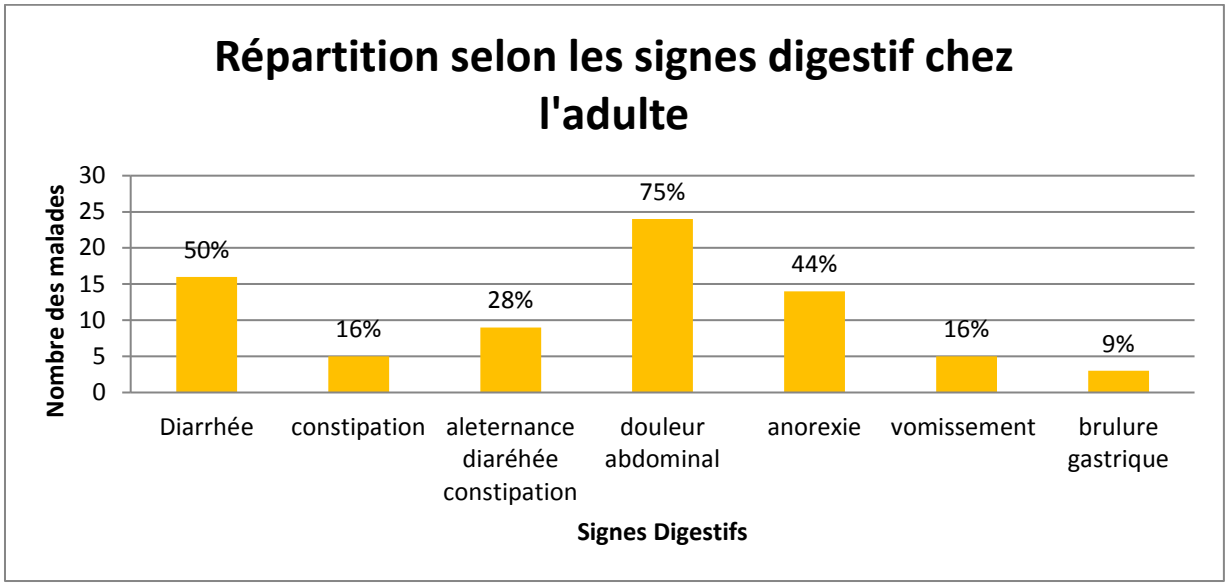


Figure 33: Répartition selon les signes digestifs chez l'adulte.

Nous avons noté que 100% des adultes présentent des signes digestifs, qui sont dominés principalement par les douleurs abdominales, avec un pourcentage de 75%, alors que la diarrhée est signalée dans 50% des cas, l'anorexie est retrouvé chez 44% de la population. L'alternance diarrhée constipation est trouvée chez 28% des cas, suivis par 16% des cas de constipation et de vomissement. Des cas minoritaire de brulure gastrique représentent 9%.

B. Répartition selon les signes extra digestifs chez l'adulte

Tableau 25: Répartition de l'échantillon selon les signes extra digestif

Signes extra digestif	nombre	%
Malaise	15	30%
apathie	04	08%
anémie	21	42%
Dénutrition sévère	07	14%
Chute de poids	32	64%
fièvre	01	02%
Retard staturo pondéral	02	04%
FGOD	01	02%

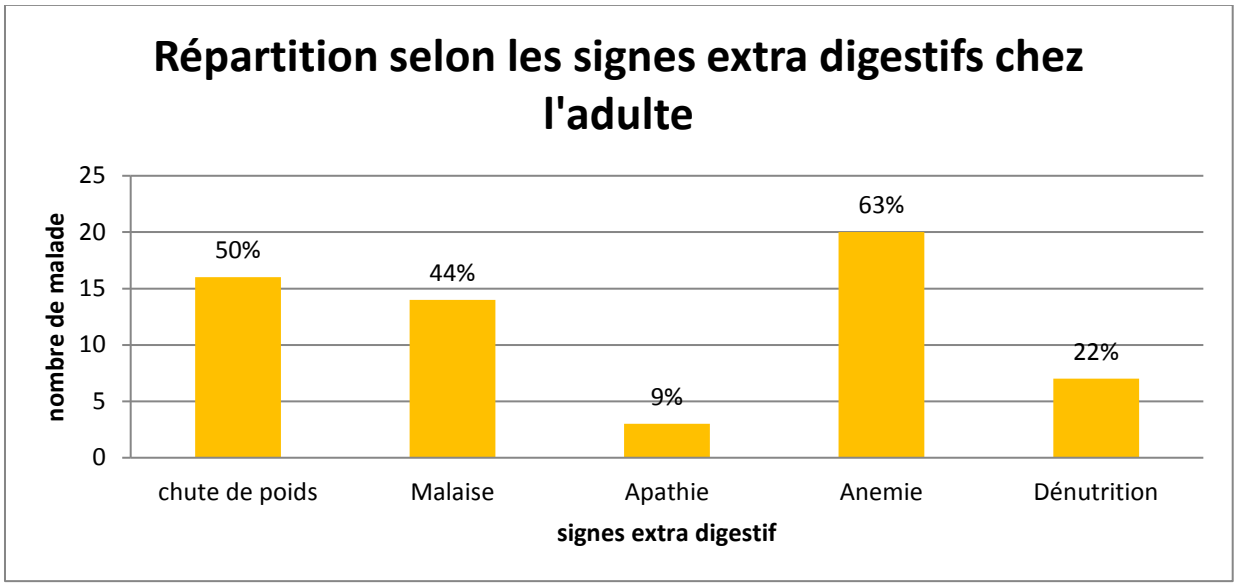


Figure 34 : Répartition selon les signes extra digestifs.

Nous avons noté que 100% des sujets adultes présentent des signes extra digestifs, qui sont dominés principalement par les chutes de poids, avec un pourcentage de 50%, alors que l'anémie est signalée dans63% des cas, le malaise est retrouvé dans 44%. La dénutrition sévère est trouvée chez 22% des cas, suivis par 9% des cas d'apathie.

C-Répartition selon les signes digestifs chez l'enfant et adolescent

Tableau 26 : Répartition des malades selon les signes digestifs chez l'enfant et adolescent

Signe digestif	Enfant		Adolescent	
	Nbr	%	Nbr	%
Diarrhée	6	75%	5	50%
Constipation	1	12%	1	10%
Alternance diarrhée constipation	0	0%	4	40%
Douleur abdominal	5	63%	6	60%
anorexie	2	25%	4	40%
vomissement	1	12%	0	0%
Brulure gastrique	0	0%	0	0%

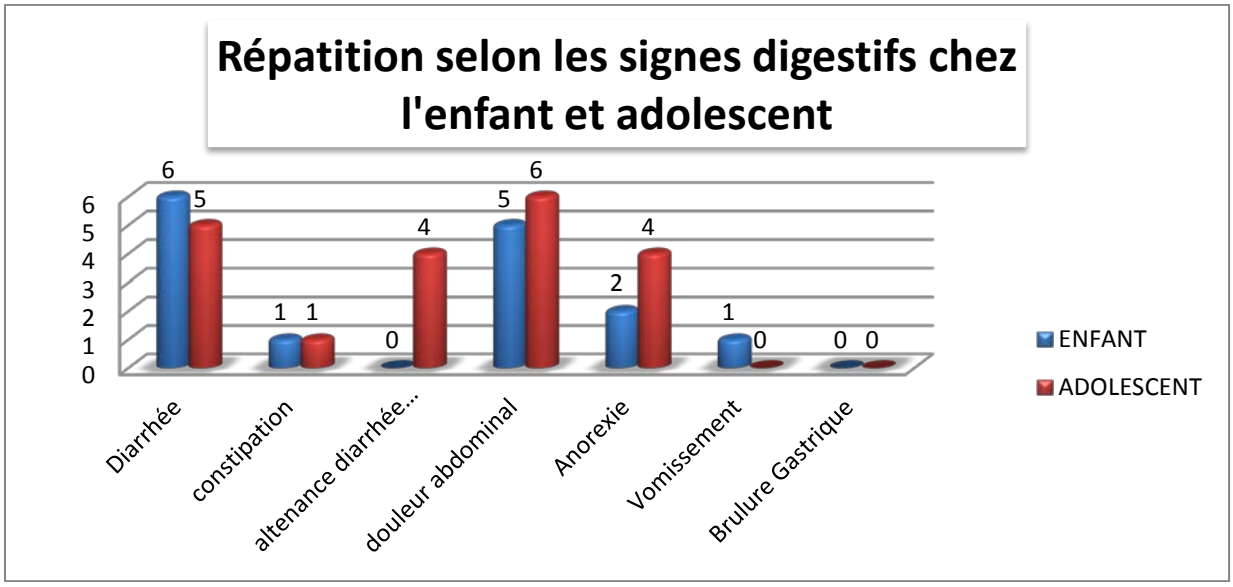


Figure 35: Répartition selon les signes digestifs chez l'enfant et adolescent

La plupart des patients semblent avoir des douleurs abdominales et diarrhées avec des pourcentages élevées chez les deux catégories enfant et adolescent, suivis par des anorexies chez l'enfant et adolescent avec un pourcentage de 25% et 40%.

L'alternance diarrhée constipation est observé chez les adolescents avec un pourcentage de 40% et aucun cas pour les enfants. Par contre la constipation est trouvé chez les deux catégories avec des portions égale, 12% de vomissement est retrouvé chez les enfants. Cependant, la brulure gastrique n'est trouvée chez les enfants et les adolescents**.**

D- Répartition selon les signes extra digestifs chez l'enfant et adolescent

Tableau 27 : Répartition selon les signes extra digestifs chez l'enfant et adolescent**.**

Signe extra digestif	Enfant		Adolescent	
	Nbr	%	Nbr	%
Chute de poids	5	63%	7	70%
Maliase	1	25%	2	20%
apathie	1	25%	1	10%
fievre	1	25%	0	0%
Retard staturo pondéral	1	25%	0	0%
Anémie	2	25%	3	30%
Dénutrition sévère	0	0%	1	10%

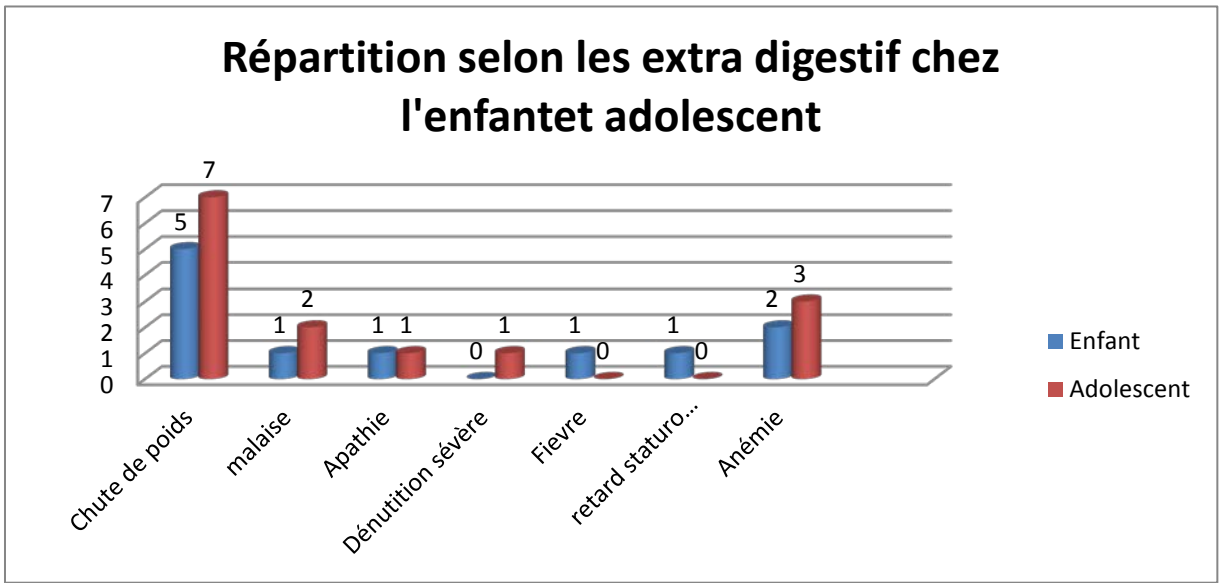


Figure 36 : Répartition selon les signes extra digestifs chez l'enfant et adolescent.

Parmi les symptômes extra-digestifs que nous avons recensés, deux symptômes majeurs sont observés. Il s'agit de la chute de poids avec 63% et 70%chez les enfants et adolescents, des cas de l'anémie chez l'adolescent sont 30% et chez l'enfant sont 25%.

25% de malaise, d'apathie, de fièvre et de retard staturo pondéral est retrouvé chez l'enfant.

La dénutrition est observée chez l'adolescent avec pourcentage de10% et des cas minoritaire de malaise et d'apathie également trouvé de 20% et 10%.

11. Etudes sérologiques

Tableau 28 **:** Répartition de l'échantillon selon la positivité et Négativité des Anticorps

Test	positive	Négative	Non fait
Anti transglutaminase	39	03	08
Anti endomysium	27	02	21
Anti gliadine	23	01	26
IgA	17	02	31

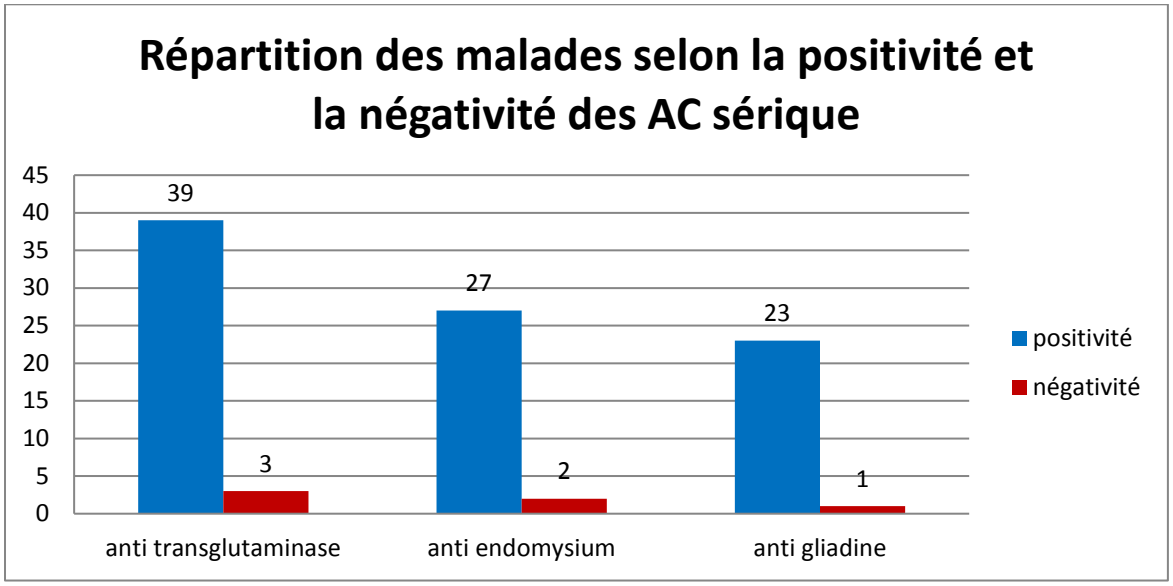


Figure 37 : Répartition de positivité et négativité des anticorps.

Entre les 50 cas de malade recensés :

- Les anticorps sériques anti-transglutaminase ont été demandés 42 fois et retrouvé positive chez 93% (39cas) et négative chez 7% (3cas).
- Les anticorps sériques anti-endomysium ont été demandés 29 fois et retrouvé positive chez 93% et négative chez 7%.
- Les anticorps sériques anti-gliadine IgA a été demandé chez 24 sujet dont96 % s'est révélée positive et 4% négative.
- Les anticorps IgA total ont été demandés uniquement chez 18 patients, dont 17 été normal et 2 été anormal.

Les Anticorps les plus demandés par les médecins sont les anticorps anti-transglutaminase avec u pourcentage de 84% de la population.

12. Etude histologique :

A- répartition selon les résultats de fibroscope

Tableau 28 **:** Répartition de l'échantillon selon examen Endoscopique

	OUI	NON	N'est pas contrôlé
Biopsie duodénal	42	8	0
Muqueuse normale	4	32	14
Atrophie villositaire	41	1	8

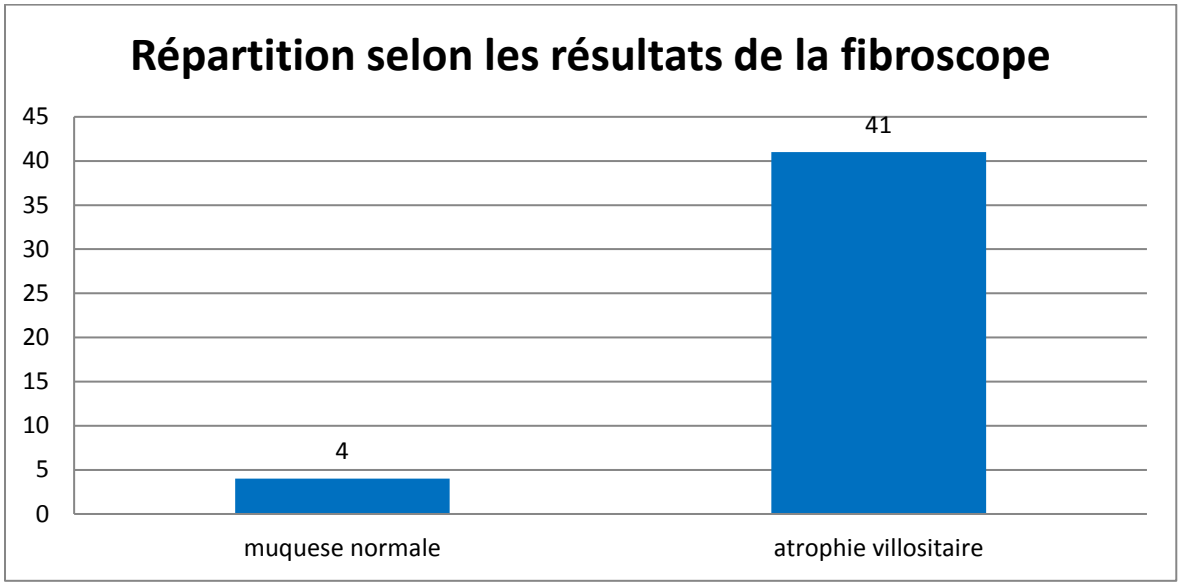


Figure 38 : Répartition selon l'examen endoscopique

42 patient était fait la biopsie duodénal soit 84% de la population

Concernant l'analyse histologique la majorité des patients présentent une atrophie villositaire avec un pourcentage de 98%, et 76% ont une muqueuse anormale.

B. Répartition des malades selon le grade de l'atrophie villositaire.

Tableau 29 : Répartition selon le grade de l'atrophie villositaire

Grade d'atrophie villositaire	nombre	%
totale	24	58
Subtotale	12	29
Partielle	5	12

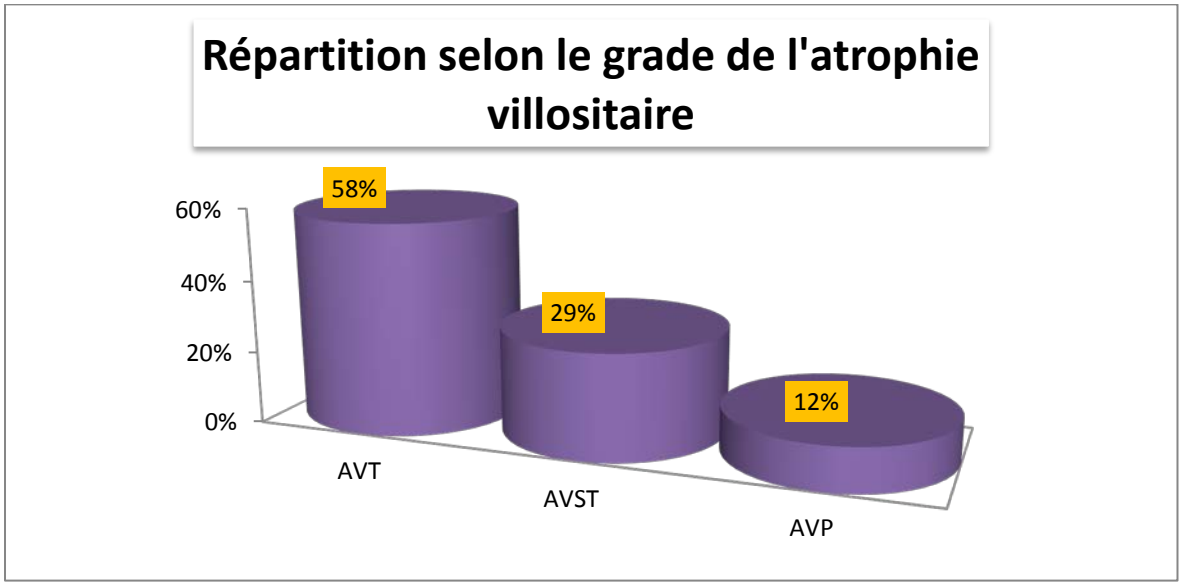


Figure 39: Histogramme représente Répartition selon le grade de l'atrophie villositaire.

AVT : Atrophie villositaire totale.

AVST : Atrophie villositaire subtotale.

AVP : Atrophie villositaire partielle.

Les résultats nous montrons que la moitié des malades présente une atrophie villositaire totale avec un pourcentage 58%.

Le reste est partager entre l'atrophie villositaire subtotale et atrophie villositaire partielle avec de pourcentage de29%et 12%.

13. Prise en charge

A-Répartition des malades selon la prise en charge

Tableau 30 : Répartition de l'échantillon selon la prise en charge

Prise en charge	nombre	%
Régime sans gluten	50	100%
Transfusion	13	26%
fer	24	48%

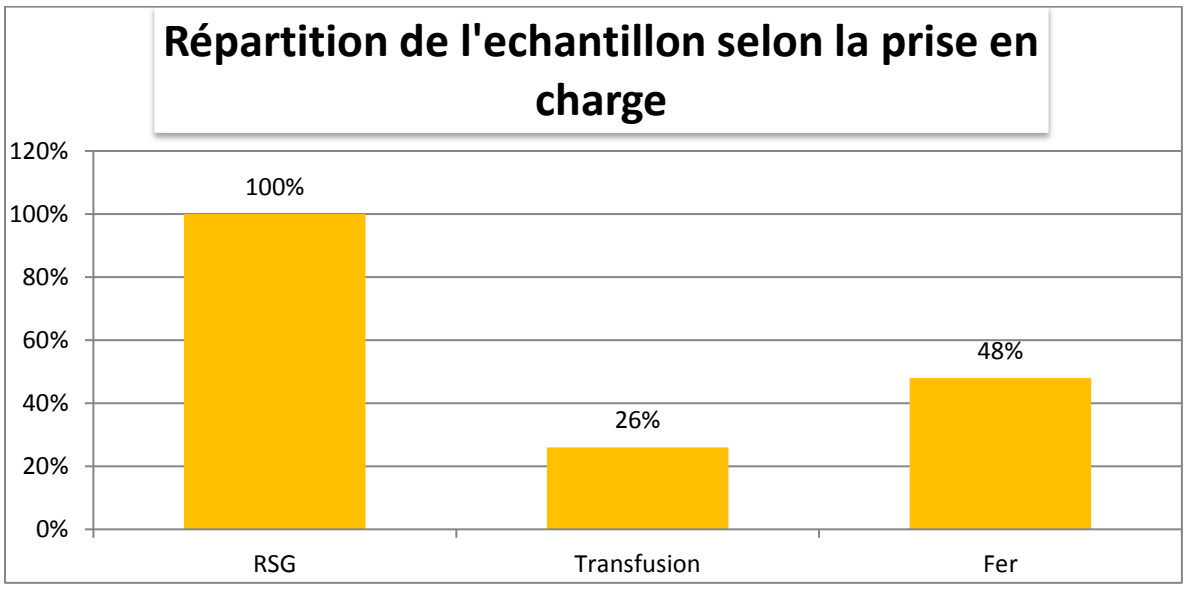


Figure 40: Répartition selon la prise en charge

Tous nos patients étaient mis sous RSG, supprimant tout aliment contenant du gluten.

Le régime sans gluten (RSG) a été prescrit chez tous nos malades (50 cas), une fois le diagnostic est retenu. Il leur a été expliqué qu'il s'agissait d'un traitement à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé.

Une supplémentation en fer a été prescrite pour tous les patients présentant une anémie (24 cas).Une transfusion a été prescrite pour 13 patients.

.

B- Répartition des patients selon la duré du régime sans gluten

Tableau 31 : Répartition des patients selon la durée du RSG

La duré	Nombre	%
[1ans-6ans]	28	88%
[6ans-12ans]	03	09%
[12ans-18ans]	01	03%

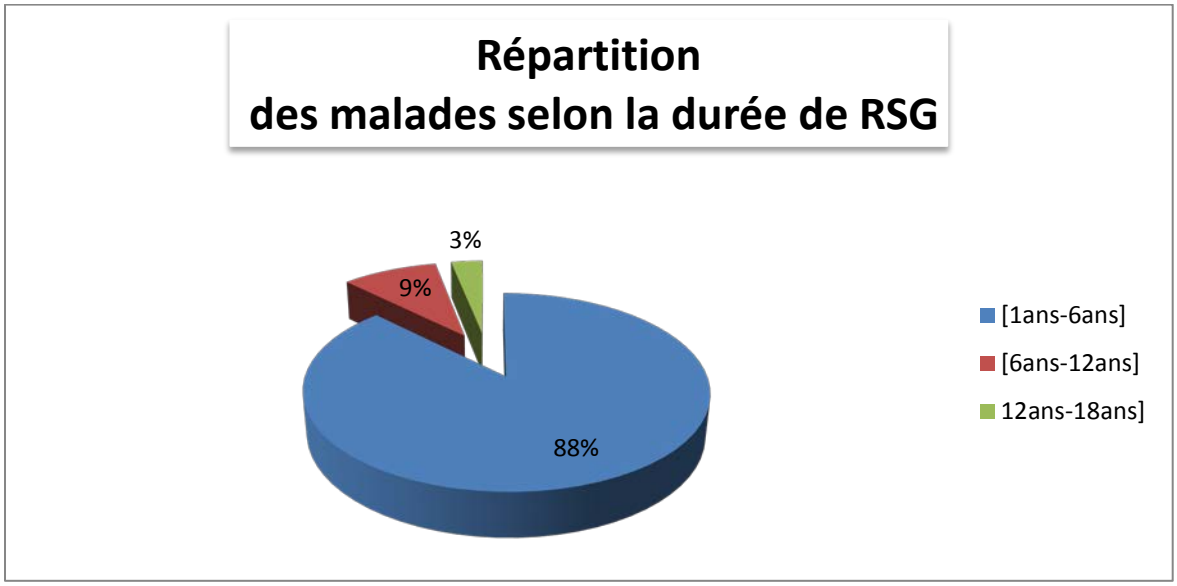


Figure 41: Répartition des patients selon la durée du RSG

Par manque d'information enregistrée nous avons pu estimer la durée du régime seulement chez 32patients. Sur un total de 50 patients. La durée moyenne du régime sans gluten est de 7,02 ± 6,02 ans, avec des limites de 2 et 22 ans.

On trouve chez 88% la durée de RSG est de 1 à 6 ans, entre 6 et 12 ans est noté chez 09%, 3% des sujet présente une durée du régime entre [12-18ans],

C-. Répartition des patients selon l'assiduité vis-à-vis du régime sans gluten

Tableau 32: Répartition des patients selon l'assiduité vis-à-vis du régime sans gluten.

	nombre	%
Bonne	30	60%
Moyenne	6	12%
Mauvaise	14	28%

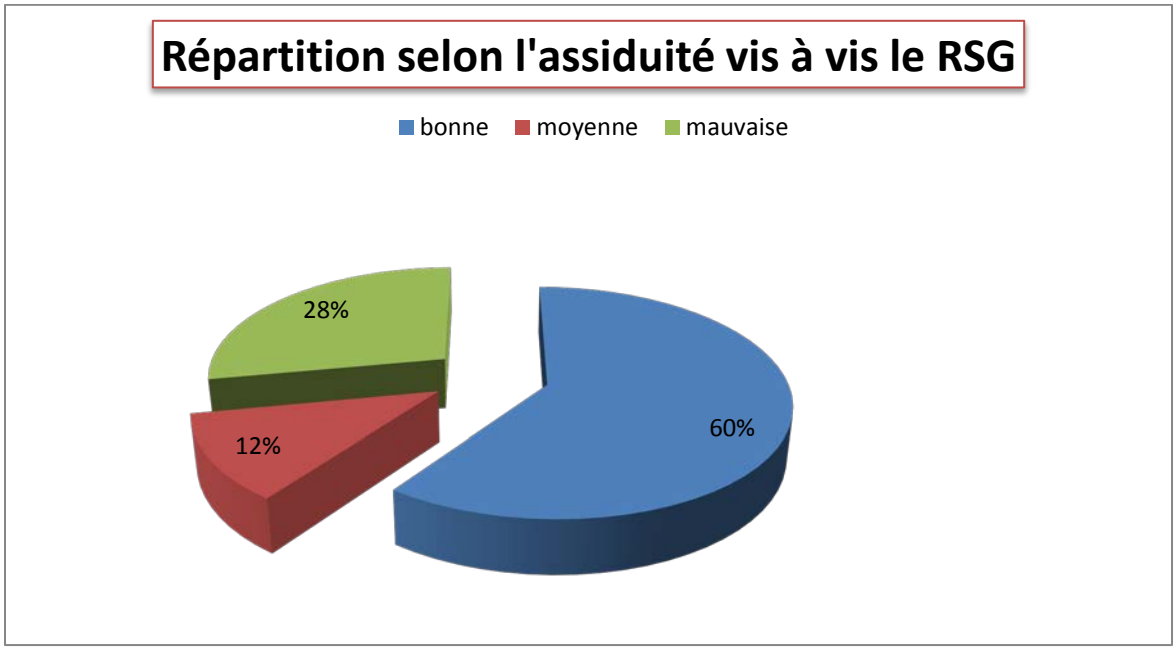


Figure 42 : Répartition selon l'assiduité vis-à-vis le RSG.

Parmi les 50 malades de recensés 60% maintiennent un régime sans gluten strict, alors que le reste des malades ont un suivi moyen et mauvais avec des proportions respectives de 28% et 12%.(figure42)

14. Evolution

A-Répartition des malades selon l'état de patient

Tableau 33: Répartition selon l'évolution de la maladie

patient	nombre	%
vivant	42	84%
Perdre de vue	7	14%
décédé	1	2%

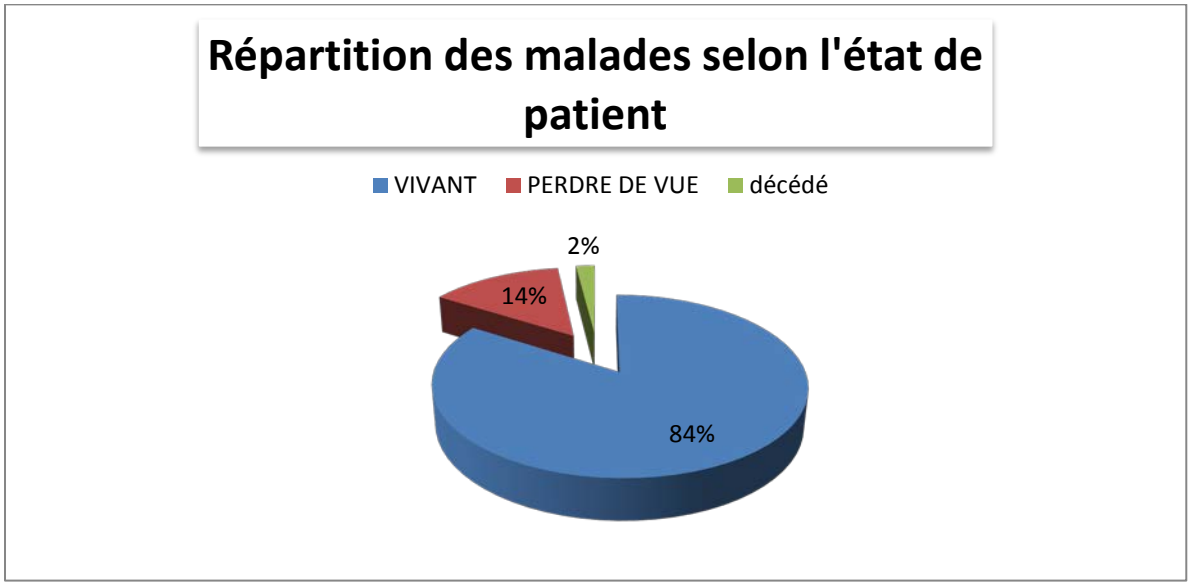


Figure 43: Répartition de l'échantillon selon l'évolution.

La majorité de nos patients est vivant avec un pourcentage de 84%. Les perdre de vue est représente 14% de notre population et seul 2% décédé par complication de la maladie.

Donc on 'a pu estimer l'évolution de la maladie cœliaque seulement chez les 42 patients qui représente la majorité de notre population.

A défaut de mal suivie on 'a pas pu estimer l'évolution à long terme chez tous les patients.

B-Répartition des malades selon l'évolution clinique

Tableau 34 : Répartition de l'échantillon selon l'évolution clinique

Evolution	Le nombre	Le %
Normalisation du transit	38	90%
Rattrapage staturo pondéral	26	78%
Réparation histologique	20	48%

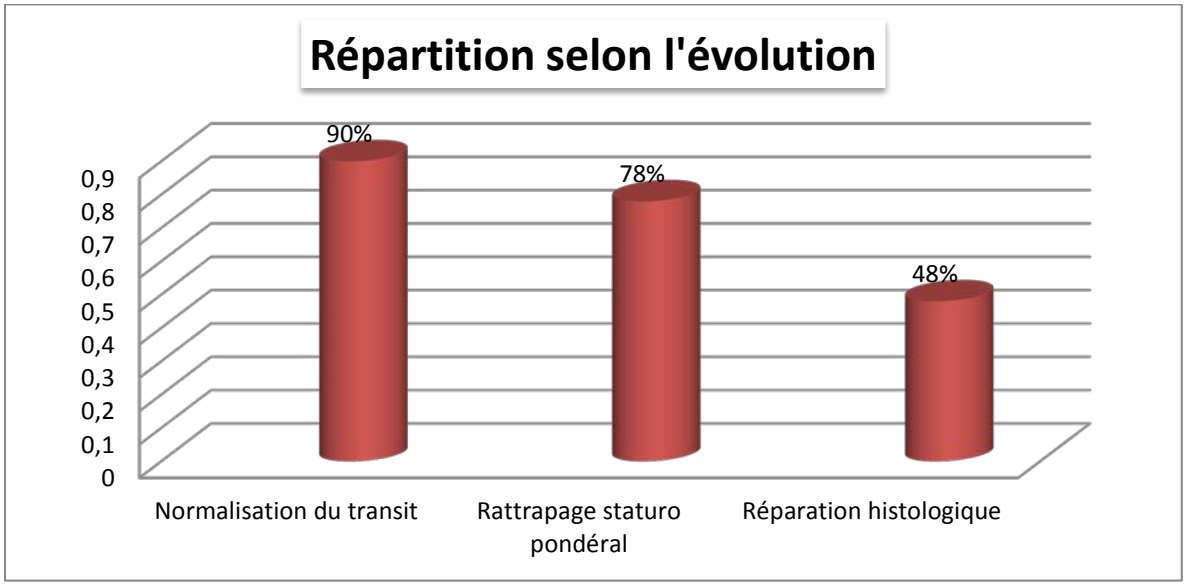


Figure 44: Répartition de l'échantillon selon l'évolution.

Sur les 42 cas étudiés, il a été enregistré 90% cas de normalisation du transit soit chez 38 patients, un rattrapage staturo pondéral chez 78% des patients et une réparation histologique chez 48%. L'évolution était défavorable chez 8patients, avec une aggravation des signes cliniques, En effet, il s'agit d'un régime sans gluten mal suivi.

Etude cas témoin

20. analyse des facteurs de risques

Une étude cas témoin à été fait sur notre population.

Selon Delbrel X et al, 2003, l'association entre la maladie cœliaque et le diabète de type 1 a été étudiée depuis plusieurs années. Les deux maladies sont des pathologies auto-immunes résultant de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

C'est pour cette raison on 'a choisis la maladie de diabète comme témoins pour établir les caractéristique des patients atteints (antécédents) et les confirment est ce qu'il est relatif avec la maladie cœliaque.

Les cas : les malades qui ont la maladie cœliaque et qui ont suivie par le médecin.

Les Témoins : des malades qui ont la maladie de diabète de même âge de même sexe.

Répartition des cas témoin selon le sexe

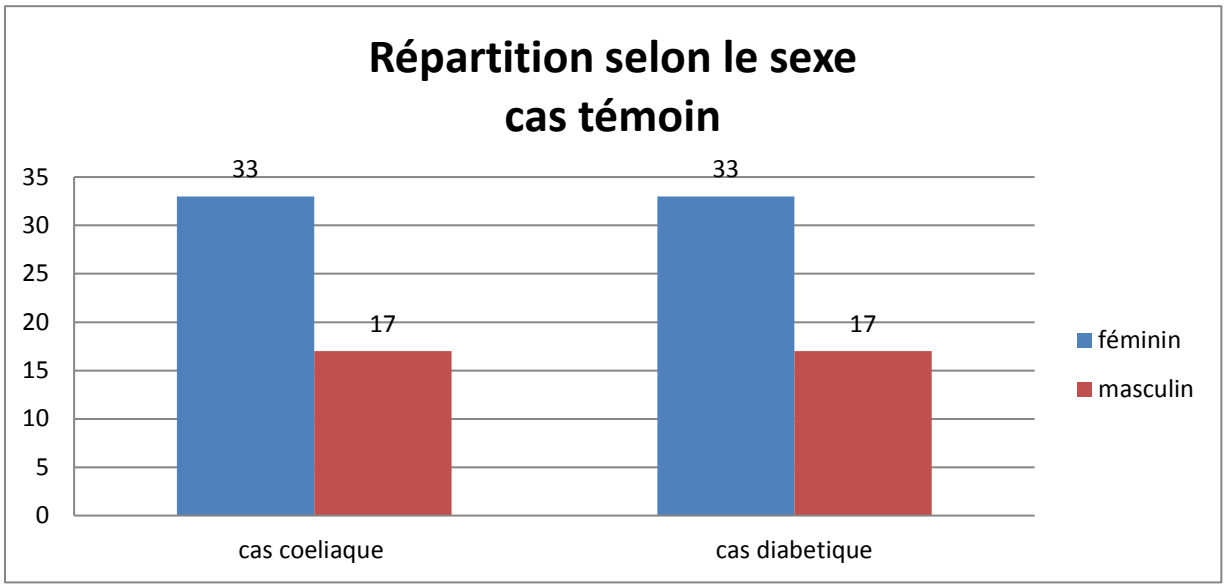


Figure 45 : Répartition selon sexe

On note que il ‘a une homogénéité de sexe entre les cas diabétiques et las cas cœliaques.

66% était de sexe féminin et 34% était de saxe masculin, alors le ratio F/M est de 1.94.

Répartition des cas témoin selon l’âge

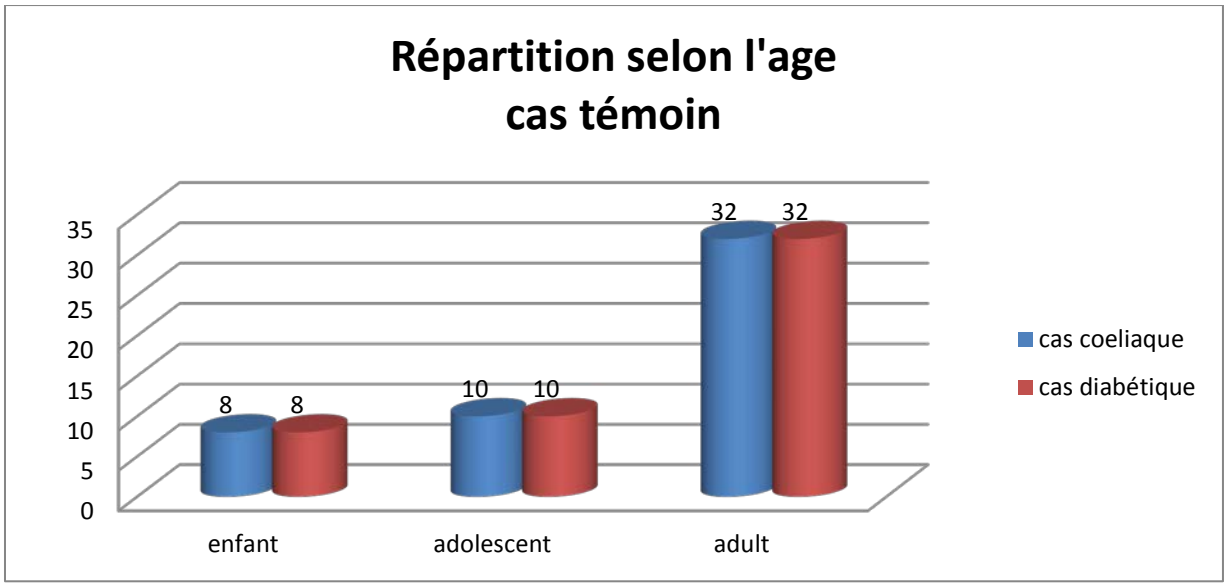


Figure 46 Répartition selon l’âge.

On remarque que il’ a un appariement entre les tranche d’âge.

16% représente les enfants, 20% représente les adolescents et 64% des adulte qui représente la majeur partie de notre population.

21. Allaitement :

Répartition des cas témoins selon la voie d'allaitement

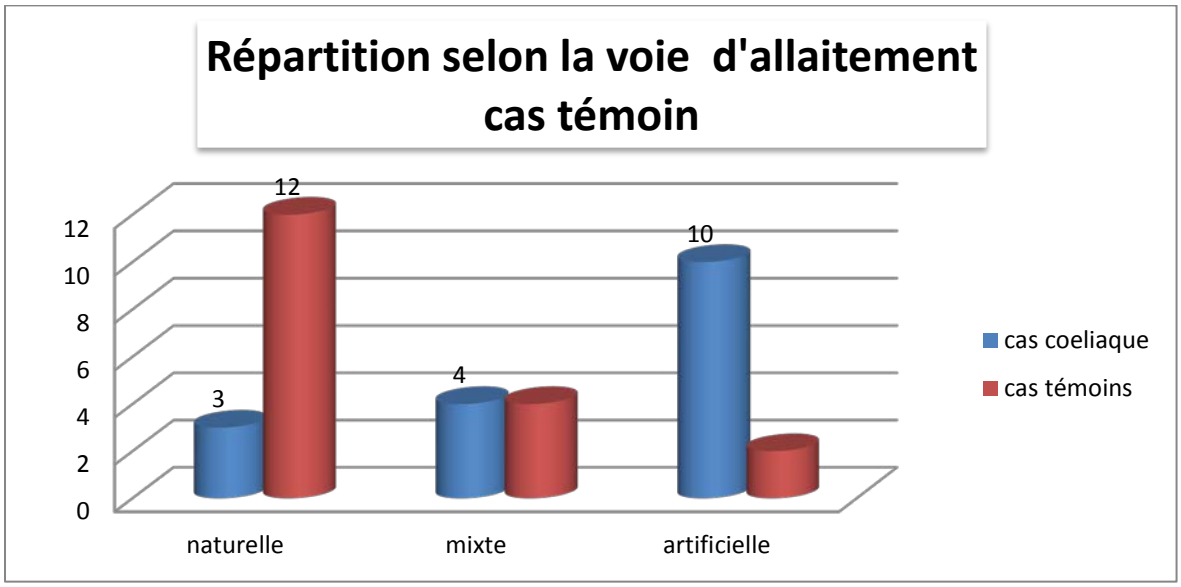


Figure 47: Répartition selon l'allaitement.

On note que il 'y a une différence entre les cas et les témoins dans la voie d'allaitement Les sujets cœliaques nourris par lait maternelle sont exposé 0.08fois qu'un sujet nourris par lait artificielle (tab 34). Ces sujets sont exposés au risque plus faible de 92% d'être malade qu'un sujet non exposé.

Répartition des cas témoins selon la duré d'allaitement

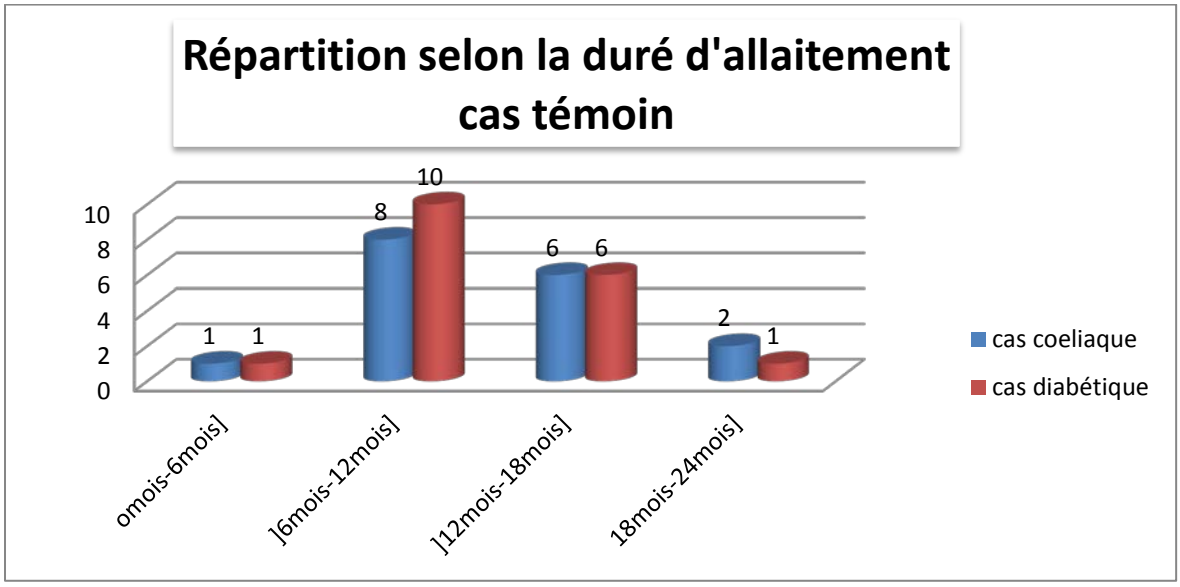


Figure 48 : Répartition selon la duré d'allaitement

Les résultats nous montrons que la duré d'allaitement est varie entre [11.75mois_16.3mois] selon la loi de students avec une moyenne 14.05±2.3 mois.

24. mode d'accouchement

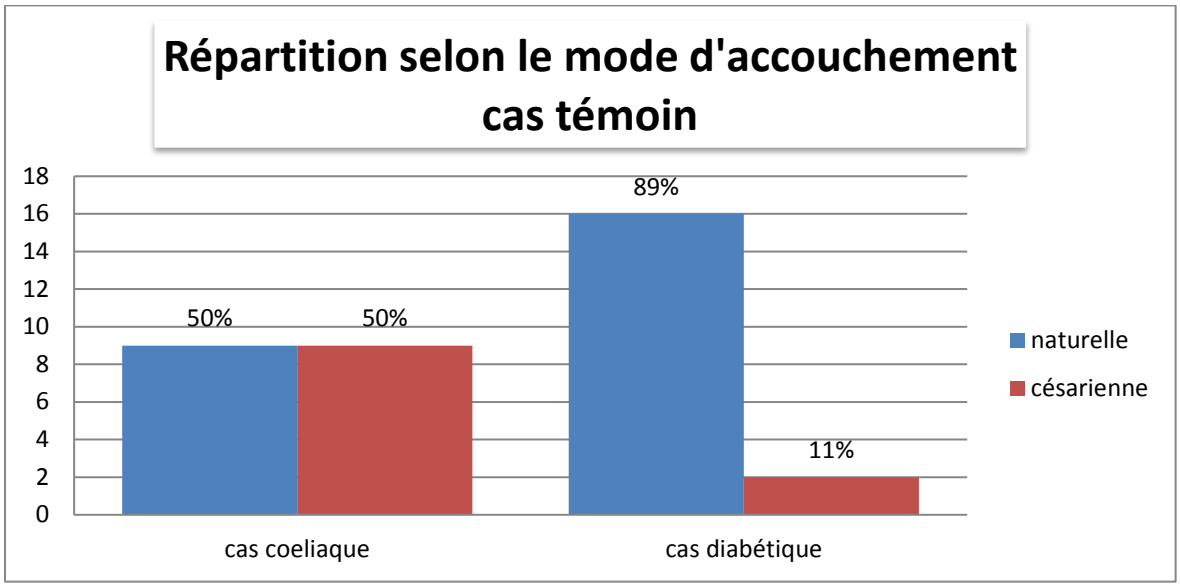


Figure 49: Répartition selon le mode d'accouchement.

Selon les résultats obtenus Les sujets cœliaques née par mode césarienne sont exposé au risque08 fois d'avoir la maladie qu'un sujet née par mode naturelle si on comparant nos resultats aves les cas diabétique.

25. Tabac

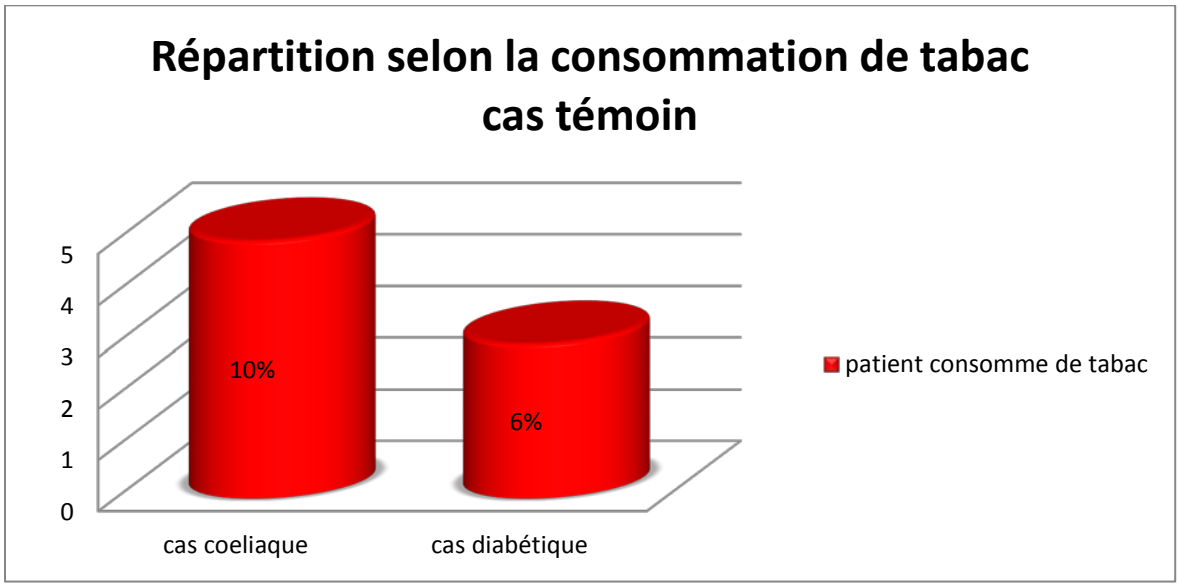


Figure 50 : Répartition selon la consommation de tabac.

10% des sujets cœliaque sont des fumeurs, ils ont 2fois plus le risque para apport au sujet Diabétique d'avoir la maladie cœliaque.

26. Antécédent familiaux

Consanguinité

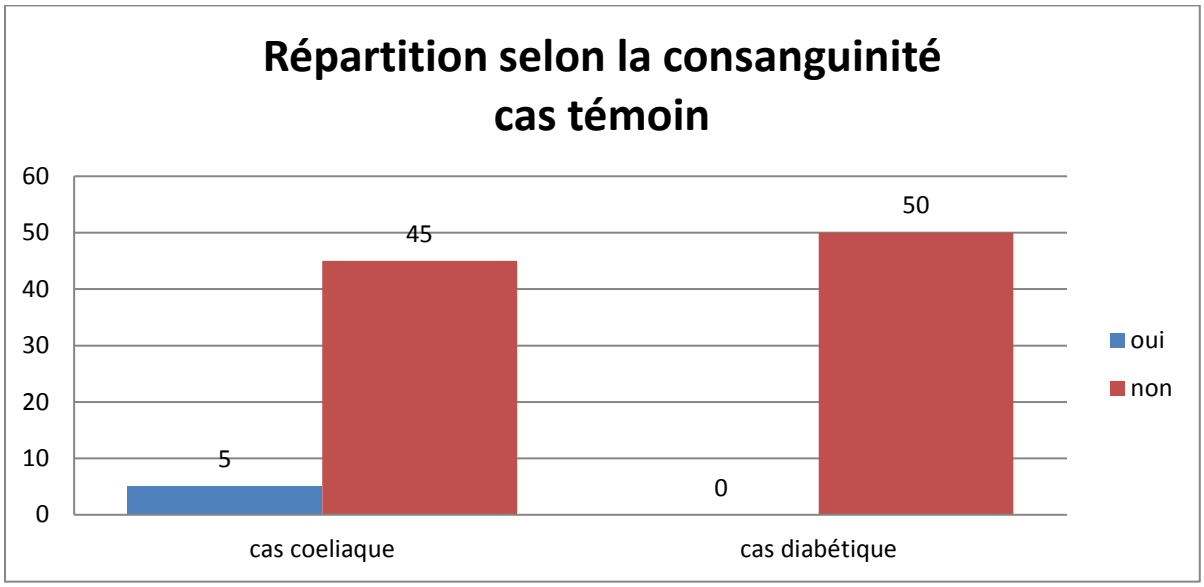


Figure51 : Répartition selon la consanguinité

10% des sujets cœliaque ont une consanguinité para apport au sujet diabétique ne trouve aucun cas de consanguinité Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Cas similaire dans la fratrie

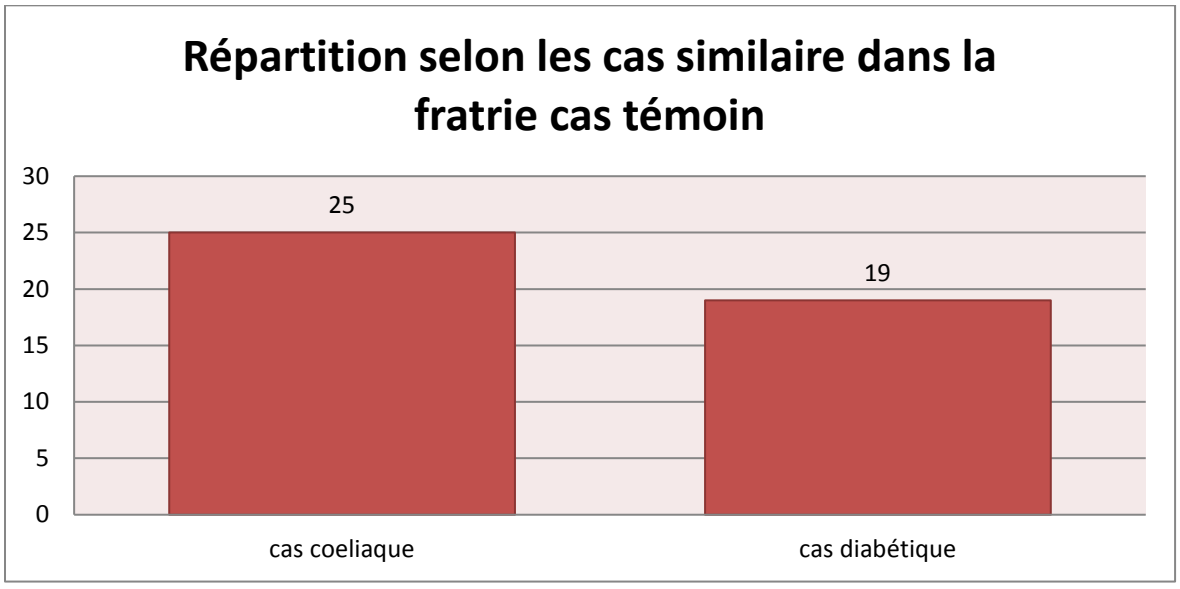


Figure 52: Répartition selon les cas similaire dans la fratrie.

Les deux maladies ont des cas similaire dans la fratrie.

27. Indice de Mace Corporelle

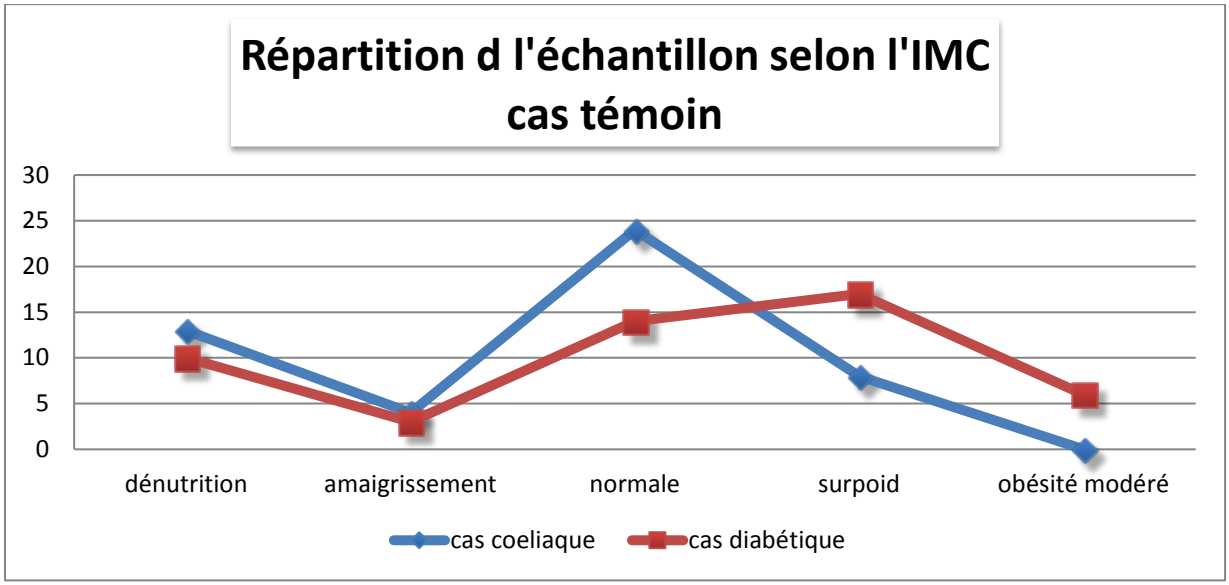


Figure 53: Répartition de l'échantillon selon l'IMC.

La moyenne d'IMC des cas cœliaque est de 20.18±4.06, la moyenne d'IMC des cas diabétique est de 23.34±6.32 selon la lois normal centre et réduite les résultats sont significative (p>0.002).

28. La provenance

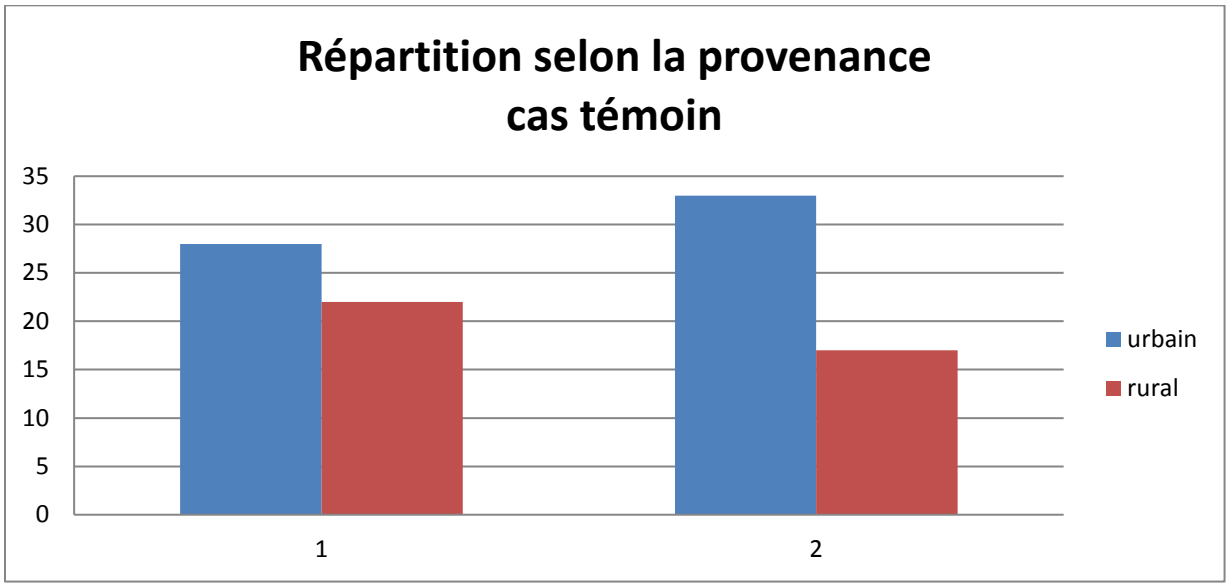


Figure 54 : Répartition de l'échantillon selon la provenance.

Si on considère que le Médéa, Berrouaghia et ksar Boukhari sont des zones urbain , on constate que plus la moitie des cas sont originaire d'un milieu urbain.

28. Relation de la maladie cœliaque avec les facteurs de risque

A. Valeur de type qualitatif

Tableau 35 : Relation de la maladie cœliaque avec les facteurs de risques de type qualitatif

Variable qualitatif		Cas cœliaque		Cas diabétique		p-value
		Nbr	%	Nbr	%	
allaitement	maternel	3	17%	12	67%	OR=0.08 X=8.8 P>0.002 S
	mixte	4	22%	4	22%	
	artificiel	11	61%	2	11%	
Mode d'accouchement	naturel	9	50%	16	89%	OR=8 X=6.2 P>0.007S
	césarienne	9	50%	2	11%	
Cas similaire dans la fratrie	oui	25	50%	19	38%	X=1.46 OR =1.63 (0.7--3.6)
	non	25	50%	31	62%	
Tabagisme	oui	5	10%	3	6%	X=8.06 OR 1.7
	non	45	90%	47	94%	
consanguinité	oui	5	10%	0	0%	X=2.5 OR=1.9
	non	45	90%	50	100%	
origine	urbain	28	56%	33	66%	X=7.08 OR=1.3
	rural	22	44%	17	34%	

NS : Corrélation non significative.

S : corrélation significative.

Les résultats du test d'analyse de la variance à un facteur de classification. (Tab35) Est appliquée pour comparer les fréquences des différents facteurs de risque parapport au cas témoin donné.

Les valeurs de la probabilité p supérieurs au seuil de signification (p>0,05) en montrant l'absence d'une différence significative.

B. Valeur quantitatif

Tableau36 : Relation les facteurs de risque de type quantitatif aves la maladie cœliaque

Variable quantitatif		Cas cœliaque		Cas témoin		p-value
		Nbr	%	Nbr	%	
Duré d'allaitement	[0-6ans]	1		1		Z=0.36 NS
	[6-12mois]	8		10		
	[12-18ans]	6		6		
	[18-24ans]	2		1		
Valeurs d'IMC	dénutrition	13	26%	10	20%	Fisher =9.2 p>0.002 S
	amaigrissement	5	10%	3	6%	
	normal	24	48%	14	28%	
	surpoids	8	16%	17	34%	
	Obésité modéré	0	0%	6	12%	

NS : corrélation non significative

S : corrélation significative

DISCUSSION

Discussion des résultats de l'étude rétrospective

La maladie cœliaque est une entéropathie sensible au gluten, conçue comme une réponse immunitaire. La muqueuse inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé et pouvant se traduire sur le plan histologique par des anomalies allant d'une hyper-lymphocytose intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale (Schuppan D, 2000). La maladie cœliaque est fréquente dans le monde entier et affecte entre 1 individu sur 100 à 1 individu sur 300 (Rewers M, 2005). Sa prévalence est sensiblement plus élevée qu'estimée il y a une vingtaine d'années (Lohi Set al, 2007).L'épidémiologie de la maladie cœliaqueades caractéristiques d'un iceberg,il y a beaucoup plus de cas non diagnostiqués que de cas diagnostiqués (Fasano A, Catassi C, 2001).

Notre travail a porté sur une étude rétrospective portant sur 147 patients atteints la maladie cœliaque au niveau de laboratoire de docteur Zitouni de Médéa. D'après l'analyse descriptive de l'échantillon nous avons observé que il y'a une diminution des malades cœliaques enregistrés au niveau du laboratoire Zitouni. Cette diminution peut être expliquée par le mode de traitement qui est basé sur le régime sans gluten à vie, donc il ne nécessite pas un suivi régulier et stricte, il suffit d'un contrôle chaque 6mois à un an.

Selon Tkoub (2008) le sex-ratio est définit par le rapport entre le nombre des sujets de sexe féminin sur ceux du sexe masculin. Dans notre étude le sex-ratio est de 1.19 ce qui est en accord avec les données de la littérature. Volta et al (2014) révèlent que le ratio H/F est d'environ 1/3.5. En effet il existe une prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune (dixit et al, 2011).Cette prédominance féminine comme pour les autres maladies auto- immunes n'a à l'heure actuelle aucune explication précise (Tajuddin et al, 2011).Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme (Pinkhasov et al, 2010). Dans notre échantillon le sexe féminin représente 54% et le sexe masculin représente 46%. Dans la plupart des études la population féminine représente 60 à 70% des cœliaques diagnostiqués (Mégiorni et al, 2008 ;Green et al, 2001).

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge. Chez l'adulte, il existe un pic entre 30 et 50 ans(Snyder et al,1993), et 4.4 à 12.4% des patient sont diagnostiqués à 60 ans et plus (Gasbarini et al, 2001 ; Mukherjee et al, 2010).En revanche, dans notre échantillon la maladie cœliaque présente un pic entre 0 et 15 ans avec une moyenne d'âge 22ans.

Le dépistage de la maladie cœliaque, avant tout est sérologique, est basé essentiellement sur la recherche des anticorps tTG et AGA (Ghrairi et al, 2012).Les tests sérologiques spécifiques pour la maladie cœliaque, déjà utilisés depuis 20 ans, sont importants à deux égards: pour identifier les patients chez qui il est approprié d'effectuer des biopsies et pour confirmer le diagnostic chez les patients présentant une entéropathie (Weile Bet al, 2000 ;Roston A et al, 2005). Les études menées chez les patients à bas-risque ont montré une diminution de la sensibilité et de la spécificité pour tous les anticorps testés (Sugai E, et al, 2010).

Notre étude indique que les anticorps les plus recherchés sont l'anti-transglutaminase, anti-endomysium et anti-gliadine pour sa grande sensibilité et spécificité. Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant l'étude sérologique. Nos résultats indiquent que le dosage des IgA-EMA et tTG reviennent à la normale après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivis chez la plupart des patients.

Discussion des résultats de l'étude prospective

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune déclenchée par le gluten et des prolamines apparentées chez des individus possédant une susceptibilité génétique, elle est caractérisée par la présence d'une combinaison variable de signes cliniques gluten-dépendants, des anticorps spécifiques, des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 et une entéropathie.

La première description connue de la maladie cœliaque a été faite par Aretaeus de Cappadocia au premier siècle. Ses écrits ont été traduits en 1856 par l'anglais Francis Adams. Ce dernier a traduit l'expression "koiliakos" signifiant "ont mal au ventre" en "coeliacs", expliquant ainsi l'origine de l'"o" au mot "cœliaque".

Ce n'est qu'à la fin du 19" ^{e}siècle que le pédiatre anglais Samuel Gee a attiré l'attention de la communauté médicale à une entité caractérisée par "une indigestion chronique qui peut toucher tous les âges, mais surtout les enfants entre 1 et 5 ans" dans une lecture délivrée en 5 octobre 1887 à l'hôpital "Sick Childrens" de Londres. Gee a noté que la faiblesse, la pâleur et l'amaigrissement puissent faire négliger des plaintes digestives associées et il a déclaré que le régime alimentaire est si important, évoquant ainsi la possibilité qu'une erreur de l'alimentation soit la cause, et il a conclu ainsi que "si le malade peut être guéri, c'est par le moyen d'un régime"(Dowed B et al 1974).

En 1930, le pédiatre holandais Wilhelm Dicke a noté l'association possible entre la consommation du blé et un cas de malabsorption présenté avec un rash cutané. Il a confirmé ses doutes par la constatation de la disparition de la maladie dans les années de famine et sa réémergence dès le retour à la consommation du pain après la Deuxième Guerre mondiale.

Il a prouvé ultérieurement avec ses collègues que ce n'est pas l'amidon la cause de la maladie, mais c'est plutôt la farine du blé, en identifiant le gluten comme le toxique responsable. (paveley WF 1988).

En 1957, la première biopsie jéjunale a été réalisée chez un garçon de 8 ans connu cœliaque par Shiner démontrant ainsi l'atrophie villositaire, et soulignant l'intérêt diagnostique de la biopsie intestinale duodénale faite chez l'enfant (Sakula J et al, 1957).

Notre étude est prospective descriptive basé sur 50 cas atteint la maladie cœliaque colligés au service de la médecine interne, de pédiatrie et de gastroentérologie du ESPS Médéa et ESPS Berrouaghia, des cabinets privés de pédiatrie de médecine interne et de nutrition.

La maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez les sujets du sexe féminin (Malumut G ; Cellier C, 2010).Notre étude est concorde ce qui trouvé dans la littérature, le sexe ratio F/H est de 1.94 confirmant la prédominance féminine. Ceci suggère que le sexe féminin représente un facteur de prédisposition biologique à la maladie cœliaque. Il est connu que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme car ces maladies sont portées sur le chromosome X. Sachant que la femme porte deux chromosomes XX, elle est plus prédisposée que l'homme pour exprimer une maladie auto-immune. Ce qui explique la prédominance de la maladie cœliaque chez les femmes.

Une étude récente (Catassi, 2008) rapporte qu'à l'âge de trois ans, la maladie est développée chez environ 80 % des enfants prédisposés et elle touche les adultes âgés entre 20ans et 30ans. Dans notre étude la maladie cœliaque présente un pic de fréquence entre 10 et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 25.28+7.63.Selon Cellier, la maladie cœliaque à deux pics de fréquence soit dans l'enfance ou à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans. Cependant les formes se révélant après 65ans ne sont pas exceptionnelle, dans notre étude 6% des cas entre 50 et 60 ans.

L'effet du moment de l'introduction du gluten sur la maladie cœliaque est devenue une question de premier plan lors de l'épidémie cœliaque suédoise dans les années 1980-90. (Shan et al, 2002). Une étude suédoise (Ivarsson) a montré que le risque de développer une maladie cœliaque était réduit si des aliments contenants du gluten étaient introduits dans l'alimentation de bébé en même temps qu'était continué l'allaitement maternel, et cet effet était d'autant plus prononcé que la durée totale de l'allaitement maternel était longue (Ivarsson et al, 2002), ces hypothèses sont fréquemment retrouvées dans la littérature et confirmées par une méta-analyse de grande envergure (Sollid LM,2002).

La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants suédois nés au cours de l'épidémie reste trois fois plus élevée que la prévalence de la population. Cette augmentation rapide de l'incidence en 1980-90 et son déclin ensuite apparaissent être corrélés à l'incidence des changements dans les pratiques d'alimentation du nourrisson, y compris l'introduction du gluten au plus jeune âge, l'augmentation de la quantité du gluten dans l'alimentation et la réduction de l'allaitement. Lorsque le gluten a été introduit dans les 3 premiers mois versus 4-6 mois, une preuve supplémentaire que l'introduction précoce de gluten est un facteur de risque (Godat et al, 2013). Nos résultat indique que l'âge d'introduction de gluten variée entre 2à 7 mois avec une moyenne de 4.10+1.367, Dans la série de Fès (El Yaouti, 2010) portant sur 266 patients atteints de maladie cœliaque colligées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans(2002-2009) la moyenne d'âge introduction de gluten est de 7 à 9 mois. Malgré ces études épidémiologiques, les raisons pour lesquelles le début d'introduction du gluten provoque un risque plus élevé de la maladie cœliaque restent inexpliquées.

L'amaigrissement est l'un des signes les plus fréquente de la maladie .Il est le plus souvent modeste car le patient développe spontanément une hyperphagie visant à compenser sa malabsorption. C'est seulement dans les formes sévères et étendues que cette compensation n'est pas suffisante et que s'installe peu à peu une dénutrition et une anorexie progressive (Corazza GR et al, 1994).Nos résultat montrent que seulement 8% de la population étudié présent un amaigrissement (16.5<IMC<18.5).et 26% présente une dénutrition. Contrairement à l'étude de Matuchansky, l'amaigrissement était trouvé dans 77% des cas. Elle est liée à la diminution des échanges énergétiques, à l'hypokaliemie et à l'anémie éventuelle (Cosnes J ; Le quintrec Y, 1990).

Les pathologies associés à la maladie cœliaque sont très nombreuse, immunologique, génétique, neurologique et auto immune. Le terrain génétique commune aux pathologies auto immune peut être le lien de causalité entre la maladie cœliaque et ces pathologies (Gillett PM et al, 2001).La maladie cœliaque peut être associée à d'autre maladie à caractère immunitaire tels que la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1 et une maladie auto immune de la thyroïde. (Perettin et al 2004) Dans notre étude la dermatite herpétiforme est marqué chez 6% des sujets, dans une étude de Marrakech portant sur 220 patients atteints de maladie cœliaque

colligée au sein du service de Médecin Interne au CHU Mohammed VI en 2014 aucun cas de dermatite herpétiforme n'a été retrouvé. Par contre, dans l'étude de Fès (El Yaouti 2010) un seul cas a été rapporté.

L'association entre la MC et le diabète de type 1 a été étudiée depuis plusieurs années. Le diagnostic de la MC peut être fait avant, au même temps ou plusieurs années après le diagnostic du DT1 (Delbrel X, et al, 2003).Cette association était trouvée dans une étude tunisienne réalisé par Gueddana (Gueddana S, 2000) avec 2.5% des cas. D'autres études maltaises réalisées par Ellul (Ellul P et al, 2006) 3.8%des cas cœliaque sont associé avec le diabète type I. L'étude de Fès (El Yaouti, 2010) a trouvé 9 cas de diabète type 1 et la celle de (Abdelali, 2014) a enregistré 3 cas. Outre notre résultat marqué que 06 cas sont associe au diabète type I.

D'après BouhnikY 1991, la maladie cœliaque de l'adulte est parfois associée à une dysthyroidie. (Bouhnik et al, 1991) Une étude effectué au CHU Fès à été trouvé un seul cas de dysthyroide (Saada K et al ,2010). La thyroïde à été retrouvée chez 14% des cas dans notre étude, ce qui en accord avec une étude maltaise qui était estimée à 9.2%. Dans une étude tunisienne portant sur 161 patients atteints de la maladie de basedow, la prévalence de la MC prouvée histologiquement était de 1,86% (Jokinen J et al, 1998)

D'après Harper, les complications osseuses liées à la maladie cœliaque sont dominées par l'osteopénie et l'ostéoporose avec un risque fracturaire qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic. Dans nos résultats aucun cas d'ostéoporose n'a été trouvé.

L'atteinte hépatique lors de la MC est essentiellement représentée par des anomalies non spécifiques des tests biologiques hépatiques (cytolyse). Cependant, la MC peut s'associer à des atteintes hépatiques plus spécifiques comme la CBP, la cholangite sclérosante primitive ou l'hépatite auto-immune (Bardella MT et al, 1999).Dans notre étude 06 patients cœliaques ont l'hépatite, dans une étude réaliser à l'est algérien au service de CHU de Constantine, l'association de la maladie cœliaque avec l'hépatite était trouvé chez 9% des cas.

La fréquence de la maladie cœliaque chez les patients porteurs de CBP est estimée de 0 à 11% (Lawson et al 2005). Tandis que la fréquence de la CBP chez les cœliaques est de 6 %.Dans notre étude un seul cas à été retrouvé.

Dans une étude marocaine (Sarghini KH et al ,2017) au niveau du Service de Gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech, à été révélé un seul cas de maladie cœliaque associée à la tuberculose multifocale chez une patiente âgée de 17 ans. Dans nos résultats indiquent également un seul cas, dans l'étude fait au l'est algérien à été noté 5% des patients cœliaque est associée à la tuberculose.

La maladie cœliaque est une maladie protéiforme, elle peut être révélée par une multitude de situations allant de la forme silencieuse à la forme sévère et des signes extra- intestinaux peuvent être associés (Jones S, et al. 2006). Ces signes extra-digestifs de la maladie peuvent faire méconnaitre le diagnostic pendant plusieurs année (Malumut G ; Cellier C, 2010). Les manifestations gastro-intestinales les plus communément rapportées sont : la diarrhée, la douleur abdominale, la constipation, le ballonnement, la nausée et les vomissements. Lo et al (Lo W, et al. 2003).La fréquence des douleurs abdominales est variable. (Matuchansku et al, 1994). 75% des cas représentaient des douleurs abdominales à été retrouvé dans notre étude. Ce qui en accord avec les résultats d'une étude tunisienne (Gueddana S, 2000).
La diarrhée à été retrouvé dans 62% des cas dans une étude française (Matuchansky et al, 1994).50% de nos cas représente un diarrhée et 97.5% des cas de diarrhée chez une étude tunisienne (Gueddana S, 2000). 82% dans une étude à l'est algérien(Merrani A,2016). Par contre dans une série pakistanaise, le symptôme le plus fréquemment rapporté est la diarrhée (dans environ 50%) (Masood Net al. 2014).Dans deux études libyennes le taux de diarrhée est de 53% (.Al-Tawaty et al, 1998) et 59% (Ashabani A, et al, 2001). D'après Ciacci 1995, le vomissement à été noté chez 31% des patients dans l'étude (Ciacci et al, 1995) et 87% selon Matuchansky (Matuchansky et al,1994).Dans notre étude le vomissement à été marqué seulement chez 05 patients représentant 16% de la population.Dans notre échantillon, l'anémie à été retrouvé chez 21 patient représentant 63% des cas, ce qui rejoint les résultats de l'étude fait au CHU de rabat. (Mme Loudghiri, 2010)

Dans notre groupe d'enfant et adolescent, les manifestations cliniques sont très variées, la diarrhée est trouvé chez 75% des cas, dans 63% des cas, il existe une douleur abdominal. La constipation et l'alternance diarrhée constipation représente 12% des cas. 4%des cas de retard staturo-pondéral à été noté, le vomissements sont trouvé chez 12%. Donc, nous avons trouvé que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquente.Cette prédominance à été retrouvé dans la littérature. Dans l'études tunisienne réaliser par Kallel (Kallel et al,2009) une

diarrhée chronique à été trouvé chez 48%, la douleur abdominale (5%)l'anémie (20%).Dans l'étude française (Baudon J,2001) les principaux signes clinique rencontré sont : la cassure de la courbe de croissance pondérale(80%), la diarrhée (59%), le ballonnement abdominale (57%)alors que les douleurs abdominales, vomissement et pâleur cutanéo-muqueuse sont rare. Dans l'étude de Rachid M et al,2005 , 71% des enfants ont rapporté une cassure de la courbe pondérale, 53% des cas de vomissement et des nausées ont été notées et 30% des de constipation. Dans l'étude de Fès (El Yaouti, 2010) portant sur 266 enfant atteint la maladie cœliaque etaient retrouvée une prédominance de la diarrhée chronique (68.07%).

Outre les symptômes digestifs, les manifestations extra digestives sont également importantes. Nous avons noté la présence d'apathie, fièvre, malaise et des signes de dénutrition. 63% des cas de chute de poids, L'anémie à été noté chez 25% des cas, la dénutrition est marque chez un seul cas.

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie coeliaque devant des signes frustes ou atypique. Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie coeliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés (Haute Autorité de Santé (2008). D'après ESPGHN, ces marqueurs sérologiques permettant de mieux cibler les indications de biopsies et de suivre l'éfficacité du régime, ont été intégrés parmi les nouveaux critères de diagnostiques de la maladie cœliaque. Dans notre étude, Le dosage des anticorps anti transglutaminase tissulaire à été réalisé chez 42 cas.il était positif dans 39 cas soit 92.8%.Dans une étude du CHU de merrakach (Mr Abdlali hadi,2014) le dosage des anticorps anti-transglutaminas tissulaire à été dosé chez 94 cas.il était positif chez 84 cas.

Dans notre étude le dosage des anticorps anti-endomysium à été effectué chez 29 patients. Il était positif chez 27 patients. Dans une étude effectuée au CHU de Fès (Saada K et al,2010) les sérologies étaient réalisées chez 45 patients (50%) des cas, les anticorps enti-endomysium IgA étaient positif chez 54% des cas.

Dans notre étude le dosage des anticorps anti-gliadine à été effectué chez 24 cas. Il était positif chez 23 cas. Dans l'étude de Marrakech (abdellali hadi, 2014) aucun cas à été effectué le dosage de cet anticorps.

Durant les vingt dernières années, l'endoscopie digestive supérieure est devenue plus importante en tant que procédure permettant l'examen histologique de la muqueuse, étant moins invasive et prenant moins de temps que la biopsie per-orale. L'endoscopie permet également en même temps de visualiser des modifications typiques au niveau du duodénum, modifications hautement prédictives pour la maladie cœliaque (Brocchi E, et al, 1988; Jabbari M, et al, 1988).Dans notre étude 42 patients ont bénéficié une biopsie duodénale. L'aspect de la muqueuse à été normale seulement chez 4 patients, 98% des cas ont une atrophie villositaire, qui sont tous présente le type 3 da la classification de Marsh : une atrophie villositaire totale dans 58%,l'atrophie villositaire subtotale 29%et l'atrophie villositaire partielle chez 12%. Ce qui rejoint à l'étude marocaine (abdellali, 2014).
Qui à été noté que 100% des patients présente la lésion de type 3 avec une atrophie villositiare totale : 60% Atrophie villositaire subtotale : 26.5% Atrophie villositaire partielle : 13.5%.Cette prédominance à été également noté dans l'étude tunisienne qui à montré que 86% des cas présente la lésion de type 3 (Kallel R, 2009) et celle de l'étude marrocaine 80.5% dont l'atrophie villositaire représente 47.7% (El Yaouti, 2010).

Le traitement de la maladie cœliaque est uniquement basé sur un régime sans gluten strict à vie [Green P et al, 2007]. Aucuns aliments ou médicaments contenant du gluten de blé, de seigle ou de l'orge ainsi que leurs dérivés ne doivent être ingérés, même en petites quantités. Instauré pour la première fois au début des années cinquante, par un pédiatre Hollandais W Dicke (Dick W,1950). Son efficacité est indiscutable et reste unanime après tant d'années**.** Grâce au régime sans gluten, la qualité de vie des malades est nettement améliorée pour ceux qui arrivent à le suivre sans difficultés. (Barratt SM et al,. 2011)
Notre étude ont montré que tous les patients mis sous régime sans gluten, parmi eux 30 patients ont une bonne assiduité vis-à-vis de leur régime. Par contre 6 patients ont une assiduité moyenne et 14patients ont une assiduité mauvaise. Une Etude algérienne mené en 2016à été retrouvé 45% des cas subit à un régime sans gluten strict, seulement 13% des cas ont une mauvaise assiduité vis-à-vis le régime sans gluten.

Les différentes recherches scientifiques sur un éventuel traitement pour les intolérants au gluten sont encourageantes. De nombreuses molécules sont en en cours d'études et de développement et arriveront certainement dans quelques années sur le marché

pharmaceutique, En attendant, les intolérants au gluten devront se contenter du régime sans gluten, qui est aujourd'hui le traitement le plus fiable et efficace pour eux.

Les patients qui souffrent de la maladie devraient être dirigés vers un diététicien qui possède une expérience sur la maladie cœliaque pour la surveillance régulière de l'état nutritionnel des patients et l'adaptation éventuelle du régime sans gluten (Kupper, 2005 ; ,2009).
Le patient est donc rapidement dirigé vers une consultation diététique spécialisée Un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque évalue le statut et les habitudes alimentaires du patient. Il explique les principes et les aspects pratiques du régime sans gluten tout en essayant d'adapter ce régime au style de vie du patient.

D'après Rachid, 2005(Rachid et al 2005) la prise en charge du malade doit s'accompagne dans toute la durée de sa maladie par des consultations systématiques annuelles ou bisannuelles qui seules permettent une conformité satisfaisante au régime, au mieux attestée par la négativité des tests sérologiques (anticorps anti-endomysium, anti-transglutaminase). Le malabsorption peut conduire à des complications grave, il doit prescrire des supplémantations vitaminiques et de oligo-éléments à pour but de corriger les carences observées. Nos résultats montrent que 48% des patients prend des supplémentations en fer, et 26% des cas sont transfusés. Une étude marocaine réalisée par Mlle Kerfal, la supplémentation en fer était estimé chez 77.4%. (Kerfal Amal, 2012)

L'évolution chez les patients cœliaques est remarquable.78% des cas on un rattrapage staturo-pondérale. Le patient retrouve son poids idéal en 6 mois à 1 an. Parfois elle tarde un peu plus Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral. Dans une étude marocaine de Mlle kerfal Amal la prise pondérale était estime chez 44% des cas.

L'efficacité du régime sans gluten sera jugée sur une amélioration clinique et biologique franche dans les 3 mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, par la négativation des anticorps spécifiques et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle réalisé après 12 à 24 mois du régime.
96% des patients ont une amélioration dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG (Pink et Creamer, 1967).dans notre série 90% des patients ont une amélioration du transit.

L'effet protecteur du régime sans gluten vis-à-vis de la survenue de complications malignes, en particuliers les lymphomes intestinaux à été clairement suggérée par une étude britannique portant sur 210 adultes atteints de maladie cœliaque (Holmes GKT et al, 1989), le risque de lésions malignes autres que le lymphome, chez le cœliaque adulte non traité a également été confirmé.

Dans notre étude, aucun cas trouvé présentait des complications. Ce qui rejoint l'étude de Mlle Kerfal Amal. (Mlle. Kerfal Amal., 2012)

Discussion des résultats de l'étude cas témoins

Devant la fréquence importante de la maladie cœliaque sur le pourtour méditerranéen et en Afrique, et devant l'augmentation du nombre de cas ces dernières années, nous avons jugé utile d'évaluer les facteurs de risque relatif à la maladie.

Une étude cas témoins a été réalisée d'une série de 100 échantillons, 50 patients cœliaque et 50 patients diabétique de même sexe même âge. Donc un appariement entre les témoins et les cas pour éviter les biais liés à l'étude. L'association de la maladie cœliaque-diabète insulino-dépendant est fréquemment rapporté (cellier C, 2000).

Selon Delbrel X et al, (2003), l'association entre la Maladie cœliaque et le diabète de type 1 a été étudiée depuis plusieurs années. Les deux maladies sont des pathologies auto-immunes résultant de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Devant cette corrélation entre les deux maladies on a choisi le diabète comme témoin de la maladie cœliaque afin d'évaluer les facteurs de risque de celle-ci.

L'allaitement maternel est considéré comme facteur protecteur, tandis que l'introduction du gluten avant l'âge de 4 mois et jusqu'à 6 mois est associée à une plus grande fréquence de la maladie cœliaque, il est donc actuellement conseillé d'introduire le gluten en faible dose entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel (Cerf-Ben et al., 2003).

Dans notre étude, nous avons noté une corrélation significative de l'allaitement maternel entre les cas cœliaques et les cas diabétiques ce qui montre que 92% des sujet allaité de lait maternel sont protégé de la maladie ou bien sont exposé 0.08 fois au risque d'avoir la maladie cœliaques.

En revanche les résultats d'une étude marocaine (Abdelali., 2014) nous a permet d'avancer l'hypothèse que l'allaitement maternel pourrait protéger les enfants contre la maladie cœliaques puisque parmi les 18.5% des enfants qui ont été allaité exclusivement au sein durant les 6 mois premiers mois, la maladie n'est apparu qu'après 4mois au moyenne après introduction du gluten alors que les autres cas allaités de façon mixte ou artificiel la maladie s'est déclarée précocement. Cette hypothèse est fréquemment retrouvée dans la littérature et confirmé par une méta-analyse de grande envergure (Ivarson et al., 2002 ; Sollid LM,2002 ; Akobeng AK et al.,2006).

Une autre hypothèse serait que l'allaitement maternel pourrait protéger de la maladie cœliaque en aidant à réduire le nombre d'infections intestinales. Une inflammation du tractus digestif tôt dans la vie pourrait entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale et ainsi faciliter le passage du gluten jusqu'à la lamina propria (Sollid M, 2002).

D'autres auteurs ont proposés des mécanismes immunologiques tels que la complexation des molécules de gluten par des IgA spécifiques, empêchant dès lors la captation tissulaire de celui-ci, ou encore l'intervention de protéines contenues dans le lait maternel et ayant un effet immunosuppresseur

Dans notre étude, nous avons noté que il y'a une corrélation non significative de la duré d'allaitement entre les cas et témoins. La moyenne de la duré d'allaitement est de 7 ±2.3 mois. Dans une autre étude, un méta analyse regroupent cinq études cas-témoins a constaté une réduction de 52% de la maladie cœliaque en corrélation avec la duré de l'allaitement.

L'hypothèse de l'effet protecteur de l'allaitement sur la maladie cœliaque comprend l'évitement de l'introduction précoce du gluten, la protection contre les infections, une diminution de la réponse immunitaire due à des anticorps IgA dans le lait maternel et la suppression des effets des lymphocytes T spécifiques. Les mères avec des nourrissons à risque sont donc avisées de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et d'introduire le gluten entre 4 et 6 mois (Akobeng AK et al., 2006).

Le mode d'accouchement à été étudié comme un facteur de risque pour la maladie cœliaque. Cela peut être du à une exposition différente aux bactéries commensale dans la période périnatale. Bien que non confirmé dans toutes les études, la césarienne est associée à un risque accru faible de maladie cœliaque tardive (Beaudouin et al., 2007).
Dans notre étude une corrélation significative du mode d'accouchement entre les cas et témoins à été noté, ce qui montre que les enfants nés par césarienne sont exposés 8 fois au risque qu'un enfant né par voie naturelle.
Une étude récente a révélé que les enfants nés par voie basse ont un microbiote dans divers tissus qui ressemblent à la flore vaginale de leur mère y compris Lactobacillus, Prevotella et Sneathia spp, tandis que les enfants nés par césarienne abriteraient une flore ressemblent à la

communauté bactérienne de la peau tels que Staphylococcus, Corynebacterium et Propionibacterium spp. (Dieli-Crimi et al ,2015)

La consanguinité, était retrouvée dans 11% des cas cœliaques, La prévalence mondiale de la maladie est estimée à 1 % (Van et al, 2006) dans la population générale et augmente jusqu'à 33 % chez les populations dites « à risque». Une forte consanguinité, la diminution de l'allaitement maternel et l'introduction rapide de blé expliqueraient cette forte prévalence (Pinier M, 2010). Dans l'étude Yaouti, la consanguinité est à 11% (El Yaouti S, 2010). Lors de notre recherche bibliographique il nous pas été possible de trouver des références s'intéressant à la consanguinité dans la maladie cœliaque.

Une corrélation non significative des cas similaire dans la fratrie à été trouvé. Parce que les deux maladies sont héréditaires. Une corrélation non significative à été retrouvé dans le facteur de tabac, Parce que l'échantillon contient une grande proportion des enfants et des femmes.

Nous avons recensé une majorité de cas,(56%)de cas originaires d'un milieu urbain, 44% de nos patients étaient de milieu rural. Nous avons une corrélation significative entre les cas et témoins de la répartition géographique, est peut être due au mode de vie, la nature de l'alimentation. Nous avons également une corrélation très significative entre les cas et les témoins concernant l'indice de masse corporelle, parmi les signes typiques et majeurs de la maladie cœliaque est l'anorexie progressive s'installe peu à peu lors de l'évolution de la maladie ce qui conduire à un amaigrissement et dénutrition par la suite.

Conclusion

CONCLUSION

La maladie cœliaque a connu ces dernières années une mutation importante, l'amenant à occuper le devant de la scène dans la catégorie des maladies chroniques. Sa prévalence importante (près de 1% de la population générale), et le fait qu'elle puisse se compliquer d'ostéoporose, de maladies auto-immunes voire de cancers doivent la faire rechercher de façon régulière. Et si le dépistage de masse n'est pas à l'ordre du jour, il semble logique de préconiser un dépistage (ou plutôt un diagnostic) ciblé dans les groupes de malades à haut risque ou avec des symptômes évocateurs.

Le trépied diagnostique constitué par la séquence Clinique-Biologie-Histologie reste obligatoire à la définition de la maladie cœliaque, même si ces dernières années quelques modifications sont venues alléger le nombre de biopsies nécessaire.

Les progrès réalisés dans la description du processus physiopathologique en cause ont quand à eux permis d'espérer pouvoir mettre au point des traitements adjuvants au régime sans gluten, traitements qui pourraient voir le jour dans les prochaines décennies (thérapie enzymatique) et ainsi faciliter le quotidien des cœliaques. Les connaissances sur cette maladie aux multiples visages se font de plus en précises, pour autant il reste quelques zones d'ombre: facteur déclenchant, perméabilité intestinale, physiopathologie, forme latentes… Le régime sans gluten est actuellement le seul traitement de la maladie cœliaque et doit être prescrit à vie pour tenter de prévenir l'ostéoporose et les complications malignes.

Notre travail a porté sur tous les catégories d'âge atteints de maladie cœliaque ayant colligées au sein du service de pédiatrie de médecine interne, de gastroentérologie et de Nutrition.

Nos résultats confirment la prédominance féminine. La présentation clinique demeure classique puisque les symptômes typiques prédominent le tableau clinique, notamment la diarrhée, le retard staturo-pondéral, et la douleur abdominale. Et on note également que l'incidence annuelle est en nette diminution d'où l'intérêt d'une sensibilisation du corps médical pour établir un diagnostic bien précis et pour une meilleure connaissance des différentes formes de la maladie. Et si le principe du traitement est simple sur le plan théorique, le suivi de ce régime à vie est en pratique difficile, et ses difficultés découlent Essentiellement de la non disponibilité des produits sans gluten (comme les gâteaux, les pattes.), le prix élevé des céréales dépourvus de gluten (Riz et le maïs).

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

Résumé

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par la gliadine alimentaire responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des Individus génétiquement prédisposés.

Cette étude a pour objectif d'établir le profil épidémiologique et clinique de la maladie cœliaque dans la population de wilaya de Médéa .Afin de réaliser cet objectif, une étude prospective fondée sur les données de 50 patients est réalisée au niveau du service de pédiatrie de médecine interne et de gastroentérologie d'EPH MOHAMED MEDEA, ESPS BOUZIANE , ESPS SAHI ABDELKADER BERROUAGHIA.

Cet échantillon représentatif est caractérisé par un âge moyen de 25.28±7. 3 ans avec intervalle de [11.75-29.5] et une valeur moyenne d'IMC de 20.18±4,06 Kg/m². Notre étude confirme la prédominance féminine avec un sexe ratio femme/homme de 1,94 ainsi qu'une diversité des manifestations cliniques et une absence de forme asymptomatique de la maladie.

La symptomatologie clinique chez l'adulte était dominée par la diarrhée (50%), les douleurs abdominales (75%), l'anorexie (44%), chute de poids (50%), malaise (44%). L'anémie a été constatée chez 63% des patients. La maladie cœliaque est associée au diabète de type1 dans 6 cas, et à la thyroïdite dans 7 cas, 6 cas d'hépatite.et la dermatite herpétiforme chez 3 cas.

Sur le plan histologique, une atrophie villositaire, stade 3, est notée chez 100% des cas. Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont été mis sous régime sans gluten. Nous avons Constaté une rémission complète chez la plupart des patients mis sous RSG strict. Nous avons également constaté que les patients nourris au lait maternel sont exposé 0.08 fois au risque qu'un sujet nourris au lait artificiel. Les sujets nées par mode césarienne exposé au risque 8fois plus de développée la maladie qu'un sujet nées par mode normale.

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

Mots clés : Maladie cœliaque, Enfant, adulte, Atrophie villositaire, Régime sans gluten.

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune disease induced by dietary glaidin responsable for villous atrophy and malabsorption syndrome in genetically predisposed individuals.

The aim of this study is to establish the epedemiological and clinical profile of celiac disease in the population of wilaya of medea. In order to achieve this objective, a prospective study based on data from 50 patients is carried out at the pediatric department of internal medecine and gastroenterology of EPH MOHAMED BOUDIAF MEDEA, ESPS BOUZIANE,ESPS SAHI ABDELKADER BERROUAGHIA.

This representative sample is characterized by an average age of 25.28 ±7.3 years with an interval of [11.75_29.5] and an average BMI value of 20.18 ±4.06 Kg/m². Our study confirms the predominance of women with a gender ratio of 1.94 as wel as a diversity of clinical manifestations and absence of asymptomatic form of the disease.Clinical symptomatology in adults was dominated by diarrhea (50%),abdominal pain (75%) , anorexia (44%),weight loss (50%), malaise (44%). Anemia was found in 63% of patients.

Celiac desease is associated with type 1 diabetes in 6 cases, and thyroiditis in 7 cases, 6 cases of hepatitis, and dermatitis herpetiformis in 3 cases.

Hisotologically, villous atrophy, stage 3, is noted in 100% of cases.

Therapeutically, all patients were put on gluten-free diet. We found complete remission in most patients under strict RSG.

We also found that breast milk-fed patients are exposed 0.08 times to the risk that a subject fed artificial milk.

Subjects born by cesarean section at risk 8 times more devloped the disease than a subject born by normal mode.

Finally, we insist on the interst of an early diagnostic based on immunological methods,in addition to the intestinal biopsy , and a better information of patients and their families to avoid complications and allow normal growth.

Key Words : Celiac disease, Child, Adult, Villous atrophy, Gluten free diet.

ملخص

مرض الاضطرابات الهضمية هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي يتسببها لغلوتين الغذائي المسؤول عن ضمور الزغبات ومتلازمة سوء الامتصاص عند الأفراد المعرضين وراثيا.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الصورة الوبائية والسريرية لمرض الاضطرابات الهضمية في عدد سكان ولاية المدية ، ومن أجل تحقيق هذا الهدف ، يتم إجراء دراسة مستقبلية مستندة إلى بيانات من 50 مريضًا في قسم طب الأطفال الطب الباطني والجهاز الهضمي لعيادة متخصصة الخدمات بوزيان بالمدية و ساحي عبد القدر بالبر واقية.

تتميز هذه العينة التمثيلية بمتوسط عمر 25.28 ± 7. 3 سنوات بفاصل [11.75-29.5] ومعدل مؤشر كتلة الجسم بقيمة كغ/م 20.20.18 ± 4.06

تؤكد دراستنا على هيمنة النساء اللواتي لديهن نسبة بين الجنسين تصل إلى 1.94 بالإضافة إلى تنوع المظاهر السريرية وغياب الشكل اللاعرضي للمرض

كانت الأعراض السريرية لدى البالغين تهيمن عليها الإسهال (50٪) ، وآلام البطن (75٪) ، وفقدان الشهية (44٪) ، وفقدان الوزن (50٪) ، والشعور بالضيق (44٪). تم العثور على فقر الدم في 63 ٪ من المرضى. ويرتبط مرض الاضطرابات الهضمية مع مرض السكري من النوع الأول في 6 حالات ، والتهاب الغدة الدرقية في 7 حالات ، 6 حالات من التهاب الكبد ، والتهاب الجلد في 3 حالات.

من الناحية النظرية ، لوحظ ضمور الزغابات ، المرحلة 3 ، في 100 ٪ من الحالات. علاجيا ، تم وضع جميع المرضى على نظام غذائي خال من الغلوتين

كما وجدنا أن المرضى الذين يتناولون حليب الثدي يتعرضون 0.08 مرة إلى خطرالتعرض الى الاصابة مقارنة مع الشخص قد تغذى على الحليب الاصطناعي.

المولودون من الولادة القيصرية المعرضين للخطر 8 مرات أكثر تطوراً من المرض الذي يولده الوضع الطبيعي

أخيراً ، نحن نصر على الاهتمام بالتشخيص المبكر المبني على الطرق المناعية ، بالإضافة إلى خزعة الأمعاء ، ومعلومات أفضل عن المرضى

وعائلاتهم لتجنب المضاعفات والسماح للنمو الطبيعي

الكلمات المفتاحية: مرض ولاقي ، طفل ، بالغ ، ضمور غريبي ، غذاء خالٍ من الغلو تين.

Annexe

Établissement public hospitalier de Médéa

Service d'épidémiologie et médecine préventive

Fiche d'exploitation sur Enquête épidémiologique sur la maladie cœliaque

Identification

Age …….. .ans Sexe……

Poids……kg Taille……..cm

Origine ……

Antécédents :

-**Pour les enfants et les adolescents** :

-Allaitement maternel ☐ Artificiel ☐ Mixte ☐

-Duré d'allaitement :…… ……..

Age d'introduction de gluten :……... ……

-Mode d'accouchement : Césarienne ☐ Naturel ☐

-consanguinité : Oui ☐ Non ☐

-cas similaire dans la fratrie Oui ☐ Non ☐

Tabagisme : Oui ☐ Non ☐

Diabète ☐ Thyroidite ☐ Arthrite ☐ Ostéoporose ☐

Hépatite ☐ cirrhose biliaire ☐ Dermatite herpétiforme ☐

Autre :……..

Diagnostic de la maladie

-Malade sous régime sans gluten Oui ☐ Non ☐

-Génotypage HLA : DQ2 ☐ DQ8 ☐ DQ2/8 ☐

Sérologie Antérieur Oui ☐ Non ☐

Biopsie Oui ☐ Non ☐

-**Anticorps:**

• Anti-transglutaminases IgA :…….

• Dosage des IgAtotales :…….

• Antiendomysium:……

•Anti-gliadine IgA :……..

- **Biopsie duodénale**:

• faite le …….

Si oui :

• Résultats :

Muqueuse normal : oui ☐ Non ☐

Atrophie villositaire : oui ☐ Non ☐

Grade de l'atrophie villositaire :

Total ☐ Subtotale ☐ partielle ☐

Signe lors de diagnostic

Trouble de transit :

Diarrhée ☐ Constipation ☐ alternance diarrhée constipation ☐

Douleur abdominal ☐ Anorexie ☐ Vomissement ☐

Chute de poids ☐ Malaise ☐ Apathie ☐

Brulure gastrique ☐ Anémie ☐ Dénutrition sévère ☐

Autre ……..

Traitement

.

-Régime sans gluten : oui ☐ non ☐

-Transfusion : oui ☐ non ☐

-Fer : oui ☐ non ☐

Autre……..

Evolution

Patient :

Vivant ☐ décédé ☐ perdu de vue ☐

-Normalisation du transit oui ☐ non ☐

-Rattrapage staturo-pondéral oui ☐ non ☐

-Négativation des anticorps : oui ☐ non ☐

-Mauvaise observance thérapeutique : oui ☐ non ☐

- Réparation histologique : oui ☐ non ☐

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

-**A. Ibrahimi., (2010)** Service d'hépato gastro entérologie, CHU HASSAN II FES, Marocmaladie coeliaque de l'adulte : quels aspects épidémiologiques et cliniques.

-**Abdulkarim A.S. et Murray J.A. (2004).** Celiac disease, pp 278-283, in: encyclopedia of gastroenterology. JOHNSON L.F., USA, 633 p.

-**Addolorato G., Capristo E., Ghittoni G., Valeri C., Masciana R., Ancona C. et GasbarriniG. (2001).** Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 36: 502-506.

-**Bai J, Zeballos E, Freid M et al., (2005)** Recommandations pratiques de la WGO-OMGE Maladie coeliaque.

-**Baillargeon J.D. (2006).** La maladie coeliaque, y avez-vous pensé? Le clinicien, avril : 90 94.

-**Bardella Mt, Frapuelli M, Quatrini M et al., (1995) Prevalence** of hypertransaminasemia in adultceliac patients and effect ofgluten free dietHepatology. 22: 833-6.

-**Benelbarhdadi., (2010)** service des maladies de l'appareil digestif, « Médecine C » Profil épidémiologique, clinique, génétique, thérapeutique et évolutif de la Maladie Coeliaque de l'adulte au Maroc, thèse réalisée par Mme Loudghiri, encadrée par Professeur.

-**Berger E., (1958)**Zurallzegischenpathogenese der cöliakie Bibliotheca Paediatrica. 1-55.

-**Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM., (1993)** Dermatoses bulleuses auto-immunes sous épidermiques.EMC Dermatologie. 12 : 455-60.

-**Bernier JJ., (1995)** La maladie coeliaque de l'adulte : 48 cas. Etude anatomo-clinique, biologique et radiologique : évolution sous régime sans gluten. *Arch.Fr.Mal.Dig.*,**64**, 465.

-**Berti I, Trevisiol C., (2000)** Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditisDig Dis Sci. 45: 403-5481.

-**Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, JianR, Matuchansky C, Andre C., (1996)** Antiendomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac diseasefollowed-un in the Paris areaGastroenterolClinBiol 20:931-7.

-**BoitardC. (2008).** Maladies auto-immunes du tube digestif, pp 307-310.

-**Bouhnik Y, Rambaud JC., (1991)** Manifestations systémiques associées à la maladie coeliaque de l'adulte.GastroenterolClinBiol 15: 28-33.

-**Bower S.L., Sharrett M.K. et Plogsted S. (2007).** Celiac disease : a guide to living with gluten intolerance. Edition Demos Medical Publishing, USA, 160 p.

-**BrianiC., Samaroo D., Aleadini A. (2008).** celiac disease. Immunity, 21: 367-377.

-**Case S. (2009).** La maladie coeliaque et la diète sans gluten. USA RiceFederation, Bulletin de diététique N° 1. 2 p.

-**CatassiC. et Fasano A. (2008).** Coeliac disease, pp 1-27, In : gluten free cereals – products and beverages.

-**Cellier C, Grosdidier E., (2001)** Maladie coeliaque de l'adulteLa revue de praticien. 2001 ; 51(9) : 959-63.

-**Cellier. (2005).** La maladie coeliaque de l'adulte. Supplément N° 369, Revue.

-**Cellier C., (2006)** La maladie coeliaque de l'adulte Revue Française des Laboratoires Supplement N° 369 : 23-27.

-**Cerf-Bensussan N. et Jabri B. (2001).** La maladie coeliaque : une maladie auto-immune 56-345.

-**Chorzelski TP, et al., (1980)** IgA class endomysium antibodies (IgA EMA) in dermatitis herpetiformis and celiac disease Ann N.Y. Acad. Sci. 420: 324-325.

-**Ciacci C. Cirillo M., Sollazzo R., et al., (1995)** Gender and clinical presentation in adulta coeliac diseaseSacand J Gastroenterol 30: 1077-81.

-**Br Med J, Clinico-pathological conference., (1967)** A case of Crohn's disease in a patient with treated adult celiac diseaseBr Med J, 2: 222-22.

-**Collin P, Reunala T, Pukkala S et al., (1994)** Celiac disease: associated disorders and survival Gut 35: 1215-8.

-**Conte M, Bonfils S., (1973)** Maladie coeliaque. *In :* Vallery-Radot P, Hamburger J,Lhermitte F. *La pathologie médicale*, Flammarion Médecine-Science, Paris, 149-150.

-**Corazza GR, Di Sario A, Sacco G et al., (1994)** Subclinical coeliac disease: An anthropometric assessment J Int Med. 236: 183-7.

-**Corazza GR, Gasbarrini G., (1995)** Coeliac disease in adults. Baillieres Clin Gastroenterol. 9 (2) : 329 – 50.

-**Cosnes J, Modigliani R, Rambaud J et al., (1997)** Maladie coeliaque de l'adulte : relation entre l'étendue des lésionsanatomiques et la sévérité de la maladiegastroentérologie Clin Biol 3 : 521-530.

-**Crowe S.E. (2008).** Celiacdisease, pp 123-148, In: Nutrition and gastrointestinal d'immunologie clinique, 48 : 27-31.

-**Dewar D.H. et Ciclitira P.J. (2005).** Clinicalfeatures and diagnosis of celiacdisease. Gastroenterology, 128: 19-24.

-**Di Sabatino, A. and Corazza, G. R. (2009).**"Coeliac disease." Lancet 373(9673): 1480-93.

-**Dietrich W, Laag E, Volta U et al., (1998)** Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac diseaseGastroenterology 115: 1317-21.

-**Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al.,(2005)** The prevalence

of celiac disease in averagerisk and at-risk western European populations: a systematic review. Gastroentrerology; 128:S57-S67 (2005).

-**Dubois, P. C. A., Trynka, G et al., (2010)** "Multiple common variants for celiac diseaseinfluencing immune gene expression." Nat Genet 42: 295-302.

-**El abkari M, Benelbarhdadi I, Essaid EA., (2006)** La maladie coeliaque de l'adulte A propos de 39 cas Médecine du Maghreb. 133: 49-61.

-**EL Yaoutisicham. (2010).** La maladie coeliaque chez l'enfant (apropos de 266 cas). These de doctorat en médcine. UNIVERSIT2 SIDI MOHAMED BEN ABDALLAH.

62

-**Ellul P, Vassallo M, Ellul C., (2006)** Clinical characteristics of coeliac disease in the Maltese islandsDigestive and Liver disease. 38(10): 783-4.

-**Farrell RJ, Kelly CP., (2002)** Celiac sprue N Engl J Med. 346 (3) : 180-8.

-**Fasano A, Berti I, Gerardussi T, Not T, Colletti RB et al., (2003)** Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 163: 286-92.

-**Fasano A, Catassi C., (2001)** Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolvingspectrum Gastroenterology 120: 636-651.

-**Ferreira M, Davies SL, Bulter M et al., (1992)** Endomysial antibody : is it the best screening test celiac disease ? Gut 33: 1633-7

-**Garner, C. P., Murray, J., Ding, Y. C., Van Heel, D. A. and Neuhausen, S. L. (2009).**"Replication of celiac disease UK genome-wide association study results in US population." Hum Mol Gen 18(20): 4219-4225.

Gasbarrini, G. (1992). "Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients." Gastroenterology 103(5): 1517-22.

-**Gelu M, Colombel JF., (2000)** Maladie coeliaque: nouveaux moyens diagnostiques. *Leconcoursmédical*, **122**(37), 2632-2634.

-**Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B rt al., (2002)** Value of screening algorithm for celiac disease unsing tissuetransglutaminase antibodies as first level in a population- based studyAm J Gastroenterol 97: 2785-90.

-**Green P.H., Fleischauer A.T., Bhagat G., Goyal R., Jabri B. et Neugut A.I. (2003).** Risk of malignancy in patients with celiac disease.*Am J Medi,*115 : 191-195.

-**Gueddana S., (2000)** Maladie coeliaque de l'adulte: etuderetrospective sur 10 ans Faculté de medecine de tunis. Thèse N° : 137/2000.

-**Henderson, K. N., Tye-Din, J. A., Reid, H. H., Chen, Z., Borg, N. A., Beissbarth, T.,**

Tatham, A., Mannering, S. I., Purcell, A. W., Dudek, N. L., van Heel, D. A., McCluskey, 63

J., Rossjohn, J. and Anderson, R. P. (2007). "A structural andimmunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiacdisease." Immunity 27(1): 23-34.

-**Hoffenberg E.J., Haas J., Drescher A. *et al.* (2000).** A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr*, 137 : 361-366.

-Hue S., Mention J.J., Monteiror C., Zhang S., Cellier C., Schmitz Hunt, K. A., Zhernakova, A., Turner, G., Heap, G. A., Franke, L., Bruinenberg, M.,Hussain SBI, Abdulhaleem Y, Reebye R et al., (2001) Does a negative anti endomysial antibody exclued celiac disease?Am J Gastroenterol 96: S106.

-**Janatyinen EK, Kemppainen P, Maki M et al., (2002)** No harm from five years ingestion of oats in celiac disease Gut, 50: 332-5.

-**K.Saada,H.Abid,I.Mellouki,N.Aqodad,D.Benajah,M.ElAbkari,M.ElYousfi, KAGNOFF M.F. (2007).** Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic.

-**Kupper C. (2005).** Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology, 128 : 121-127.

-**Kutlu T, Brousse N, Rambaud C et al., (1993)** Numbers of T cell receptor αβ but not of TCR γδ intra-epithelial lymphocytescorrelate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long termnormal diet. Gut 34: 208-14.

-**Lamarque, D., Chaussade, S., Malamut, G., Cellier, C., Cerf-Bensussan, N., Monteiro, R. C. and Heyman, M. (2008).** "Secretory IgA mediates retrotranscytosisof intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease." J Exp Med205(1): 143-154.

-**Lepers S, Coulignoux S, Colombel JF et al., (2004)** La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux La revue de médecine interne 2004 ; 25 : 22-34.

-**Lepers S, Soula F, Fily S et al.,** Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in celiac diseasediagnosisAnn BiolClin 1003; 61: 337-43.

-**Lerner A. (2010).** New therapeutic strategies for celiac disease.Autoimmunity European populations: a systematic review." Gastroenterology 128(4 Suppl 1): S57- 67.

64

-Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al.,(2007) Increasing prevalence of celiac disease over time. Aliment PharmacolTher; 26:1217-25.

-Maiuri, L., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Raia, V., Auricchio, S., Picard, J., Osman, M., Quaratino, S. and Londei, M. (2003). "Association between innate response to European populations: a systematic review." Gastroenterology 128(4 Suppl 1): S57- 67.

-**Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P et al., (2003)** Prevalence of Celiac disease among children in Finland.N Engl J Med. 348: 2517-24.

-**Maki M,Collin P., (1997)** Coeliac disease. Lancet 349:1755-9.maladie coeliaque. Archives de Pédiatrie, 15: 501-503.

-**Malamut G, Cellier C., (2010)** Maladie coeliaque La Revue de médecine interne. 2010 ; 31 :428-33.

-**Marsh MN., (1992)** Gluten, major histo compatibility complex, and the small intestine. European populations: asystematicreview." Gastroenterology 128(4 Suppl 1): S57- 67.

-**Matuchansky C, Morin MC, Vahedi K, Bouhnik Y., (1996)** Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulteLettre hépato Gastroentérologue. 6 : 274-9.

-**Matuchansky C., (1994)** coeliaque de l'adulte : aspects récents Concours médical ; 116 (29) : 2405-13.

- **Matuchansky C., Rousseau S. et Morin M. C. (2004).** Maladie coeliaque de l'adulte : Actualités du régime sans gluten. *CahNutrDiet*, 39 : 311-317.

-**ModiglianiR, Matuchansky C, GalianA et al., (2005).** "Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward aprimary intestinal barrier defect." Nat Genet 37(12): 1341-4.

- **Mouterde O., Ben Hariz M. et Dumant C. (2008).** Le nouveau visage de la maladie coeliaque. Archives de Pédiatrie, 15: 501-503.

-**Mouterde O., Dumant, C. & Mallet, 2011**. Les manifestations de la maladie coeliaque chez l'enfant. PathologieBiologie, volume 10, pp. 0369-8114.

murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease." J Immunol 176(4): 2512-21.

-**Nelson EW, Ertan A et al (1976)** Thrombisitosis in patients with celiac sprueGastroenterology; 70: 1042-4.

-**Niemla S, Karttunen T, Kerola T et al., (1995)** Ten year follow-up study of lymphocytic gastritis : further evidence onhelicobacter pylori as a cause of lymphocutic gastritis and corpus gastritis.J Clin Pathol 48: 111-6.

-**Nion-Larmurier I, Cosnes J., (2009)** Maladie coeliaque. Gastroenterology Clinique etBiologique. 33 : 508-17.

-**Oberhuber G., (2000)** Histopathology of celiac disease Biomed Pharmacother 54: 368-372.

-**Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al., (2000)** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaireGastroenterol Clin Biol. 24(4) : 436-46.

-**Pietzak M.M. (2005).** Follow-up of patients with celiac disease: Achieving compliance with

treatment. *Gastroenterology*, 28 (suppl 1): S135-S141.

-**Powell D.W. (2008).** Approach to the patient with diarrhea, pp 323-324, In: Principles of clinical gastroenterology.

-**Rashid M., Cranney A., Zarkadas M., Graham I.D., Switzer C., Case S., Molloy M., Warren R.E., Burrows V. et Butzner J.D. (2005).** Celiac disease: Evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadianchildren. Pediatrics, 116 : 754-759.

-**Rawashdeh MO, Khalil B, RaweilyE.Celiac., (1996)** disease in Arabs J PediartGastroenterolNutr 23: 415-8.

-**Reunala TL., (2001)** Dermatiticherpetiformis Clin Dermatol, 19 :728-36.

-**Rewers M., (2005)** Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. Gastroenterology; 128: S47-S51.

-**Romanos, J., Dinesen, L. C., Ryan, A. W et al., (2008).** "Newlyidentified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response."Nat Genet 40(4): 395-402.

-**Rostom A., Murray J.A. et Kagnoff M.F.** (**2006)**. American Gastroenterological Association (AGA).Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology, 131 (6) : 1981-2002.

-**Roujon, P., G, G., J-F, ..&Taupin, J-L., (2013)**. Immunogénétique de la maladie coeliaque Pathologie Biologie, Volume 61, PP. 1016-1022.

-**Schmitz (2007).** Le régime sans gluten chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture, 20 : 337-344.

- **Schmitz J. et Garnier-LenglineH. (2008).** Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Archives de pédiatrie, 15 : 456-461.

-**Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ., (1971)** Antireticulinantibodies in childhoodceliacdiseaseLancet 2: 681-2.

-**Shan, L., Mathews, I. I. and Khosla, C. (2005).** "Structural and mechanistic analysis of two prolylendopeptidases: role of interdomain dynamics in catalysis and specificity." ProcNatlAcadSci U S A 102(10): 3599-604.

-**Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ et al., (1997)** Combined magnification endocsopy with chromoendoscoly in the evaluationof patients with suspect malabsorptionGastrointestEndosc 46: 226-30.

-**Siegel, M., Strnad, P., Watts, R. E., Choi, K., Jabri, B., Omary, M. B. and Khosla, C. (2008).** "Extracellular transglutaminase 2 is catalytically inactive, but is transientlyactivated upon tissue injury." PLoS ONE 3(3): e1861.

-**Singh R, Nind G et al., (2010)** Narrow-band imaging in the evaluation of villous

morphology: a feasibilitystudy assessing a simplified classification and observer agreement.Endoscopy 42: 889-884.

-**Srinivasan U., Jones E., Weir D.G. *et al*. (1999).** Lactase enzyme, detected immunohistochemically, is lost in active celiac disease, but unaffected by oats challenge. *Am J Gastroenterol*, 94: 2936-2941