

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou
Tasdawit Da Lmulud At Mæemmer
Facultés des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie



MASTER

Filière : Science Alimentaire

Spécialité : Biochimie de la nutrition

Mémoire présenté par

REKIBI FAIZA

TOUAT CELIA

AMRANI KHADIDJA

ETUDE RETROSPECTIVE DE LA MALADIE COELIAQUE DANS LA WILAYA DE TIZI-OUZOU

Devant le jury composé de

Présidente	BEDOUHENE S.	MCA	UMMTO
Promotrice	ALMI D.	MCA	UMMTO
Examineur	ZENNIA S.	MCA	UMMTO

2023/2024

Remerciements

*Avant tous, nous remercions tout puissant **ALLAH** de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce travail.*

*En première lieu, nous offrons nos sincères remerciement pour notre promotrice, **Mme ALMI D** pour sa disponibilité la confiance qu'il nous a toujours témoignée et ces précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce travail.*

Nous adressons nos remerciements aux membres de Jury, qui nous fait l'honneur de juger notre mémoire.

*Nous remercions toute l'équipe du **CHU Nadir Mohammed de Tizi-Ouzou** plus spécialement au chef du service d'hépatogastroentérologie, **Dr BOUDENA** pour tous les efforts qu'elle a déployé pour à bien mener la recherche statistique.*

*A madame la directrice de la **CASORALE** de Tizi-Ouzou **HAMOUTEN** pour son accueil, et la mise à notre disposition tous les moyens nécessaires.*

*A **Dr CHIRIFI** et **Dr TARKIA** médecins au niveau de servie d'hépatogastroentérologie pour leur accueil et les facilites qui nous ont fait pour accéder aux informations utiles dans notre travail.*

*A **Dr REBAHALLAH**, diététicien au **CHU** de Tizi-Ouzou pour sa gentillesse et ses précieux conseils.*

*A **Dr REKIBI** médecin anesthésiste-reatimateur au **CHU** de Tizi-Ouzou qui nous à donner l'espoir, conseils, soutien et tout aide durant ce travail.*

*A madame **AZOUR**, infirmière au service d'hépatogastroentérologie pour sa gentillesse et son aide.*

A chaque personne qui as collaboré de près ou de lois à la réalisation de ce travail.

Merci à vous tous

Dédicace

A DIEU

Tout puissant qui m'a guidé dans le bon chemin, je vous dois ce qui je suis devenue louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A mon très cher papa

Tous les mots du monde ne sauraient pas exprimer avec fidélité l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avais jamais cassé de consentir pour mon instruction et mon bien être. C'est à travers vos encouragements et vos prières que j'ai réussi dans mon cursus scolaires et universitaire, et c'est à travers vos recommandations que je suis devenue. Aujourd'hui, je dépose entre vous main le fruit de votre dévouement et j'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que dieu tout puissant te garde et vous donne une longue vie pleine de sante et de sérénité.

A ma très chère maman

A qui je dois tout. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études. Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites. Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la simplicité. Ce travail est le fruit de ton sacrifice que tu as consenti pour mon éducation et ma formation. Que dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé, et longue vie.

A mes très chères sœurs

Lynda, Sabiha, Saliha, Malaak, Kenza, mes sœurs adorées, complice de mes joies et mes peines, votre amour est mon roc, votre soutien mon reconforte. Avec vous chaque instant est précieux, Merci d'être toujours là, simplement vous.

A mes très chers binômes Faiza, Khadîdja

*A mon grand-père, **Blaide** que j'ai perdu, vous êtes toujours dans mon cœur...ce mémoire*

Vous êtes dédié.

A tous ceux qui me sont chère.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

***ET** à tous les malades cœliaques.*

Celia

Dédicaces

DEDICASES

A mes grands soutiens et sources d'inspiration, je dédie ce modeste travail avec tout mon amour et ma reconnaissance infinis.

A mon très cher père Rekibi Tahar,

Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension, ton courage ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te protège et t'assure une longue vie.

A ma très chère mère Mahmoudia Zhor,

Maman quoi que je fasse ou je dise, je ne serai point te remercier comme il se doit. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mes très chères frères Halim et Lyes,

Mercie pour votre soutien constant, et votre présence réconfortante. Je suis fière d'être votre petite sœur que dieux nous unissent pour toujours.

A ma très chère sœur Leila

A ma sœur qui est mon plus grand soutien, ses encouragement et conseils m'ont été très précieux durant la période d'accomplissement de cette recherche.

A ma chère cousine Docteur Rekibi Fatima

Je te remercie pour le courage et l'aide que vous m'avez assuré pour réaliser ce travail.

A mes chères binômes Celia et Khadidja

Merci pour les bons moments passés ensembles.

Faiza

Dédicaces

Merci dieu le tout miséricordieux, ton amour et tes grâces à mon égard m'ont donné la persévérance et le courage pour accomplir ce travail.

J'offre ce modeste travail

À mon cher père *Belkacem, pour ces encouragements, sa générosité, son soutien et surtout son amour et son sacrifice et la confiance qu'il m'a accordé merci papa d'avoir été là pour moi. Que Dieu soit fort, vous garde et vous donne la santé, le bonheur et une longue vie.*

À ma chère mère *Fazia, Toutes les paroles du monde ne peuvent pas exprimer l'immense amour que j'ai pour vous, et je ne peux pas non plus vous remercier profondément pour tous les efforts et sacrifices que je n'ai jamais cessé d'accorder à mon éducation et à son bien-être. J'espère que les espoirs que vous avez placés en moi ont été exaucés. Je vous salue par cette humble œuvre, par ma gratitude éternelle et mon amour infini. Que Dieu soit fort, vous garde et vous donne la santé, le bonheur et une longue vie.*

À mes chers frères *Abdenour, Rabah et ma chère sœur Meriem pour leurs appuis et leurs encouragements.*

À mes chère binômes *Faiza et Celia pour les bons moments qu'on a passé ensemble.*

À toute ma famille *surtout mes tantes pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

À tous mes amis *Chanez, Hayett, Roza, Thilelli, Samia pour leurs soutiens, je leurs souhaite de tout mon cœur beaucoup de bonheur et de succès.*

Au finale merci à toute personne qui a contribué de près ou de loin pour réaliser ce travail.

Merci Infiniment

Khadija

Résumé

Le gluten est un ensemble de protéines contenues dans le blé et d'autres céréales de consommation courante, il est responsable de différents troubles comme la maladie cœliaque qui est devenue un problème de santé publique touchant 1% de la population dans de nombreuses régions du monde. Elle engendre une mortalité non négligeable et altère la qualité de vie des malades. Des tests sérologiques et une confirmation par biopsie duodénale permet de diagnostiquer la maladie.

Lors de cette étude nous avons présenté la maladie coeliaque, sa prévalence, son diagnostic, la physiopathologie ainsi que les nouvelles pistes de prévention et de traitement, enfin une étude statistique rétrospective de 63 malades cœliaques du service de entéro-Gastroentérologie de CHU Tizi Ouzou. Les résultats montrent une prédominance féminine avec un pourcentage 80,95%, de plus la maladie cœliaque s'exprime dans la majorité des cas à l'âge adulte de 21 à 30 avec un pourcentage de 31,01%.

L'objectif de notre travail est de fournir des informations générales sur la maladie cœliaque, le gluten et le traitement, la pris en charge d'un échantillon de malade recensés au niveau de service de gastro-entérologie au centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou.

Le seul traitement est un régime sans gluten stricte à vie qui permet d'améliorer rapidement les symptômes et de prévenir certaines complications. Cependant, différentes recherches scientifiques sur un éventuel traitement pour les intolérants au gluten sont en cours et les résultats sont encourageants.

Mot clés : le gluten, maladie cœliaque, biopsie duodénale, tests sérologiques, régime sans gluten

Abstract

Gluten is a group of proteins found in wheat and other commonly consumed cereals. It is responsible for various disorders such as celiac disease, which has become a public health issue affecting 1% of the population in many regions of the world. It leads to significant mortality and impairs the quality of life for patients. Serological tests and confirmation via duodenal biopsy are used to diagnose the disease.

In this study, we presented celiac disease, its prevalence, diagnosis, pathophysiology, as well as new avenues for prevention and treatment. Additionally, a retrospective statistical study of all celiac patients at the Gastroenterology Department of CHU Tizi-Ouzou was conducted. The results show a predominance of females with a percentage of 80.95%. Furthermore, celiac disease manifests in the majority of cases in adulthood, specifically between the ages of 21 and 30, with a percentage of 31.01%.

The objective of our work is to study the characteristic parameters and mechanisms of celiac disease (CD), and to assess the number of celiac patients in Tizi-Ouzou.

The only treatment is a strict lifelong gluten-free diet, which quickly improves symptoms and helps prevent certain complications. However, various scientific search studies on potential treatments for gluten intolerance are ongoing, and the results are promising.

Key words: CD, celiac disease, duodenal biopsy, serological tests, gluten-free diet

GLOSAIRE

Anticorps anti-Transglutaminase Tissulaire : C'est des auto-anticorps dirigés contre la protéine transglutaminase, ils permettent le diagnostic d'intolérance au gluten ou maladie cœliaque.

Atrophie vilositaire : Lésion élémentaire de la paroi digestive. L'atrophie des villosités intestinales conduites à un syndrome de malabsorption peuvent être marqué.

Auto-immune : Réaction du système immunitaire contre ses propres tissus ou antigènes

Biopsie : Prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen microscopique.

Complications néoplasiques: Se réfèrent aux problèmes de santé supplémentaires ou aux conséquences négatives qui peuvent résulter de la présence d'une tumeur ou d'un cancer dans l'organisme.

CXCR3c : C'est un récepteur membranaire avec une affinité pour certaines cytokines.

Désamination: Réaction chimique au cours de laquelle une substance aminée perd son groupe amine.

Douleurs péri-ombilicale : Se référant à la sensation douloureuse ressent dans la région autour de nombril dues à des altérations intestinales.

Épitopes : Déterminant antigénique, c'est une molécule qui peut être reconnue.

Etude clinique : Est une recherche scientifique menée chez des patients ou volontaire sain pour évaluer l'efficacité et sécurité des traitements médicaux.

Hexaploïde : Six ensembles de chromosomes dans chaque cellule.

Lymphome malin : Fait référence à un type de cancer qui affecte le système lymphatique.

L'ostéopénie : Correspond à une déminéralisation osseuse modérée, sans manifestation clinique associée.

Malignité : utilisé pour décrire la nature maligne d'une tumeur ou d'une maladie.

Observance : Action de suivre une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume.

Prolamine : Ce sont des protéines de stockage qui possèdent une teneur élevée en proline et en glutamine, des acides aminés. C'est la séquence toxique du gluten.

Rotavirus : type de virus qui est une cause fréquente de gastro-entérite chez les nourrissons et les enfants.

Stéatorrhée : Un terme médical utilisé pour décrire des selles qui contiennent une quantité anormalement élevée de graisse non digérée.

Translocation : Anomalie génétique provoquée par la fixation d'un segment de chromosome sur un autre chromosome.

Liste des abréviations :

AC : Anticorps

AGA : Anti gliadine

ARA : Anticorps anti-réticuline

BPM : Bas poids moléculaire

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CTLA4 : Antigène 4 de lymphocyte T cytotoxique

CXCR3 : Récepteur de chimiokine

ELISA : Enzyme –Linker Immuno Assay

EP-B2 : l'isoforme 2 de l'endoprotéase B

HPM : Haut poids moléculaire

IgG : Immunoglobuline

IL10 : Interleukine 10

IL15 : Interleukine 15

IPP : Pompe à peptones

L'AN-PEP : Propyl-endopeptidase

LB : Lymphocytes B

LIE : Lymphocytes intra épithéliaux

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie cœliaque

NK: Natural Killer

RSG: Régime sans gluten

TGF-β: Transforming growth factor

TGT : Transglutaminase tissulaire

TNF-α : Cytokine inflammatoire

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
Figure 1 :	Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (GUJRAL et <i>al.</i> , 2012).	5
Figure 2 :	Modèle de l'Iceberg de la maladie cœliaque (OLIVES, 2013).	6
Figure 3 :	Localisation et organisation de complexe HLA au sein de chromosome 6 (ROUJOUN et <i>al.</i> , 2011).	7
Figure 4 :	Composition du grain de blé (LEFEBVRE, 2016).	9
Figure 5 :	Structure polymérique du gluten (FASANO, 2010).	9
Figure 6 :	Un modèle structural du gluten de blé dans lequel les SG-HPM forment une base sur laquelle les autres constituants de gluten s'accrochent via l'établissement de ponts disulfures (SG-FPM) et d'interactions non covalentes (Gliadines).	10
Figure 7 :	Le modèle « loop and train » proposé par Belton (SHEWRY et <i>al.</i> , 2000).	11
Figure 8 :	Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinale (NARDINE, 2017).	13

Figure 9 :	Désamination de la glutamine par la transglutaminase tissulaire intestinale (BAO et al., 2012).	13
Figure 10 :	Ancrage de la gliadine désaminé sur les molécules de surface des CPA (ARAYA et al., 2015).	16
Figure 11 :	Action du complexe CPA-gliadine-lymphocyte T (PICASCIA et al., 2015).	17
Figure 12 :	Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten (GUJRAL et al., 2012).	20
Figure 13 :	Manifestation clinique de la MC (LINDFORS et al., 2019).	21
Figure 14 :	Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la MC (BOUSQUET, 2015).	22
Figure 15 :	Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la maladie cœliaque (BRIANI et al., 2008).	23
Figure 16 :	Logo « épi barré » (COLLIN et al., 2004).	32
Figure 17 :	Les nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la MC (CASTILLO et al., 2015).	33
Figure 18 :	La répartition des patients selon le sexe.	41
Figure 19 :	La répartition des patients selon l'âge.	42
Figure 20 :	La répartition des patients selon l'âge de diagnostic.	43
Figure 21 :	Le nombre de cas positif de la MC selon l'année d'étude.	44

Figure 22 :	La répartition des patients selon les signes cliniques.	45
Figure 23 :	La répartition des patients la sérologie positive négative.	46
Figure 24 :	La répartition des patients selon l'atrophie villositaire.	47

Liste des tableaux :

Tableau	Titre	Page
Tableau I :	Maladies associées à la maladie cœliaque (POWELLE, 2008).	13
Tableau II :	La classification de Marsh décrit l'évolution des lésions en stades successif (MARSH, 1992).	16
Tableau III :	Classification des protéines du gluten (SCHALK et <i>al.</i> , 2017).	20
Tableau IV :	Aliments à privilégier et aliments à ne plus consommer (GOMEZ, 2016).	25
Tableau V :	Exemple de préparation alimentaire journalière (VENESSION, 2013).	28
Tableau VI :	Composition d'un régime sans gluten sain et nutritionnel (GOMEZ, 2016).	29
Tableau VII :	Additifs alimentaires pouvant contenir du gluten (GREEN et CELLIER, 2017).	30

Tableau VIII :	Exemple d'un tableau de différentes données réunit lors de notre étude.	39
Tableau IX :	Les maladies qui ont les mêmes symptômes à ceux de la MC pris en considération lors de notre étude.	40

Sommaire

Sommaire

Résumé	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Glossaire	
Introduction	1
Chapitre I : La maladie cœliaque	
I. Maladie cœliaque	3
I.1. Définition	3
I.2. Epidémiologie	4
I.3. Formes de la maladie cœliaque	5
I.4. Les facteurs d'apparition de la maladie cœliaque	6
I.4.1. Facteurs génétiques	6
I.4.2. Facteurs environnementaux	7
I.5. Physiopathologie	8
I.5.1 Etapes physiopathologique de la toxicité digestive de gluten	8
I.5.2. Désamination de la gliadine	9
I.5.3. Fixation de la gliadine aux cellules présentatrice antigènes	10
I.5.4. Action de complexe CPA-cellule T	10
I.6. Symptômes	12
I.7. Maladies associées	12
I.8. Diagnostic	13
I.8.1. La sérologie	13
I.8.1.1. Les anticorps recherchés	14
I.8.1.2. Groupage HLA-DQ2/DQ8.....	15
I.8.1.3. Test rapide (BIOCARD Celiac Test)	15
I.8.2. La biopsie intestinale	15
I.9. Complications	17
I.10. Traitement	18
Chapitre II : le gluten et le régime alimentaire de la maladie cœliaque	
II. Le régime sans gluten	23
II.1. Définition de régime sans gluten	23
II.2. Aliments sans gluten.....	24
II.3. Aliments autorisés et aliments interdits	24
II.4. Bénéfices du régime sans gluten	25
II.5. Problèmes du régime sans gluten	26
II.6. Résistance au régime sans gluten	27
II.7. Régime sans gluten et l'équilibre alimentaire	27
II.8. Réglementation des aliments	30
Chapitre III : Les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque	
III.1. Prévention future	33
III.1.1. Prévention primaire	33
III.1.2. Prévention chez les apparentés	34

III.2. Traitement future	34
III.2.1. Élaboration des céréales génétiquement modifiées.....	34
III.2.2. Détoxification de gluten et la prévention de la muqueuse intestinale	35
III.2.2.1. Supplémentassions orale enzymatique	35
III.2.2.2. Complexer le gluten	35
III.2.2.3. Inhibiteur de la zonuline (modulateurs des jonctions serrées)	36
III.2.2.4. Inhibiteurs de la transglutaminase	36
III.2.2.5. Traitement anti-inflammatoire	37
III.2.2.6. Ciblage des lymphocytes B	37
III.2.2.7. Inhibition du transport de transcellulaire de la gliadine	37
III.2.2.8. Bloqueur de HLA-DQ2/DQ8	37
III.2.2.9. Antagoniste de L'interleukine 15	38
III.2.2.10. Vaccination	38
Chapitre IV : Étude rétrospective sur la maladie cœliaque à Tizi-Ouzou	
IV.1. Étude rétrospective	39
IV.1.1. Population étudiée.....	39
IV.1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	39
IV.1.3. Fiche de signalisation et saisie des données recueillis	39
IV.2. Résultats et discussion	41
IV.2.1. Répartition des patients selon le sexe	41
IV.2.2. Répartition des patients selon l'âge	42
IV.2.3. La Répartition des patients selon l'âge de diagnostic	43
IV.2.4. Répartition des patients selon l'année d'étude	44
IV.2.5. Répartition des patients selon les signes cliniques.....	45
IV.2.6. Répartition des patients selon la sérologie	46
IV.2.7. Répartition des patients selon l'atrophie villositaire.....	47
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	

Introduction
générale

Introduction générale

La maladie cœliaque (MC) est une maladie digestive auto-immune induite par le gluten chez des individus génétiquement prédisposés (LAMIREAU et CLOUZEAU, 2013). Elle est associée à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité qui sont certains variants des gènes HLA de classe II codants la molécule HLA-DQ2, et ceux codant la molécule HLA-DQ8 (ROUJON et al., 2011). Elle se caractérise par une inflammation à médiation immunitaire associée à une mauvaise digestion et à une malabsorption de la plupart des nutriments et des vitamines. Les symptômes de cette maladie sont généralement résolus avec un régime sans gluten (RSG).

La MC est déclenchée par l'ingestion des protéines du blé, de l'orge et du seigle. Elle est la conséquence d'une réponse immunitaire anormale à ces protéines. Cette intolérance au gluten aboutit à une atrophie de la muqueuse intestinale et est responsable d'un syndrome de malabsorption d'intensité variable (BENATALLAH, 2009).

La pathogénie de MC résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux qui, par l'intervention des molécules HLA, induisent une réponse immune au niveau de la muqueuse intestinale. La présence dans le sérum des patients, d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase permet le dépistage, en particulier des formes asymptomatiques, et le suivi du régime sans gluten prévenant ainsi les complications (MERESSE et al., 2006). Le régime consiste à l'exclusion complète et définitive du gluten de l'alimentation (CASE, 2009) ; autrement dit, la suppression du blé, de l'orge, et du seigle.

La maladie cœliaque est l'un des troubles les plus fréquents et durables dans le monde, avec une prévalence se situant principalement entre 0,7% et 2,9% dans la population mondiale (CATASSI et al., 2022).

En Algérie, nous ne possédons pas encore de données actuelles précises sur l'ampleur de la maladie. Il existe très peu de travaux relatifs à la MC. Les informations fournies sont signalées dans quelques wilaya d'Algérie : Constantine 0,97% en 2009 (BOUASLLA et ZIDOUNI, 2009), Tébessa 1,11% en 2014 (BOUKEZOULA et al., 2015), Sidi bel Abbas 0,063 % en 2023 (RASMA et al., 2023).

Actuellement, le seul traitement prouvé pour la maladie cœliaque est l'adhérence perpétuelle stricte à un régime sans gluten. Tous les aliments contenant le gluten de blé, de seigle et d'orge ainsi que leurs dérivés sont éliminés. Par ailleurs, les céréales occupent une place importante dans l'alimentation mondiale et dans celle des pays situés au sud du bassin méditerranéen. L'Algérie fait partie de ceux qualifiés de type céréalier à blé. Les aliments

Introduction générale

contentent du gluten apportent donc une contribution substantielle à la prise quotidienne d'énergie et sont agréables à manger (CATASSI et FASNO, 2008).

Un régime strict sans gluten est souvent influencé par la façon dont le patient adhère au régime. De plus, la contamination par le gluten est particulièrement préoccupante, ce qui rend le diagnostic de la maladie encore plus difficile. Par conséquent, ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur l'exploration de nouvelles stratégies thérapeutiques pour cette maladie, telles que la vaccination, la modulation de l'inflammation et le blocage de la présentation antigénique (BJORCKS et al., 2015 ; TRUITT et al., 2019).

Le but de cette étude est de donner des informations sur la maladie cœliaque, le régime sans gluten et les nouvelles pistes préventives, ainsi que la prise en charge dans un échantillon de malades recensés au niveau du service de gastro-entérologie au centre hospitalo-universitaire de Tizi Ouzou.

Notre travail est divisé en deux parties. La première partie fournit des informations générales sur la maladie cœliaque et le gluten, la deuxième partie c'est la prise en charge d'un échantillon de malades pour estimer la prévalence de la maladie cœliaque au niveau de la wilaya de Tizi Ouzou.

Chapitre I

La maladie

coeliaque

I. Maladie cœliaque

I.1. Définition

La maladie cœliaque (MC) est une maladie digestive chronique auto-immune en augmentation depuis ces dernières décennies. Il s'agit d'une intolérance digestive particulière à l'ingestion du gluten responsable de manifestations spécifiques d'hypersensibilité. C'est une maladie multifactorielle combinant l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (OLIVES, 2006). Elle se caractérise par une affection de longue durée qui en règle générale évolue lentement, c'est donc une inflammation chronique au niveau de l'intestin grêle, où la paroi intestinale est endommagée plus précisément ce sont les villosités intestinales qui sont détruites. Si l'inflammation persiste, l'intestin abimé devient incapable d'absorber certains nutriments, vitamines et minéraux, il peut s'ensuivre une malnutrition malgré une alimentation normale (TKOUB, 2008).

I.2. Epidémiologie

La maladie cœliaque est l'un des troubles les plus fréquents et durables dans le monde, avec une prévalence se situant principalement entre 0,7% et 2,9% dans la population mondiale. Des études ont rapporté une prévalence beaucoup plus élevée et on l'estime maintenant que la MC peut affecter 10% de la population, elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, et significativement plus élevée chez les enfants que chez les adultes. En conclusion, la prévalence de la MC varie selon le sexe, l'âge et le lieu (CATASSI et al., 2022)

En Europe, la prévalence de la MC varie selon les pays. Elle atteint une valeur maximale de 2 à 3% en Finlande. Alors qu'elle est seulement de 0,2% en Allemagne, au Sahara occidental (5,6%) et au Mexique (1,5 à 3,5%). En Afrique Subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle des pays occidentaux même si le gradient décroissant Nord-Sud de la prévalence de la MC dans le monde est moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine (Figure 1) (CATASSI et al., 2015).



Figure 1 : Prévalence de la maladie cœliaque selon les pays (GUJRAL *et al.*, 2012)

En Algérie, la prévalence reste toujours méconnue. Les informations fournies sont signalées dans quelques wilaya d'Algérie : Constantine 0,97% en 2009 (BOUASLLA et ZIDOUNI, 2009), Tébessa 1,11% en 2014 (BOUKEZOULA *et al.*, 2015), Sidi bel Abbes 0,063 % en 2023 (RASMA *et al.*, 2023). La prévalence à Tizi-Ouzou sera détaillée dans le chapitre IV.

I.3. Formes de la maladie cœliaque

Cinq phénotypes de la maladie sont identifiés (Figure 2) (ROSTOM *et al.*, 2006 ; SCHMITZ et GARNIER-LENGLINE, 2008) :

- **Classique** : patients présentant des signes et des symptômes de malabsorption ou de malnutrition ;
- **Atypique** : dans cette forme le syndrome de malabsorption et les signes classiques sont au second plan. Les patients présentant un retard de croissance et/ou pubertaire, anémie ferriprive et d'autres maladies et désordres ;
- **Silencieuse** : patients sans symptômes ou maladies gastro-intestinales associées à la MC. Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable ;
- **Latente** : patients qui sont asymptomatiques, les sérologies positives sont isolées et la muqueuse intestinale étant morphologiquement normale avec parfois seulement une augmentation de la proportion des lymphocytes intra-épithéliaux. Le malade est bien porteur des gènes HLA DQ2 /DQ8 ;
- **Réfraction** : malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse ou des lymphomes.

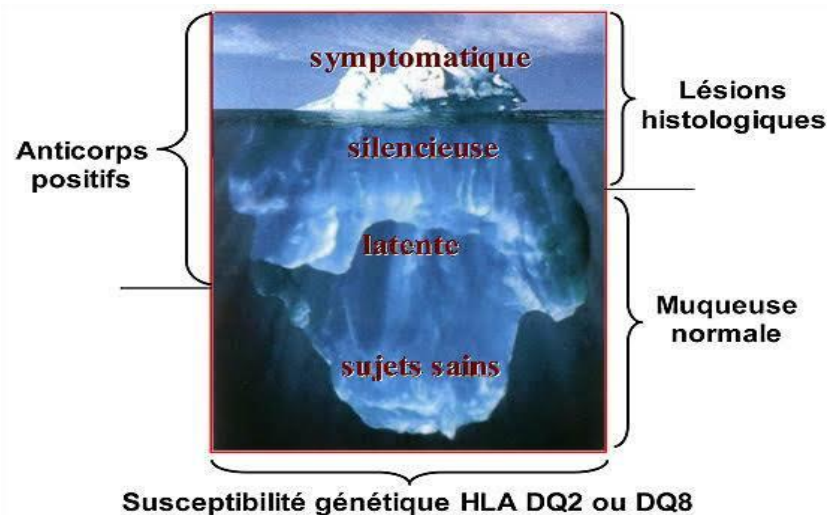


Figure 2 : Modèle de l'Iceberg de la maladie cœliaque (OLIVES, 2013).

I.4. Les facteurs d'apparition de la maladie cœliaque

De nombreuses études sur les caractéristiques de la maladie cœliaque ont été réalisées même si la pathogenèse de la maladie et la physiopathologie restent incomplètement comprises, la maladie résulte de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux mais aussi de facteurs immunologiques.

I.4.1. Facteurs génétiques

I.4.1.1. La région HLA

La survenue de la MC dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires comme le pré disposition génétique. Les gènes majeurs de Prédisposition sont localisés dans le système HLA de classe II incluant DR, DQ sur le bras court de chromosome 6 (Figure 3) (ROUJOUN et *al.*, 2011).

Plus de 90% des patients atteints de la MC expriment une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas), alors que cette molécule n'est pas présente que chez 20 à 30 % des sujets sains. La présence de ces groupes ne signifie pas, pour autant, être porteur de la maladie car ils sont retrouvés chez environ 30% des individus dans la population générale (ROUJON et *al.*, 2011).

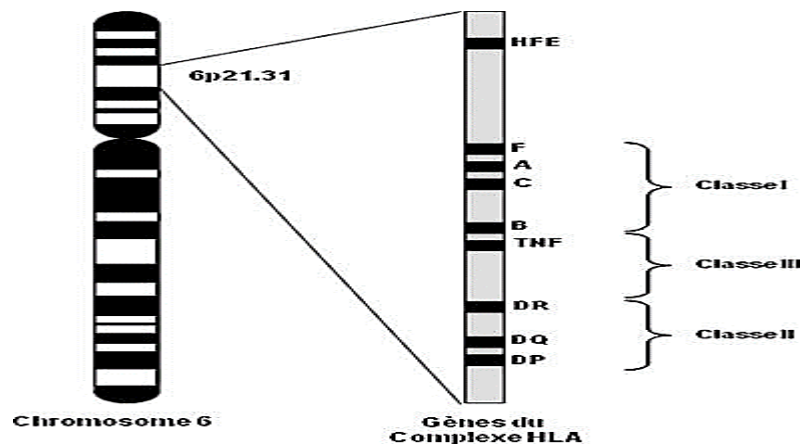


Figure 3 : Localisation et organisation de complexe HLA au sein de chromosome 6
(ROUJOUN et *al.*, 2011).

I.4.1.2. Les facteurs génétiques susceptibles non HLA

Il existe un complexe prometteur dans l'apparition de la maladie. Il s'agit du gène CTLA 4, codant pour la protéine 4 associée au lymphocyte T (LT) cytotoxique, portée sur le chromosome 2. La protéine 4 est impliquée dans la régulation et l'activation des LT. Le polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10, la cytokine inflammatoire TNF alpha et le transforming growth factor (TGF) beta intervient aussi dans la maladie. Les interleukines 10 (IL 10) aux propriétés anti inflammatoires seraient moins produites chez un patient atteint de la MC que chez un individu sain. Ce facteur pourrait augmenter la gravité de la maladie (BENSUSSAN et *al.*, 2001).

I.4.2. Facteurs environnementaux

I.4.2.1. Gluten

I.4.2.1.1. Définition

Au sens strict de la définition, le gluten correspond aux protéines insolubles contenues dans la graine de toutes les céréales, appartenant à la famille des Poaceae. Étymologiquement, le mot « gluten » signifie « colle », en latin.

Il est aussi décrit étant la partie protéique de la farine des céréales, substance visqueuse jouant un rôle dans le gonflement de la pâte lors de la fabrication du pain.

En réalité le gluten est défini comme une matière cohésive viscoélastique qui ne se forme qu'après hydratation de la farine. Il s'agit d'un complexe protéique constitué de 2 familles de protéines de réserve du grain : la famille des prolamines (gliadine) et la famille des gluténines (PECQUET et LAURERE, 2003). Et c'est lors du contact avec l'eau que les

gluténines et les gliadines s'associent pour former un complexe protéique insoluble que l'on appelle le gluten. Selon le Codex Alimentarius, le gluten est la « fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et dans le Na Cl à 0,5 M »

I.4.2.1.2. Sources naturelles de gluten et les produits transformés :

Les céréales sont des plantes, pour la majorité de la famille des Graminées : blé (ensemble de céréales appartenant au genre *Triticum*), orge (genre *Hordeum*), seigle (*Secale cereale* L.), avoine (*Avena sativa* L.), millet (terme générique désignant plusieurs espèces de poacées), maïs (*Zeamays* L.), sorgho (genre *Sorghum*), riz (genre *Oryza*). Le blé noir ou sarrasin (*Fagopyrum esculentum* M.) est classé dans la famille des polygonacées (plantes dicotylédones, plantes herbacées cosmopolites) (FAYET et al., 2011).

Quatre céréales contiennent du gluten : les blés, le seigle, les orges, l'avoine. Tous les hybrides (croisement de variétés ou d'espèces différentes) de ces céréales contiennent également du gluten, notamment le triticale (FAYET et al., 2011).

Tous les produits à base de farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine contiennent donc du gluten. Cela inclut les produits de boulangerie et de pâtisserie, les gâteaux secs salés et sucrés, les pâtes, les semoules, les pizzas, les céréales pour petit-déjeuner, les produits dérivés du malt dont la bière, la chapelure, les hosties (Petite rondelle de pain) ...etc. Il est possible de séparer le gluten et l'amidon pour obtenir du « gluten vital » (KASARDA, 2013).

Ainsi, toutes les catégories de produits alimentaires transformés sont susceptibles de contenir du gluten. Notamment les snacks, les assaisonnements, les salades, les soupes, les viandes et poissons transformés, le thé et le café aromatisés, les bonbons, les barres chocolatées, certains compléments alimentaires et médicaments (SHEWERY et al., 2002).

I.4.2.1.3. Localisation de gluten

La (figure 12) représente l'emplacement du gluten dans la graine de blé. L'amande est une partie blanchâtre et farineuse. Elle donnera la farine de blé après extraction. Elle est composée de cellules renfermant des granules d'amidon entourées par le gluten (LEFEBVRE, 2016).

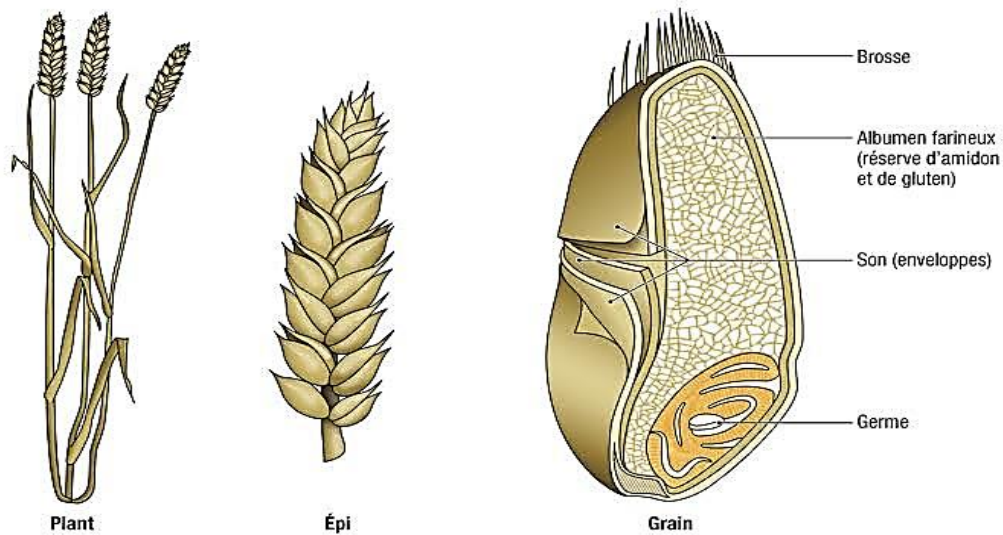


Figure 4 : Composition du grain de blé (LEFEBVRE, 2016).

I.4.2.1.4. Composition de gluten

Le gluten est composé de deux types de protéines, les prolamines et les gluténines. Leurs appellations diffèrent selon la céréale, (Tableau III) (SCHALK et al., 2017). Ces protéines possèdent des séquences d’acides aminés semblables ainsi que des poids moléculaires similaires (SCHALK et al., 2017).

Tableau III : Classification des protéines du gluten (SCHALK et al., 2017).

Céréales	Prolamines	Glutélines
Blé	Gliadines	Gluténines
Orge	Hordénines	Hordénines
Seigle	Sécalines	Sécalines
Avoine	Avénines	Avélanines

I.5.2.1.4.1. Les prolamines

Les protéines responsables d’intolérance au gluten sont les prolamines. Ces dernières (gliadine du blé, sécaline du seigle et hordénine du l’orge, collectivement désignée sous le nom du gluten) ont été identifiées comme le composant de ces céréales capable d’induire des dommages chez les cœliaques (CROWE, 2008).

Les séquences toxiques des prolamines ont plusieurs caractéristiques uniques qui contribuent à leurs propriétés immunogènes. Elles sont extrêmement riches en acides aminés proline et glutamine (MOUTERDE et al., 2008). Ces deux acides aminés sont à la base des deux étapes majeures dans la cascade inflammatoire de la maladie cœliaque :

- Ils confèrent une résistance à la dégradation enzymatique, car l'intestin humain n'a pas une prolyl-end peptidase qui peut aisément couper les peptides du gluten riches en prolines ;
- Les peptides du gluten riche en glutamine sont un substrat idéal pour la désamination par la transglutaminase tissulaire (LERNER, 2010).

I.4.2.1.4.2. Les gluténines

Leurs compositions sont différentes de celle des prolamines. Elles contiennent des molécules polymériques de masse moléculaire élevée (500 à 10000 kDa). Ces protéines se répartissent généralement en deux classes, les gluténines de haut poids moléculaire (HPM) et celles de bas poids moléculaires (BPM). Ces protéines confèrent l'élasticité aux pâtes boulangères après hydratation (Figure 13) (MARGOTTON, 2020).

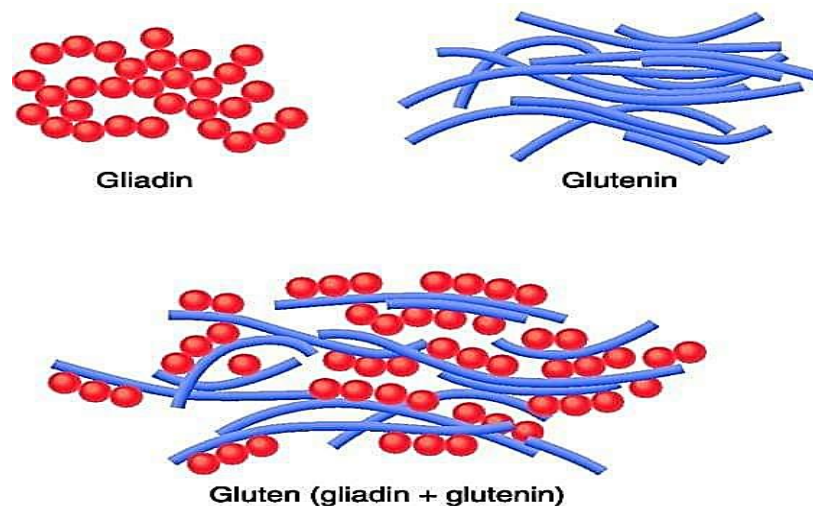


Figure 5 : Structure polymérique du gluten (FASANO, 2011).

La propriété essentielle du gluten est sa propension à constituer une matière cohésive viscoélastique. Cette propriété est notamment mise à profit dans le secteur de la panification.

En effet, le gluten a la capacité de former un réseau continu, élastique, extensible et imperméable aux gaz, lui permettant de retenir par exemple les bulles de dioxyde de carbone issues de la dégradation des sucres par les levures, et ainsi assurer une bonne levée de la pâte et l'aération de la mie (SHEWRY et al., 2000).

que des régions ou ces chaînes ne seraient pas liées (loop). L'étirement de gluten provoque d'abord l'allongement des boucles puis fait glisser les protéines les uns sur les autres. La force de rappel élastique est alors due à la volonté de rétablir l'équilibre « loop-train » du polymère non étiré de départ (SHEWRY et al., 2000).

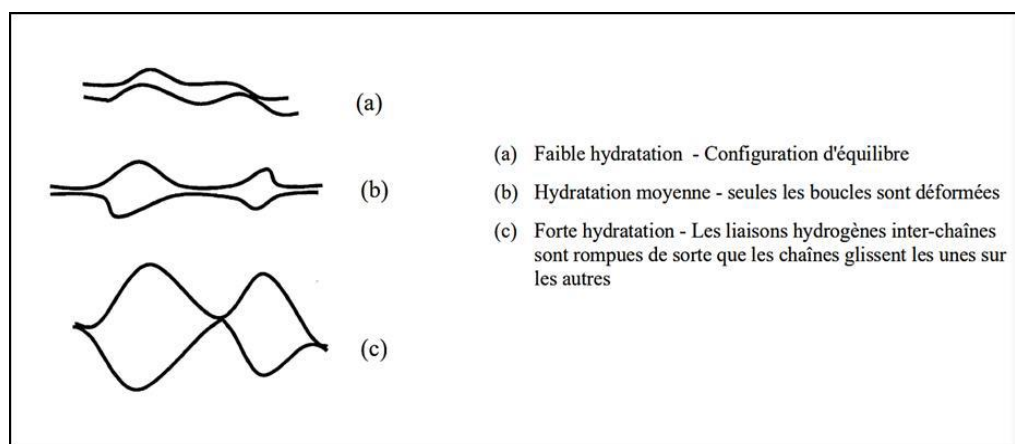


Figure 7 : Le modèle « loop and train » proposé par Belton (SHEWRY et al., 2000).

I.4.2.2. L'âge de l'introduction de gluten

La qualité et l'âge de l'introduction de gluten jouant un rôle important. L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois ou après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la MC sous toutes ses formes. L'intolérance au gluten après 6 mois survient après l'arrêt de l'allaitement maternel qui favorise potentiellement la tolérance immunitaire. Les sujets intolérants au gluten ont été, en moyenne allaités deux mois de moins que les sujets non intolérants. L'association de gluten pendant l'allaitement maternel réduirait le risque de maladie cœliaque (MEARIN, 2007).

I.4.2.3. Les infections intestinales virales

Les infections intestinales favoriseraient l'apparition de la maladie. Certains virus comme le rota-virus ou l'adénovirus entraîneraient une fragilité de la muqueuse intestinale (CHAMOURAD et al., 1991 ; LAWLER et al., 1994).

L'adénovirus 12 possède une analogie structurale avec l'alpha gliadine, il existe donc une réaction immunitaire croisée entre ces deux composés. Ainsi, l'hypersensibilité à la gliadine chez les sujets prédisposés pourrait être secondaire à l'infection virale par l'adénovirus et ce n'est qu'au cours d'une seconde simulation qui apparaîtrait les lésions

intestinales (OLIVES et *al.*, 1996). Le déclenchement de la maladie se ferait donc en deux temps :

- Le premier temps : phase asymptomatique de l'infection virale intestinale ;
- Le deuxième temps : apparition des lésions muqueuses par immunisation contre le virus lors d'une réinfection ou lors d'ingestion de gluten.

I.5. La physiopathologie

I.5.1. Etapes physiopathologiques de la toxicité digestive du gluten

- **Fragmentation de gluten** : Le gluten est scindé par les enzymes digestives et libère ses fragments dont les peptides de gliadine dans la lumière intestinale.
- **Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion** : Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine se fixe à un récepteur le CXCR3 membranaire qui déclenche la production de zonuline, peptide libéré par les entérocytes, qui ouvre les jonctions serrées, qui augmente la perméabilité intestinale et le passage para-cellulaire notamment de la gliadine. Différentes actions de la gliadine ont été découvertes au niveau de l'épithélium intestinale (Figure4).

Le passage trans-cellulaire quant à lui, est médié notamment par les immunoglobulines (IgA). Le complexe IgA-gliadine se fixe sur les récepteurs membranaires de la transferrine, CD71 à la surface des cellules épithéliales et déclenche le passage trans-cellulaire de la gliadine. Dans la MC, la réaction immunitaire positionne ce récepteur CD71 au mauvais endroit (côté apical des cellules épithéliales) ce qui permet le passage de la gliadine.

Une surproduction d'interleukines 15 (IL15) favorise aussi la liaison des lymphocytes intra-épithéliaux avec les cellules épithéliales grâce à la jonction MICA-NG2D ce qui déclenche l'apoptose dont la mort des cellules de la paroi intestinale et augmente la perméabilité intestinale.

Après avoir traversé l'épithélium intestinale par voie trans-cellulaire et paracellulaire, la gliadine arrive alors dans le chorion (ou lamina propria), couche de tissu conjonctif située sous l'épithélium digestif.

de MC se lient aux épitopes désaminés de la gliadine avec une efficacité supérieure à celle des individus sains (Figure 6) (SOLLID *et al.*, 2011).

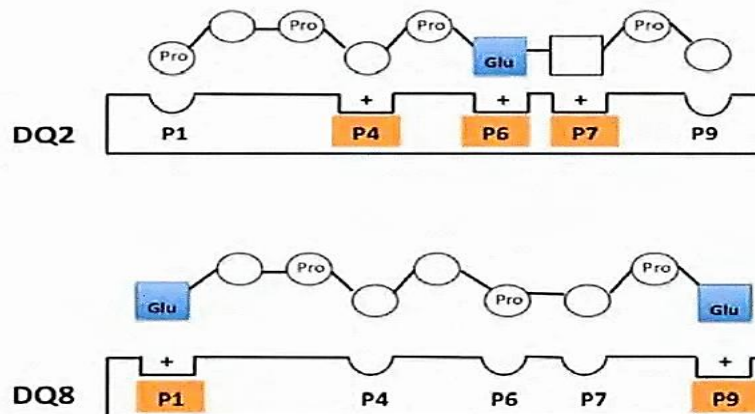


Figure 10 : Ancrage de la gliadine désaminée sur les molécules de surface des CPA (ARAYA *et al.*, 2015).

I.5.4. Action du complexe CPA-gliadine-cellule T

Dans le chorion, le complexe CPA-gliadine se fixe sur les lymphocytes T et déclenche 2 types de réactions (Figure 7).

D'une part, par la voie de l'immunité innée médiée principalement par les lymphocytes intra épithéliaux (LIE) qui sont responsables de la destruction de la muqueuse. Les lymphocytes T déclenchent aussi la production de cytokines inflammatoires dont les rôles sont complexes. Ces molécules de cytokines participent au recrutement de cellules immunitaires comme les cellules « Natural killer » (NK) et les lymphocytes T CD4⁺ qui peuvent directement endommager les entérocytes.

D'autre part, par la voie de l'immunité acquise activée, les lymphocytes CD4⁺ activent les lymphocytes B. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps dont l'action n'est encore pas élucidée. Les anticorps sont notamment dirigés contre la gliadine, la TG2 et l'endomysium. En parallèle, les lymphocytes T sécrètent des cytokines impliquées dans l'immunorégulation comme l'IL15, les TNF, les IFN.

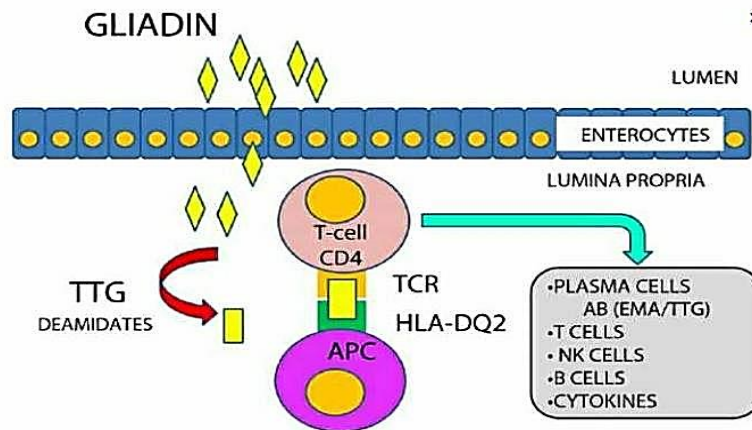


Figure 11 : Action du complexe CPA-gliadine-lymphocyte T (PICASCIA et *al.*, 2015).

Il s’ensuit une infiltration lymphocytaire intra-épithéliale, une atrophie des villosités et une hypertrophie des cryptes, à l’origine des symptômes de la MC (Figure 8).

Ainsi, dans la MC, l’ingestion récurrente de gluten est responsable de la dégradation progressive de la muqueuse intestinale qui augmente de plus en plus le passage de la gliadin dans la paroi intestinale et donc sa toxicité. L’état de santé du sujet atteint de MC se dégrade petit à petit.

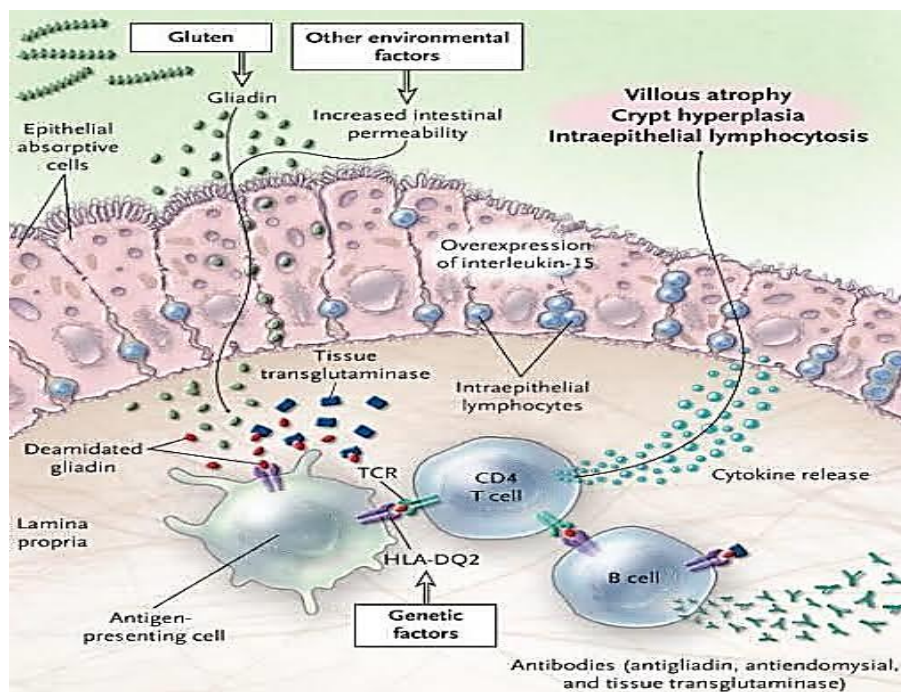


Figure 12 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten (GUJRAL et *al.*, 2012).

I.6. Symptômes

La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune avec un spectre clinique large, allant des manifestations digestives classiques telles que les diarrhées et les douleurs abdominales jusqu' aux manifestations immunitaires et altérations de la muqueuse intestinale (Figure 9) (AGAR *et al.*, 2017).

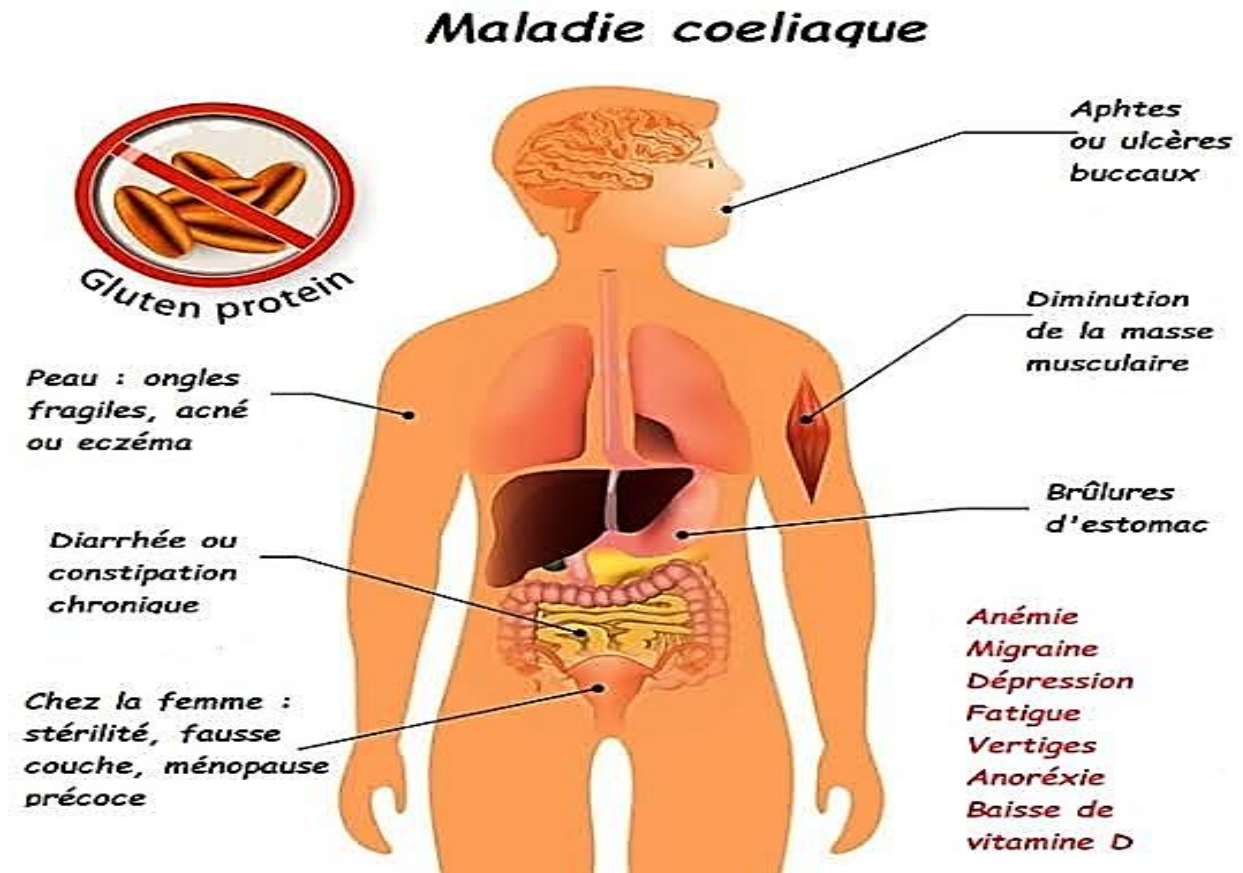


Figure 13 : Manifestation clinique de la MC (LINDFORS *et al.*, 2019).

Chez le nourrisson, les symptômes débutent souvent dans les semaines suivant l'introduction de gluten, les formes classiques comportant des manifestations digestives : diarrhée, douleur, ballonnement abdominale, malabsorption, amaigrissement et asthénie (FEIGHERY, 1999).

Chez l'adulte, un retentissement nutritionnel moins marqué, la diarrhée reste un symptôme majeur avec un amaigrissement, il n'est pas rare de trouver une constipation ou une surcharge chez les patients atteints de la MC (LARMURIER *et al.*, 2012).

I.7. Maladies associées

Le risque est augmenté si d'autres maladies génétiques sont présentes (trisomie, hémochromatose, mucoviscidose) (MARILD et *al.*, 2013) ou d'autres maladies auto-immunes (diabète, psoriasis, ataxie...) (CHRISTOPHE CELLIER, 2016) (Tableau I).

Tableau I : Maladies associées à la maladie cœliaque (POWELLE, 2008).

Maladies gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Maladie du foie : cirrhose biliaire primaire ; hépatite auto immune ; cholangite auto-immune ; ➤ Autres : syndrome de l'intestin irritable ; colite microscopique ; gastrite ; maladie de Crohn ; colite ulcération.
Désordres endocriniens	Diabète de type 1 ;thyroïdie auto-immune ; Maladie d'Addison
Désordres neurologiques	Neuropathie : ataxie cérébelleuse ; épilepsie (avec des calcifications occipitales).
Maladie de la peau	Dermatite herpétiforme : Alopécie
Troubles musculo-squelettiques	Syndrome de Sjogren : arthrite ; ostéoporose ; hypoplasie dentaire d'émail ; fatigue chronique.
Maladies cardiaques	Cardiomyopathie dilatée idiopathique ; myocardite auto-immune.
Désordres hématologiques	Insuffisance de fer.
Désordres génétiques	Syndrome de Down ; syndrome de Turner.

I.9. Diagnostique

Il n'existe pas de test unique permettant de diagnostiquer définitivement ou d'exclure la MC. C'est la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques. Le diagnostic repose sur trois critères : en tout premier lieu, une anamnèse répertoriant la présence des troubles, suivie d'analyses sérologiques et des biopsies intestinales (BRIANI et *al.*, 2008).

I.8.1. La sérologie

En cas de suspicion clinique de MC, on recherche les anticorps produits au cours de la maladie. Il faut bien noter qu'on doit continuer à consommer des aliments qui contiennent du

gluten pendant une certaine période de temps (plusieurs semaines) avant la réalisation des tests sérologiques (ROSTOM et *al.*, 2006).

Les tests sérologiques permettent de mesurer la quantité d'auto-anticorps dans le sang que l'organisme produit lors des réponses immunitaires. Ils se basent sur la présence d'IgA, ou d'IgG chez les personnes présentant un déficit en IgA. Le déficit en IgA est 10 fois plus fréquent chez les malades cœliaques que dans la population générale. Les patients dont le test sérologique est positif doivent être recommandés à un gastroentérologue pour faire des biopsies intestinales par endoscopie afin de confirmer le diagnostic (WEILE et *al.*, 2000 ; HAS, 2008).

I.8.1.1. Les anticorps recherchés

➤ **Anticorps anti-endomysium (EMA)** : La recherche des anticorps anti-endomyisum IgA est indiquée en deuxième intention, après un premier test négatif pour la recherche des anticorps anti-transglutaminase IgA chez les enfants suspectés de maladie cœliaque, ayant une alimentation n'excluant pas le gluten, ils ne présentant pas de déficit en IgA. Pour les anticorps anti-endomyisum de classe IgG, la recherche est indiquée chez les patients déficitaires en IgA. (GREEN, 2007). La recherche d'IgA anti-endomyisum (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses.

➤ **Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG)** : La transglutaminase tissulaire (TG2 ou tTG) intestinale est l'auto-antigène majeur dans la MC. Elle est très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale et catalyse la désamidation et la transamidation (cross-linking) des peptides de la gliadine. Il existe différentes techniques pour rechercher les ATG : méthodes radio-immunologiques, Enzyme-LinkedImmunoSorbentAssay(ELISA) et immuno diffusion (Dot Blot) (XAVIER, 2014).

Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG2) ont une excellente sensibilité (85 à 98%) et spécificité (94 à 98%). Les recommandations actuelles préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-tTG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré (BAO et *al.*, 2012).

➤ **Anticorps anti-gliadine (AGA)** : Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés (HAS, 2008). Ces anticorps sont dirigés contre la fraction alcool-soluble du gluten de blé. La présence des AGA dans le sang est généralement

recherchée par la technique ELISA, en utilisant comme antigène de la gliadine non purifiée (ROUJON *et al.*, 2013).

➤ **Anticorps anti-réticuline (ARA)** : Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes de rongeurs. Il existe en fait différents types d'anticorps anti-réticuline, et seul le type R1 est typique de la MC. Il donne une fluorescence nodulaire détectée par immunofluorescence indirecte (ROUJON *et al.*, 2013).

I.8.1.2. Groupage HLA-DQ2/DQ8 :

On peut, dans certains cas, faire un groupage HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Si ces gènes sont absents, il y a très peu de risques que les sujets développent une MC.

I.8.1.3. Test rapid (BIOCARD Celiac Test):

Il existe un test de détection rapide de l'auto-anticorps anti-transglutaminase IgA à partir d'un échantillon de sang. Il est réalisable par le patient lui-même ou dans un cabinet médical et le prélèvement doit être conservé entre 10 et 27°C. Les globules rouges renferment la transglutaminase native utilisée comme antigène de la réaction. Deux types de personnes peuvent utiliser ce test :

- Les malades suivant un régime sans gluten : le test permet alors de vérifier l'évolution de la maladie ;
- Les personnes qui veulent savoir si elles sont intolérantes ou non au gluten. Si le test est négatif, la personne n'est pas intolérante au gluten. S'il est positif, elle doit consulter son médecin pour d'autres investigations.

I.8.2. La biopsie intestinale

Toute personne ayant un intestin en bonne santé possède à la surface de l'intestin des millions de petites projections en forme de doigts appelés villosité. Ils augmentent la surface d'absorption de l'intestin. L'atrophie de ces villosités dans un intestin malade réduira donc cette surface d'absorption ayant comme conséquence une réduction de l'absorption des nutriments présents dans la nourriture. Le test courant utilisé est considéré en médecine comme étant l'étalon d'or (gold standard) pour diagnostiquer la MC qui est la biopsie intestinale pratiquée par endoscopie. Il s'agit d'une procédure mise au point dans les années 50 où le gastroentérologue insère un tube par la bouche du patient, ce tube passe par la gorge et l'estomac et aboutit dans l'intestin grêle. Le gastroentérologue prélève alors des petits échantillons de peau à la surface de l'intestin pour les faire examiner ensuite au microscope par le pathologiste (ESTEVE *et al.*, 2006).

Les biopsies doivent être multiples (six en moyenne dans le deuxième et troisième duodénum). Car la sévérité des lésions peut varier d'un siège à l'autre. Dans la pratique courante, si la biopsie révèle une atrophie des villosités, le diagnostic de la MC est prononcé. En fonction des lésions histologiques, la progression de l'entéropathie au gluten peut donc être subdivisée en trois stades selon la classification modifiée de Marsh (Figure 10) (Tableau II).

Tableau II : La classification de Marsh décrit l'évolution des lésions en stades successif (MARSH, 1992).

Stade 0	Type « pré-infiltratif » cela correspond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyper lymphocytose intra- épithéliale (>30 %)
Stade 1	Type « infiltratif » : il est caractérisé par une muqueuse normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intra-épithéliaux spontanée (>30% des cellules épithéliales).
Stade 2	Type « infiltratif hyperplasique » : Il comporte, en plus une augmentation des LIE (> 30%) et une hyperplasie des cryptes.
Stade 3	Type décrit classiquement comme « atrophique- hyperclassique » : Le volume entérocytaire de surface était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%, la densité de LIE étant multiplié par 5. L'augmentation des LIE concerne les villosités mais aussi les cryptes. Il existe différents sous-types du stade 3 : <ul style="list-style-type: none"> ➤ IIa : atrophie villositaire partielle. ➤ IIIb : atrophie villositaires subtotale. ➤ IIIc : atrophie villositaire totale.
Stade 4	Type « atrophie-hypoplasique » : Il associe l'atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de malade cœliaques très évoluée, chez les sujets habituellement résistants au régime sans gluten.

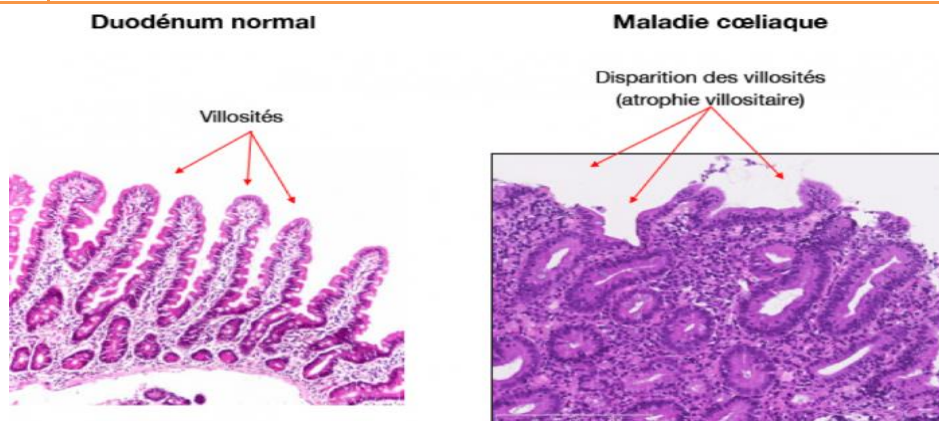


Figure 14 : Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la MC

(BOUSQUET, 2015)

Le diagnostic de la MC repose sur la base des recommandations de L'ESPGAN et la *North American Society For Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* (NASPGHAN), (Figure 11)(BRIANI *et al.*, 2008).

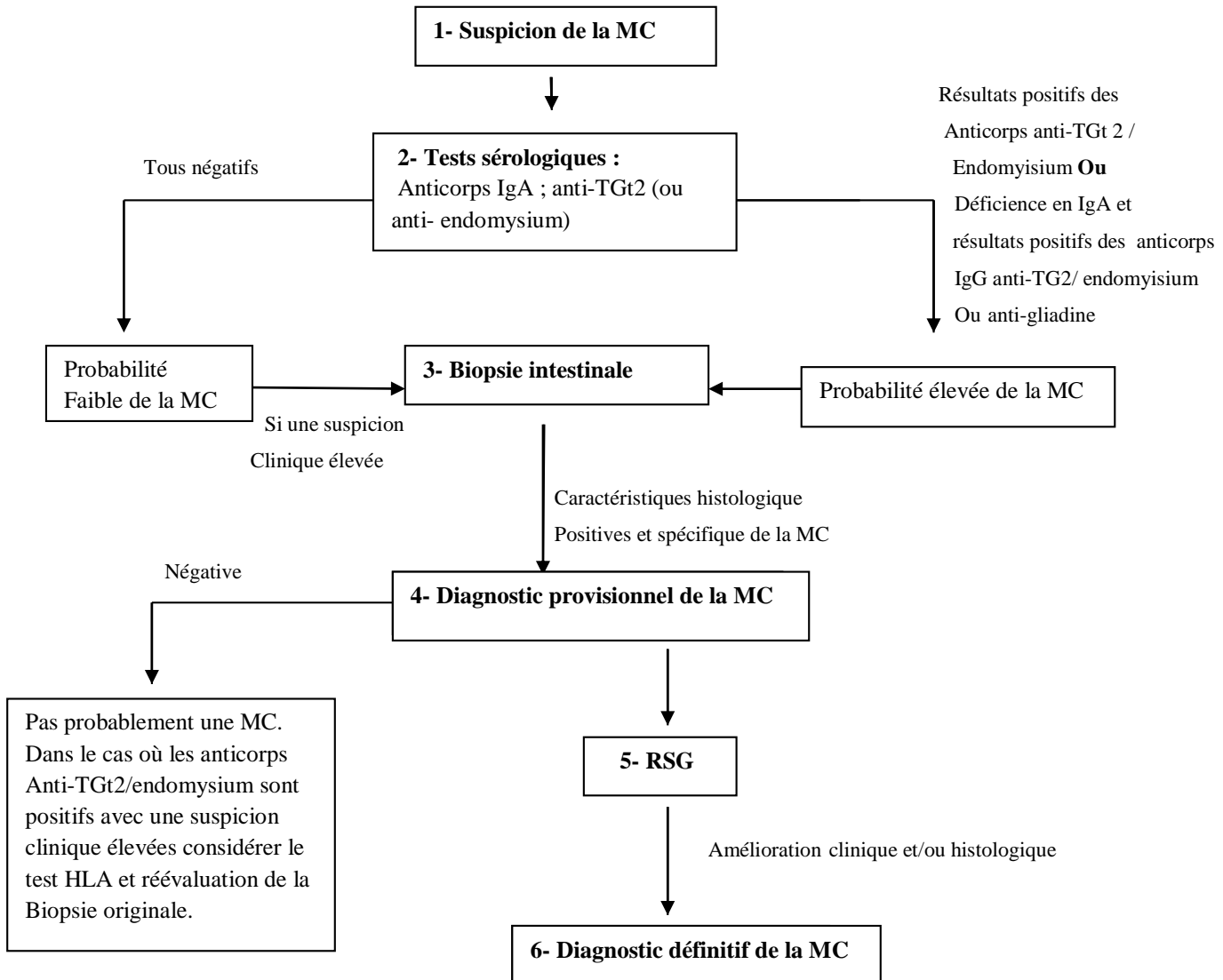


Figure 15 : Plan proposé par l'ESPGAN et la NASPGHAN pour l'évaluation des patients suspects d'avoir la maladie cœliaque (BRIANI *et al.*, 2008).

I.9. Les complications de la maladie cœliaque

Si la MC n'est pas traitée, cela va conduire à des complications qui peuvent être graves. Le défaut d'absorption intestinale est à l'origine de ces complications qui sont des carences vitaminiques ou minérales.

Une carence en vitamine B12 conduit à des anémies microcytaires. Une carence en vitamine K se traduit par des accidents hémorragiques et l'ostéoporose. Un diagnostic est très important en cas de survenue de l'une de ces complications. L'installation sur une diète sans gluten exclure ces complications (MATUCHANSKY *et al.*, 2004).

Des complications indirectes peuvent survenir pour lesquelles la mise en place d'un régime sans gluten (RSG) ne réduit pas toujours le risque de survenue : Troubles de la fécondité ; Accidents cardio-vasculaires ; Troubles neurologiques (COSNES et NION LARMURIER, 2013).

La survenue de certaines pathologies malignes peut être augmentée chez des patients souffrant de la MC que la population générale, parmi ces pathologies :

- Cancers digestifs (carcinome de l'œsophage et de l'oropharynx, cancer de foie, du pancréas, du colon, adénocarcinome de l'intestin grêle) ;
- Lymphomes (lymphome non Hodgkinien B et lymphome T intestinal)
- Un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un RSG diminuent le risque de développer ces pathologies (MEARINE *et al.*, 2006).

I.10. Traitement de la maladie cœliaque

Le traitement de la MC est essentiellement diététique, il repose sur le régime sans gluten à vie (GASBARRINI et MANGIOLA., 2014).

Il consiste à l'exclusion complète et définitive du gluten de l'alimentation (CASE, 2009) autrement dit, la suppression du blé, de l'orge, et du seigle. L'avoine est considérée comme non toxique (JANATUINEN *et al.*, 1995 ; JANATUINEN *et al.*, 2000) mais, peut être contaminée par le gluten (MOULTON, 1959 ; KANERVA *et al.*, 2006). Plusieurs pistes alternatives au RGS sont actuellement à l'étude, qui sera détaillées dans le chapitre III.

Chapitre 2

Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

II. Le régime sans gluten

L'objectif du régime sans gluten chez le cœliaque est double. Il vise à corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie et à diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et des complications néoplasiques, notamment le lymphome malin de l'intestin grêle (LEPORRIER, 2011).

II.1. Définition de régime sans gluten

L'unique traitement de la MC est le régime sans gluten (RSG) à vie, c'est-à-dire l'éviction du blé, du seigle et de l'orge, ainsi que leurs dérivés : farines, pains, brioches, gâteaux, tartes, biscuits sucrés et apéritifs, pizza, quiches nouilles et pâtes (DOWNEY et *al.*, 2015 ; GREEN et *al.*, 2015). Mais la présence du gluten peut se cacher dans des sources moins évocatrices telles que les sauces, bouillons et autres. Le gluten peut se retrouver aussi dans certains produits cosmétiques qui peuvent poser des problèmes aux personnes atteintes de la MC surtout s'ils sont ingérés ou s'ils entrent en contact avec la bouche. (BAKER, 2013) et dans certains médicaments (CRUZ et *al.*, 2015).

Le patient atteint de la MC doit apprendre à repérer les traces de gluten grâce à la lecture complète des étiquettes des emballages des produits (LAMACCHIA et *al.*, 2014). L'aide d'un diététicien connaissant la maladie est fondamentale (CASE, 2005) et cela en raison de la grande difficulté qu'ont les patients à le suivre en pratique, ainsi que du possible déficit en vitamines, fibres et calcium (INMAN-FELTON, 1999 ; WILD et *al.*, 2010) que peut entraîner un régime mal équilibré. Alors les patients souffrant de déficit nutritionnel peuvent nécessiter, initialement, des suppléments de fer, de calcium ou de vitamines (BAILLARGERON, 2006).

L'efficacité et la surveillance de régime sans gluten sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de régime (FOTOULAKI et *al.*, 1999). Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire régresse généralement six à 24 mois de RSG (LEE et *al.*, 2003).

II.2. Aliments sans gluten

Actuellement, un aliment est considéré exempt de gluten selon le *Codex Alimentarius* établi par l'OMS et cité par CEGARRA, (2006), s'il provient : D'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, maïs, soja, sarrasin, millet) ;

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

- D'une céréale potentiellement toxique mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine/100g de poids sec ;
- D'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec.

II.3. Les aliments autorisés et les aliments interdits dans le régime sans gluten

Tous les aliments naturels ou industriels contenant des produits dérivés du blé, du seigle, de l'orge doivent être exclus de l'alimentation. Tous les aliments faits à partir de farine de blé, comme le pain, les pâtes, les pâtisseries et ceux dans lesquels la farine a-été ajoutée tels que charcuterie, condiments, plats cuisinés, conserves doivent donc être éliminés de la nourriture quotidienne et aussi les produits à base de farine de seigle et de l'orge.

Le riz et le maïs étant permis, la farine de blé peut être remplacée dans de nombreuses circonstances par maïzena ou la farine de riz (Tableau IV) (GOMEZ, 2016).

Tableau IV : Aliments à privilégier et aliments à ne plus consommer (GOMEZ, 2016).

Aliments	Consommation libre	A supprimer
Laits	Tous	Laits aromatisés et parfumés
Produits laitiers	Produits maisons ou naturels/petits suisses.	Yaourt et équivalents aux fruits. Préparation industrielles : flan, crème...
Fromages	Oui	Fromage à tartiner.
Viandes	Oui	Conserves, plats industriels, surgelés à base de viande cuisinée.
Charcuterie	Charcuterie maison	Merguez, pâté, cacher,...
Poissons	Oui Conserve au naturel	Poissons cuisinés du commerce, panés, plus à base de fruits de mer ou de poisson (crêpe, quiche).
Œufs	Oui	Œufs en poudre.
Pomme de terre	Oui Fécule, flocons	Purée instantanée, pomme de terre cuisinée, en conserve, surgelée.
Céréales	Maïs, maïzena, pâtisserie maison, pâtes, biscottes et pain sans gluten	Blé et dérivés, farine, semoule, pâtes, plats préparés, Pain de seigle, pain de mie, biscottes, chapelure, biscuits, pâtisseries du commerce, orge, avoine.

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

Légumes	Oui	Couscous, conserves, surgelés, potage aux légumes.
Fruits	Oui	Compotes du commerce, conserve.
Produits sucrés	Sucre, miel, confiture pur sucre, bonbons acidulés, pâtisserie maison, poudre chocolatée.	Confiture du commerce. Pâtisserie, biscuit, gâteaux, confiserie, pâte d'amande, pâte de fruits.
Matières grasses	Oui	Margarine, sauce du commerce liée à la farine.
Boissons	Oui	Bière, poudre pour boisson.
Divers	Poivre en grain moutarde sans sel de maison	Poivre et épices moulus, condiments, sucres, moutarde comportant de l'amidon.

II.4. Bénéfices de régime sans gluten

L'effet du RSG est le plus souvent spectaculaire, en particulier chez l'enfant, les troubles de comportement se corrigent après 2 à 3 jours il retrouve son appétit, puis dans les semaines qui suivent, son entrain. Les selles se normalisent en quelques jours à quelques semaines. Quelques jours après la suppression du gluten, la stéatorrhée commence à diminuer. L'excrétion des graisses dans les selles est normale 10 à 15 jours plus tard. La reprise pondérale peut survenir dans les jours qui suivent l'exclusion du gluten ; parfois, elle tarde un peu plus. Elle est constante après trois semaines d'exclusion. Le rattrapage statural est toujours retardé de 2 à 3 mois par rapport au rattrapage pondéral et la croissance retrouve à vitesse normale après 2 ans environ chez le nourrisson, parfois plus chez l'enfant plus âgé.

Les conséquences nutritionnelles de la malabsorption s'effacent en plusieurs mois, de sorte que, après 1 an de régime sans gluten, les principales constantes biologiques sont normales, y compris la minéralisation osseuse. Les lésions histologiques s'effacent en quelques mois à quelques années. La muqueuse n'est jamais tout à fait normale après 6 mois, elle est souvent presque normale après 1an (SCHMITZ, 2007).

Le strict respect du RGS demeure la seule solution préventive des formes rares, et le retrait complet de gluten chez les patients de la MC permet la normalisation du taux de mortalité (CORRAO et al., 2001 ; WEST et al., 2004) aussi bien que l'amélioration de la majorité des complications relatives comprenant l'ostéoporose et l'ostéopénie (TAU et al.,2006). L'anémie, les symptômes gastro-intestinaux (DEWAR et CICLITIRA, 2005), le risque de la malignité (GREEN et al., 2003 ; WEST et al., 2004).

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

II.5. Problèmes du régime sans gluten

La gestion de la MC confirmée est le RGS pendant toute la vie. En effet, si le RGS est assez facile à réaliser durant les premières années de vie, celui-ci se complique quand l'enfant fait son entrée à l'école (CEGARRA, 2006).

La série de problèmes rencontrés quotidiennement par les malades cœliaques algériens a concerné essentiellement :

- La non disponibilité et diversité des produits sans gluten ;

La cherté de ces produits ;

- La mauvaise qualité des produits sans gluten commercialisés sur le marché algérien les rendant de faible palatabilité ;
- La fabrication de galette ou de pain sans gluten, tout en substituant la farine de blé par celle de riz ou de maïs (BENATALLAH, 2009) ;

Les produits sans gluten ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale algérienne (BERRAH et *al.*, 2000). Contrairement à la France où les dépenses afférentes pour le RSG, font l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie cœliaque à hauteur de 60% du tarif de la liste des produits et prestations remboursables de la sécurité sociale ;

- Le manque d'organismes spécialisés pour l'information des malades et leurs familles sur les détails de leur maladie et la diététique appropriée (aliments interdits et recettes non coûteuses, des aliments autorisés) ;
- Une insuffisance de motivation et de sensibilisation des industriels et investisseurs nationaux pour la fabrication des produits sans gluten (BENATALLAH, 2009) ;
- La rareté des restaurants qui préparent des plats sans gluten.

Comme pour tout régime d'exclusion, le RSG peut avoir des conséquences en termes de couverture des besoins nutritionnels. Les céréales, sources de gluten, sont aussi des sources de protéines, de vitamines du groupe B, de fibre de minéraux (magnésium, phosphore, potassium) et de micronutriments (zinc, fer). Leur suppression peut être responsable d'un déséquilibre alimentaire et de déficit nutritionnel d'autant plus si d'autres évictions alimentaires sont associées, comme celles des produits laitiers (ROSTAMI et *al.*, 2017).

II.6. La résistance au régime sans gluten

La résistance au RSG est définie par l'absence d'amélioration clinique ou histologique ou par la persistance des anticorps après 12 mois d'un régime bien suivi. Elle est observée chez 7 à 30% des patients (LARMURIER et COSNES, 2009). Il convient en premier lieu de remettre en cause le diagnostic initial de la MC et d'éliminer d'autres causes d'atrophie villositaire. En deuxième lieu, il faut évoquer une mauvaise observance volontaire ou non, du

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

patient au RSG. Il s'agit de la principale cause de résistance. Le patient n'a pas toujours conscience de son erreur c'est pourquoi un suivi avec le diététicien est nécessaire. En dernier lieu, chez des patients respectant le régime mais dont les symptômes persistants, des affections associées doivent être recherchées telle qu'une colite microscopique, une pullulation microbienne, une insuffisance pancréatique ou une maladie inflammatoire intestinale (LEFEBVRE, 2016).

II.7. Régime sans gluten et équilibre alimentaire

On croit que le moment est venu pour consacrer plus d'attention aux problèmes concernant le suivi correct de la MA, non seulement la conformité au régime, mais également l'équilibre alimentaire du régime lui-même (THOMPSON, 2008).

Pour concilier un RSG et un bon équilibre alimentaire, il est indispensable de varier l'alimentation (SCHMITZ, 2007). Heureusement, il existe de nombreux aliments naturellement exempts de gluten : riz, maïs, légumineuse, lait et produits laitiers, viandes, poissons, huiles et graisses qui permettent donc de s'alimenter de façon équilibrée et diversifiée.

Les substituts de produit avec gluten doivent apporter qualitativement et quantitativement autant de glucides, de protéines, de fibres mais aussi plus de vitamines et de minéraux afin de palier au déficit engendré par leur malabsorption intestinale dans le cas de cette maladie. Un RSG peut être équilibré et peut fournir tous les nutriments nécessaires pour un régime équilibré (Tableau V) (THOMPSON, 2008).

Tableau V : Exemple de préparation alimentaire journalière (VENESSION, 2013).

Petit déjeuner	Déjeuner et diner
<ul style="list-style-type: none">➤ Café ou thé sucré➤ Céréales sans gluten➤ Lait entier ou demi-écrémé <p>Où</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Pain ou biscote sans gluten➤ Beurre confiture ou miel➤ 1 verre de jus de fruits	<ul style="list-style-type: none">➤ Crudité vinaigrette➤ Viande ou poisson (100g) ou 2 œufs➤ Féculents ou céréales autorisées (200 g ou plus) à l'un de des repas➤ Légume verts plus pain sans gluten a l'autre repas fromage ou laitage➤ Fruits

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

Un régime sans gluten sain devrait inclure une large variété d'aliments. Pour la majorité des adultes et des enfants, le régime devrait inclure 2 à 4 portions de fruits, 3 à 5 portion de légumes, 6 à 11 portions de grains sans gluten, et 3 à 4 portions de produits laitiers. Un régime contenant tous ces groupes d'aliments peut aider à fournir les nutriments nécessaires (Tableau VI) (BOWER et *al.*, 2007)

Tableau VI : Composition d'un régime sans gluten sain et nutritionnel (GOMEZ, 2016).

Protéines	Viande, poisson, 2 œufs, laits, fruits secs, céréales autorisés, chou frisé, épinards, artichaut, brocolis, la mâche, la courge, légumes secs et le riz.
Glucides	Privilégier les glucides lents : pâtes sans gluten, riz et légumes secs.
Lipides	Varié les sources alimentaires : beurre, mélange d'huiles, poisson gras.
Fibres	Choisir autant que possible des grains entiers sans gluten, comme : le riz brun, les fruits, légumes et haricots.
Calcium	Privilégier le calcium alimentaire au calcium des compléments alimentaires : lait et produits laitiers, le lait de soja, les épices, cannelle, thym, cumin, persil, poisson, les amandes, épinards, haricots, les fruits, kiwi, clémentine, orange, abricots, murs.
Fer	Les céréales enrichies et sans gluten, les viandes maigres et les légumineuses sont d'excellente source de fer.
Vitamines	Une fois que les intestins sont guéris, une variété de fruits, légumes, noix, produits laitiers, viandes, graisses saines et grains entiers sans gluten devraient fournir toutes les vitamines nécessaires.

Selon THOMPSON (2008), les clefs d'un régime équilibré sont :

- Manger chaque jour une variété d'aliments et boissons nutritionnellement denses. L'aliment nutritionnellement dense est un aliment qui fournit une grande quantité d'un nutriment ou des nutriments pour une teneur en calories de l'aliment. Par exemple une portion de 100 kcal de banane est nutritionnellement plus dense que 100 kcal de soda ;
- Limiter la prise des aliments contenant des lipides saturés, du cholestérol, du sucre ajouté et du sel ajouté ;
- Manger chaque jour une variété de fruits et légumes. Une personne ayant besoin de 2000 kcal par jour devrait consommer quotidiennement 2 tasses de fruits et 2 tasses et demi de légumes ;

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

- Boire chaque jour 3 tasses de lait écrémé ou à faible teneur en matière grasse (ou consommer l'équivalent) ;
- Manger les grains entiers. Au moins la moitié des portions de graines devrait être des grains entières. Le reste des portions de grains devrait venir des produits entiers non enrichis.

Certains additifs alimentaires pouvant contenir du gluten (Tableau VII) (GREEN et CELLIER, 2007).

Tableau VII : Additifs alimentaires pouvant contenir du gluten.

Code	Signification	Famille
E411	Gomme d'avoine	Epaississant
E1400	Dextrine, amidon torréfié	
E1401	Amidon traité aux acides	
E1402	Amidon traité aux alcalins	
E1403	Amidon blanchi	
E1404	Amidon oxydé	
E1405	Amidons traités aux enzymes	
E1410	Phosphate d'amidon	
E1411	Glycérol de di amidon	
E1412	Phosphate de di amidon	
E1413	Phosphate de di amidon phosphaté	
E1414	Phosphate de di amidon acétylé	
E1420	Amidon acétylé	
E1421	Amidon acétylé à acétate de vinyle	
E1422	Adipate de di amidon acétylé	
E1423	Glycérol de di amidon acétylé	
E1440	Amidon hydroxypropylé	
E1442	Phosphate de di amidon hydroxypropylé	
E1443	Glycérol de di amidon hydroxypropylé	
E306	Vitamine E (peut être extrait de l'huile de germe de blé)	

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

II.8. Réglementation des aliments sans gluten

II.8.1. Définition

Le *codex alimentarius* a mis en place différentes définitions en fonction de la teneur en gluten de l'aliment ou du produit final destiné à la consommation. Les aliments exempts de gluten sont des produits composés, fabriqués à partir : d'éléments ne contenant pas de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ainsi que leurs variétés croisées. La teneur en gluten ne doit pas dépasser 20 mg/kg au total, et d'éléments contenant du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ainsi que leurs variétés croisées mais étant traité spécialement afin de retirer le gluten pour que la teneur en gluten ne dépasse pas au total 20 mg/kg. Les aliments spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg contenant d'éléments à base de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées.

II.8.2. Etiquetage et logo

La commission des communautés Européenne a mis en place un règlement, *Règlement* CEN 41/2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten.

Ce règlement permet aux fabricants d'apposer la mention « très faible teneur en gluten » pour les aliments spécialement traités en vue de réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg. La mention « sans gluten » ne peut figurer que sur les denrées alimentaires dont la teneur en gluten ne dépasse les 20 mg/kg. Ces deux mentions doivent figurer à proximité du nom du produit vendu.

Le logo « épi barré » (Figure 16) permet aux consommateurs de sans gluten d'être assurés que le produit le possédant appartient aux aliments qualifiés comme étant exempts de gluten. Ce logo a été créé par l'association cœliaque du Royaume-Uni et maintenant la propriété de l'association européenne des sociétés cœliaques (AOECS). Cette dernière autorise les associations nationales comme l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG) à l'utiliser. L'AFDIAG a déposé le logo représentant un épi barré à l'institut national de la propriété intellectuelle. En France, ce logo permet de référencer pas moins de 3500 références actuellement disponibles. Les adhérents de l'association ont la possibilité de bénéficier d'une liste réactualisée annuellement, des produits estampillés du logo.

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

II.8.3. La réglementation en Algérie

Le décret exécutif n° 05.484 du 22 décembre 2005 modifiant et complétant le décret exécutif n°90.376 du 10 novembre 1990 relatif à l'étiquetage et à la présentation des denrées alimentaires précise d'une part dans son article 7 les mentions obligatoires devant apparaître sur l'étiquetage, parmi lesquelles « *la liste des ingrédients* » et d'autre part, l'article 14 « art 12bis. » indique la liste des ingrédients dont la mention est obligatoire sur l'étiquetage des denrées alimentaires. En effet, toute substance utilisée dans la production d'une denrée alimentaire et toujours présente dans le produit fini, même sous une forme modifiée, et provenant d'ingrédient énuméré à la liste ci-dessous doit être mentionnée sur l'étiquetage.

- Céréales contenant de gluten, à savoir blé, seigle, orge, avoine, épeautre ou leurs souches hybridées et les produits dérivés ;
- Crustacés et produits dérivés ;
- Œufs et produits dérivés ;
- Poissons et produits dérivés ;
- Arachide, soja et produits dérivés ;
- Lait et produits laitiers (y compris le lactose) ;
- Fruits à coque et produits dérivés.

II.2.8.4. Contrôles

Les contrôles de qualités sont indispensables pour assurer la conformité des produits alimentaires sans gluten. Pour qu'une denrée alimentaire dispose du logo « épi barré » les industriels doivent réaliser des analyses régulières et obtenir une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg. De plus, audit doit être réalisé chaque année auprès de l'AOECS afin de justifier l'absence de contamination, par des résidus de gluten, et ce à chaque étape de fabrication, conditionnement, expédition, etc.

Concernant les méthodes d'analyses, ces dernières doivent être validées et calibrées avec une limite de détection de la teneur en gluten inférieure ou égale à 10 mg/kg. La détermination quantitative du gluten repose sur une méthode immunologique de type ELISA ou toutes autres méthodes équivalentes en termes de sensibilité et spécificité. L'anticorps (AC) utilisé pour la détection doit être spécifique des peptides toxiques du gluten et ne doit pas interagir avec les autres constituants des produits à analyser.

En Algérie, le contrôle des produits sans gluten est principalement assuré par les autorités sanitaires et les organismes de réglementation alimentaire comme l'Autorité Nationale de Sécurité Sanitaire des Aliments (ANSSA). Cela inclut la vérification de

Chapitre 2 Le régime alimentaire de la maladie cœliaque

l'étiquetage des produits pour garantir qu'ils ne contiennent pas de gluten et la mise en place des normes pour les produits sans gluten. Les consommateurs pouvant également jouer un rôle en signalant tout problème ou toute préoccupation concernant les produits sans gluten aux autorités compétentes.



Figure 16 : logo « épi barré » (COLLIN et *al.*, 2004)

Chapitre 3

Les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque

III. les nouvelles pistes préventives et thérapeutiques de la maladie cœliaque

L'augmentation des sujets atteints de la MC et la difficulté de l'observance du régime sans gluten pousse à réfléchir sur de nouvelles pistes à la fois préventives et thérapeutiques (Figure 17).

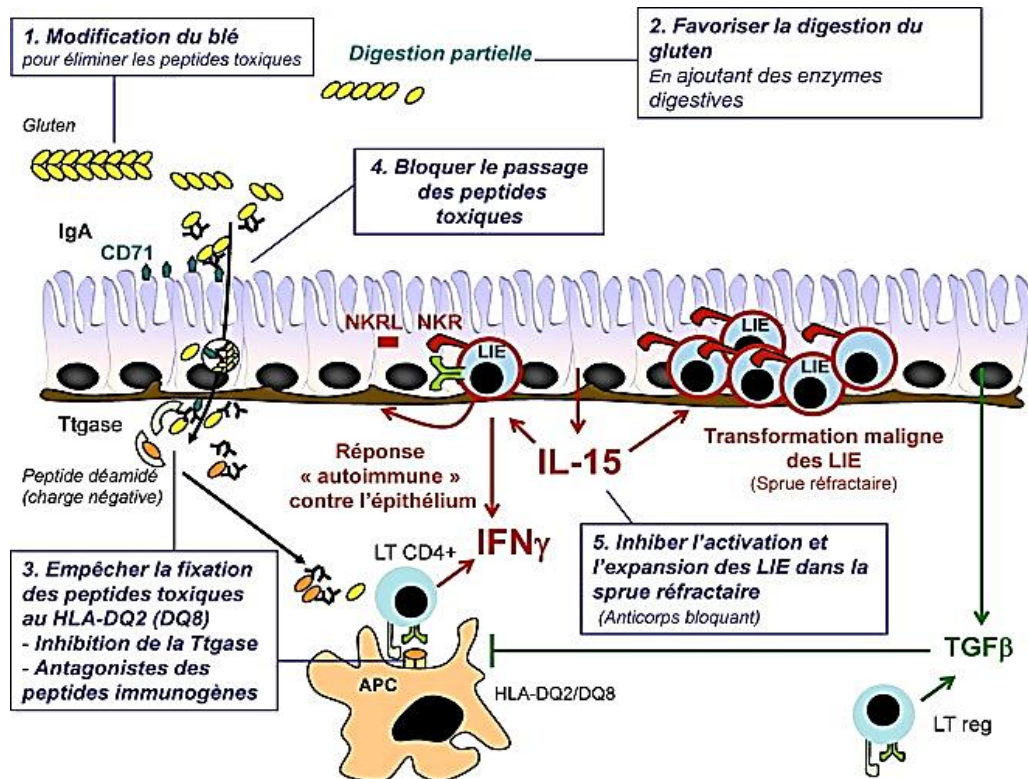


Figure 17 : Les nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la MC (CASTILLO et *al.*, 2015).

III.1. Prévention future

III.1.1. Prévention primaire

Trois hypothèses ont été étudiées mais sont à confirmer dans des études de grande cohorte :

- Le Rotavirus possède des parentés dans sa structure avec la gliadine, il pourrait ainsi faciliter le déclenchement de la MC. Il provoque des troubles intestinaux graves avec déshydratation et abîme l'intestin (PAVONE et *al.*, 2007). Le vaccin contre le Rotavirus est envisageable chez tous les nourrissons apparentés de 1^{er} degré avec une personne atteinte de MC et/ou chez les porteurs des HLA de prédisposition pour la maladie cœliaque ;

- Il semblerait que les enfants, génétiquement prédisposés, qui naissent en automne, ont un risque supplémentaire d'avoir la MC. Ceci est probablement dû au risque d'infections intestinales des bébés plus élevé qu'en été (NAMATOVU et *al.*, 2016). Les couples porteurs des HLA de prédisposition pourraient programmer les naissances de leurs enfants durant la période estivale ;
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'estomac diminueraient la digestion des protéines notamment le gluten et favoriseraient ainsi la MC. Les IPP seraient contre-indiqués chez les enfants apparentés de 1^{er} degré avec une personne atteinte de MC et/ou au porteurs des HLA de prédisposition pour la MC (ANDREN et *al.*, 2016).

III.1.2. Prévention chez les apparentés

Une nouvelle recommandation consiste à analyser le HLA des frères et sœurs de 1^{er} degré des patients atteints de MC. En cas de positivité du HLA, il serait recommandé chez ces patients génétiquement prédisposés à la MC, un suivi régulier et une alimentation toute la vie, pauvre en gluten, orientée sur le blé ancestral ou détoxifié.

III.2. Traitement futur

Le régime strict sans gluten est très fastidieux. Il nécessite une motivation considérable du patient et de sa famille.

Les cibles alternatives potentielles actuellement étudiées sont censées protéger les patients d'ingestions mineures de gluten non intentionnelles ou inévitables. Ces stratégies visent trois principaux facteurs pathogènes : le facteur environnemental (gluten), les prédispositions génétiques et la perméabilité intestinale anormale (FREEMAN, 2015).

III.2.1. Élaboration des céréales génétiquement modifiées

Les chercheurs ont cultivé des espèces de blé possédant moins de propriétés antigéniques. Nous avons vu que de nos jours l'espèce de blé utilisé en grande partie dans notre alimentation est le *Triticum aestivum*, blé hexaploïde. En observant les biopsies des sujets atteints, les chercheurs ont remarqué que la consommation de blé tétraploïde au lieu de blé hexaploïde entraînerait moins de dommages histologiques. La modification génétique créée par cette équipe a démontré que ce blé OGM permet de faire un pain sans engendrer de lésions intestinales chez le sujet atteint (éliminer 90% de la gliadine ou ajouter un ARN bloquant) (SANCHEZ-LEON et *al.*, 2017).

III.2.2. Détoxification de gluten et la prévention des lésions de la muqueuse intestinale

III.2.2.1. Supplémentation orale enzymatique

Le gluten composé essentiellement de proline est résistant à une digestion complète par les enzymes intestinales. Cette absence de digestion des oligopeptides de HPM induit une réaction inflammatoire localisée dans le lumen de l'intestin grêle. L'objectif de cette détoxification est d'inactiver les peptides du gluten toxique restant dans l'intestin. Pour cela une protéase de la famille des propyl-endopeptidases (l'AN-PEP), dérivé de l'*AspergillusNiger*, permet une accélération de la dégradation du gluten. Cette enzyme ayant des propriétés intéressantes, comme sa résistance aux protéases digestives va permettre *in vivo* de dégrader en petits fragments le gluten au niveau d'un acide aminé de proline entraînant un échappement aux lymphocytes (JULIA et *al.*, 2019). De plus, une autre protéase, l'isoforme 2 de l'endoprotéase B (EP-B2), va permettre de lyser de manière, efficace et rapide, les fragments du gluten. Cette dernière, extraite de graines d'orge, permet de lyser les peptides de gluten au niveau d'une glutamine. Les études en montrent une amélioration de la digestion chez les rats ainsi que chez les macaques (BETHUNE et *al.*, 2006).

Par la suite, une étude a été mise en place afin d'étudier les effets d'un mélange d'AN-PEP et EP-B2 dans la lyse du gluten. Un mélange de ces deux protéases recombinantes spécifiques, AVL003, a été administré par voie orale. L'étude clinique de phase I a montré, une absence d'effets indésirables ainsi qu'une absence de réactions allergiques en réponses à des doses croissantes en gluten. Ensuite en phase II, après instauration d'une concentration quotidienne, de 2 grammes de gluten, il a observé une diminution des lésions de la muqueuse intestinale chez les patients atteints (LAHDEAHO et *al.*, 2014).

III.2.2.2. Complexer le gluten

Véritable avancée thérapeutique considérée comme le futur traitement de la MC, une autre approche actuellement étudiée est l'utilisation de polymère dans le but de complexer le gluten. Le polymère étudié est le copolymère de *méthacrylate d'hydroxyéthyle et de sulfonate de styrène* P(HEMA-co-SS) a permis de diminuer la perméabilité et l'inflammation, moduler la réponse immunitaire du gluten et séquestre les composés toxiques du gluten dans la lumière intestinale. Ce polymère pourrait être exploité pour doper l'absorption du gluten (PINIER et *al.*, 2012 ; MCCARVILLE et *al.*, 2014).

Ce polymère à une grande affinité pour les peptides d'alpha-gliadine forme un complexe avec le gluten pour empêcher les enzymes d'y accéder évitant ainsi la production des protéines inflammatoires. Une étude préclinique sur un modèle de souris a montré que ce

polymère était efficace et permet d'éviter l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes intra-épithéliaux et l'atrophie villositaire. Il est non absorbable et possède un bon profil de sécurité pour l'usage animal (PLUGIS *et al.*, 2015).

III.2.2.3. Inhibiteur de la zonuline (Modulateur des jonctions serrées)

La gliadine est connue pour provoquer une sécrétion accrue de zonuline. Elle modifie la perméabilité intestinale, facilite le transport des peptides du gluten vers la lamina propria et déclenche des processus inflammatoires caractéristiques de la MC ou des maladies inflammatoires de l'intestin.

Le Larazotide acétate (ou AT-1001) est un antagoniste de la Zonuline et plus précisément un octapéptide dérivé de la Zonuline de *Vibrio Cholerae*. Il permet d'empêcher localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale (PATERSON *et al.*, 2007)

Plusieurs études cliniques ont été réalisées, les essais de phase I démontrent une tolérance ainsi qu'une diminution de la diarrhée après une exposition au gluten. Les essais de phase II montrent que larazotide était bien toléré et empêcher l'augmentation de la gravité des symptômes gastro-intestinaux ainsi qu'une diminution des taux d'IgA anti-TG2 (LEFFLER *et al.*, 2012 ; ALHASSAN *et al.*, 2019).

III.2.2.4. Inhibiteurs de la transglutaminase

La transglutaminase tissulaire 2 (TGt2) joue un rôle majeur dans la pathogenèse de la MC via la désamidation des peptides de gluten conduisant à une réponse immunitaire caractéristique par une inflammation de la muqueuse intestinale.

Il existe trois classes d'inhibiteurs de TGt2 qui diffèrent sur leurs mécanismes d'action. Les inhibiteurs compétitifs bloquent la TGt2 par compétition avec le gluten sur le récepteur. Ils bloquent donc l'accès au substrat empêchant donc l'activation de la TGt2. Les inhibiteurs irréversibles se fixent sur la TGt2 de façon irréversible et en modifient la covalence contrairement aux réversibles qui se fixent de façon temporaire (VEERARAGHAVAN *et al.*, 2015). Les essais précliniques ont permis de prouver l'efficacité des inhibiteurs de la TGt2 sur le gluten étant donné leur non-spécificité à la TGt2, ils peuvent se lier à d'autres TG et ainsi l'apparition de nombreux effets indésirables (NILAND *et al.*, 2018). C'est pourquoi une nouvelle génération d'inhibiteurs de la TGt2 (ZED1098, ZED1219, ZED1227) plus spécifique de la TGt2 environ 70 à 225 fois plus ont été développés.

Le ZED1227 agit comme inhibiteur direct et spécifique de la TGt2, il est déjà testé dans le cadre d'essais cliniques de phase I et s'est révélé sans danger chez des volontaires sains (RAUHAVIRTA *et al.*, 2017). Les essais de phase II ont montré que cet inhibiteur permet de prévenir la détérioration intestinale (SCHUPPAN *et al.*, 2021).

III.2.2.5. Traitement anti-inflammatoire

Un taux plus élevé de certaines cytokines pro-inflammatoires est observé chez les individus atteints de MC qui ne suivent pas encore le régime strict sans gluten (BJORCKS et *al.*, 2015). Ces cytokines pourraient être des cibles efficaces dans le traitement de la MC. Les études ont montré que les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α sont efficaces dans le traitement des patients atteints de MC résistants au régime strict sans gluten et résistants à la thérapie par glucocorticoïdes. Toutefois, le coût élevé et les effets secondaires graves possibles disqualifient l'utilisation des anticorps monoclonaux chez les individus atteints de MC répondeurs au régime strict sans gluten (SMASCA et *al.*, 2014 ; PLUGIS et *al.*, 2015).

III.2.2.6. Ciblage des lymphocytes B

Les thérapies ciblant les lymphocytes B spécifiques ont un bon potentiel pour le traitement de la MC. De précédents études (SOLLID et *al.*, 2011) ont démontré un avantage clinique en inactivant les cellules B avec des anticorps anti CD-20 dans le contexte d'autres troubles HLA associés incluant la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque et le diabète de type 1. Comme les cellules B jouent un rôle dans la pathogénie de la MC, puisque des cellules B spécifiques au gluten et à la TGt2 ont le pouvoir de présenter les peptides au lymphocytes T, le récepteur CD-20 fait une cible attirante (HAUSER et *al.*, 2008).

III.2.2.7. Inhibition du transport transcellulaire de la gliadine

Il s'agit d'une stratégie encore hypothétique qui consiste à inhiber la translocation de l'IgA anti-gliadine qui se fixe sur le récepteur CD71 à la transferrine par des anticorps anti CD71. Cette voie n'a cependant pas encore été explorée (RAUHAVIRTA et *al.*, 2011).

III.2.2.8. Bloqueurs de HLA-DQ2/DQ8

Le facteur génétique le plus significatif dans la prédisposition d'un individu à la MC est la présence d'HLA DQ2 ou DQ8 sur les cellules présentatrices d'antigènes. L'inhibition de la fixation du gluten sur les molécules d'HLA DQ2 ou DQ8 représente une stratégie potentielle pour réduire la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides ont été synthétisés pour cibler la molécule HLA DQ2 comme un analogue du gluten dans laquelle les résidus prolines sont remplacés par des azidoprolines, mais cette approche thérapeutique pourrait être rencontrée des difficultés tels qu'une efficacité limitée dans la réduction de l'activation des cellules T (CAIO et *al.*, 2020).

III.2.2.9. Antagoniste de l'interleukine 15

Les antagonistes d'IL-15 sont des thérapies ciblées sur les cellules immunitaires antagonistes de l'IL-15. L'IL-15 est une cytokine qui régule l'activation et la prolifération des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles. Une surproduction d'IL-15 entraîne une augmentation du nombre d'IEL, une caractéristique retrouvée dans la MC. *Tofacitinib* est un inhibiteur pan-JAK qui bloque la signalisation de l'IL-15. Il a été efficace dans un modèle murin transgénique de la MC où il y a une surexpression de l'IL-15 humaine. La thérapie au *Tofacitinib* a permis une inversion durable des manifestations pathologiques.

Un autre agent potentiel (l'AMG 714), un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-15 en analysant les biopsies intestinales, l'AC a supprimé la surexpression des cellules épithéliales induits par le gluten et ont donc par conséquent diminuée l'apoptose des cellules intestinales. Cela suggère que la thérapie par les anticorps anti IL-15 peut être bénéfique chez les patients cœliaques (YOKOYAMA et al., 2013).

III.2.2.10. Vaccination

La majorité des alternatives thérapeutiques pour les sujets atteints de la maladie cœliaque sont axées sur l'inhibition de mécanismes délétères. Néanmoins, d'autres stratégies thérapeutiques ont été testées, comme l'induction de la tolérance par la vaccination (TYE-DIN et al., 2010). En Australie les chercheurs ont identifié les trois peptides immunogènes du blé, seigle, l'orge provoquant une réponse immunitaire dans le cas de la MC. Une combinaison de ces trois peptides a été incluse dans le vaccin Nexvax2 (GOTTLIEB et al., 2015 mémoire la fille). Le but du vaccin est d'améliorer la tolérance immunitaire des patients atteints en réduisant l'inflammation des villosités en inhibant les nutriments délétères qui tapissent l'intestin grêle.

Lors de défi au gluten, bien que les premiers résultats aient montré des signes indicatifs de tolérance périphérique, lors de l'analyse intérimaire, il a été montré que Nexvax2 n'a pas réussi à prévenir le développement de l'atrophie villositaire et des symptômes associés à la MC lors du défi au gluten (TRUITT et al., 2019).

Chapitre 4

Etude rétrospective sur la maladie cœliaque à Tizi-Ouzou

Notre étude rétrospective a été réalisée au niveau du service hépato gastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) NEDIR MOHAMMED de Tizi-Ouzou d'une période de 24 jours (10 mars au 4 avril 2024). Cette étude est portée sur 577 dossiers de malades qui ont des maladies avec des mêmes symptômes à ceux de la MC de l'année 2018 jusqu'à 2024.

IV.1. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 63 malades confirmés résidents dans la wilaya de Tizi- Ouzo, âgé de 16 ans à 60 ans avec un moyen d'âge de 36 ans.

IV.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

IV.2.1. Critères

Nous avons inclus dans cette étude les dossiers des malades présentant les symptômes de la MC et un examen sérologique de certitude positif.

IV.2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu dans cette étude 514 dossiers de malades présentant des symptômes similaires à ceux de la MC mais l'examen de sérologie de certitude était négatif.

IV.3. Fiche de signalisation et saisie des données recueillies

Avant de recueillir nos données nous avons établi une fiche des données dont on a besoin et à partir de cette fiche on a dressé un tableau qui montre un exemple (tableau VIII).

Tableau VIII : Exemple d'un tableau de différentes données réunit lors de notre étude.

N°	Région	Nom Prénom	Sexe F/H	Age	Sérologie	Histologie + ou -	Stade de L'atrophie Villositaire	Signes clinique	L'année de diagnostiqu e
2018									
1	Boghni	X	F	21	+ Anti- transglutamin ase tissulaire + ou Anti endomisyium +	+	Stade 3a de classificatio n de Marsh	Diarrhée chroniqu e	2019
2024									
63									

Un autre tableau englobe les maladies qui ont des symptômes similaires que la MC, (Tableau IX).

Tableau IX : Les maladies ayant les mêmes symptômes à ceux de la MC pris en considération lors de notre étude.

Maladie	Nombre de cas	%
Crohn	261	45,23%
Colite	145	25,12%
Iléite (terminale)	30	5,19%
Maladie cœliaque	63	10,91%
Diarrhée chronique	27	4,67%
Anémie	15	2,59%
Diverticulose	10	1,73%
Vomissements	11	1,90%
Constipation chronique	7	1,21%
Côlon irritable	3	0,51%
Douleurs abdominales	4	0,69%
Exploration d'une atrophie villositaire	1	0,17%
TOTAL	577	100%

IV.2. Résultats et discussion

IV.2.1. Répartition des patients selon le sexe

La figure 18 représente la répartition des patients selon le sexe.

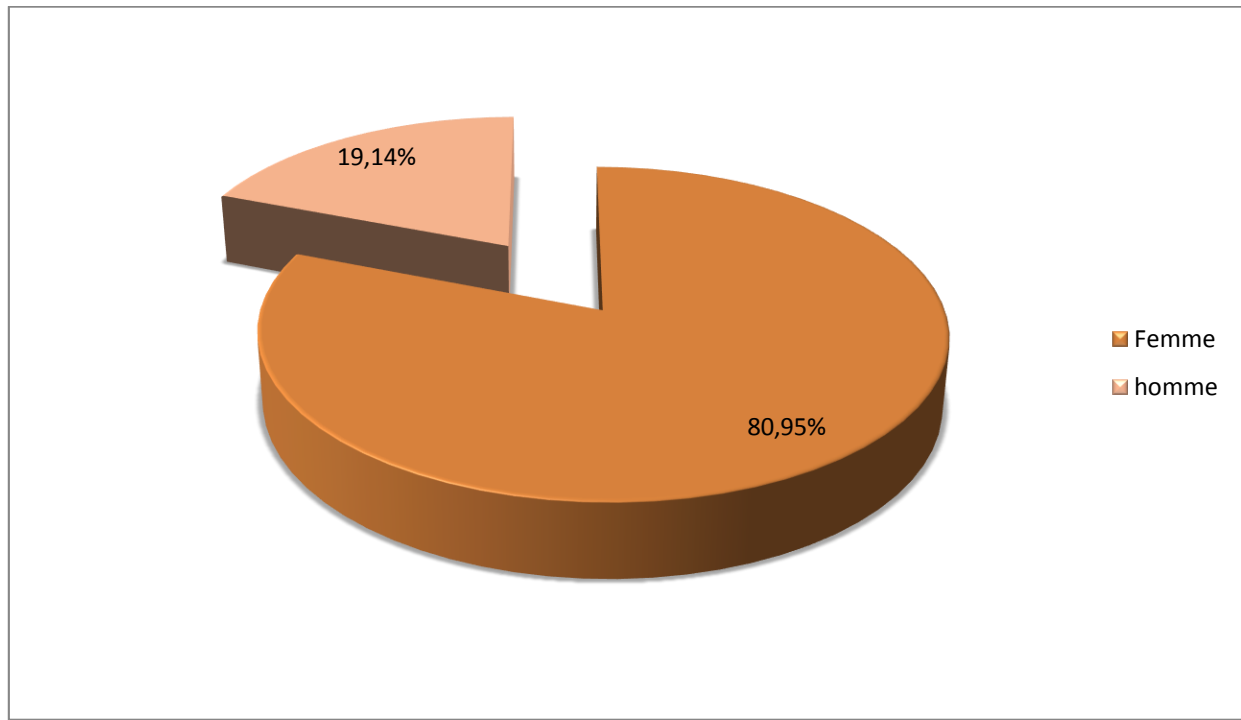


Figure 18 : La répartition des patients selon le sexe.

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que la prédominance est pour les patients de sexe féminin avec 51 femme contre les patients de sexe masculin 12 homme. Selon nos résultats, le pourcentage des femmes atteintes la MC (80,95%) est nettement plus élevé que celui des hommes (19,14%).

La MC est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (MALAMUTA et CELLIER., 2010).

Il est connu que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes 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 MC chez les femmes (SANTÉ CANADA, 2021).

IV.2.2. La répartition des patients selon l'âge

La Figure 19 présente la répartition des patients selon l'âge.

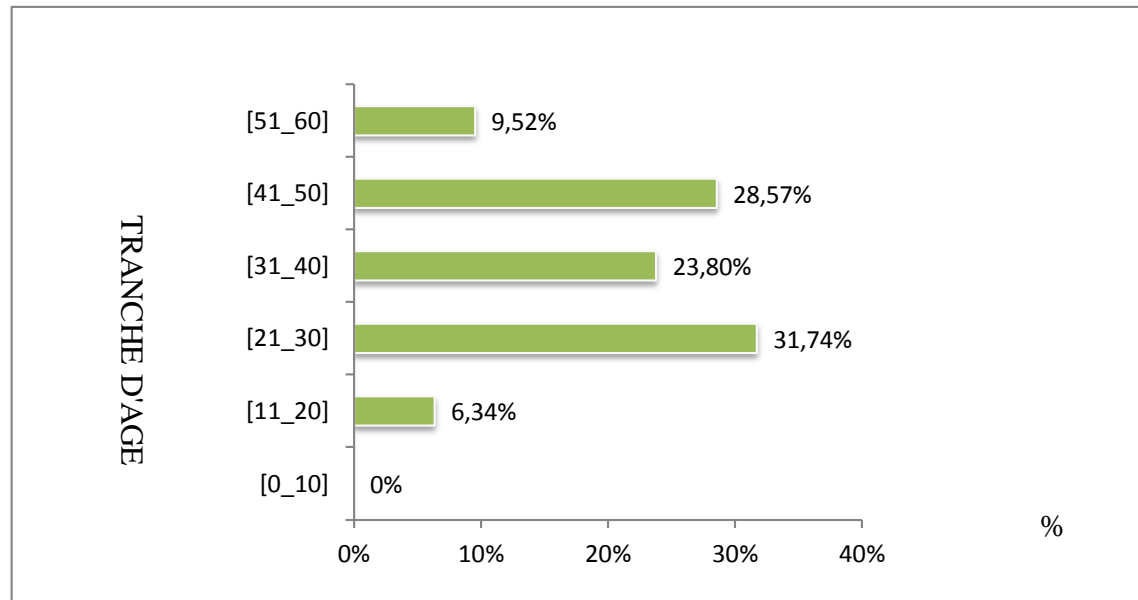


Figure 19 : La répartition des patients selon l'âge.

(La figure 19) montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [21_30 ans] avec un pourcentage de 31,74%, suivie par la tranche d'âge de [41_50] avec un pourcentage de 28,57%, puis par celle de [31_40] avec un pourcentage de 23,80%, ainsi que la tranche d'âge [51_60] est touchée également par cette maladie avec un pourcentage de 9,52%. Nous avons remarqué que les personnes âgées entre 11 et 20 ans sont peu touchées avec un pourcentage de 6,34%, alors que la tranche d'âge [0_10] ne présente aucun cas dans cette étude.

La MC est une pathologie fréquente dans toutes les tranches d'âge, touchant aussi bien les enfants que les adultes mais elle est principalement diagnostiquée à l'âge de l'adulte (BRUNEAU *et al.*, 2018 ; REKIK *et al.*, 2018).

L'étude menée au CHU Tizi-Ouzou a montré que la tranche d'âge la plus touchée par la MC est celle allant de 21 à 30 ans, avec un pourcentage de 31,74%. La tranche d'âge allant de 11 à 20 ans est la moins touchée. Cela peut être dû à un diagnostic tardif ou à des symptômes moins évidents qui peuvent passer inaperçus pendant des années. De plus, les adultes ont généralement eu plus de temps pour être exposés au gluten, ce qui peut déclencher la MC chez les personnes prédisposées génétiquement.

IV.2.3. La répartition des patients selon l'âge de diagnostic

La figure 20 représente la répartition des patients Selon l'âge de diagnostic.

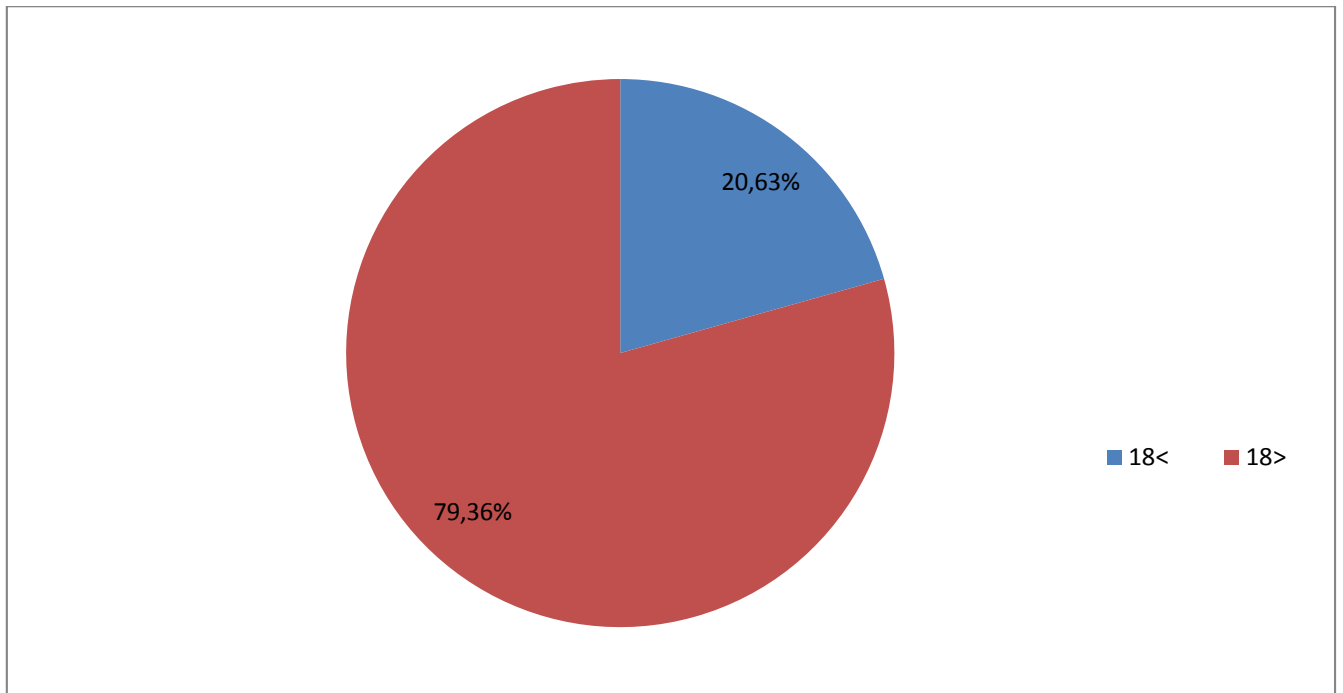


Figure 20 : La répartition des patients selon l'âge de diagnostic

Les résultats obtenus lors de cette étude montrent que le diagnostic de la MC est plus fréquent à l'âge de l'adulte avec 50 cas soit 79,36% comparativement aux cas diagnostiqués durant l'enfance avec 13 cas soit 20,63%.

Plusieurs auteurs rapportent que la MC peut être diagnostiquée à n'importe quel âge et dans la majorité des cas le diagnostic se fait à l'âge adulte (Figure 20) (REKIK et *al.*, 2018)

IV.2.4. La répartition des patients selon l'année d'étude

La figure 21 présente la répartition des patients selon l'année de l'étude.

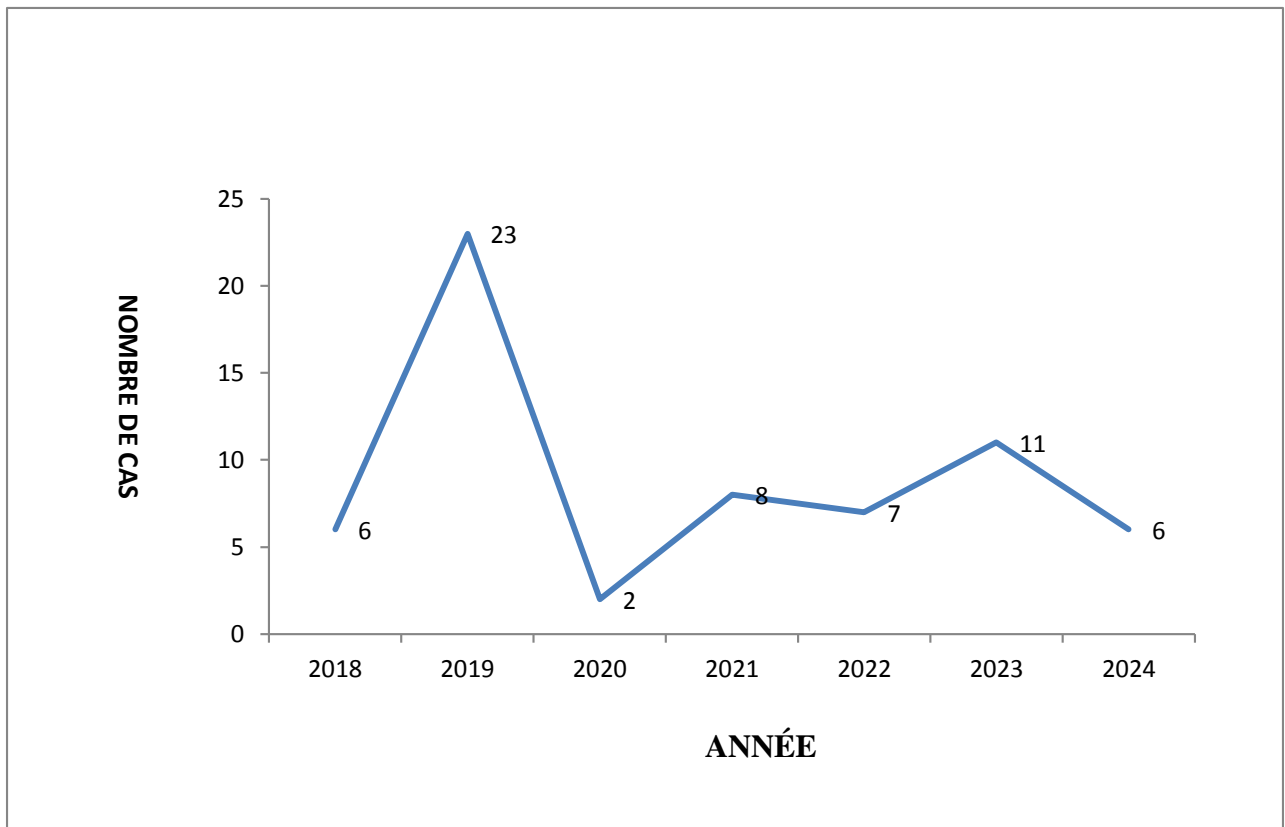


Figure 21 : Le nombre de cas positif de la MC durant la période d'étude.

Le graphique montre que le nombre de cas positif de l'année 2019 est beaucoup plus élevé que les autres années, et que l'année 2020 représente moins de cas positifs.

IV.2.5. La répartition des patients selon les signes cliniques

La Figure 22 présente la répartition des patients selon les signes cliniques

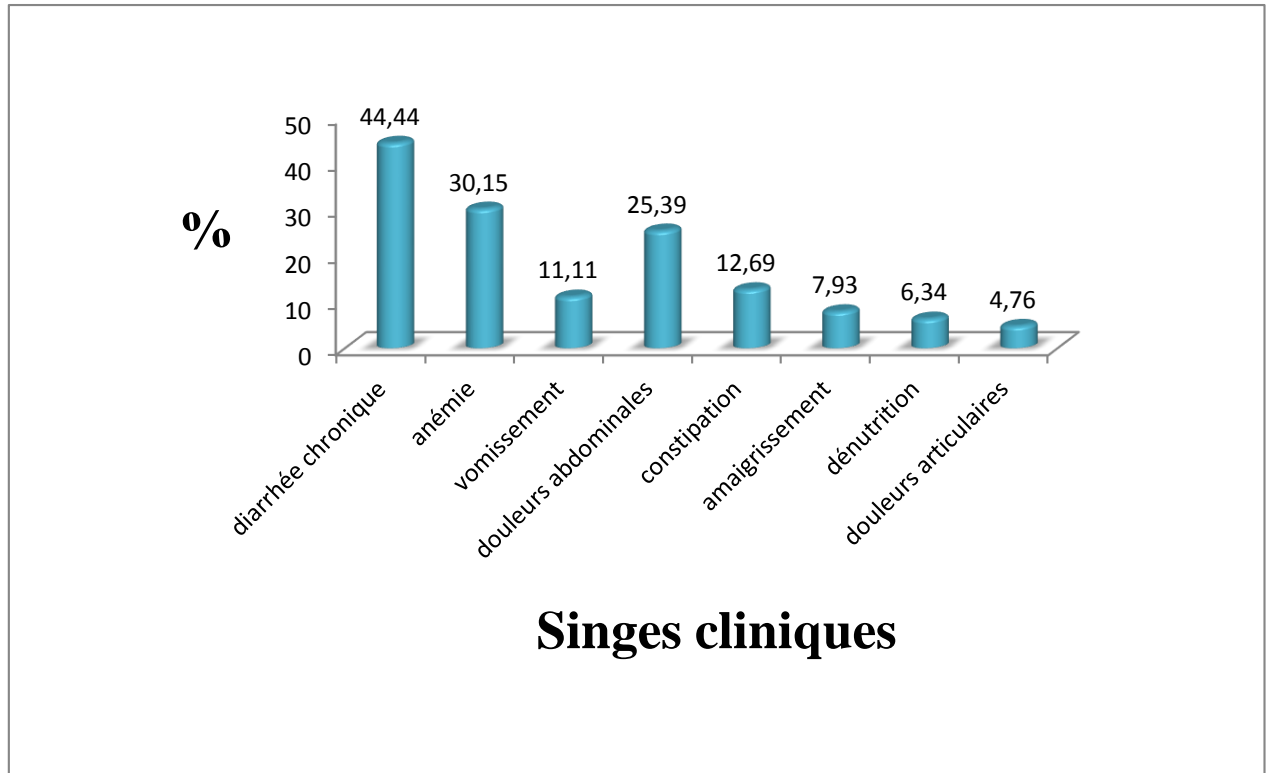


Figure 22 : La répartition des patients selon les signes cliniques

L'histogramme montre que la diarrhée est le signe le plus remarqué avec un pourcentage de 44,44% suivie par l'anémie avec un pourcentage 30,15% puis les douleurs abdominales avec un pourcentage de 25,39% et les autres signes différents entre 12% et 4%. Nos résultats montrent que la diarrhée est le signe le plus fréquent chez les malades.

Selon les statistiques récentes et après analyse rétrospective des symptômes observés chez les malades, la diarrhée est retrouvée dans 62% des cas dans une étude menée par MATUCHANSKY (1999). Dans une autre de EL FAKIRI et *al.*, (2016), ces auteurs ont signalé 57% de diarrhée. Les résultats de l'enquête menée dans ce travail montrent que la diarrhée a été observée chez 44,44% des cas étudiés. Nos résultats confirment donc les résultats antérieurs pour lesquels la diarrhée est le signe le plus fréquent chez les malades.

Selon ASCHER (2002), l'anémie est un signe de malabsorption associé à la MC s'est avéré la manifestation extra-intestinale la plus commune de cette maladie.

Selon BOTTARO et *al.*, (1999) et MODY et *al.*, (2003), l'anémie est souvent la manifestation clinique primaire de la MC. Nos résultats montrent que l'anémie est retrouvée chez 30,15% des cas étudiés, ce qui confirme que l'anémie est un signe qui accompagne la MC.

IV. 2.6. La répartition des patients selon la sérologie

La figure 23 présente répartition des patients selon les signes cliniques.

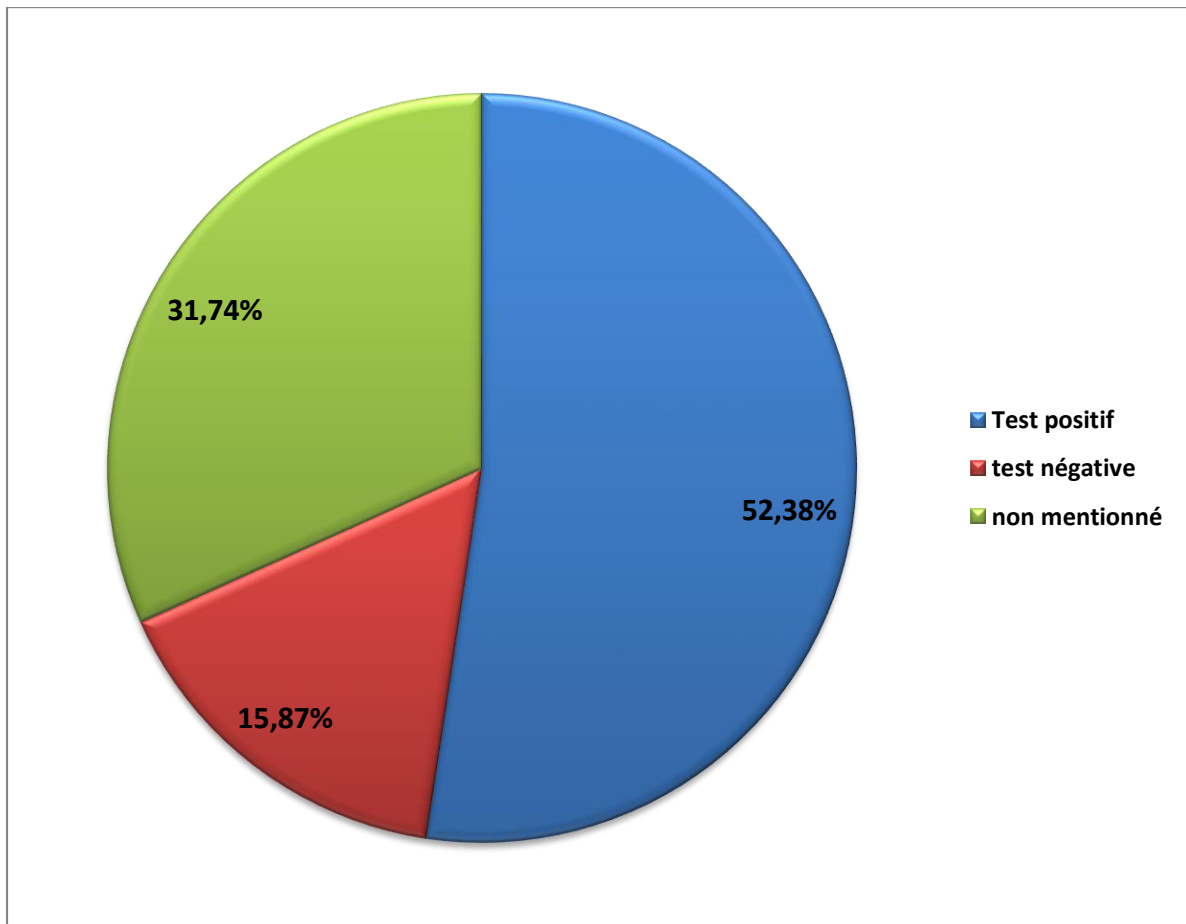


Figure 23 : La répartition des patients la sérologie positive/négative

Certains cas leurs premier diagnostic a été fait dans un autre établissement puis transféré vers le CHU de Tizi Ouzo. Du fait que la plupart des sérologies n'ont pas refait donc elles sont absentes dans les dossiers des malades étudiés.

Les résultats montrent que 52,38% (33 cas) parmi les 63 cas étudiés ont une sérologie positive à la MC, et 15,87% (10 cas) de sérologie négative.

Parmi les 63 malades, 31,74% (20 cas) qui sont confirmés cœliaques mais leurs tests sérologiques sont absents dans leurs dossiers médicaux.

IV.2.7. La répartition des patients selon l'atrophie villositaire

La figure 24 présente la répartition des patients selon l'atrophie villositaire.

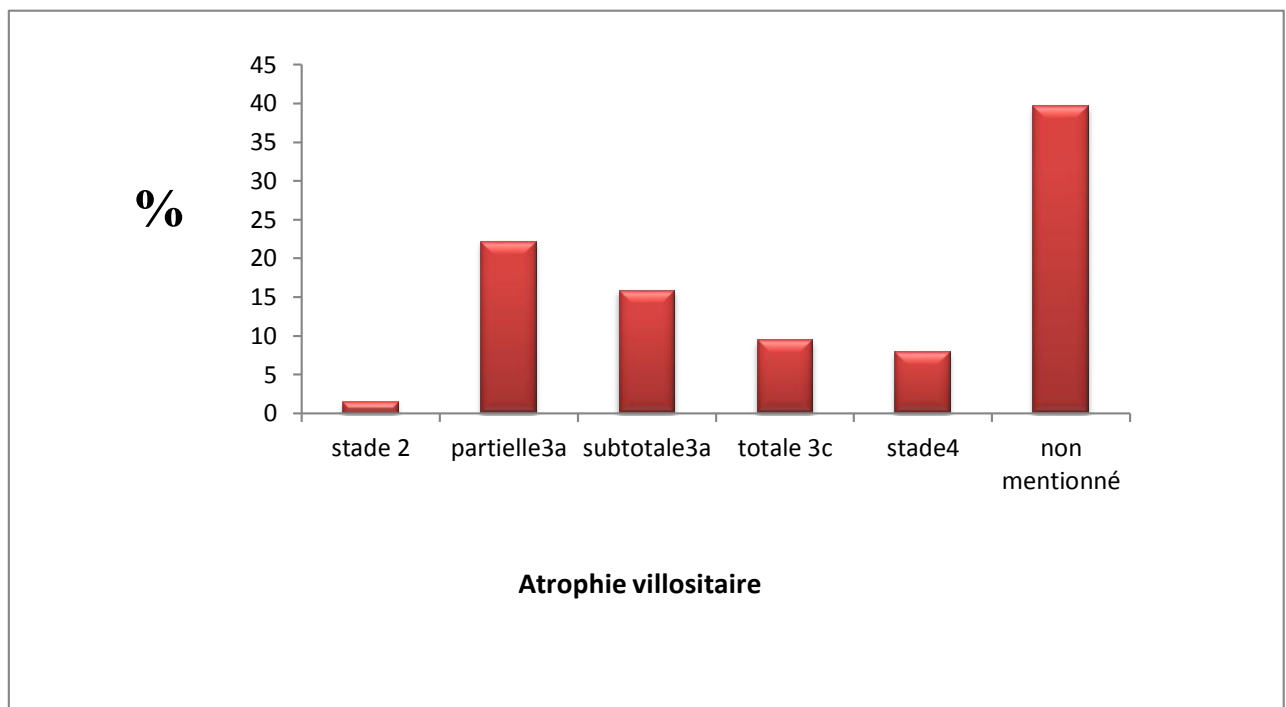


Figure 24 : La répartition des patients selon l'atrophie villositaire.

Parmi les 63 cas étudiés, 38 malades ont effectué une biopsie duodénale. Les résultats de la biopsie ont montré que l'atrophie villositaire partielle (de stade 3a selon Marsh) est observée chez 22,22% (14 cas) et que 15,87% (10 cas) de ces malades ont présenté une atrophie subtotale (de stade 3b selon Marsh), 9,52% (6 cas) d'entre eux ont une atrophie totale (de stade 3c selon Marsh), ainsi que 7,93% (6 cas) ont une atrophie de stade 4. Nous avons remarqué que 1,58%(1 cas) de ces malades présentant une villosité de stade.

Conclusion
générale

Conclusion générale

Conclusion

La maladie cœliaque est devenue un problème de santé publique, une combinaison de facteurs est impliquée dans le développement de cette maladie y compris les facteurs environnementaux et le terrain génétique. Leurs différentes manifestations sont bien définies, et le seul traitement à l'heure actuelle est de suivre un régime sans gluten. Ce régime entraîne une rémission clinique, sérologique et histologique de la maladie et réduit le risque de beaucoup de complications. Les nouvelles pistes de prévention et traitement de la MC doivent encore démontrer leurs réels avantages et leur innocuité sur le long terme.

Notre étude a été réalisée sur 63 patients atteints de la MC ayant un âge variant entre 16 ans et 60 ans. Les résultats montrent une prédominance féminine avec un pourcentage 80,95%, de plus la maladie cœliaque s'exprime dans la majorité des cas à l'âge adulte de 21 à 30 avec un pourcentage de 31,01%.

La présentation clinique de la maladie est classique car la majorité des symptômes sont typiques notamment la triade : diarrhée (44,44%), anémie (31,15%) et douleurs abdominales (29,39%), le diagnostic de la maladie peut être effectué à n'importe quel âge.

Enfin, la maladie cœliaque est une maladie que l'on peut vivre avec, pour cela l'éducation et la motivation sont essentielles pour le succès du traitement, nous insistons sur l'importance d'un diagnostic précoce et d'une meilleure information et encouragement des malades et leurs familles sur les régimes adaptés et de faire attention sur les ingrédients des aliments consommés (sans gluten) pour éviter les complications de la maladie.

Références
bibliographie

Références bibliographiques

A

AGAR, K. HAMZAOU, M.L. MEDHIOUB, M. KHSIBA, A. et AZZOUZ, MM. (2017). Profile épidémiologique et évolutif des manifestations auto immune associées à la maladie cœliaque. *Revue de médecine Interne*, 38(2) : A152.

ALHASSAN, E., ABHIJEET, Y., CIARAN, P., et RUPA MUKHERJEE. (2019). Novel Nondietary Therapies for celiac disease. *Cellular andmolecularGastronterology*8, No. 3: 11p.

ANDREN ARONSSON, C., KURPPA, K., et AGARDH, D. Gluten in infants and celiac disease risk. *Expert Rev GastroenterolHepatol*;10(6):669-70.

ARAYA, M. OYARZUN, A. LUCERO, Y. ESPINOSA, N. et PEREZ-BRAVO, F.(2015). DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients*, 7(6):4955-65.

B

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

BAKER, E. (2013). L 47320 Federal Register/Vol. 78, No. 150/Monday, Notices.

BAO, F.,et BHAGAT, G. (2012).Histopathology of celiac disease. *GastrointestEndoscClin N Am*; 22:679-94.

BAO F., GREEN PHR.et BHAGAT G.(2012). An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch PatholLab Med*;136(7):735-45.

BENATALLAH LE. (2009). Couscous et pain sans gluten pour malades cœliaques : aptitude technologique de formules à base de riz et de légumes secs. Thèse de Doctorat d'état en science. Spécialité : Sciences Alimentaires. INATTA. Université Mentouri Constantine.

BERRAH, M., BENHASSINE, F., et CHAOUI, N. (2000). Actualités sur la maladie coeliaque. *Société algérienne de pédiatrie. Table ronde, Alger* : 45 p.

BETHUNE, MT., STROP, P., TANG, Y., SOLLID, LM., et KHOSLA, C. (2006). Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a selfactivating barley cysteine endoprotease. *ChemBiol*, 136:637-47.

BJÖRCK, S., LINDEHAMMER, SR., FEX, M., et AGARDH, D. (2015). Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin ExpImmunol*;179(2):230-5.

BOMMELAER, G., STEF, A. (2009). Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9): 626-634.

BOTTARO ; CATALDO ; ROTAOLO. (1999). The clinical pattern of subclinical/silentceliacdesease : an analysis on 1026 conscutive cases. *Am J Gastroenterol* ; 94 :691-696.

Références bibliographiques

BOUASLLA, ZIDOUNI.(2009). Prévalence de la maladie cœliaque à Constantine et diététique associée après des patients de l'EHS sidi mabrouk de Constantine, Mémoire de magistère, Université Mentouri Constantine.

BOUKEZOULA, F.,ABLA, K.,et ZIDOUNE, M. N-E. (2015). La maladie cœliaque à Tébessa (Algérie) : Evolution de la prévalence entre 2000 et 2014. Annales des sciences de la santé, 1(1): 13-19.

BOUSQUET A. (2015). La maladie cœliaque, du diagnostic a sa prise en charge : un nouvel espoir thérapeutique ?Thèse de Doctorat. Université Toulouse III Paul Sabatier.137p.

BOWER, S. SHARRETT, M. et PLOGSTED, S. (2007). Celiac disease: a guide to living with gluten intolerance. Ed. DémosMédical Publishing, USA.160 p.

BRIANI, C., SAMAROO, D., ALAEDINI, A. (2008). Celia disease: From gluten to autoimmunity, Autoimmunity Reviews, 7: 644–650.

BRUNEAU, J. CHEMINANT, M. KHATER, S. CANIONI, D. SIBON, D. TRINQUAND, A. MACINTYRE, E. HERMINE, O. CERF-BENSUSSAN, N.CELLIER,

C

C. MALAMUT, G. et JO MOLINA, T. (2018). Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. Revue Francophone des Laboratoires, (498): 30-38.

CATASSI, C. VERDU, E.F.BAI, J.C.(2022). pp. 2413-2426.

CAIO ; CICCOCIOPPPO ; ZOLI. (2020).Therapeutic options for celiac disease: what else beyond gluten-free diet? Digestive and LiverDisease ;52(2) :130-7.

CASE, S. (2005). The Gluten-Free Diet: How to Provide Effective Education and Resources. Gastroenterology, 128. S128-S134.

CASE S. (2009). La maladie cœliaque et la diète sans gluten. USA RiceFederation, Bulletin de diététique N° 1. 2 p.

CASTILLO, N.E. THEETHIRA, T.G.et LEFFLER, D.A. (2015). The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep, 3: 3-11.

CATASSI, C. GATTI, S. et LIONETTI, E. (2015). World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis Basel Switz;33(2):141-6.

CATASSI, C. GATTI, S. FASANO, A. (2014).The New Epidemiology of Celiac Disease.Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Volume 59.

CATROUX, M. LAUDA-MAILLEN, M. PATHE, M. DE RUOLZ A. C. D. B, CAZENAVE-ROBLOT, F. (2017). Événements infectieux survenus au cours des maladies

Références bibliographiques

auto-immunes traitées par rituximab: à partir d'une étude rétrospective de 93 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 38(3): 160-166.

CEGARRA M. (2006). Le régime sans gluten : difficultés du suivi. *Archives de pédiatrie*, 13(06) : 572-578.

CERF-BENUSSAN, N. et JABRI B. (2001). La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*. 17 : 1129-1138.

CHAMOULARD, P. DUCLOS, B. et BAUMANN R. (1991). L'association maladie cœliaque complexe majeure d'histocompatibilité et ses implications étiopathogéniques. *Gastro-entérologie clinique et biologique*; 15(3): 211-19.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION (2008). Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations / World Health Organization Food Standards. Standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten (CODEX STAN 118-1979).

COLLIN, P. THORELL, L. KAUKINEN, K. et MÄKI M. (2004). The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther*; 19(12):1277-83.

COLOMB V. (2003). Pour l'implantation des équipes transversales de nutrition clinique à l'hôpital: le plaidoyer du pédiatre. *Nutrition clinique et métabolisme*, 17(4): 269-275.

CORRAO, G. CORAZZA, G. R., BAGNARDI, V. BRUSCO, G. CIACCI, C. COTTONE, M. et LOPERFIDO, S. (2001). Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *The Lancet*, 358(9279), 356-361.

COSNES J, ET NION-LARMURIER I. (2013). Les complications de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), 21-26.

CROWE, S.E. (2008). Celiac disease, pp 123-148, In : *Nutrition and gastrointestinal immunology*, 48 : 27-31.

CRUZ, JOSEPH, E. COCCHIO, C. LAI, P. et HERMES-DESANTIS E. (2015). Gluten content of medications. *American Journal of Health-System Pharmacy* 72: 54-60.

D

D. SHUPPAN. (2021). « A Randomised Trial of Transglutaminase 2 inhibitor for celiac Disease » *N Engl J Med*, vol. 385(1), p. 35-45.

DEWAR, D.H. et CICLITIRA, P.J. (2005). Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*, 128: 19-24.

DOWNEY, L. HOUTEN, R. MURCH, S. et LONGSON, D. (2015). Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj* 351: h4513.

Références bibliographiques

E

EL FAKIRI, K. BOURAHOUATE, A. HADI, A. AIT SAB, I. et SBIHI, M. (2016). La Maladie Cœliaque du Nourrissons et de l'Enfant au CHU de Marrakech. *Journal de Pédiatrie et de la Puériculture*, 29(6): 289-294.

F

FASANO. (2011). 'Zonuline and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer', *Physiological reviews*.

FAYET,L., GUEX, E., ET BOUTELOUP, C. (2011). Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutrition clinique et métabolisme* 25, 196-198.

FEIGHERY. C. (1999).Celiacdisease. *BMJ*, 319(7204): 236-250.

FOTOULAKI, M. NOUSIA-ARVANITAKIS S. KANAKOUDI-TSAKALIDES F. ZARAMBOUKAS T. et VLACHONIKOLIS J. (1999).Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Digestive diseases and sciences* 44: 2133-2138.

FRANÇOISE MELANÇON MD. (2008). La maladie cœliaque : un diagnostic difficile à avaler.*Le Clinicien*;1-3.

FREEMAN HJ. (2015). Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver*, 9(1):28-37.

G

GASBARRINI, G. et MANGIOLA, F. (2014). Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal* 2: 254-262.

GOMEZ, PR. FRANCISCA JOLY. (2016). L'intestin notre deuxième cerveau (Marabout).

GOTTLIEB, K., DAWSON, J., HUSSAIN, F. et MURRAY, JA. (2015). Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep*;3(2):91-102.

GREEN, P.H. ET CELLIER, C. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*, 357 (17): 1731-1743.

GREEN, P.H. ET JABRI B. (2003). Coeliac disease. *Lancet*; 362, 383-391.

GREEN, P., LEBWOHL, B. et GREYWOODE, R. (2015). Celiac disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135: 1099-1106.

GUJRAL, N. FREEMAN, HJ. THOMSON ABR. (2012). Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*;18(42):6036-59.

Références bibliographiques

GUJRAL, N. SUH, JW. ET SUNWOO, HH. (2015). Effect of anti-gliadin IgY antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin. *BMC Immunol*; 16:41.

H

HAUSER, S.L. WAUBANT, E., ARNOLD.D.L. VOLLMER, T. ANTEL, J. FOX, R.J. BAR-OR A, PANZARA, M. SARKAR, N. AGRAWAL, S. LANGER-GOULD, A. et SMITH, C.H. (2008). B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The new england journal of medicine*, 358: 676-688.

I

INMAN-FELTON, A. (1999). Overview of gluten-sensitive enteropathy (celiac sprue). *Journal of the American Dietetic Association* 99: 352.

J

JANATUINEN, E.K. PIKKAREINEN, P-H. KEMPPAINEN, T-A. KOSMA,V.M. JARVINEN R.M.K.UUSITUPA, .M.I.J. ET JULKUMEN,R.J.K. (1995). A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *New England journal of medicine*, 333(16) :1033-1037.

JULIAKÖNIG, SAVANNE, H. MAAIKE, J. BRUINS ET ROBERT, J. (2019). Brummer-Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Front. Pediatr.*

K

KANERVA, PÄIVI, M. SONTAG-STROHM T. RYÖPPY P. ALHO-LEHTO, P. et SALOVAARA, H. (2006). Analysis of barley contamination in oats using R5 and ω -gliadin antibodies. *Journal of cereal science* 44: 347-352.

L

LÄHDEAHO, ML., KAUKINEM, K., LAURILA, K., VUOTIKKA, P., KOIVUROVA, OP., KÄRJÄ-LAHDENSUU, T., MARCANTONIO, A., ADELMAN, et MÄKI, M.(2014).Glutenase ALV0à3 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*; 146(7): 1649-58.

LAMACCHIA, C. CAMARCA A. PICASCIA S. LUCCIA A. et GIANFRANI C. (2014). Cereal-based gluten-free food: how to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients*, (6): 575-590.

LAMIREAU, T. et CLOUZEAU, H. (2013).Épidémiologie de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), 1-4.

LARMURIER-NION, I. et COSNES, J. (2012). Les Manifestations Clinique de la Maladie Cœliaque. *La Lettre de l'Hépatho-Gastro entérologie*, 15(06) : 246-250.

Références bibliographiques

LAWLER, M. HUMPHRIES, P. O'FARRELLY, C. et HOEY, H.(1994).Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. *Gut*; 35 (9) : 1226-32.

LEE, SUSIE, K. LO, W. MEMEO, L. ROTTERDAM, H. et GREEN, P. (2003).Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointestinal endoscopy* 57: 187-191.

LEFEBVRE, A. (2016). La Maladie Cœliaque : généralités, physiopathologie, mesures hygiéno-diététiques, réglementation des produits sans gluten et recherche thérapeutique.

LEPERS, S. COUIGNOUX, S, COLOMBEL, J. F. DUBUCQUOI, S. (2004). La maladie cœliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *La revue de médecine interne*, 25(1): 22-34.

LEPORRIER, M. (2011). Petite encyclopédie médicale hamburger: guide de pratique Ed.Lavoisier S.A.S, Paris .1801 p.

LERNER, AARON. (2010).New therapeutic strategies for celiac disease', *Autoimmunity reviews*, 9: 144-47.

LINDFORS, K. CIACCI, C. KURPPA, K. LUNDIN KNUT, E.A. MAKHARIA, G.K. LUISA MEARIN, M. MURRAY, J.A. VERDU, E.F. et KAUKINEN,K. (2019).CeliacDisease. *Nature ReviewsDiseasePrimers*, 5(01) : 1-18.

M

MALAMUT, G., et CELLIER, C. (2010). Maladie cœliaque. *La Revue de médecine intern* ; 31 :428-33.

MALAMUT, G., MERESSE, B., CELLIER, C., et CERF-BENSUSSAN, N. (2009). La maladie cœliaque: un futur sans régime ? *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33(8-9): 635-647.

MARGOTTON. (2020). Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine. *Sciences du Vivant [-bio]*.

MARSH MN. (1992). Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*, 102:330-354.

MATUCHANSKY, C. VAHEDI, K. MORIN, M.C. et BOUHNİK, Y. (1999). Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte. *Gastro-enterol clin biol*, 23 : 115-123.

MATUCHANSKY, C. ROUSSEAU, et MORIN, M.C. (2004). Maladie cœliaque de l'adulte : actualités du régime sans gluten. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 39(5), 311-317.

Références bibliographiques

McCARVILLE, NISEMBLAT ; GALIPEAU, H.J. JURY ; TABAKMAN ; et COHEN. (2014). BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PloS One*.9(11):e109972.

MEARIN ML. (2007).Celiac disease among children and adolescents. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care*; 37 (3): 86-105.

MEARIN, M. L. CATASSI, C. BROUSSE, N., BRAND, R. COLLIN, P. FABIANI, E. et MASIP C. F. (2006). European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 18(2), 187-194.

MERESSE, B. MALAMUT, G. CELLIER, C. et CERF-BENSUSSAN, N. (2006). La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 13(3), 223-235.

MODY, R.J. BROWEN, P.I. et WECHSLER, D.S. (2003). Refractory iron deficiency of Celiac disease. *J pediatricHematolOncol*; 25: 169-172.

MOLKHOUP. (2016). La sensibilité au gluten non maladie cœliaque. Où en sommes-nous? *Revue Française d'Allergologie*, 56(7-8): 556-561.

MOULTON A.(1959).The place of oats in the coeliac diet. *Archives of disease in childhood* 34: 51.

MOUTERDE, O. BEN HARIZ, M. et DUMANT, C. (2008). Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Archives de Pédiatrie*, 15: 501-503.

N

NAMATOVU, F.LINDKVIST, M. OLSSON, C., IVARSSON, A. et SANDSTRÖM, O. (2016). Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? *Arch Dis Child*.

O

OLIVES, J.P. et GHISOLFI, J. (1996). Données récentes sur la maladie cœliaque de l'enfant. *Ann Pediatr* ; 43 : 224-31.

OLIVES, J.P. (2006). Maladie cœliaque : nouvelles perspectives. *Med TherPediatr*;9:87-98.

OLIVES, J.P. (2013). La Maladie Cœliaque : de l'Enfance à l'âge Adulte. *Post'U*: 13-20.

P

PATERSON, BM. LAMMERS, KM. ARRIETA, MC. FASANO, A. et MEDDINGS, JB. (2007). The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment pharmacol* 26 : 757-766.

Références bibliographiques

PAVONE, P. NICOLINI, E. TAIBI, R. et RUGGIERI, M. (2007). Rotavirus and celiac disease. *Am J Gastroenterol*;102(8):1831.

PECQUET, C., LAURERE, M. (2003). New allergens in hydrolysates of wheat proteins, *Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique*, Volume 43, p21-23.

PICASCIA, S. MANDILE, R. AURICCHIO, R. TRONCONE, R. et GIANFRANI, C. (2013). Gliadin-Specific T-Cells Mobilized in the Peripheral Blood of Coeliac Patients by Short Oral Gluten Challenge: Clinical Applications. *Nutrients*;7(12).

PINIER ;FUHRMANN ; GALIPEAU,H.J. RIVARD ; MURRAY,J.A. DAVID,S. (2012). The copolymer p (HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in glutensensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*;142(2): 316-325.

PLUGIS, N.M. et KHOSLA, C. (2015). Therapeutic approaches for celiac disease. Best practice and research clinical *Gastroenterology*, 29: 503-521.

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

R

RAUHTAVIRTA, T. OTTINEN, M. KIVISTO, R. MANNISTO, PT. GARCIA-HORSMAN, JA. WANG, Z. GRIFFIN, M. MAKI, M. KAUKINEN, K. et LINDFORS, K. (2013). Are Transglutaminase 2 inhibitors able to reduce gliadin-induced toxicity related to celiac disease? A proof-of-concept study. *J ClinImmunol*; 33: 134-142.

REKIK, F., FRIKHA, F., BEN SALAH, R. GHRIBI, M. GHARIANI, R., SNOUSSI, M. HACHICHA, H. MASMOUDI, H. et BAHLOUL, Z. (2018). Contribution à l'étude de la maladie cœliaque de l'adulte en milieu de médecine interne : une série mono centrique de 43cas. *La Revue de Med Interne*, 39(02) : A142.

ROSTAMI, K. BOLD, J. PARR, A. et JOHNSON, MW. (2017). Gluten-free diet indications, safety, quality, labels, and challenges. *Nutrients*;9:846-50.

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. GUIDICELLI, G. MOREAU, J.F. et TAUPIN, J.L. (2011). Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie biologique*, 61: 5-11.

ROUJON, P. GUIDICELLI, G. MOREAU, J.F. et TAUPIN, J.L. (2013). Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*, 61(2), 5-11.

Références bibliographiques

S

SAMASCA, G. SUR, G. LUPAN, I. TILINCA, M. DELEANU, D. (2014). Celiac disease as an autoimmune condition. *Cent-Eur J Immunol Pol Soc ImmunolElev Cent-EurImmunolSoc* ;39(3):396-9.

SANCHEZ-LEON, S. GIL-HUMANES, J. OZUNA, CV. (2017). Low-gluten, non-transgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnology Journal*.

SANTE CANADA, (2010). Evaluation des besoins nutritionnels en fonction de l'âge. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/chapitres3.pdf>.

SCHALK ;LEXHALLER ; KOEHLER ; SCHERF. (2017). Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. *Sestak K, éditeur. PLoS ONE. ;12(2) :e0172819.*

SCHMITZ, J. et GARNIER-LENGLINE, H. (2008). Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. *Archives de pédiatrie, 15(4) :456-461.*

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

SHEWRY, P.R. POPINEAU, Y. LAFIANDRA, D. BELTON, P. (2000). wheat glutenin subunits and dough elasticity: findings of the eurowheat project. *Trends food sci. Technol. 11 (12), 433- 441.*

SOLLID, L.M. et KHOSLA, C. (2011). Novel therapies for celiac disease. *Journal of Internal Medicine, 269 :406-613.*

SOLLID, L.M. et JABRI, B. (2011). Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.;23(6):732-8.*

T

TAU, C. MAUTALEN, C. DE ROSA, S. ROCA, A. et VALENZUELA, X. (2006). Bone mineral density in children with celiac disease. Effect of a Gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr, 60: 358-363.*

THOMPSON, T. (2008). The gluten-free nutrition guide. Mcgraw-hill edition, USA, 245 p.

TKOUB, E. M. (2008). Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 48, S27-S31.*

TRUITT, KE. DAVESON, AJM. EE. HC, GOEL, G., MACDOUGALL, J. NEFF, K. et ANDERSON, RP. (2019). Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Therapeut, 50:547-555.*

Références bibliographiques

TYE-DIN, J.A. DROMEY, J.A., BIESSBARTH, T., et VAN HE, D.A. (2010). Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Science Translation Medicine*, 2: 41-51.

V

VEERARAGHAVAN, G. LEFFLER, DA. KASWALA, DH. et MUKHERJEE, R. (2015). Celiac disease 2015 update: new therapies. *Expert RevGastroenterolHepatol*. Juill;9(7):913-27.

VENESSON, JULIEN.(2013). Gluten-Comment le blé moderne nous intoxique(Thierry Souccar).

W

WEST, J. LOGAN, R.F. SMITH, C.J. HUBBARD, R.B. et CARD, T.R. (2004). Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*, 329: 716-719.

WILD, D. ROBINS, G. BURLEY, V. et HOWDLE, P. (2010). Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Alimentarypharmacology&therapeutics* 32: 573-581.

X

XAVIER BOSSUYT. (2014). Le diagnostic de la maladie cœliaque au laboratoire : recommandations actuelles.*Revue francophone des laboratoires* ; 464 :15-20.

Y

YOKOYAMA, S. PERERA, P.Y. WALDMANN, TA. HIROI, T. PERERA, LP. TOFACITINIB. Ajanus kinase inhibitor dem-onstrates efficacy in an IL-15 transgenic mouse model that recapitulates pathologic manifestations of celiac disease. *J Clin immunol* 213;33:586-594.