



## ABRÉVIATIONS

## Liste des abréviations

<b>AC</b>	: Anticorps
<b>ACG</b>	: Collège américain de gastro-entérologie
<b>AV</b>	: Atrophie villositaire
<b>CE</b>	: Cellule épithéliale
<b>DP</b>	: Déficit pondérale
<b>DPG</b>	: Anticorps anti-gliadines déamidés.
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.
<b>EMA</b>	: Anticorps anti-endomysium.
<b>ESPGHAN</b>	: La Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques
<b>H/F</b>	: Homme/Femme
<b>IgA</b>	: Immunoglobulines A.
<b>IgG</b>	: Immunoglobulines G.
<b>LIE</b>	: Lymphocytes intra-épithéliaux.
<b>LSN</b>	: La limite supérieure normale
<b>MC</b>	: Maladie coeliaque
<b>RS</b>	: Retard statural
<b>RSP</b>	: Retard staturo-pondéral
<b>TCR</b>	: Le récepteur des cellules T
<b>tTGA</b>	: Anticorps antitransglutaminase tissulaire



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
---------------------	----------

<b>PATIENTS ET METHODES</b>	<b>3</b>
I. Type d'étude	4
II. Lieu et durée d'étude	4
1. Lieu de l'étude	4
2. Durée d'étude	4
III. Population cible	4
IV. Méthodologie	5
1. Les données cliniques	5
2. Les paramètres immunologiques	5
3. L'étude histopathologique et classification utilisée	5
V. Analyse statistique	6

<b>RÉSULTATS</b>	<b>7</b>
------------------	----------

I. Données sociodémographiques	8
1. L'âge des manifestations cliniques	8
2. L'âge	8
3. Le sexe	9
II. Données cliniques	9
1. Les signes d'appel	9
2. Les manifestations cliniques	10
3. Les résultats des tests immuno-sérologiques	10
4. Résultats de la biopsie intestinale	12
5. Bilan biologique de retentissement	21
III. Comparaison entre les titres des anticorps et le grade histopathologique	22
1. Comparaison entre les titres des AC et l'atrophie villositaire	22
2. Comparaison entre l'atrophie villositaire et la lymphocytose intra épithéliale	22
3. Comparaison entre les titres des AC et la lymphocytose intra épithéliale	23

<b>DISCUSSION</b>	<b>25</b>
-------------------	-----------

I. Généralités	26
1. Epidémiologie de la MC	26
2. Etiopathogénie de la MC	26
3. Expression clinique	29
4. Les données des tests immuno-sérologiques	30
5. Anomalies histopathologiques de la MC	32
6. Complications de la MC	37
7. Traitement	41
II. Données sociodémographiques	42
1. Age	42
2. Sexe	42
III. Données cliniques et biologiques	43

1. Les signes cliniques.....	43
2. Données des tests immuno-sérologiques.....	44
3. Etude histopathologique.....	45
4. Bilan de retentissement.....	47
IV. Corrélation entre tests sérologiques et les critères histopathologiques.....	48
1. Corrélation entre tests sérologiques et degré d'atrophie villositaire.....	48
2. Corrélation entre tests sérologiques et lymphocytose intra épithéliale.....	49
3. Corrélation entre degré d'atrophie villositaire et lymphocytose intra épithéliale.....	50
4. Recommandations.....	51
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>54</b>
<b>RÉSUMES.....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>62</b>



La maladie coeliaque était classiquement définie chez l'enfant, comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé, de l'orge et du seigle.(1)

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

Les critères histopathologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent une atrophie villositaire, une augmentation du nombre des lymphocytes intra épithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

L'association d'une AV à la présence d'anticorps sériques anti-endomysium et d'anticorps anti-transglutaminase permet un diagnostic de quasi-certitude.(2,3)

Il faut noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie coeliaque et peut se voir dans d'autres maladies, en revanche une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux associée au-delà de 35 % renforce la valeur prédictive positive en faveur d'une maladie coeliaque. (1)

Seule, cependant, la réparation plus ou moins complète des lésions histopathologiques après un régime sans gluten (RSG) strict permet d'affirmer le diagnostic. (3)

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des groupages HLA. (1)

Le régime sans gluten reste le seul traitement efficace et disponible actuellement. Une prise en charge multidisciplinaire de l'enfant est nécessaire.

#### © OBJECTIFS DU TRAVAIL

L'objectif de notre travail est d'étudier la corrélation entre l'atrophie villositaire ; la lymphocytose intra épithéliale et le taux sérique des anticorps antitransglutaminase ; anti gliadine et anti endomysium.



*PATIENTS*  
&  
*MÉTHODES*

## I. Type d'étude

Nous avons mené une étude analytique rétrospective.

## II. Lieu et durée d'étude

### 1. Lieu de l'étude

- Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, dans les services suivants :
- Service d'anatomie pathologique : Hôpital ERRAZI
- Service de pédiatrie B : Hôpital mère enfant
- Laboratoire d'immunologie : Hôpital ERRAZI et le centre de recherche clinique.

### 2. Durée d'étude

- Cette étude s'est étalée sur une durée de 2 ans depuis janvier 2015 jusqu'à décembre 2016.

## III. Population cible

Nous avons trouvé 47 cas qui répondent aux critères suivants

Critères d'inclusion :

- Age inférieur à 18 ans.
- Biopsie réalisée au sein du CHU ou à titre externe.
- patients ayant fait un bilan immunologique

– Critères de non inclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients qui n'ont pas de bilan immunologique.
- Les patients qui n'ont pas de confirmation histologique de la maladie.

## **IV. Méthodologie**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe-1), incluant les paramètres suivants :

### **1. Les données cliniques**

- Les données sociodémographiques : âge, sexe
- Les manifestations cliniques : (diarrhée, ballonnement abdominal, trouble de croissance, syndrome anémique...).

### **2. Les paramètres immunologiques :**

Parmi les différents anticorps sériques associés à la maladie coeliaque nous avons étudié les :

- Anticorps anti-transglutaminase de type IgA / IgG
- Anticorps anti-endomysium
- Anticorps anti-gliadines déamidés

### **3. L'étude histopathologique et classification utilisée**

Sous microscopie optique, nous avons procédé à l'analyse des critères histologiques les plus caractéristiques de la maladie coeliaque qui sont :

- L'atrophie villositaire
- L'infiltration intra épithéliale par les lymphocytes
- L'hyperplasie des cryptes

– La densité cellulaire du chorion

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. Nous avons utilisé la classification de MARSH et Oberhüber (MARSH modifié). (4) (Tableau-1)

- Grade 0 : muqueuse normale avec moins de 40 lymphocytes pour 100 cellules.
- Grade 1: architecture villositaire et cryptes normales associées à une augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale.
- Grade 2 : il s'agit de l'hyperplasie cryptique et lymphocytose intra-épithéliale sans atrophie villositaire.
- Grade 3: ce type est caractéristique de la maladie coeliaque, associant lymphocytose intra-épithéliale, hyperplasie cryptique et atrophie villositaire ; il est divisé en 3 groupes en fonction du degré d'atrophie villositaire (AV) :
  - 3a : AV partielle
  - 3b : AV subtotal
  - 3c : AV totale
- Grade 4 : il s'agit d'une situation rare avec atrophie villositaire totale sans hyperplasie cryptique, sans lymphocytose intra-épithéliale.

TABLE 5. The Marsh-Oberhuber Grading System (Modified Marsh system)

Lesion type	Pre-infiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplastic	Flat destructive			Total atrophic hypoplastic
Modified grade	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
IEL per 100 enterocytes	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Crypt hyperplasia	–	–	+	+	+	+	–
Villous atrophy	–	–	–	Mild	Moderate	Total	Total

IEL, intraepithelial lymphocytes.

Tableau-1 : La classification de MARSH modifiée (5)

## V. Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées grâce au logiciel SPSS version 20.



## *RÉSULTATS*

## I. Données sociodémographiques

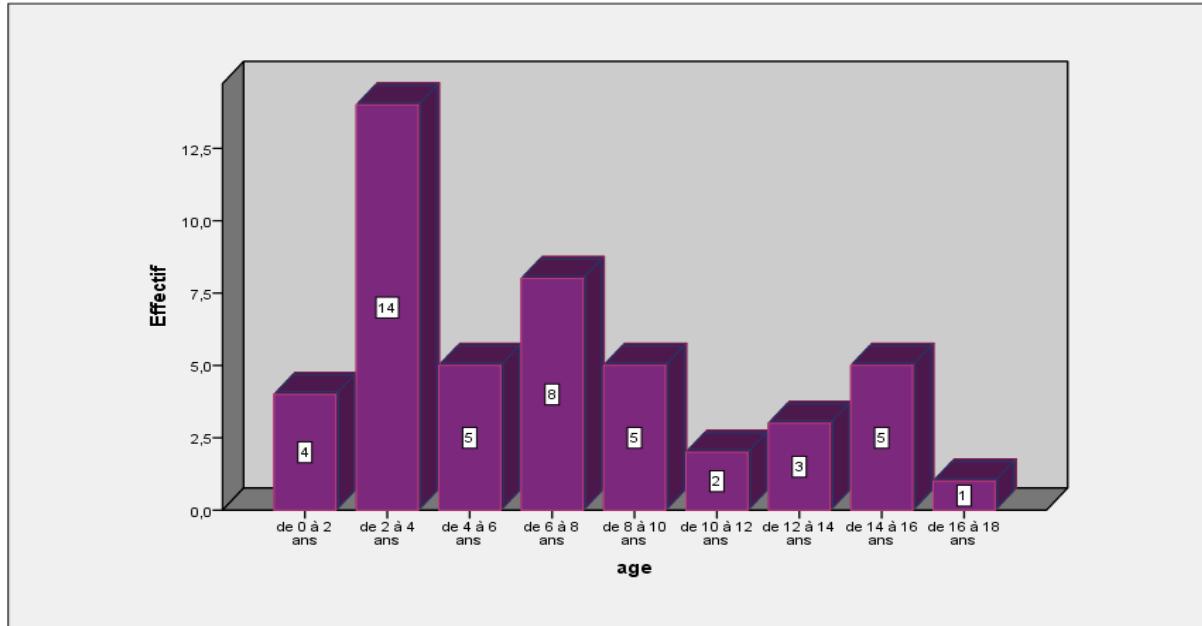
### 1. L'âge des manifestations cliniques

La moyenne d'âge des manifestations cliniques était de 29.16 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 13 ans.

### 2. L'âge

La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 6.47ans (Ecart type=4.46), avec des âges extrêmes allant de 1 à 16 ans,

La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence élevée, estimée à 29.8%(n=14) chez les enfants âgés entre 2 et 4ans suivie par la tranche d'âge 6-8 ans estimée à 17% (n=8) (figure-1)



**Figure-1:** Répartition des patients cœliaques selon les tranches d'âge

### 3. Le sexe

Dans notre étude, 51.06 % (n=24) des patients étaient de sexe féminin. Le Sex-ratio H/F était de 0.9 (Figure-2).

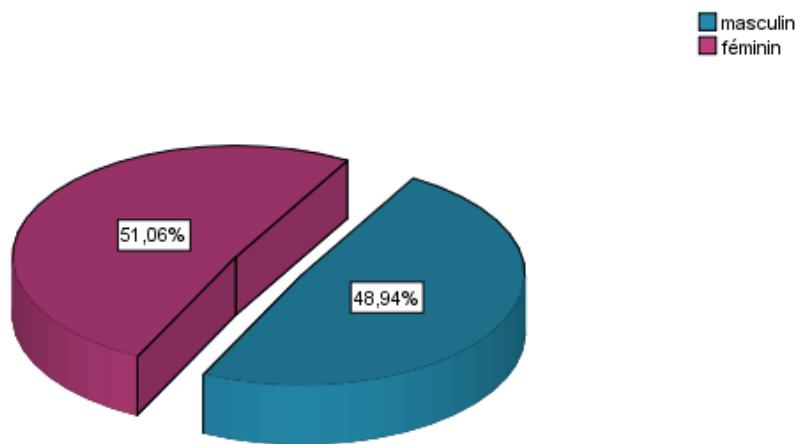


Figure-2: Sexe des patients cœliaques

## II. Données cliniques

### 1. Les signes d'appel

Les signes qui ont révélé la MC chez nos patients, étaient caractérisés par la prédominance de la diarrhée et du retard staturo-pondérale (42.6%), suivis par l'anémie résistante au traitement (8.5%) avec dénutrition (6.4%). (Tableau-II).

Tableau-II : Les signes d'appel chez nos malades

Signes d'appel	Effectifs	Pourcentage
Diarrhée	20	42,6%
RSP	20	42,6%
Dénutrition	3	6,4%
Anémie	4	8,5%
Total	47	100%

## 2. Les manifestations cliniques

Les signes physiques objectivés chez les patients étaient dominés par le trouble de la croissance qui est présent chez tous les patients (100%), suivie par le syndrome anémique (93.6%) et la diarrhée (70.2 %) puis le ballonnement abdominal (51.1%) (Tableau-III).

**Tableau-III : Les signes physiques notés chez les patients cœliaques**

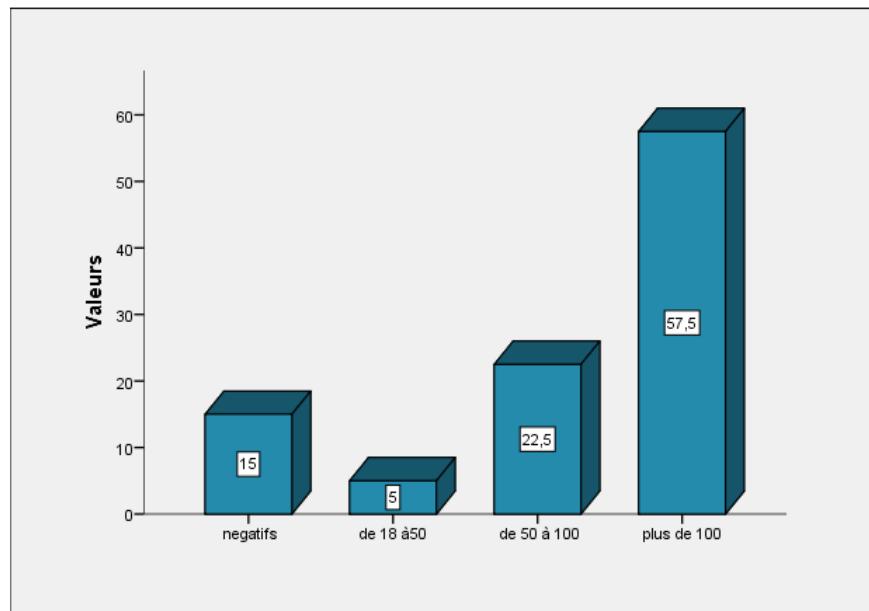
Les signes cliniques	Nombre :	Pourcentage :
Ballonnement abdominal	24	51.1%
Dénutrition	6	12.8%
Syndrome anémique	44	93.6%
Syndrome œdémateux	8	17%
Trouble de la croissance	47	100%
Diarrhée	33	70.2%
Vomissement	9	19.1%

## 3. Les résultats des tests immuno-sérologiques

Dans notre série les anticorps anti-transglutaminase ont été réalisés chez 40 cas soit (85.1 %), les AC anti-endomysium et les AC anti-gliadines déamidés chez 5 patients soit (10.6%).

### 3.1. Anticorps anti-transglutaminase (tTGA)

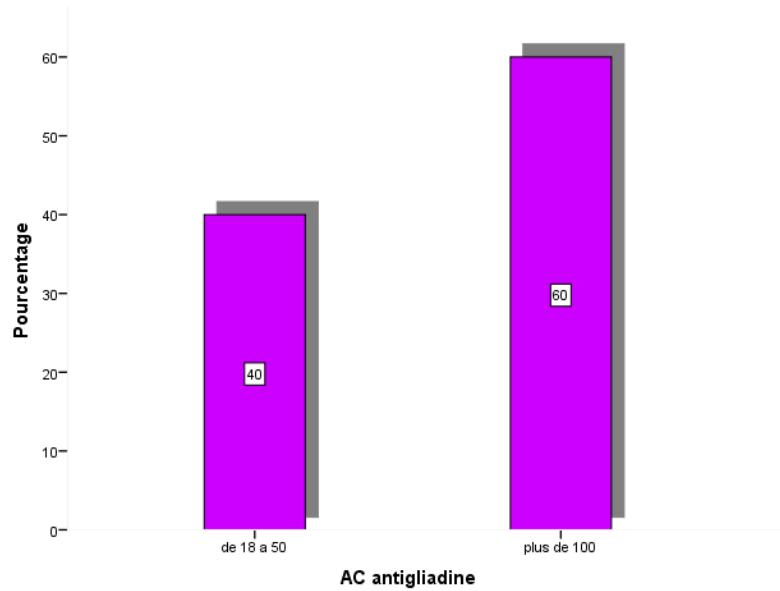
Les AC IgA-tTGA étaient négatifs chez 6 cas soit (15 %), positifs chez (85%) des patients (n=34). Le titre de ces anticorps était considéré très élevé (> 100 UI/ml) chez 23 patients (57.5%), moyen compris entre (50 et 100 UI/ml) chez 9 patients (22.5%), et faiblement positif (compris entre 18 et 50 UI/ml) chez 2 patients (5%) (Figure-3).



**Figure-3 : Répartition des patients selon les titres des tTGA.**

### **3.2. Anticorps anti-gliadines déamidés**

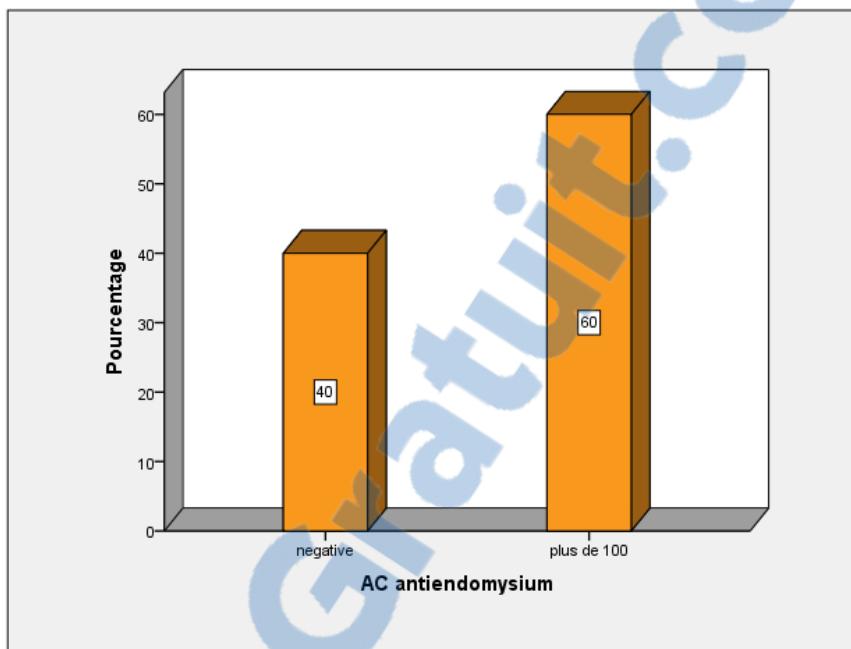
Chez les 5 patients ayant bénéficié de la recherche des AC anti-DGP, ces derniers étaient positifs avec un titre très élevé ( $>100$  UI/ml) chez 60% (n=3) des patients et faiblement positif (entre 18 et 49 UI/ml) chez 2 patients (40%).



**Figure-4 : Répartition des patients selon les titres des AC anti-DGP**

### 3.3. Anticorps anti endomysium

Ce test a été réalisé chez 5 malades, il était positif chez 3 patients (60%) avec un titre très élevé (>100 UI/ml) et négatif chez 2 patients.



**Figure-5:** Répartition des patients selon les titres des AC anti-EMA

## 4. Résultats de la biopsie intestinale

### 4.1. Le grade de l'Atrophie villositaire

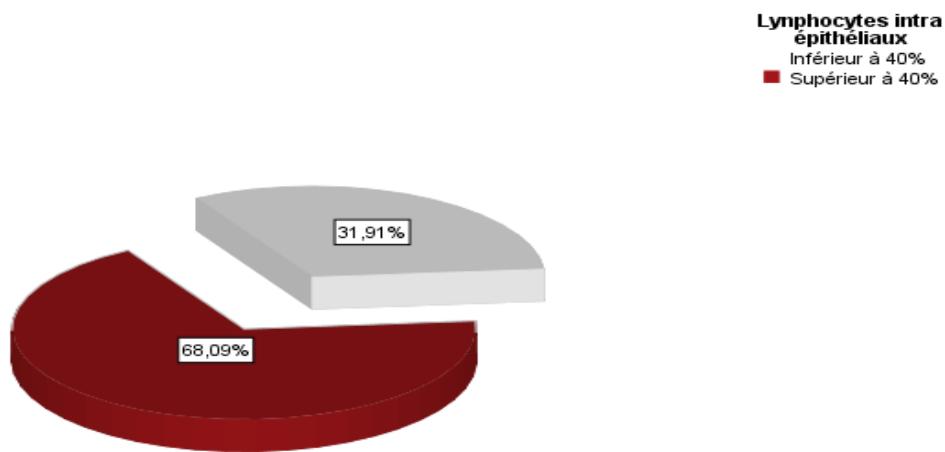
L'étude histopathologique des biopsies a révélé la présence d'une atrophie villositaire totale, subtotale et partielle chez 29.8% (n=14) ; 34% (n=16) et 29.8% (n=14) des patients respectivement et absente chez 6.4%(n=3) cas. (Tableau-IV)

**Tableau-IV: Grade de l'atrophie villositaire selon MARSH modifiée chez nos malades**

Atrophie villositaire	Effectifs	Pourcentage %
Absente	3	6,4 %
Partielle 3a	14	29,8%
Subtotale 3b	16	34 %
Totale 3c	14	29,8%
Total	47	100%

#### **4.2. Le taux des lymphocytes intra-épithéliaux**

Le taux des lymphocytes intra épithéliaux a été supérieur à 40% chez 68.1% (n=32) et inférieur à 40% chez 31.9 (n=15). (Figure-6)



**Figure-6: Taux des lymphocytes intra épithéliaux**

#### **4.3. L'hyperplasie des cryptes**

L'hyperplasie cryptique a été mentionnée sur les comptes rendus anatomo-pathologiques chez 31 cas (65.9%), Elle a été présente chez (96.7%) (N : 30 cas) et négative chez (3.22%) (N : 1cas).

#### **4.4. La cellularité du chorion**

L'augmentation de la densité cellulaire du chorion était présente chez tous les patients.

#### **4.5. L'agent pathogène**

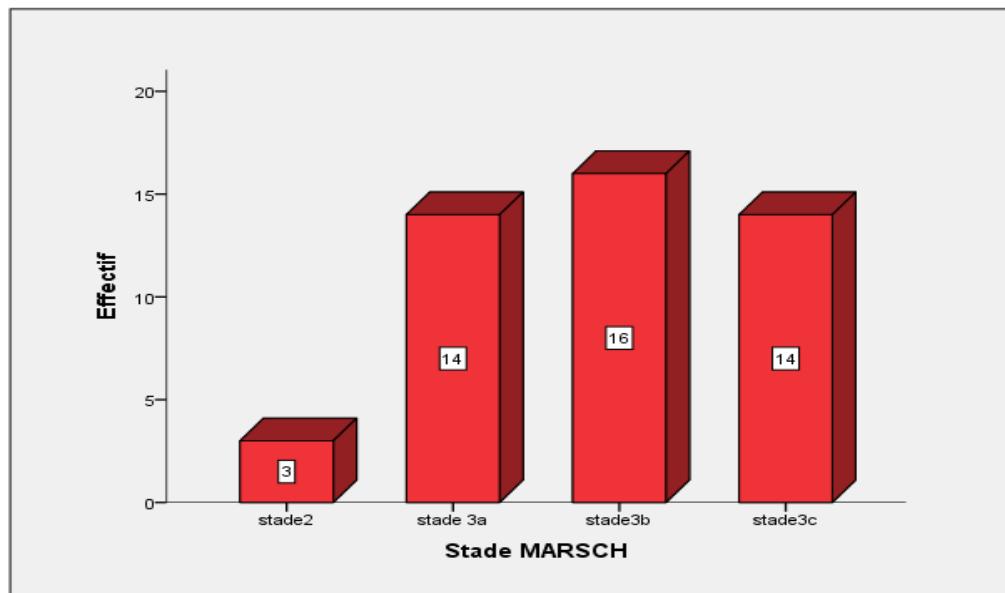
Parmi les 47 cas, l'agent pathogène était présent chez 5 patients dont 3 sont à type de giardia intestinalis et 2 à type d'helicobacter pylori

#### **4.6. Stade MARSH modifié**

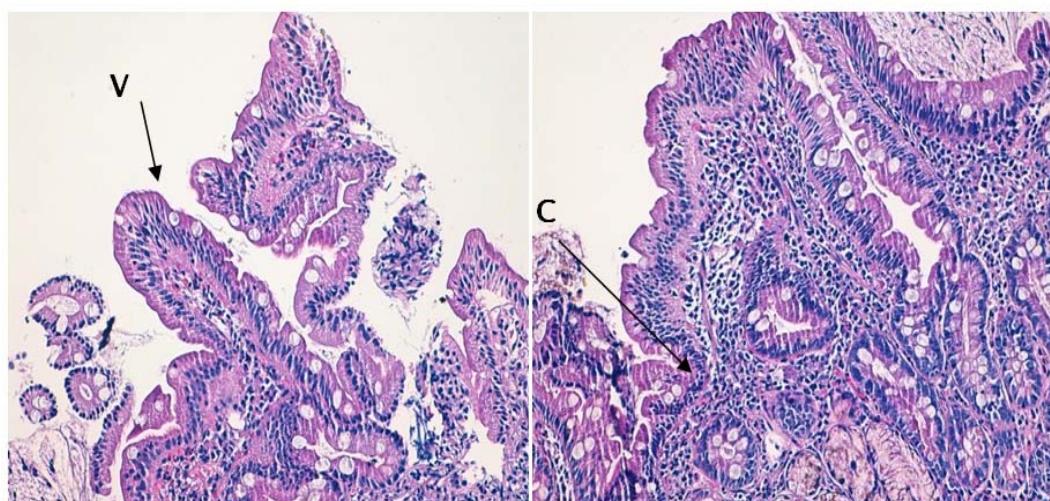
Chez nos malades les résultats selon la classification de MARSH modifiée sont comme suit : (figure-7)

– Stade 2 chez 3 cas (6.4%)

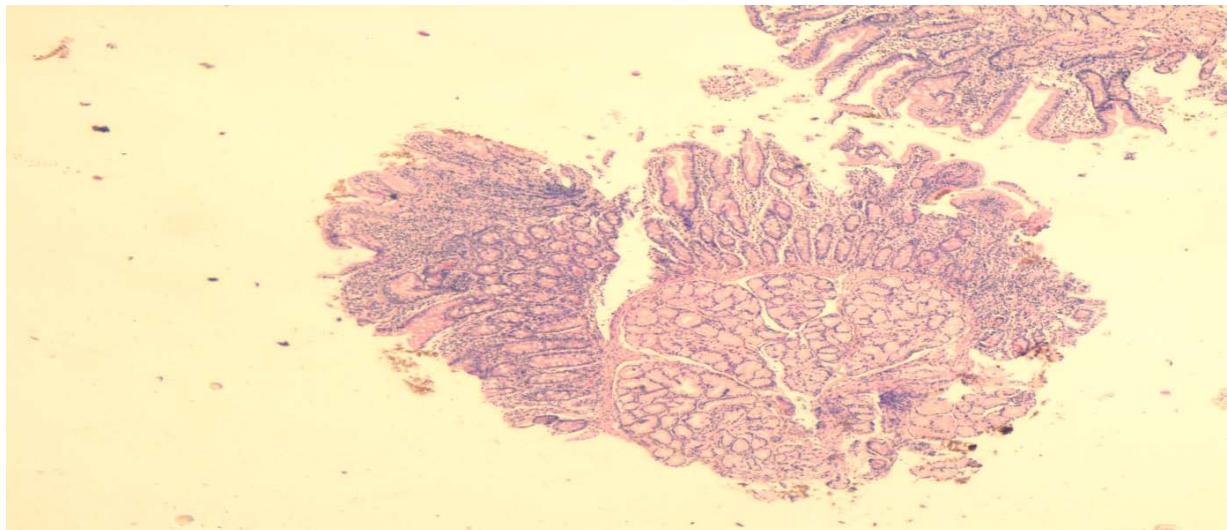
- Stade 3a chez 14 cas (29.8)
- Stade 3b chez 16 patients (34%)
- Stade 3c chez 14 cas (29.8%)



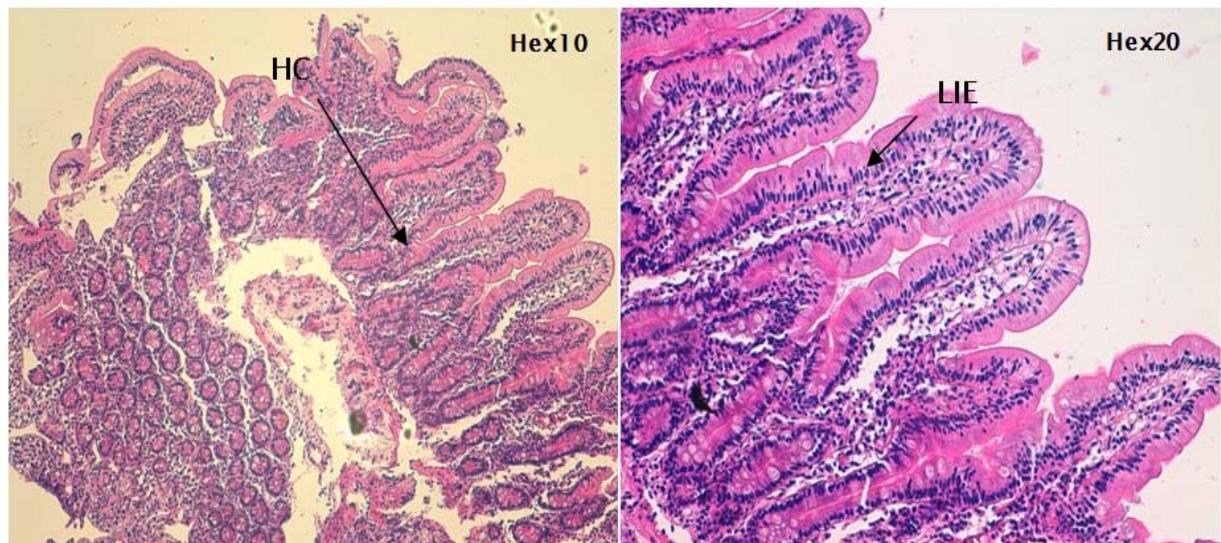
**Figure-7 :** Répartition des résultats de biopsie selon la classification de MARSH modifiée



**Figure-8 :** V : villosités de hauteur normale, C : cryptes de taille normale, LIE inférieur à 40%.  
Stade 0 selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique, CHU  
Mohammed VI Marrakech(Hex20)



**Figure-9 : V** : Exocytose lymphocytaire sans atrophie villositaire ni hyperplasie des cryptes. Stade I selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech(Hex4)



**Figure-10:** Villosités de hauteur normale, LIE : lymphocytose intra épithéliale supérieur à 40%, HC : hyperplasie des cryptes. Stade II selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique, CHU Mohammed VI Marrakech

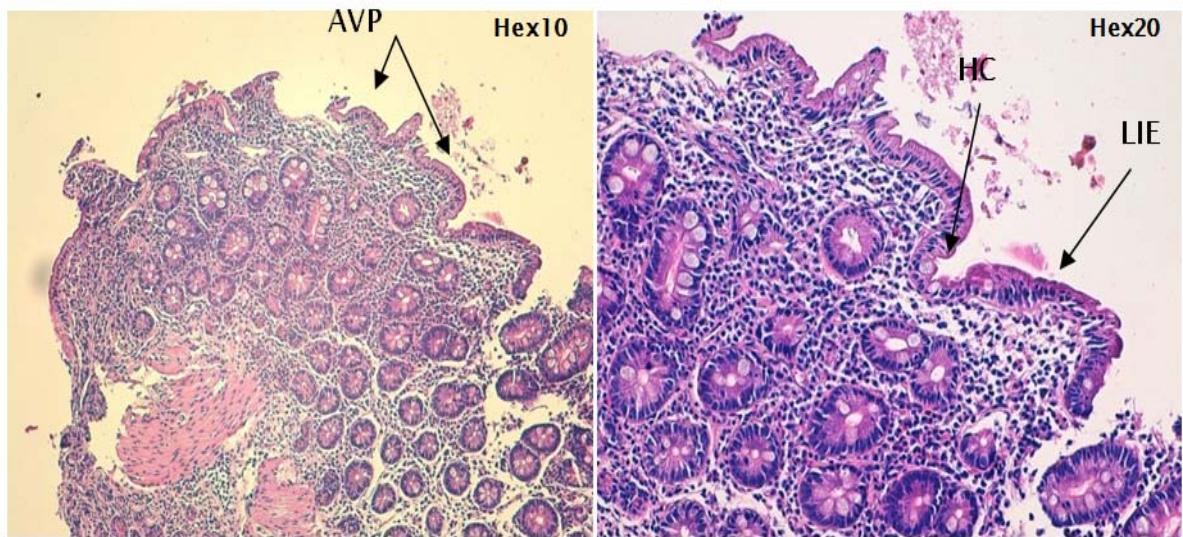


Figure-11 : AVP : atrophie villositaire partielle ; HC : hyperplasie des cryptes, LIE >40%. Stade 3a selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech

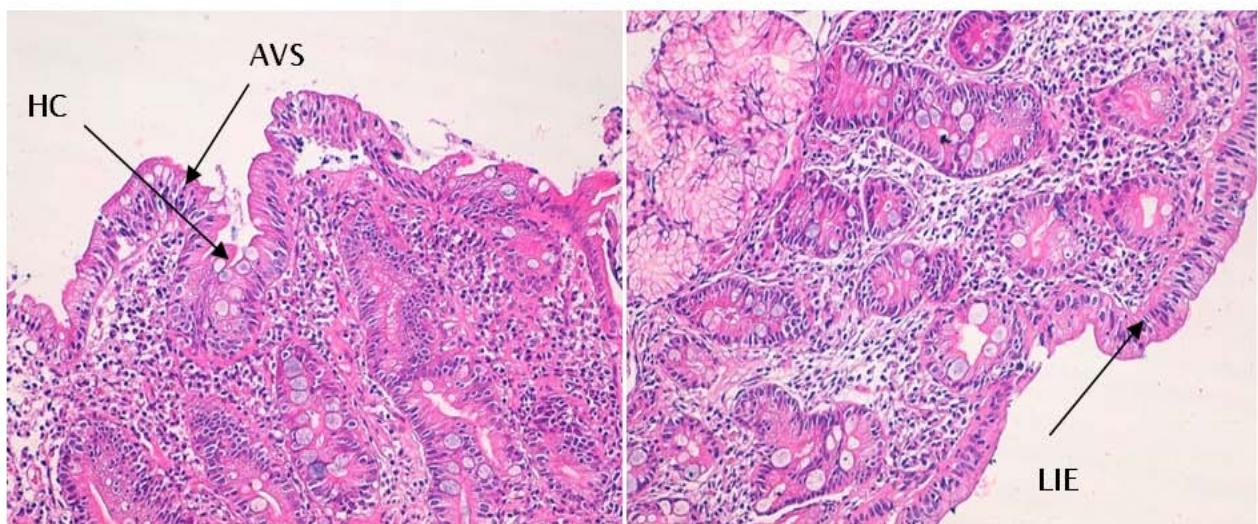
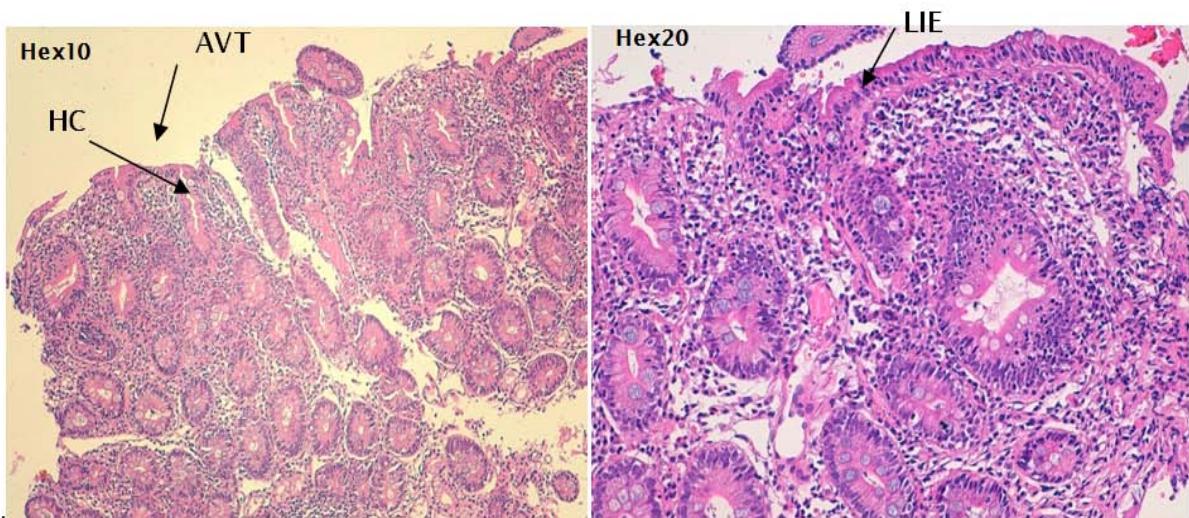
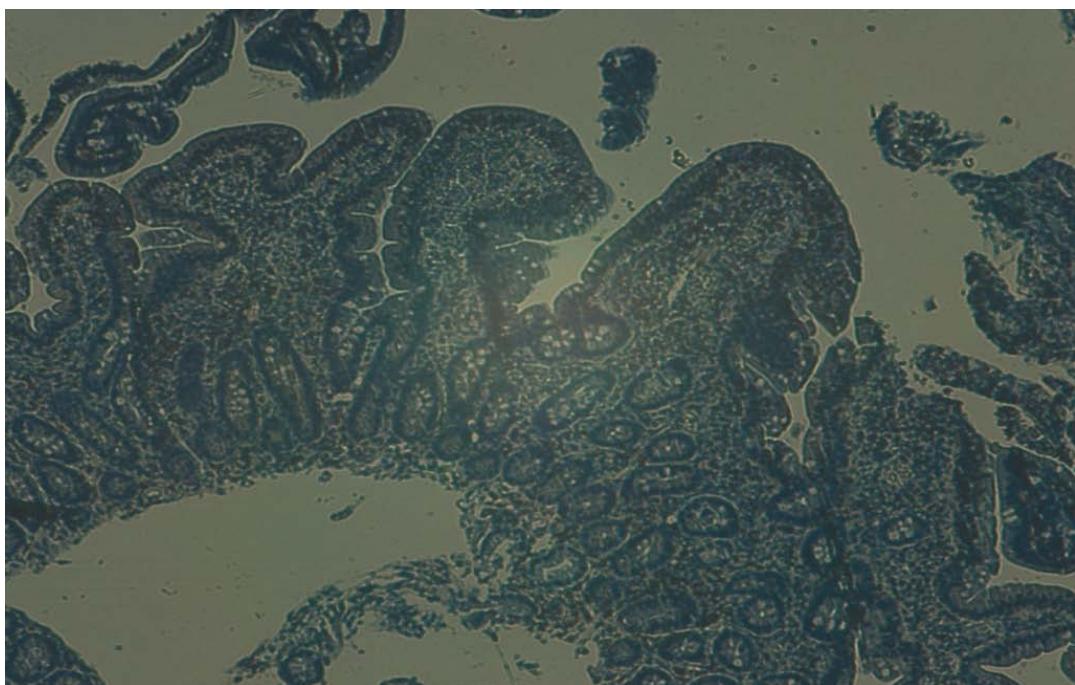


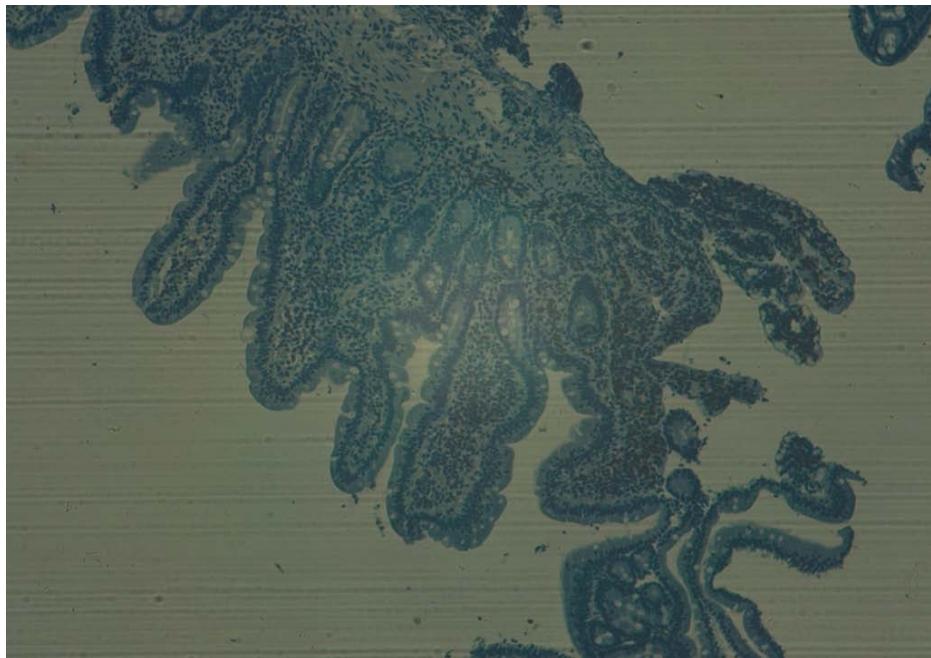
Figure-12 : Atrophie villositaire subtotale ; hyperplasie des cryptes ;LIE >40%. Stade 3b selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech(Hex20)



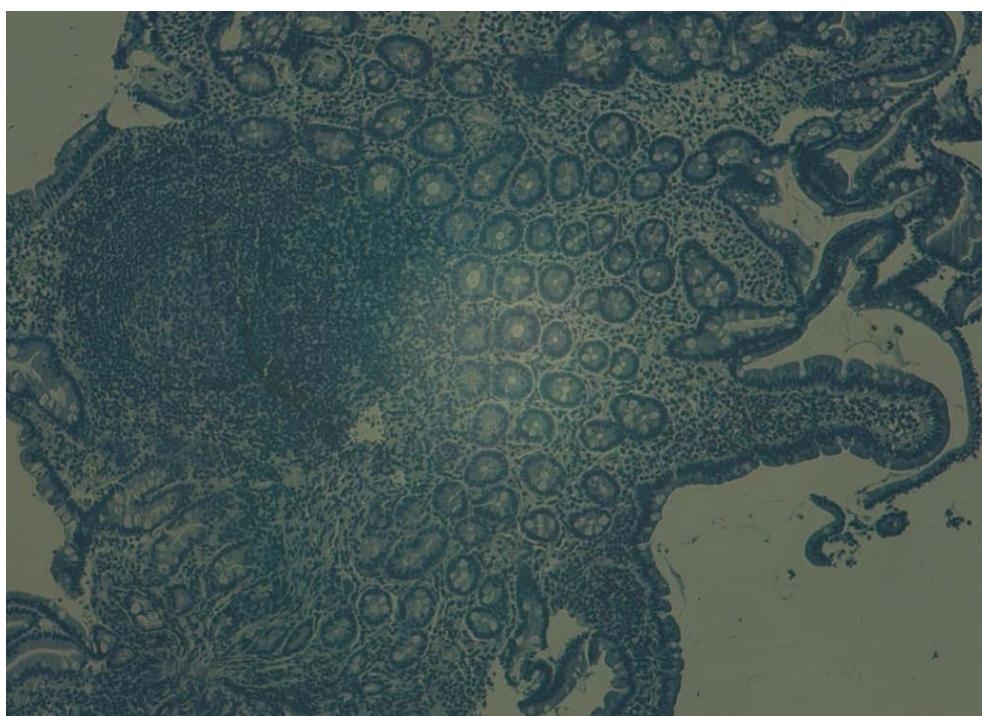
**Figure-13:** Atrophie villositaire totale ; hyperplasie des cryptes, LIE >40%. Stade 3c selon la classification de MARSH modifiée service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech



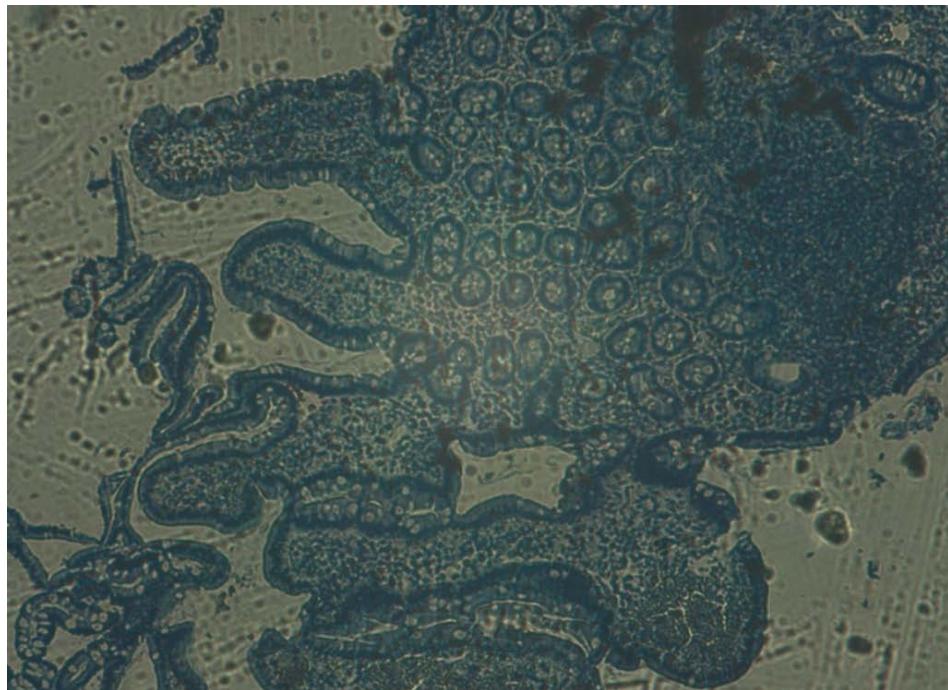
**Figure-14 :** Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD3 d'une biopsie duodénal( x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech



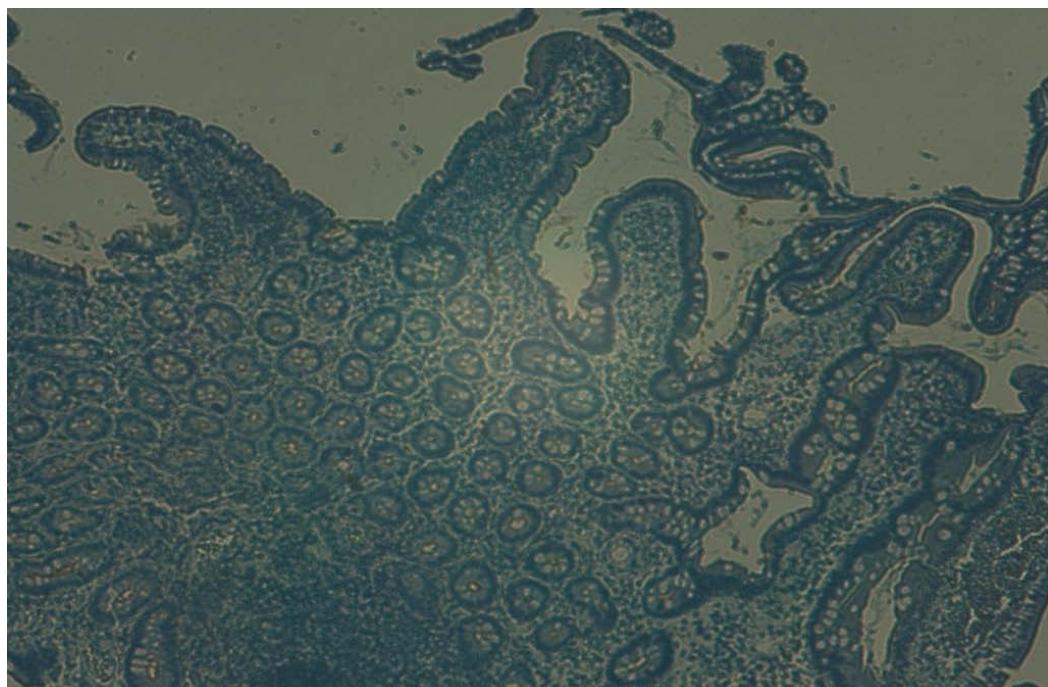
**Figure-15 : Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD4 d'une biopsie duodénal( x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech**



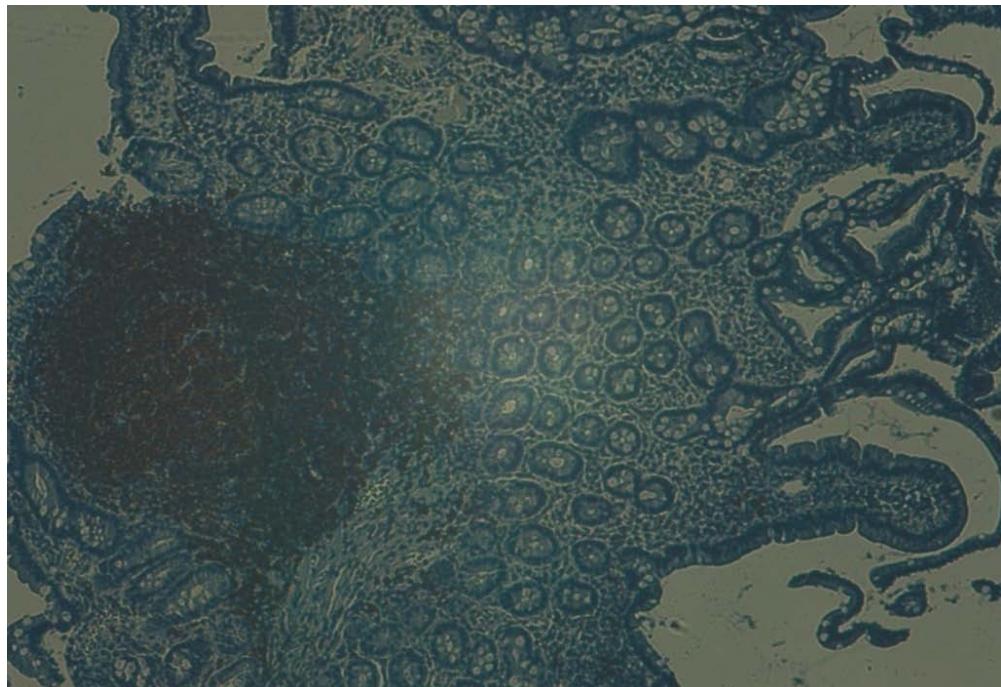
**Figure-16 : Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD5 d'une biopsie duodénal( x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech**



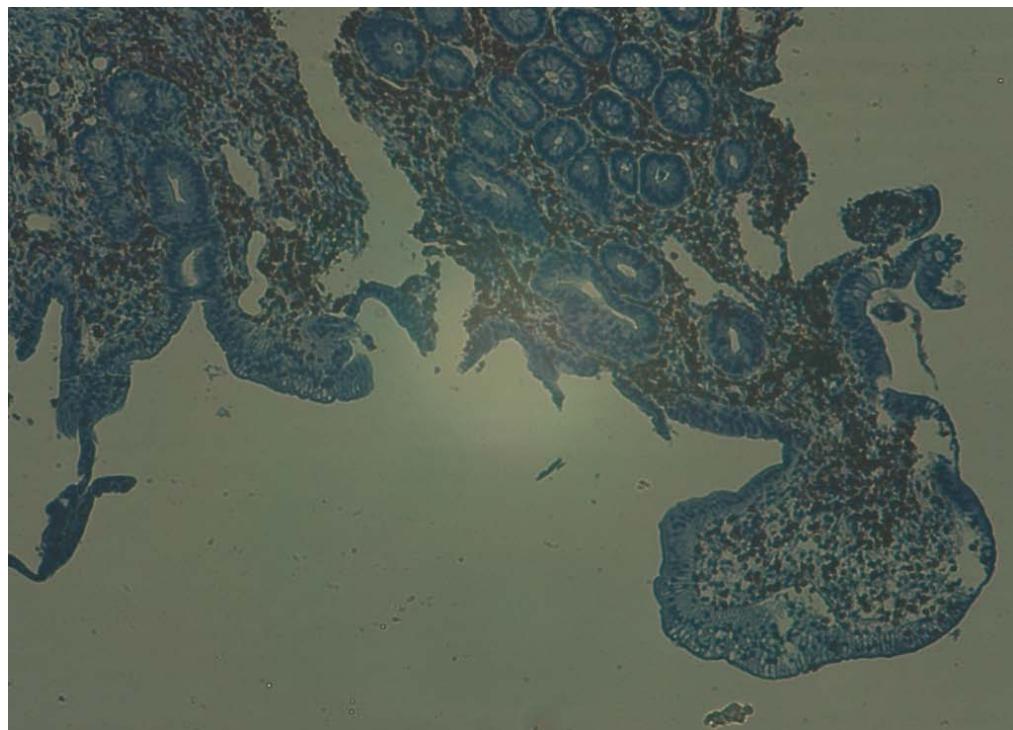
**Figure-17 : Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD8 d'une biopsie duodénal(x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech**



**Figure-18 : Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD10 d'une biopsie duodénal(x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech**



**Figure-19 :** Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD20 d'une biopsie duodénal(x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech

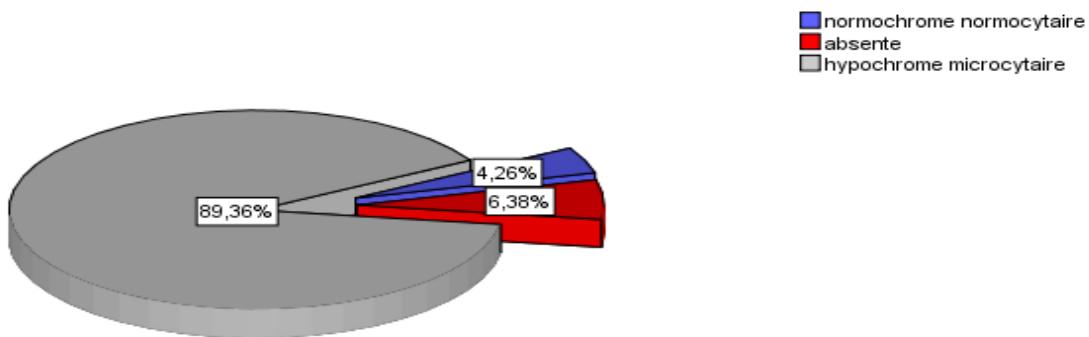


**Figure-20 :** Marquage immunohistochimique avec un anticorps anti-CD34x10 d'une biopsie duodénal( x10) service d'anatomie pathologique : CHU Mohammed VI Marrakech

## 5. Bilan biologique de retentissement

---

La numération formule sanguine a objectivé la présence d'une anémie chez 44 patients (93.6%). Elle était de type hypochrome microcytaire chez 42 patients et normochrome normocytaire chez 2 patients, (Figure-21).



**Figure-21 : Types d'anémie objectivée chez les patients de notre série**

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

- Une diminution de la ferritinémie chez 42 patients (95.5%)
- Une hypo protidémie chez 12 des patients (27.9%)
- Une hypocholestérolémie chez 23 patients (62.2%)
- Une hypocalcémie chez 6 patients (14.3%)

**Tableau-V : Le bilan de retentissement chez nos malades**

Bilan de retentissement	Pourcentage :	Nombre :
Hypoferritinémie	95.5%	42
Hypo protéinémie	27.9%	12
Hypocalcémie	14.3%	6
Hypocholestérolémie	62.2%	23

### **III. Comparaison entre les titres des anticorps et le grade histopathologique**

## 1. Comparaison entre les titres des AC et l'atrophie villositaire

Dans notre série les titres des tTGA sont significativement plus élevés chez les patients ayant une AV subtotale et totale que chez ceux ayant une AV partielle ( $p=0,008 < 0,05$ ), (tableau-VI).

**Tableau-VI: Titres des tTGA en fonction du grade de l'atrophie villositaire**

Titres des tTGA		Atrophie villositaire			
		Absente MARSH 2	Partielle MARSH 3a	Subtotale MARSH 3b	totale MARSH 3c
négatifs	Effectif	2	2	1	1
	% compris dans l'atrophie villositaire	66,7%	20,0%	7,1%	7,7%
de 18 à 50	Effectif	1	0	0	1
	% compris dans l'atrophie villositaire	33,3%	0,0%	0,0%	7,7%
de 50 à 100	Effectif	0	5	1	3
	% compris dans l'atrophie villositaire	0,0%	50,0%	7,1%	23,1%
plus de 100	Effectif	0	3	12	8
	% compris dans l'atrophie villositaire	0,0%	30,0%	85,7%	61,5%

– Au contraire on ne trouve pas une corrélation statistiquement significative entre les titres des anticorps anti gliadines déamidée ( $p=0,8$ ) et anticorps anti endomysium ( $p=0,58$ ) et l'atrophie villositaire à la biopsie jéjunale.

## 2. Comparaison entre l'atrophie villositaire et la lymphocytose intra épithéliale :

Chez nos patients le taux des LIEs est significativement plus élevé chez les patients ayant une AV subtotale et totale que chez ceux ayant une AV partielle ( $p=0,015$ ). (Tableau-VII).

**Tableau-VII : Taux des LIEs en fonction du grade de L'AV**

Taux des LIEs		Atrophie villositaire			
		absente	partielle	subtotale	totale
Inférieur à 40%	Effectif	0	10	4	1
	% compris dans lymphocytes intra épithéliaux	0,0%	66,7%	26,7%	6,7%
Supérieur à 40%	Effectif	3	4	12	13
	% compris dans lymphocytes intra épithéliaux	9,4%	12,5%	37,5%	40,6%

### **3. Comparaison entre les titres des AC et la lymphocytose intra épithéliale**

Dans notre étude on ne trouve pas de corrélation statiquement significative entre le taux des lymphocytes intra épithéliaux et les titres des anticorps antitransglutaminase (p : 0.86) .En revanche il ya une corrélation entre le taux des LIEs et le taux des anticorps anti endomysium (p : 0.000). (Tableau-VIII)

**Tableau-VIII : Titres des tTGA en fonction du taux des LIEs.**

		<b>Effectif</b>	<b>AC antitransglutaminase</b>				<b>Total</b>
			<b>négatifs</b>	<b>de 18 à 50</b>	<b>de 50 à 100</b>	<b>plus de 100</b>	
<b>Lymphocytes intra épithéliaux</b>	<b>Inférieur à 40%</b>	<b>% compris dans lymphocytes intra épithéliaux</b>	1	0	5	5	11
	<b>Supérieur à 40%</b>	<b>Effectif</b>	5	2	4	18	29
		<b>% compris dans lymphocytes intra épithéliaux</b>	17,2%	6,9%	13,8%	62,1%	100%
	<b>Total</b>	<b>Effectif</b>	6	2	9	23	40
		<b>% compris dans lymphocytes intra épithéliaux</b>	15%	5%	22,5%	57,5%	100%



## ***DISCUSSION***

## **I. Généralités :**

La maladie coeliaque est une maladie inflammatoire intestinale chronique secondaire à l'ingestion de gluten, survenant chez des patients génétiquement prédisposés(6)

### **1. Epidémiologie de la MC :**

La fréquence de la maladie coeliaque (MC) a longtemps été sous-estimée, en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires (6).

Des études séro-épidémiologiques récentes font état d'une prévalence d'environ 1/200 à 1/100 en Europe et aux États-Unis (7,8). La MC affecte essentiellement les sujets de type caucasien. La MC reste exceptionnelle chez les Noirs africains, les Chinois et les Japonais (9).

En revanche, la prévalence de la MC en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe (10).

### **2. Etiopathogénie de la MC**

La MC est une entéropathie induite par les prolamines du blé (gluten) et les protéines apparentées du seigle et de l'orge. La MC est une maladie chronique multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. Elle s'apparente moins aux allergies alimentaires qu'aux maladies auto-immunes, auxquelles elle est fréquemment associée. (11)

#### **2.1. Prédisposition génétique**

L'existence de cas familiaux est connue depuis longtemps. La fréquence de ces cas familiaux varie de 1 à 20 % selon les statistiques et le niveau d'évaluation des familles. Chez les jumeaux vrais, il existe une concordance dans 70 % des cas, mais cette concordance augmente avec le temps montrant que les discordances initiales apparentes correspondent à des formes latentes.

La maladie coeliaque est associée avec les haplotypes HLA de classe 2 : DR3 – DQ2\_ et DR5/7 – DQ 2. La protéine DQ 2 est un hétérodimère  $\alpha/\beta$  situé à la surface de cellules impliquées dans les réponses immunitaires; elle est codée par les allèles DQA1, 0501 et DQB1, 0201. Un petit nombre de malades a l'haplotype DR 4 – DQ 8 (DQA1, 0301 ; DQB1, 0302). Par ailleurs, 20 % des personnes de la population générale portant les gènes codant pour la protéine DQ2 sans être atteint de la maladie.(12)

### **2.2. La toxicité du gluten**

Les études d'épreuve in vitro en culture organotypique et in vivo ont montré que les protéines toxiques sont les prolamines (riches en proline et glutamine), présentes dans le blé, le seigle et l'orge. Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en plusieurs familles en fonction de leur région amino-terminale, les  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\omega$  gliadines et les gluténines. L'activité毒ique la mieux établie concerne la large famille des  $\alpha$   $\beta$  gliadines, dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine (fraction III de Frazer). (13)

### **2.3. Les facteurs environnementaux**

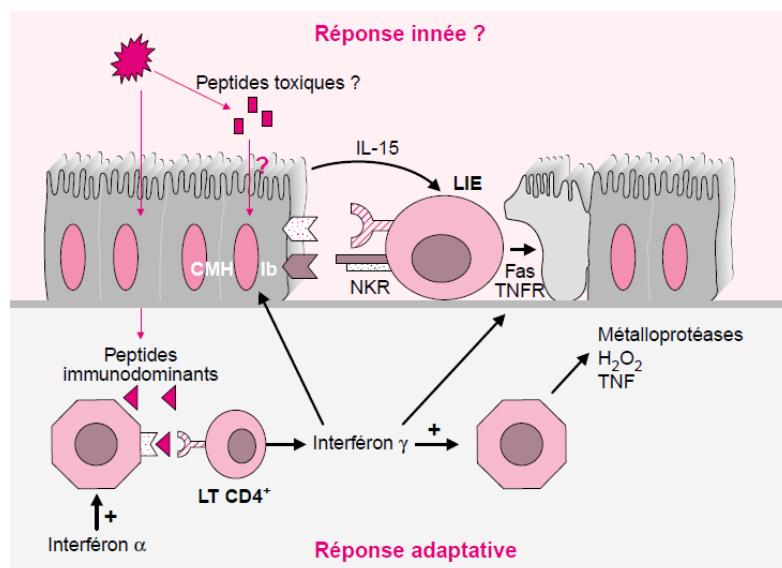
Une «épidémie » de maladie coeliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de deux ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997 ; Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel et l'introduction du gluten au cours de l'allaitement (14). Cependant, on ne sait pas si ces nouvelles pratiques réduisent ou seulement retardent l'apparition de la maladie coeliaque.

Une autre hypothèse ancienne est le rôle déclenchant d'infections intestinales. Le rôle d'une similitude entre peptides de la gliadine et d'un adénovirus n'a finalement pas été retenu. L'hypothèse infectieuse a récemment été renforcée par l'apparition de maladie coeliaque chez des patients traités par l'interféron  $\alpha$ , une cytokine produite lors d'infections virales, et surtout par la mise en évidence de cette cytokine dans l'intestin de patients atteints de maladie coeliaque non traités (15). L'interféron  $\alpha$  possède des effets immunomodulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten.

## 2.4. La réponse immunitaire

La fraction toxique du gluten alimentaire est l' $\alpha$ -gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines (9). Schématiquement, la gliadine pénètrerait au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques (16). La gliadine serait ensuite modifiée par une enzyme, la transglutaminase tissulaire, et présentée par l'intermédiaire des cellules porteuses d'antigènes de type DQ2/DQ8 aux lymphocytes T CD4+ du chorion (17). Il en résulterait une réaction inflammatoire de type Th1 avec production d'interféron- $\gamma$  (18) et de tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) et une réaction humorale avec production d'anticorps anti gliadine, anti-transglutaminase (tTG) tissulaire et antiendomysium. La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant justement la cible antigénique des anticorps anti-endomysium (19).

À côté de cette réponse immunitaire adaptative, la physiopathogénie de la MC met en jeu une réponse innée qui s'accompagne d'une production d'interleukine-15 (IL-15) par les cellules épithéliales intestinales. Cette synthèse accrue d'IL 15 est à l'origine d'une hyperplasie des lymphocytes intra épithéliaux (LIEs) et de l'activation de leurs propriétés cytotoxiques. De plus, *in vitro*, l'IL-15 prévient l'apoptose des LIEs clonaux anormaux des patients avec sprue coeliaque réfractaire. Il est donc probable que les effets anti apoptotiques puissants de l'IL-15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium favorisent l'émergence de lymphomes T à partir de LIE anormaux (20).



**Figure-22 : Modèle hypothétique de la pathogénie de la maladie coeliaque (11)**

### **3. Expression clinique :**

L'expression clinique de la M.C est très polymorphe allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère et varie avec l'âge(21).

#### **3.1. La forme habituelle.**

Les nourrissons et jeunes enfants (< 2 ans) présentent généralement la forme symptomatique « classique » (MC active) avec diarrhée, ballonnement abdominal, cassure de la courbe de poids puis de la taille, amaigrissement, dénutrition et asthénie.

La maladie débute dans les semaines suivant l'introduction du gluten (entre l'âge de 6 et 9 mois). L'aspect clinique est évocateur avec un nourrisson triste, grognon avec un gros ventre et des membres grêles du fait de la fonte musculaire, des fesses « tristes ». Dans les formes sévères, des œdèmes par hypoprotidémie peuvent être observés(21)

#### **3.2. Les formes pauci symptomatiques**

À côté de l'expression classique de la maladie coeliaque, il existe de nombreuses formes cliniques, plus volontiers observées chez le grand enfant, et qui correspondent aux situations dans lesquelles la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption sont au second plan(22). Ainsi, on décrit des maladies cœliaques se traduisant par : une anémie ferriprive résistante aux traitements substitutifs, un retard de croissance ou pubertaire isolé. Parfois, la maladie peut prendre un masque plus trompeur se révélant par des douleurs abdominales, des troubles chroniques du transit sous forme de vomissements ou même de constipation (trouble de la motricité intestinale). Une hypertrophie des ganglions mésentériques (forme pseudo tumorale) ou des cavitations ganglionnaires et même un hyposplénisme ont été décrits.(23)

#### **3.3. Les formes silencieuses ou asymptomatiques**

Elles correspondent aux situations dans lesquelles on observe des lésions histologiques de maladie coeliaque et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase alors que le sujet est asymptomatique.(24)

---

### 3.4. Les formes latentes

Cette notion est liée au fait que le statut génétique de certains sujets constitue une prédisposition à développer, dans certaines conditions, une maladie coeliaque. La maladie coeliaque apparaît, en effet, associée dans plus de 90 % des cas aux groupes HLA-DQ2 ou DQ8. (24)

Ces différentes présentations ont amené le Professeur Anne Ferguson à comparer la maladie coeliaque à un iceberg. (25) (figure-23)

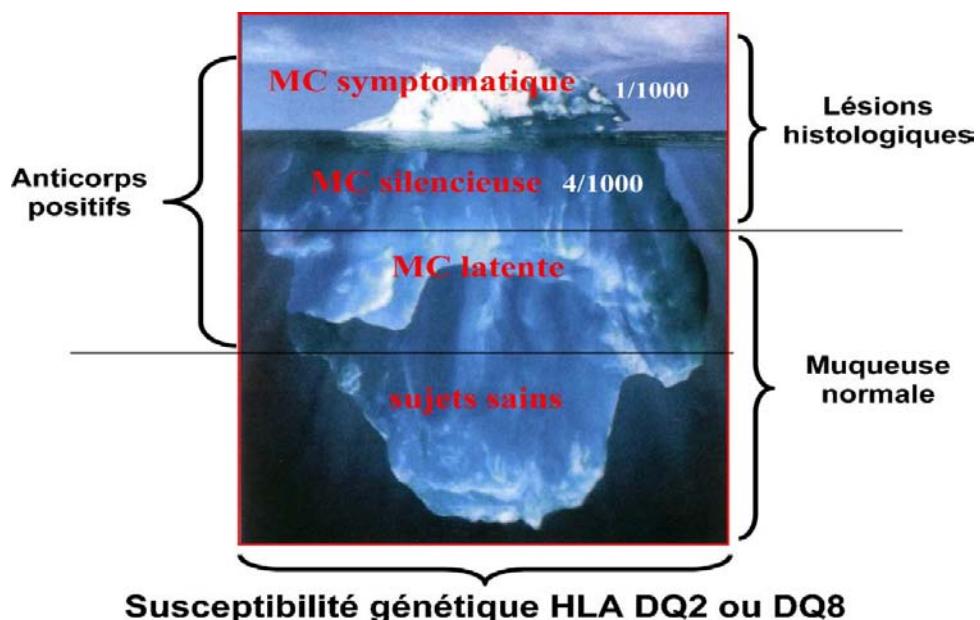


Figure-23: Modèle de l'iceberg au cours de la MC(1)

## 4. Les données des tests immuno-sérologiques

Différents auto anticorps ont été décrits au cours de la maladie coeliaque, avec des spécificités et des sensibilités variables

### 4.1. Anticorps anti gliadine (AGA)

Les AGA d'isotype IgA et IgG ont été décrits pour la première fois en 1977. DéTECTÉS initialement par immunofluorescence indirecte (IFI). Leur recherche s'est rapidement développée par technique immunoenzymatique de type Elisa. Leur sensibilité et spécificité varient selon les études et surtout si les populations étudiées sont pédiatriques ou adultes.

Ainsi, pour les IgA anti gliadine, leur sensibilité varie de 70 % à 100 % et leur spécificité entre 80 % et 97 %. De même, les IgG ont des valeurs de sensibilité entre 70 % et 85 % et de 50 % à 95 % de spécificité (26, 27). Ces résultats sont parmi les plus faibles pour les tests sérologiques de la maladie coeliaque. Les conférences de consensus du National Institute of Health (NIH) de 2004 déconseillent leur utilisation pour le diagnostic de maladie coeliaque (28).

Des tests de seconde génération utilisant des peptides issus de la gliadine désamidés de façon synthétique (DGP) montrent une Se (91 %) et une Sp (98 %) diagnostiques proches de celles des ATG et une meilleure Se (91 % versus 80 %) par rapport aux AEM (29). Leur haute Sp (99,2 %) leur conférerait un intérêt, soit en association, soit dans certains cas particuliers : les enfants de moins de deux ans et les rares cas où les ATG et AEM sont négatifs (87,88-89). Les taux de ces anti-DGP seraient mieux corrélés à l'atteinte muqueuse, ce marqueur pourrait être plus sensible que les AEM et ATG dans le suivi des patients traités (29).

#### **4.2. Anticorps antiendomysium**

Décris en 1983, les EMA d'isotype IgA sont dirigés contre le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires lisses de la musculaire muqueuse. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe (dans son tiers inférieur) ou bien sur cordon ombilical humain (30). Ce dernier substrat présente de réelles difficultés de lecture et d'interprétation, justifiant qu'il ne soit pas utilisé en pratique courante.

Ce test présente une très bonne spécificité, variant de 97 % à 100 % selon les études. Cependant, sa sensibilité varie de 85 % à 99 % (93 % en moyenne) (27, 30,31). Ces différences entre les études s'expliquent, d'une part, par les substrats utilisés, par les dilutions de départ différentes, mais surtout par les cohortes ; la proportion d'EMA étant souvent moindre dans les cohortes pédiatriques, mais aussi lorsque les lésions intestinales sont modérées (32).

Cet examen est préconisé en cas de négativité de la recherche d'AC anti-tTG IgA dans les cas pédiatriques.

La recherche d'EMA IgG doit être réservée au déficit en IgA

#### **4.3. Anticorps antitransglutaminase 2**

La transglutaminase tissulaire 2 a été identifiée comme la principale cible antigénique des EMA en 1997 (19). Depuis cette découverte, de nombreuses trousse permettant la détermination des tTGA en Elisa ont été développées. Les premières commercialisées utilisaient la transglutaminase extraite de foie de cobaye comme source antigénique, rendant les tests de première génération peu spécifiques, la transglutaminase humaine, purifiée des globules rouges ou recombinante, a remplacé celle de cobaye dans les trousse de nouvelle génération, améliorant considérablement les performances, si bien que les sensibilité et spécificité des tests varient respectivement de 95 % à 100 % et de 92 % à 98 %, selon les auteurs (33 34.35).

Du fait de sa praticabilité (microplaqué Elisa), de ses facilité et rapidité d'exécution, de son automatisation et de la transmission informatique des résultats, ce test tend à remplacer la recherche d'EMA. Cette recherche doit être effectuée en première intention lors de suspicion de maladie coeliaque.

La recherche d'anticorps anti-tTG IgG n'offre pas d'intérêt pour le diagnostic de maladie coeliaque (36, 37). En effet, les sensibilité et spécificité de ce test sont inférieures à celles des IgA. Cependant, leur recherche, conjointement à celle des IgA, peut être intéressante pour le suivi du régime sans gluten. Mais c'est surtout en cas de déficit en IgA qu'ils revêtent toute leur signification diagnostique, comme le souligne l'HAS dans son rapport de 2007 (36).

### **5. Anomalies histopathologiques de la MC**

#### **5.1. Historique :**

La biopsie intestinale à l'aveugle, utilisant un tube biopsique, a été faite avec succès au cours des années 40 (38). En 1957, MARGOT Shiner a introduit la biopsie intestinale en pratique pédiatrique(39).En 1974, une technique combinée, plaçant une capsule à biopsie de l'intestin grêle sur un fibroscopie gastro-intestinal, a été proposée comme technique rapide d'obtention des biopsies jéjunales chez l'adulte

Des modifications et adaptations du matériel sus mentionné ont été proposées pour un usage pédiatrique et furent employés avec des degrés variables de succès et de complications. (40).

### **5.2. Biopsie intestinale : conditions de prélèvement et recommandations (41)**

Les biopsies, étagées du deuxième et/ou troisième duodénum, sont prélevées lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale. Quatre à six biopsies sont recommandées idéalement en raison, d'une part, de la distribution hétérogène de l'atrophie et, d'autre part, de l'orientation variable des biopsies dans les blocs de paraffine pouvant conduire à des prélèvements inadéquats pour le diagnostic. Une des difficultés pour le pathologiste est de ne pas porter par excès le diagnostic d'AV en raison de problème d'orientation. La fixation par le formol 10% doit être immédiate et ne doit pas être trop prolongée (au maximum de 12 à 24 h).

La possibilité récente d'utiliser les techniques de biologie moléculaire sur coupe tissulaire, fixée et incluse en paraffine, rend nécessaire l'utilisation du formol en solution aqueuse de 10 %, tamponnée ou non. Les coupes sont effectuées sur plusieurs niveaux (trois minimum), permettant généralement d'obtenir une bonne orientation et une image interprétable.

Des colorations par l'hématéine éosine (évaluation morphologique), le Giemsa (recherche d'agent pathogène) et le PAS (recherche d'agent pathogène et quantification de la mucosécrétion) sont systématiquement réalisées.

### **5.3. Histologie de la muqueuse intestinale normale**

L'étude d'une biopsie intestinale concerne les différents éléments constitutifs de la muqueuse. L'épithélium est uni stratifié, constitué essentiellement par des entérocytes (cellules cylindriques à plateau strié) et des cellules caliciformes dont la proportion augmente du duodénum vers l'iléon. Les cryptes ou glandes de Lieberkühn sont situées en profondeur dans le chorion ; l'épithélium se régénère à leur niveau. La partie la plus superficielle des glandes, ou zone du collet, est prolongée vers la lumière intestinale par les villosités, centrées par le chorion (42).

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes-vilosités. L'architecture de la muqueuse est normale lorsque le rapport villosités/cryptes est de 2 à 3/1 (42).

Les lymphocytes présents dans l'épithélium (LIE) et le chorion ont un rôle important dans l'immunité digestive (42). Le nombre normal des LIEs est inférieur à 30 pour 100 cellules Epithéliales ; 40 % pour Ferguson et Murray et < 25 % pour Hayat et al (41).

Le chorion normal contient des lymphocytes de phénotype essentiellement CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> TCRab, des plasmocytes (essentiellement à IgA), des macrophages et des polynucléaires éosinophiles (42).

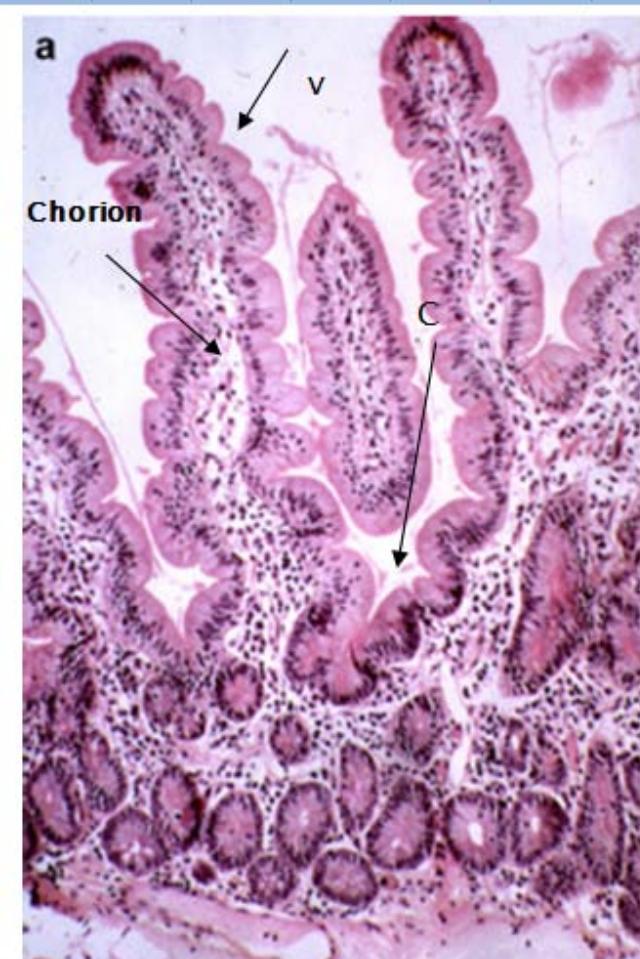


Figure-24 : Muqueuse intestinale normale : V : villosités de hauteur normale, C :cryptes de taille normale, cellularité du chorion normale, LIE inférieur à 40% (41)

#### **5.4. Le diagnostic histopathologique de la maladie coeliaque**

Les critères histopathologiques permettant d'évoquer le diagnostic de la MC sur une biopsie intestinale sont : Une AV de degré variable ; une augmentation du nombre des LIEs ; une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion. Ces signes, bien que non-spécifiques, sont fortement évocateurs de la MC (41).



**Figure-25 : AV : atrophie villositaire totale, HC : hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intra épithéliaux et de la cellularité du chorion(41)**

##### **a. L'atrophie villositaire :**

L'évaluation de l'AV est fondée sur l'analyse du rapport cryptes/villosités. Plusieurs classifications ont été élaborées pour évaluer l'atrophie villositaire. La classification de Marsh modifiée est la plus utilisée.

L'AV peut être plus ou moins étendue le long de l'intestin grêle et de degré variable au moment du diagnostic.

Bien que pathognomoniques, les lésions d'AV ne sont pas spécifiques de la MC. (Tableau-IX)

**Tableau -IX :Autres causes d'atrophie villositaire(41)**

**Autres causes d'atrophie villositaire.**

---

**Maladie des chaînes alpha**

---

*Causes inflammatoires et infectieuses*

Sprue collagène

Sprue tropicale

Gastroentérite à éosinophiles

Maladie de Whipple

Maladie de Crohn

Pullulation microbienne

Giardiase

Cryptosporidiose

Coccidiose

Autres agents pathogènes : microsporidiose, strongyloïdose, tuberculose

*Étiologies dysimmunitaires*

Entéropathies auto-immunes

Réaction du greffon contre l'hôte

Rejet de greffe intestinale

Déficits immunitaires : déficit en IgA, hypogammaglobulinémie, HIV

*Atrophie villositaire iléale primitive*

*Abétalipoproteinémie*

*Causes particulières à l'enfant*

Intolérance aux protéines du lait de vache

Anomalies épithéliales

Atrophie microvillositaire (mutation du gène Myo-5B)

Dysplasie épithéliale (mutation du gène EpCAM)

---

**b. L'augmentation du nombre des lymphocytes intra épithéliaux :**

Dans la MC, l'augmentation des LIEs (40 à 150 pour 100 CE), est considérée comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic(44). Les LIEs sont augmentés dès les premiers stades histologiques de la MC, avant l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh) (41,43). En pratique, l'étude phénotypique des LIEs par un examen immuno-histochimique avec les anticorps CD3 et CD8 est utile soit pour conforter le diagnostic notamment lorsque l'interprétation des lésions est difficile, par exemple du fait d'une mauvaise orientation et/ou de critères histologiques incomplets, soit au cours d'une aggravation de la maladie.

---

**c. Autres critères histologiques**

Au cours de la MC, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes (essentiellement à IgA), situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes essentiellement T CD3+ CD4+ TCRab, et des polynucléaires éosinophiles. Des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés. L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques, dédifférenciés, tassés les uns contre les autres avec parfois une pseudo stratification et une diminution de la mucosécrétion. (41,45).

Les principaux arguments histopathologiques du diagnostic positif de la maladie coeliaque sont :

Une atrophie villositaire totale ou subtotale, associée à une hyperplasie des cryptes et surtout à une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux, qui doit être présente sur les biopsies duodéno-jéjunales fixées. En cas de doute, une étude immunohistochimique sur coupes fixées ou congelées fournira une aide au diagnostic.

## **6. Complications de la MC :**

Les complications de la maladie coeliaque sont nombreuses et diverses, Nous avons distingué trois types de complications, les complications directes ou reliées, les complications indirectes et maladies associées, et les affections malignes.(46)

### **6.1. Complications directes ou reliées**

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. Elles sont en règle prévenues par le RSG et une fois constituées, très améliorées, voire guéries, par le régime.

**a. La dénutrition**

C'est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui, car apanage de formes évoluées, avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypo albuminémie et complications carentielles multiples.(46)

**b. Le retard de croissance**

Le retard staturo-pondéral est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée, de la MC chez l'enfant. La croissance se normalise rapidement après l'instauration du RSG, et les cœliaques ayant suivi le RSG pendant l'enfance ont une taille adulte normale. (47)

**c. L'anémie et autres manifestations hématologiques**

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, puis si la carence n'est pas corrigée, anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques. Par ailleurs, la MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'xsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.(46)

**d. L'ostéoporose**

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3,4 % vs 0,2 %) (48). Il existe également une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic (49). Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie (50).

**Tableau-X: Principales complications de la maladie coeliaque(46)**

Principales complications de la maladie cœliaque.

Complications nutritionnelles	Amaigrissement, dénutrition Retard de croissance (enfant), petite taille Carence en vitamine K Fractures, ostéoporose, ostéomalacie
Complications hématologiques	Anémie ferriprive, hypoferritinémie Anémie macrocytaire, macrocytose Hyposplénisme
Complications endocriniennes	Retard pubertaire, ménopause précoce, Aménorrhée, infertilité, fausses couches
Complications neurologiques	Neuropathie périphérique, ataxie, épilepsie Anxiété, dépression, troubles du comportement démence
Complications cardiovasculaires	Thromboses veineuses Coronaropathies
Complications digestives	Colite microscopique Sprue réfractaire Lymphomes EATL Lymphomes B Cancers digestifs, carcinomes hépato-cellulaires
Complications diverses et/ou maladies associées	Hépatopathies Maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite...etc.)

**6.2. Complications indirectes et maladies associées**

Ce chapitre regroupe les pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi et l'effet bénéfique du RSG non démontré.

**a. Les troubles de la fécondité**

Les patientes cœliaques non traitées ont une augmentation significative du retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire (51).

**b. Les neuropathies**

Six à 10 % des cœliaques développent des complications neurologiques (52). Ces complications doivent faire éliminer une étiologie parentérale, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie (53).

**c. Maladies auto-immunes**

La maladie coeliaque peut s'associer à plusieurs maladies auto-immunes, comme une thyroïdite auto-immune, une dermatite herpétiforme, une néphropathie à IgA, l'association la plus remarquable étant avec le diabète insulinodépendant (54). L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité (55).

**6.3. Cancers et lymphomes**

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité. Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée (56,57).

**a. Cancers digestifs**

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la MC sont les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx, l'adénocarcinome du grêle, le cancer du côlon, le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome du pancréas. En revanche, le risque du cancer du sein est diminué (58).

**b. Lymphomes B**

La MC est associée à un sur-risque de lymphomes B non hodgkiniens, de localisation intestinale ou non. Le risque de maladie de Hodgkin est aussi augmenté (57).

**c. Sprue réfractaire et lymphome cryptique**

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime (59).

Pour classer la sprue réfractaire, analyser les lymphocytes intra épithéliaux par immuno-marquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du récepteur TCR.

Dans la sprue réfractaire de type I, les lymphocytes intra épithéliaux sont normaux. Dans la sprue réfractaire de type II, ils sont anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome cryptique (60,61)

#### **d. Le lymphome T intestinal**

Le lymphome T intestinal constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % (62).

### **7. Traitement :**

La décision de la mise en route d'un régime sans gluten, doit être bien réfléchie car la plupart du temps, il s'agit d'un régime à vie. Ce régime nécessite l'éviction de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge et seigle) et leur substitution par le maïs et le riz. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée.(63)

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes (9). Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse ce qui constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant (64), en particulier auprès des adolescents en période de croissance (65). L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi (66,65).

L'efficacité et la surveillance du RSG 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 (67). Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant six à 24 mois de RSG (68).

## II. Données sociodémographiques

### 1. Age

Environ deux tiers des maladies cœliaques sont découvertes dans l'enfance et un tiers à l'âge adulte. Il faut noter une diminution de l'incidence dans la population pédiatrique et une augmentation constante de l'incidence dans la population adulte, en particulier des formes à révélation plus tardive (après 60 ans) (69)

Dans notre série, la maladie coeliaque présente un pic de fréquence entre 2 et 4 ans, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 6.47 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 16 ans. Il est comparable à celui d'autres séries telles que la Tunisie et la Turquie.

**Tableau-XI: La moyenne d'âge selon les différentes séries**

Les séries	La moyenne d'âge (an)	Les extrêmes
Notre série	6.47	De 1 à 16 ans
Tunisie(70)	6,2	De 6 mois à 15 ans
L'Amérique du nord(71)	2	
Turquie(72)	8.2	De 1 à 18 ans
La France(73)	1.16	

### 2. Sexe

Pour des raisons encore inconnues ; La maladie coeliaque est deux à trois fois plus fréquente chez le sexe féminin (74).

Dans notre série, il existe une prépondérance du sexe féminin (51,06%) avec un sexe - ratio F/H de 1.04 ce qui rejoint les données de la littérature.(tableau-XII)

**Tableau-XII: Sex-ratio selon les différentes séries**

Série	% des filles	Sex-ratio
Notre série	51.06	1.04
Tunisie (70)	58 %	1,38
France (73)	61,3 %	1.58
Canada (75)	58 %	1,38
La Turquie(72)	62,1 %	1,63

### **III. Données cliniques et biologiques**

#### **1. Les signes cliniques**

Dans sa forme classique, la maladie cœliaque débute chez un nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation. Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes en « bouse de vache », accompagnée d'une anorexie et d'une apathie. L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition avec une fonte des masses musculaires et du tissu adipeux. Le retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids, parfois associé à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale. (76)

Si les formes classiques du nourrisson sont devenues beaucoup plus rares en Europe (à l'exception de la Suède), probablement du fait de l'exclusion prolongée du gluten durant la première année de la vie, on se trouve plus fréquemment confronté à des formes atypiques tardives, mono symptomatiques révélées par une carence en fer rebelle, une anémie pouvant être micro ou macrocytaire, une ostéoporose, un retard de croissance isolé.(12)

Dans notre étude, Les principaux signes sont les suivants :

- Un trouble de croissance est noté chez 100 % des patients.
- La diarrhée est présente dans 70.2 % des cas.
- Le syndrome anémique est observé dans 93.6 % des cas.
- Le ballonnement abdominal est rapporté chez 51.1 % des patients.

- Les vomissements sont présents dans 19.1 % des cas.
- Le syndrome œdémateux est noté chez (17%)
- Un tableau de dénutrition est observé chez 12.8 % cas.

**Tableau-XIII : les signes cliniques selon les différentes séries**

Signes cliniques	Notre série	Marrakech 2014 (77)	Série de Fès 2010(78)	Tunisie Sfax(70)	Canada (75)	Casablanca (79)
La diarrhée	70.2 %	57%	68,07%	48%	65%	93.28
Trouble de croissance	100 %	71%	60,9%	50%	71%	DP : 93.27 RS : 90.86
Le syndrome anémique	93.6 %	66.81%	36%	50%		
vomissements	19.1 %	32.27%	18,4%	2.6%	53%	
Le ballonnement abdominal	51.1 %	33%	27,8%			57

Les signes digestifs dans notre étude sont dominés par la diarrhée (70.2%) suivie par le ballonnement abdominale (51.1%). Par ailleurs, les signes extra-digestifs ont été dominés par un trouble de croissance chez tous les patients et un syndrome anémique (93.6%) ce qui concorde avec les autre séries. (tableau-XIII)

## **2. Données des tests immuno-sérologiques**

L'étude sérologique présente de multiples intérêts : aide au diagnostic devant une symptomatologie évocatrice, dépistage des populations à risque et évaluation de l'observance du régime sans gluten.

L'American Gastroenterological Association a réactualisé en 2006 ses recommandations sur la prise en charge diagnostique de la MC. Les IgA-ATG sont considérées comme le test sérologique le plus fiable pour la détection de la MC et sont recommandées en première intention dans le dépistage (80).

Selon la haute autorité de santé (HAS), seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps antitransglutaminase a sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque. Si

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

Dans notre série, sur 40 dosages d'anticorps antitransglutaminase, le nombre des dosages était positif chez 34 cas. Le taux de la sensibilité est de 85%, ce qui rejoint le résultat de l'étude de Agardh et al qui est de 85,1 % (37). Ce taux est faible par rapport aux autres séries : il est de 90% dans la série de Laadhar (82) et de 94.8% dans l'étude de Tonutti (83). Le facteur âge peut avoir un effet sur cette fréquence réduite des IgA-tTGA dans notre étude

### **3. Etude histopathologique**

L'examen anatomopathologique de la muqueuse intestinale reste à l'heure actuelle l'examen de référence pour établir le diagnostic de maladie cœliaque et évaluer l'importance des lésions qui témoigne du degré de la sensibilisation anormale à la gliadine

#### **3.1. L'atrophie villositaire**

Dans notre étude l'AV stade 3 selon la classification de MARSH modifiée était présente chez 93.6%, répartie comme suit :

- AV totale 3c dans 29.8%
- AV subtotale 3b dans 34%
- AV partielle 3a dans 29.8%

Cette prédominance a été notée dans la série de Tunisie(70) où le stade 3 était présent chez 86%.

Dans l'étude du CHU de Marrakech (77) : 100% des malades avait une AV stade 3 avec prédominance de l'AV totale (60%).

Dans notre étude l'AV subtotale qui prédomine avec un pourcentage plus élevé par rapport aux autres séries.

**Tableau-XIV: Pourcentage de l'atrophie villositaire selon les données de la littérature**

	Notre étude	Série de Marrakech(77)	Série de Fès(78)	Série de Tunisie(70)
<b>AV totale 3c</b>	29.8%	60%	47.7%	
<b>AV subtotale 3b</b>	34%	26.5%	21.5%	
<b>AV partielle3a</b>	29.8%	13.5%	11.3%	
<b>Total</b>	93.6%	100%	80.5%	86%

Les lésions mises en évidence ces dernières années dans certains pays, tendent à être moins sévères qu'il y a 20 ou 30 ans. Cela apparaît bien dans l'étude hollandaise (84) où la proportion d'enfants chez lesquels la maladie coeliaque était caractérisée par une atrophie villositaire subtotale est passée de 90% en 1993 à 62% en 2000.

Le même phénomène a été observé dans la cohorte suivie à l'hôpital Neker-Enfants-Malades. Durant ces dix dernières années une atrophie villositaire totale ou subtotale n'a été observée au moment du diagnostic que dans 30 % des cas, dans le même centre, la proportion était de 79% au début des années 1980 (85). Ceci suggère une augmentation de la reconnaissance des altérations histologiques plus modérées.

### **3.2. Les lymphocytes intra épithéliaux**

Le développement des techniques d'isolement des LIEs de l'intestin grêle, de phénotypage par cytométrie de flux sur les LIE fraîchement isolés ou par immuno-histochimie sur lames couplées aux techniques d'études des réarrangements des chaînes du récepteur T par PCR Multiplex a permis de mieux caractériser les LIE en pathologie digestive humaine et en particulier au cours de la maladie cœliaque (86).

Dans l'intestin grêle, le premier stade de la classification de Marsh de la maladie cœliaque correspond à une augmentation isolée de plus de 40 lymphocytes intra-épithéliaux pour 100 cellules épithéliales

Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous populations de LIE présentes à l'état normal avec une augmentation quasi spécifique de la population de LIE exprimant le récepteur T TCR  $\gamma\delta$  ( $> 20$  pour 100 CE, N  $< 10$ ) (87,88). L'augmentation des LIE TCR  $\gamma\delta$  est également observée

dans la dermatite herpétiforme [89], les MC asymptomatiques (MC silencieuses) (42), chez les patients atteints de MC devenus tolérants au gluten et chez les sujets sains apparentés partageant l'haplotype HLA-DQ2 (87). Il peut être utile de réaliser une quantification du nombre de LIE exprimant le TCR δ sur une biopsie pour appuyer le diagnostic de MC dans les cas difficiles sans AV mais cela nécessite d'avoir des biopsies congelées (45).

Dans notre étude le taux des lymphocytes intra épithéliaux était supérieur à 40% chez 68.1%. Ce résultat est similaire à celui trouvé dans la série de Marrakech où le taux des LIE est supérieur à 40% chez 63%.

#### **4. Bilan de retentissement**

Les stigmates biologiques de la malnutrition ont une valeur d'orientation vers le diagnostic de MC [90.85].

- ✓ L'anémie avec Hb < 10 g/dl touche plus d'un tiers des enfants. Il s'agit le plus souvent d'une anémie microcytaire hypo-sidérémique : présente dans plus de la moitié des cas. Elle est exceptionnellement macrocytaire conséquence de la carence en folate.
- ✓ L'hypoprotidémie touche environ la moitié des enfants mais elle est le plus souvent modérée sans conséquence clinique. Elle est liée surtout à l'hypo albuminémie.
- ✓ L'hypocholestérolémie témoigne de la fuite de lipide dans les selles.
- ✓ L'hypocalcémie, l'hypophosphatémie avec la diminution des PAL en rapport avec la malabsorption de la vitamine D.

Une anémie par carence martiale est fréquemment observée et peut constituer le seul signe inaugural. (91)

Dans une étude réalisée à Fès la prévalence de l'anémie ferriprive est de 82.8% (78). Une anémie a été constatée chez 91,5 % des patients dans la série de Marrakech 2014 (77). Dans notre étude l'anémie est présente chez 93.6% dont 89.4% est ferriprive.

Il est donc nécessaire d'évoquer la MC chez les malades présentant une carence martiale d'étiologie imprécise.

Dans la série de Marrakech l'hypocholestérolémie et l'hypoprotidémie étaient présentes chez 97% et 34% respectivement(77).

Dans notre étude La prévalence de L'hypocholestérolémie et de l'hypoprotidémie est de 62.2% et 27.9% respectivement. Selon ces données une hypocholestérolémie inexpiquée doit nous faire penser à la MC,

## **IV. Corrélation entre tests sérologiques et les critères histopathologiques**

### **1. Corrélation entre tests sérologiques et degré d'atrophie villositaire**

Selon les recommandations cliniques de l'ESPGHAN de 2012, les biopsies de l'intestin grêle ne sont plus obligatoires pour le diagnostic de maladie coeliaque chez les patients présentant certains critères spécifiques (par exemple des taux élevés d'anticorps anti-tTG). Plusieurs études ont confirmé que plus le taux de ces anticorps était élevé, plus la probabilité de maladie coeliaque était grande. (91)(annexe -3)

Parmi ces études celle de Vivas et al, (92) qui ont observé que les taux d'IgA anti tTG étaient corrélés aux stades de Marsh, et que la présence de ces anticorps était un prédicteur indépendant de lésions Marsh 3. Le diagnostic de maladie coeliaque aurait pu être retenu sans effectuer de biopsies chez 53 % des adultes et jusqu'à 95 % des enfants. Les auteurs concluaient que des taux très élevés d'anticorps anti-tTG pourraient suffire pour poser le diagnostic de maladie coeliaque chez les enfants.

Pour Dahlbom et al, (93) des taux élevés à la fois d'IgA et d'IgG anti-tTG étaient associés à une atrophie villositaire plus sévère avec une spécificité de 99 % pour des lésions de stade Marsh 3b-3c (muqueuse plate). Les auteurs concluaient que les taux élevés d'IgA et d'IgG anti-tTG étaient associés au stade d'atrophie villositaire et à une présentation clinique plus sévère, et que la combinaison des IgA et IgG anti-tTG permettait de prédire l'atrophie villositaire de façon non invasive et avec une grande fiabilité.

Beltran et al. (94) ont analysé rétrospectivement les données de laboratoire pour rechercher s'il existait une relation entre les taux d'anticorps anti-tTG et le stade histologique Marsh 3 dans une population séropositive d'adultes et d'enfants dans un même centre, ils ont pu définir une valeur seuil du taux d'anticorps anti-tTG ayant une spécificité de 100 % pour le stade Marsh 3 : 10 fois la LSN pour la méthode utilisée (QuantaLite R h-tTG IgA ELISA, Inova). Ceci confirme que des taux élevés d'anticorps anti-tTG ont une forte valeur prédictive pour l'atrophie villositaire, aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

Dans notre étude il existe une corrélation significative entre le taux sérique des tTGA et le degré de l'AV ( $p=0.008$ ) ce qui rejoint les données des séries de la littérature.

Selon ces études, la disponibilité des marqueurs sérologiques à l'aide de tests diagnostiques rapides (95) permettra de dépister plus facilement la maladie coeliaque. Leur fiabilité autorisera certainement de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevés d'anticorps antitransglutaminase (96). L'histologie intestinale restera par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies atypiques ou associées à un déficit en IgA et les cas douteux.

## **2. Corrélation entre tests sérologiques et lymphocytose intra épithéliale**

Au cours des 2 dernières décennies, la sérologie de la maladie cœliaque a évolué ; les tests deviennent plus spécifiques et plus sensibles. Cependant, la performance de ces anticorps reste toujours variable.(97 ; 98)

Les tests sérologiques, y compris les EMA les plus spécifiques, peuvent être positifs en l'absence des changements architecturaux qui définit la maladie coeliaque. Dans certains individus, les biopsies peuvent trouver une réponse inflammatoire telle que l'augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale sans changement architectural ou augmentation du dépôt d'immunoglobuline A (IgA)(99 ,100)

Une étude a été réalisée par MARJORIE M (101) et son équipe où ils ont trouvé qu'il existe une forte corrélation entre le taux des lymphocytes intra épithéliaux (Avec un seuil de 25 LIE / 100) et les anticorps anti tTGA-IgA..

Selon notre étude il n'existe pas de corrélation entre le taux des LIEs (seuil 40 LIE / 100) et les titres des tTGA (p : 0.86).

### **3. Corrélation entre degré d'atrophie villositaire et lymphocytose intra épithéliale**

D'habitude, aucune difficulté n'est rencontrée quand la biopsie montre l'atrophie villositaire sévère et une l'hyperplasie des cryptes, par contre des difficultés diagnostiques surviennent surtout lorsque ces signes histologiques sont limités.(102).

Ces difficultés diagnostiques exigent clairement une étude plus approfondie des changements inflammatoires de la muqueuse intestinale ayant lieu dans la maladie coeliaque.(103)

Dans l'étude de T Kutlu (104) et son équipe il n'y avait aucune corrélation entre le nombre de TcR  $\gamma\delta+$  et le grade de l'atrophie villositaire au contraire les chiffres de TcR  $\alpha\beta+$  étaient significativement plus élevés chez les patients ayant une AV totale et subtotale.

Dans notre série on trouve une corrélation significative entre le taux des LIE et le grade de l'AV (p=0.015), puisque le taux des LIE est sup à 40% chez 83.3% des patients qui ont une AV totale et subtotale. Alors qu'il est inférieur à 40% chez 71.4% des malades qui ont une AV partielle.

Selon les résultats de l'étude de Teea T. et son équipe(103) le compte des LIEs pourrait être utile pour le diagnostic de la maladie coeliaque dans quelques conditions cliniques ;

- 1) Dans des cas où la lésion de la muqueuse est équivoque
- 2) Quand Les patients ont réduit leur consommation de gluten et ne sont pas prêts pour un test de provocation au gluten
- 3) lorsqu'il y a une suspicion d'une lésion précoce de la muqueuse chez les patients symptomatiques, (L'augmentation des LIE renforce la probabilité de la maladie coeliaque, même dans les cas où les anticorps sont négatifs).

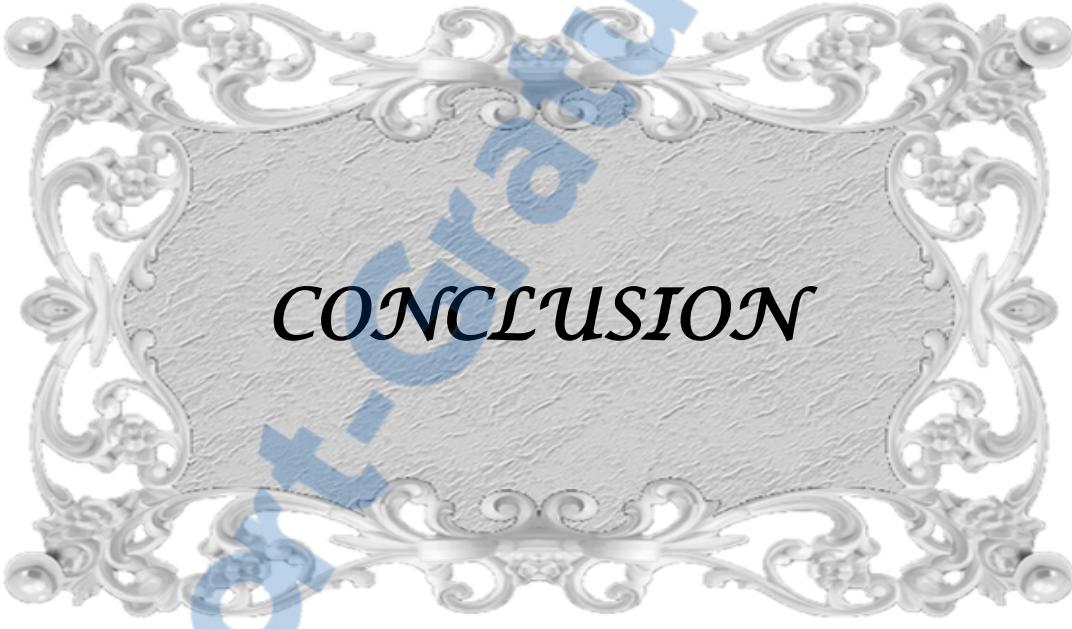
#### **4. Recommandations**

En réalisant notre étude, on a remarqué que la stratégie diagnostic n'est pas standardisée :

- ✓ Certains médecins demandent en premier lieu une biopsie jéjunale sans avoir demandé les autoanticorps.
- ✓ Certains autres mettent le malade directement sous régime sans gluten devant un tableau clinique évocateur pour voir l'évolution sans preuve paraclinique.
- ✓ Cette différence de prise en charge est due souvent au manque des moyens.

Devant ces remarques, nous recommandons :

- ✓ De demander les anticorps antitransglutaminase 2 type IgA + quantification d'IgA total en première intention devant une suspicion de la maladie coeliaque.
- ✓ De ne pas faire une biopsie du grêle avant de demander les anticorps.
- ✓ De ne jamais commencer un régime sans gluten sans confirmation de la maladie coeliaque.
- ✓ L'utilisation de la classification MARSH modifiée dans tous les comptes rendus anatomopathologiques.
- ✓ D'étudier la possibilité de retenir le diagnostic de la maladie coeliaque sans biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevés d'anticorps.
- ✓ Une amélioration du système d'assurance maladies au Maroc
- ✓ Une prise en charge multidisciplinaire des patients avec un staff entre cliniciens, immunologistes, anatomopathologistes, nutritionnistes et psychologues.
- ✓ D'encourager les associations qui fournissent un énorme effort pour aider le malade coeliaque (exemple : L'association marocaine de l'intolérance au gluten (AMDIAG))



***CONCLUSION***

**Rapport** **sur** **ce** **site**

La maladie coeliaque est une entéropathie fréquente dans notre contexte. Son diagnostic repose sur le trépied clinique ; sérologique et anatomo-pathologique.

La biopsie de l'intestin grêle reste l'examen de référence ; Celle-ci montre les critères caractéristiques de la MC qui sont : L'atrophie villositaire totale, subtotale ou partielle, l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux et L'hyperplasie des cryptes.

La classification de MARSH modifiée est la plus utilisée.

Selon notre étude et celles de la littérature Il existe une corrélation entre l'atrophie villositaire, le taux des anticorps et la lymphocytose intra épithéliale. Selon ces études un tableau clinique typique de la maladie coeliaque plus un taux très élevé des anticorps peut poser le diagnostic, ces critères permettent de mieux sélectionner les patients devant bénéficier d'un examen histologique, et par la même de réduire le nombre des biopsies faites par excès.

Un taux élevé des lymphocytes intra épithéliaux peut être utile pour le diagnostic précoce de la MC.

Il serait possible Dans l'avenir de réserver la biopsie du grêle pour les formes atypiques de la maladie coeliaque.

Une standardisation de la démarche diagnostic nationale est souhaitable. Une réunion entre les cliniciens, les immunologistes et les anatomo-pathologistes sera nécessaire pour discuter les différentes recommandations et de réaliser un algorithme concorde avec notre contexte.



## ANNEXES

## **Annexe-1 :**

### **FICHE D'EXPLOITATION**

#### **I. Identité :**

-Age :.....

-Sexe :

Féminin

Masculin

#### **II. signes d'appel :**

- |  |                                     |   |   |
|--|-------------------------------------|---|---|
| ➤ Trouble du transit :                               | - Diarrhée <input type="checkbox"/> | - Constipation <input type="checkbox"/> | - Alternance diarrhée constipation <input type="checkbox"/> |
| ➤ Vomissement  | + <input type="checkbox"/>          | - <input type="checkbox"/>              |   |
| ➤ Stagnation ou cassure de la courbe de croissance   | + <input type="checkbox"/>          | - <input type="checkbox"/>              |   |
| ➤ Dénutrition sévère                                 | + <input type="checkbox"/>          | - <input type="checkbox"/>              |   |
| ➤ Anémie ferriprive résistante au traitement martial | + <input type="checkbox"/>          | - <input type="checkbox"/>              |   |
| ➤ Autres.....  | .....                               |   |   |

#### **III. Signes cliniques :**

- |                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| ➤ Signes généraux : | Poids :.....kg.....DS.....  |
|                     | Taille :.....kg.....DS..... |

##### ➤ Signes digestifs :

- |                                    |                            |                            |
|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| • Diarrhée                         | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |
| • Constipation                     | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |
| • Alternance diarrhée constipation | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |

- Autres :.....

##### ➤ Signes physiques :

- |                    |                            |                            |
|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| • Dénutrition :    | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |
| • S. anémiques     | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |
| • S. œdémateux     | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |
| • S. hémorragiques | + <input type="checkbox"/> | - <input type="checkbox"/> |

- Autres :.....

.....

#### **IV. Signes para-cliniques :**

- Anomalies biologiques :

➤ En rapport avec la malabsorption :

- Anémie  Type : .....
- Ferritinémie basse  -
- Hypo protéinémie/Hypo albuminémie  -
- Hypocalcémie  -
- Hypophosphorémie  -
- Taux de prothrombine bas  -
- Hypocholestérolémie  -

- Autres : .....

➤ Sérologie : Positive Négative Taux Valeur normale

- AC tTGA IgA/IgG:   - -
- AC DPG IgA/IgG :   - -
- AC EMA IgA/IgG:   - -

➤ Endoscopie digestive haute : Duodénal  Duodénal/Gastrique

- Muqueuse normale
- Aspect en mosaïque
- Effacement des plis

- Autres  .....

➤ Biopsie :

- |  |  |                                     |                                     |                                 |
|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| • Duodénal <input type="checkbox"/>                        | Grêlique <input type="checkbox"/>      |                                     |                                     |                                 |
| • Atrophie villositaire                                    | <input checked="" type="checkbox"/>    | Partielle <input type="checkbox"/>  | Subtotale <input type="checkbox"/>  | Totale <input type="checkbox"/> |
| • Hyperplasie des cryptes                                  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input checked="" type="checkbox"/> |                                     |                                 |
| • Augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux |  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |                                 |
| Taux :   | <40% <input type="checkbox"/>          | >40% <input type="checkbox"/>       |                                     |                                 |
| • Cellularité du chorion :                                 | Normale <input type="checkbox"/>       | Augmentée <input type="checkbox"/>  |                                     |                                 |
| • Agent pathogène  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input checked="" type="checkbox"/> |                                     |                                 |
| • Stade Marsh modifié :                                    | Stade0 : <input type="checkbox"/>      |                                     |                                     |                                 |
|  | Stade1 : <input type="checkbox"/>      |                                     |                                     |                                 |
|  | Stade2 : <input type="checkbox"/>      |                                     |                                     |                                 |
|  | Stade3 : 3a : <input type="checkbox"/> |                                     |                                     |                                 |
|  | 3b : <input type="checkbox"/>          |                                     |                                     |                                 |
|  | 3c : <input type="checkbox"/>          |                                     |                                     |                                 |
|  | Stade4 : <input type="checkbox"/>      |                                     |                                     |                                 |

**V. Traitement :** RSG Oui  Non

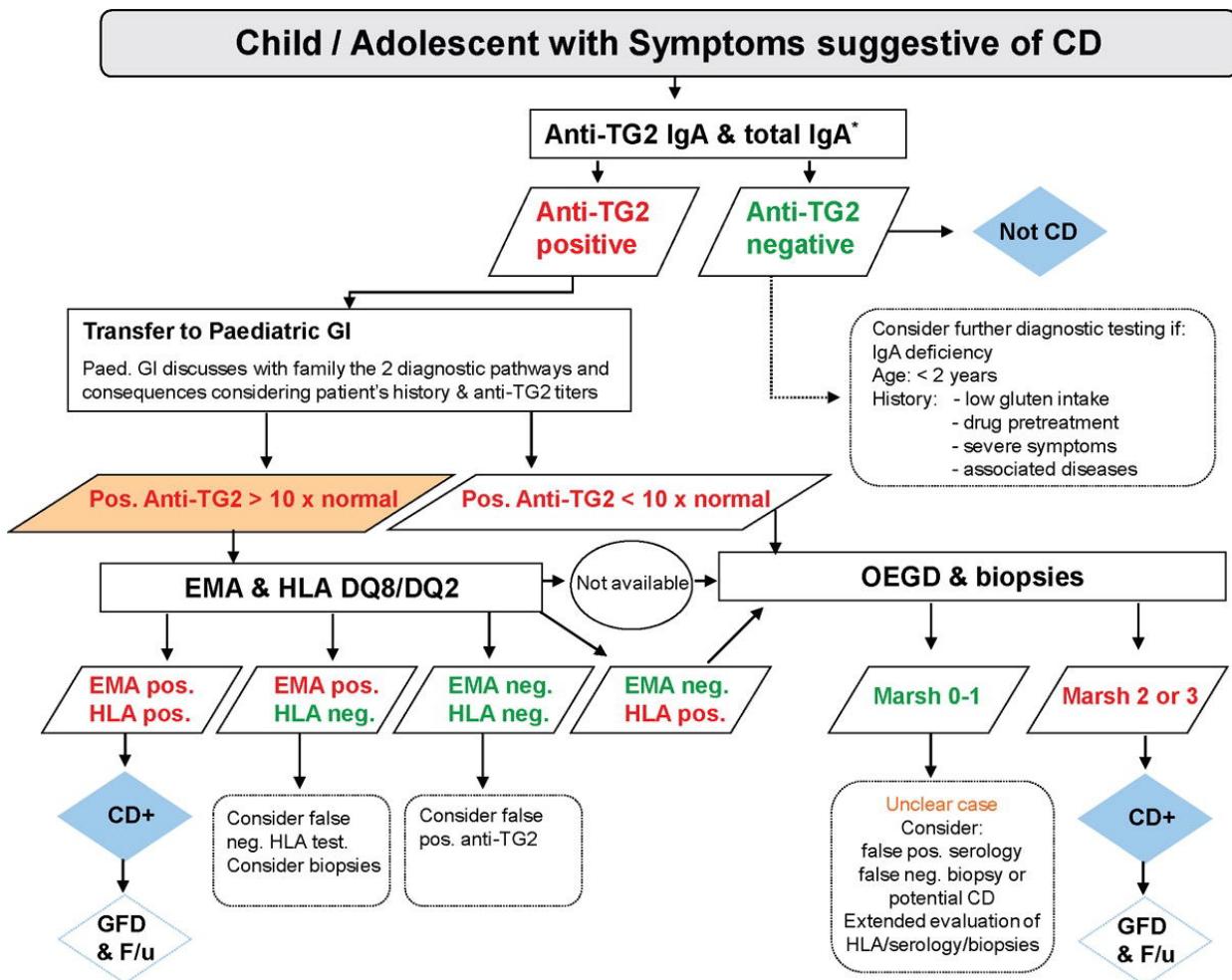
Durée : .....

Traitement symptomatique : Oui  Non

**VI. Evolution :** Bonne  Mauvaise  Recul de : .....

## Annexe-2:

### Stratégie diagnostic selon ESPGHAN 2012(105)





**RÉSUMES**

## RÉSUMÉ

La maladie coeliaque est une entéropathie chronique secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé, de l'orge et du seigle. Le diagnostic repose sur une combinaison des critères cliniques, sérologiques et histologiques. La biopsie du grêle est l'examen clé. L'objectif du travail est d'étudier la corrélation anatomo-pathologique et sérologique de la maladie coeliaque.

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective réalisée au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une durée de 2ans. Le nombre des cas est 47. Nous avons utilisé la classification de MARSH modifiée.

La moyenne d'âge de nos patients était de 6.45 ans. Le sex-ratio H/F est de 0,9. Le signe clinique qui prédomine est le trouble de croissance (100%) suivie par le syndrome anémique (93.6%). Le taux des tTGA-IgA était très élevé ( $> 100$  UI /ml) chez 57.5% des cas. La biopsie du grêle a objectivé une atrophie villositaire totale 3c chez 29.8%; subtotale 3b chez 34% et partielle 3a chez 29.8%. Le taux des LIEs était supérieur à 40% chez 68.1%. L'hyperplasie des cryptes était présente chez 96.7%. Il existe une corrélation entre l'AV et le taux des anticorps ( $p =0.008$ ); entre l'AV et le taux des LIEs ( $p=0.015$ ), au contraire il n'existe pas de corrélation entre le taux des anticorps et celui des LIEs ( $p=0.86$ ).

La biopsie de l'intestin grêle reste l'examen de référence malgré qu'ils existent différentes auteurs qui recommandent de se passer de la biopsie du grêle dans les formes typiques avec un taux élevé des anticorps. Le taux élevé des LIEs peut jouer un rôle dans le diagnostic précoce de la maladie coeliaque dans certains cas.

En réalisant notre étude une diversité de prise en charge a été constatée, d'où l'intérêt de réaliser un algorithme de prise en charge des malades cœliaques concorde avec notre contexte.

## **ABSTRACT**

Celiac disease is a chronic enteropathy caused by an inappropriate immune response of the intestinal lining to wheat, barley and rye gliadin. The diagnosis is based on a combination of clinical, serological and histological criteria. The biopsy of the small intestine is the main examination. The objective of the work is to study the anatomic and serologic correlation of Celiac disease.

It's about an analytical retrospective study carried out in CHU Mohammed VI Marrakech over a period of 2 years. The number of cases is 47. We used the modified classification of MARSH.

The average age of our patients was 6.45 years. The M/F sex ratio is 0,9. The dominating clinical sign is growth disorder (100%) followed by anemic syndrome disorder (93.6%). tTGA-IgA rate was very high ( $> 100 \text{ IU ml}$ ) at 57.5% of cases. The biopsy of the small intestine has objectified a total AV at 29.8%; subtotal at 34% and partial at 29.8%. The rate of LIEs was over 40% at 68.1%. Hyperplasia of crypts was present at 96.7%. There is a correlation between the AV and the rate of antibodies ( $p = 0.008$ ); between the AV and the rate of the LIEs ( $p = 0.015$ ), on the contrary there is no correlation between the rate of antibodies and the LIEs ( $p = 0.86$ ).

The biopsy of the small intestine remains the examination of reference despite the fact that different authors recommend to go without the biopsy of small intestine in typical forms with high rate of antibodies. the high rate of LIEs might -in some cases- play a part in prematurely diagnosis of celiac disease.

While carrying out this study, a diversity of care was noticed, this shows the interest to realize an algorithm of care for celiac patients that concords with our context.

## ملخص

مرض الزلاقي هو مرض الاماء المزمن الناتج عن استجابة مناعية غير مناسبة للغليادين في القمح والشعير والجاودار. ويستند التشخيص على مجموعة من المعايير السريرية، المصلية والنسيجية. تعتبر الخزعة من الاماء الدقيقة الفحص الرئيسي. والهدف من هذا العمل هو دراسة الترابط النسيجي و المصلي لمرض الزلاقي.

انها دراسة تحليلية ذات اثر رجعي اجريت في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش بخصوص 47 حالة سجلت في مدة سنتين. و لقد اعتمدنا في هذه الدراسة على تصنيف MARSH المعدل.

متوسط عمر مرضانا هو 6.45 سنوات مع وجود هيمنة العنصر النسوي (نسبة جنس الذكور/اناث هو 0.9). ويعتبر اضطراب النمو العرض الرئيسي المهيمن بنسبة 100% تليه متلازمة فقر الدم بنسبة 93.6%. أما بخصوص الاختبارات المصلية فقد كانت نتائج الأجسام المضادة ناقلات الغلوتامين جد مرتفعة عند 57.5% حالة.

وقد بين الفحص النسيجي للاماء الدقيقة الضمور الزيغي الكلي عند 29.8% و الشبه كلي عند 34% وجزئي عند 29.8%. اما نسبة الخلايا الليمفاوية داخل الظهاري فقد كانت اكثراً من 40% عند 68.1% حالة. بالنسبة لتضخم الخبايا فقد وجد عند 96.7%. ولقد لاحظنا ارتباطاً بين معدلات الأجسام المضادة ودرجة الضمور الزيغي و نسبة الخلايا الليمفاوية داخل الظهاري. في حين لم نجد الترابط بين معدلات الأجسام المضادة و نسبة الخلايا الليمفاوية داخل الظهاري.

لا تزال الخزعة من الاماء الدقيقة الفحص الرئيسي بالرغم من اقتراح العديد من المؤلفين تجاوزها في الحالات التقليدية المرافقة لارتفاع معدلات مضادات الاجسام. وقد تستطيع النسبة المرتفعة للخلايا الليمفاوية داخل الظهاري ان تلعب دوراً في التشخيص المبكر لمرض الزلاقي في بعض الحالات.

عند اجراءنا لهته الدراسة لاحظنا اختلافاً في طرق التشخيص، و بالتالي هنالك الحاجة لاقتراح خوارزمية لرعاية مرضى الزلاقي تتناسب مع محبيطنا.



1. Olives JP. La maladie coeliaque. Post'U .2013 :13-20
  2. Sulkkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho K-L, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A,et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
  3. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-6.
  4. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease *Biomed Pharmacother* 2000 ; 54 : 368- 372
  5. Lucinda A. Harris, MD, Jason Y et al. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Scottsdale, Arizona;Dallas, Texas; Washington, DC, USA 2012; 76,3.
  6. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.
  7. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
  8. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
  9. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8. [2] (24)
  10. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
  11. Bensussan NC, Jabri B. La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire *médecine/sciences* 2001 ; 17 : 1129-3
  12. Vidailhet M. La maladie coeliaque: actualités *Revue française des laboratoires*. 1998 Avril 1, N ° 302
  13. Wieser H. Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. *Acta Paediatr* 1996 ; 412 (suppl) : 3-9.
  14. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000 : 89 : 165-71.
  15. Monteleone G, Pender SL, Alstead E et al. Role of interferon alpha in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001; 48: 425-9.
-

16. Budnik MT, Candalh C, Dugave C, et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:696-707.
17. Lundin KE, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin- specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501, beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993;178:187-96.
18. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:551-63.
19. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801
20. Mention JJ, Begue B, Barbe U, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-45.
21. Françoise Bienvenu. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Revue francophone des laboratoires* 2008 : 404 ;31-36.
22. Kokkonen J, Haapalahti M, Tikkanen S, et al. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: a population-based study. *Acta Paediatr* 2004;93:880-6.
23. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque. *Archives de pédiatrie* 2006;13:572-578
24. Mowat AM. Celiac disease-a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003;361:1290-2.
25. Bañares FF, Alsina M, et al. Are positive serum-IgA-tissue-transglutaminase antibodies enough to diagnos coeliac disease without a small bowel biopsy? Post-test probability of coeliac disease *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 861-866
26. Ascher H, Zoric HM, Hanson LA, et al. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 61-7.
27. Bardella MT, Trovato C, Cesana BM, et al. Serological markers for coeliac disease: is Liver Dis 2001;33: 426-31.
28. NIH NIH consensus statement on coeliac disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;210(1).

29. Kaukinen K, Collin P, Laurila K, et al. Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(12): 1428-33.
30. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, et al. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325-34.
31. Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, et al. Anticorps anti-endomysium et antiréticuline chez les patients adultes atteints de maladie coeliaque suivis en région parisienne. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:931-7.
32. Wolff BA, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
33. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 47-54.
34. Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, et al. A comparison of 13 guinea pig and human antitissue transglutaminase antibody ELISA Kits. *J Clin Pathol* 2002;55:488-94.
35. Sardy M, Odenthal U, Karpati S, et al. Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of sensitive enteropathy. *Clin Chem* 1999;45:142-9.
36. HAS recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque. diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten 2007.
37. Agardh D, Borulf S, Lernmark A, et al. tissue transglutaminase immunoglobulin isotypes in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; 36 : 77-82.
38. Walker-SMITH JA. Techniques of investigation. In diseases of the small intestine in child hood. 1988; pp: 31-87
39. PROUT BJ. A Rapid method of obtaining a jejunely biopsy using a CROSBY capsule and gastrointestinal fiberscope. *Gut*, 1974; 15: 571-572.
40. Ferguson A. Coeliac disease research and clinical practice: maintaining momentum Into the twenty-first century. *clin gastroenterol*. 1995;9(2):329-50

41. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 61 (2013) e13-e19
  42. Verkarre V, Cellier C, Bensussan CN, Schmitz J, et al. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:436-446.
  43. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("coeliac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-4.
  44. Ferguson A, Murray D. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum. *Gut* 1971;12(12):988-94.
  45. Bensussan CN, Cellier C, Heyman et al. Coeliac disease: an update on facts and questions based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(4):412-421.
  46. Cosnes J , Larmurier IN. Les complications de la maladie coeliaque. *Pathol Biol* 2013 ; 61 : 21-26.
  47. Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, et al. What will be the adult height of celiac patients? *Eur J Pediatr* 1991;150:407-9.
  48. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:112-9.
  49. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, et al. Celiac disease and the risk of fractures a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.
  50. Scott EM, Gaywood I. B B Scott for British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46(Suppl 1):i1-8.
  51. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:3-7.
  52. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al. Screening for adult coeliac disease—which serological marker(s) to use? *J Intern Med* 2001;250:241-8.
  53. Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Curr Opin Neurol* 2002;15:519-23.
-

54. Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:56-7.
  55. Ventura A, Magazza G, Greco L. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117: 297-303.
  56. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
  57. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91-8.
  58. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
  59. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203-8.
  60. Carbonnel F, Bioul GL, Brouet JC, et al. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998;92:3879-86.
  61. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998;114:471-81.
  62. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM* 2003;96:345-53.
  63. Malamut G, Cellier C. Maladie coeliaque. *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 428- 433
  64. Bai JC, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Long-term effect of gluten restriction on bone mineral density of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:157-64.
  65. Cellier C, Flobert C, Cormier C, et al. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000;355:806.
  66. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:183-9.
-

67. Fotoulaki M , Zaramboukas T, Vlachonikolis J et al. Clinical application of immunological markers as monitoring tests in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:2133-8.
  68. Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003;57:187-91.
  69. Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35:65-7.
  70. Kallel R, Makni SK, Ellouze S, et al. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : étude de 114 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale* -2009; Vol 87 (n°04) : 262 – 266
  71. Kelly E, Gowan MC, Derek A et al. The Changing Face of Childhood Celiac Disease in North America: Impact of Serological Testing. *PEDIATRICS* Vol. 124 No. 6 December 2009
  72. Gönül Dinler , Kalayci AG, Atalay E. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5(4):282-286
  73. Baudon JJ, Dabadie A, Cardona J, et al. Groupe Francophone d'Hépato-Gastro entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP). Incidence de la maladie coeliaque symptomatique de l'enfant en France. *Presse Med* 2001; 30:107-11
  74. Goddard CJ, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J*, 2006. 82(973): 705– 12.
  75. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics* 2005; 116; e754-e759
  76. Fasano A. Clinical Presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128: S68 S73.
  77. HADI A. Profil épidémiologique, clinique, immunologique, histologique et évolutif de la maladie coeliaque Chez l'enfant [Thèse de doctorat en médecine]. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech 2014
  78. EL YAOUTI S. La maladie coeliaque chez l'enfant : A propos de 266 cas. [Thèse de doctorat en médecine]. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2010.
  79. Sadiki H, Benkirane S, Douail N, et al. Casablanca, Maroc La maladie coeliaque : à propos de 372 cas. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:536-558
-

80. AGA. Institute Medical Position Statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1977-80.
  81. Haute autorité de santé. Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque ?
  82. Laadhar L, Bouaziz N, Ben Ayed M, et al. Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie coeliaque de l'enfant : résultats d'une étude prospective sur cinq ans. *Ann Biol Clin* 2004; 62 : 431-6.
  83. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease : a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 389-93
  84. Remy F, Steens R, Cassandra G, Csizmadia DS, et al. A NATIONAL PROSPECTIVE STUDY ON CHILDHOOD CELIAC DISEASE IN THE NETHERLANDS 1993-2000: AN INCREASING RECOGNITION AND A CHANGING CLINICAL PICTURE. *J Pédiatr* 2005; 147:239-43.
  85. Schmitz J, Lengline HG. Coeliac disease diagnostic in 2008. *Gastroenterologie, Hépatologie et nutrition pédiatrique, Arch pediatr* .2008 ;15 :456-461.
  86. Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old europe? *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 929-32.
  87. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, et al. Numbers of T cell receptor TCR ab + but not of TCR gd+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long-term normal diet. *Gut* 1993;34:208-14.
  88. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcRab CD8+ and Vd/jd1 phenotypes are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1989;30:665-72.
  89. Savilathi E, Reunala T, Maki M. Increase of lymphocytes bearing the gdT-cell receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992;33:206-11.
  90. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*,2014; 63:1210-1228.
  91. Bossuyt X. Le diagnostic de la maladie coeliaque au laboratoire : recommandations actuelles revue francophone des laboratoires juillet/août 2014- N°464 BIS
  92. Vivas S, Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009 ;15(38):4775- 80.
-

93. Dahlbom I, Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of celiac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):140-6.
94. Beltran L, Koenig M, Egner W, et al. High-titre circulating TTG2 antibodies predict small bowel villous atrophy, but decision cut-off limits must be locally validated. *Clin Exp Immunol*. 2013
95. Korponay-Szabo IR. Population screening for celiac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244-7.
96. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:572-7.
97. Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg BM, et al. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. *Neth J Med* 1998;53:15-19.
98. Araya M, Mondragon A, Rios G, et al. The relationship between anti-endomysium antibodies and villous atrophy in celiac disease using both monkey and human substrate. *Hum Immunol*. 1999;60:262-267
99. Kaukinen K, Collin P, Holm K, et al. Small-bowel mucosal inflammation in reticulin or gliadin antibody-positive patients without villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:944-949.
100. Kaukinen K, Peraaho M, Collin P, et al. Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: a prospective and randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:564-572.
101. Marjorie M. Walker, Joseph A. et al. Detection of Celiac Disease and Lymphocytic Enteropathy by Parallel Serology and Histopathology in a Population-Based Study 2010;139:112-119
102. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
103. Teea T, Jarvinen MD, Kaukinen K, et al. Intraepithelial Lymphocytes in Celiac Disease Vol. 98, No. 6, 2003

104. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, et al. Numbers of T cell receptor (TCR)  $\alpha\beta+$  but not of TcR  $\gamma\delta+$  intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. Gut 1993; 34: 208–214
105. Husby S, Koletzko YS, Szabo K et al. ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease JPGN. Volume 54, Number 1, January 2012

# فِسْمَ الطَّبِيِّبِ

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حِيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ  
وَالْأَحَوَالِ بِاَذْلَةٍ وَسُعْيٍ فِي اِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ  
وَالْأَلَامِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عُورَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِاَذْلَةٍ رِعَايَتِي الطَّبِيَّةُ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،  
لِلصَّالِحِ وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعُدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرُ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لَأَذَادَهُ.

وَأَنْ أُوَقَّرَ مِنْ عَلَمَنِي، وَأُعَلَّمَ مِنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتَارَ لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ  
الْطَّبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالْتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقٌ لِإِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةٌ مِمَّا يُشَيِّنُهَا تَجَاهُ  
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

أطروحة رقم 160

سنة 2017

# الترابط بين الضمور الزغبي واللمفاويات داخل الظاهري و معدل مضادات الأجسام في مرض الزلاقي

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 22 / 06 / 2017

من طرف

الآنسة ايمان يافي

المزدادة في 07 نونبر 1990 بسطات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية:

مرض الزلاقي - الضمور الزغبي - الخلايا الليمفاوية داخل الظاهري - الأجسام المضادة  
ناقلات الغلوتامين - الأجسام المضادة للغليادين الناقصة الاميد - الأجسام المضادة الاندوميزيوم.

### اللجنة

الرئيس

ب. ادمو

السيد

أستاذ علم المناعة

المشرف

ح. الرئيس

السيدة

أستاذة علم التشريح المرضي

الحكم



ع. بورحوات

السيدة

أستاذة مبرزة في طب الاطفال

ا. فخري

السيد

أستاذ مبرز في علم الأنسجة، علم الأجنة و الوراثة الخلوية

ص. او باها

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز الهضمي

*Rapport-gratuit.com*   
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES