



UNIVERSITE  
Abdelhamid Ibn Badis  
MOSTAGANEM

Republique Algérienne Démocratique et Populaire  
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem  
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie  
Département de Biologie



UNIVERSITE  
Abdelhamid Ibn Badis  
MOSTAGANEM

**Mémoire**  
Présenté pour l'obtention du diplôme de  
**MASTER EN SCIENCE BIOLOGIQUE**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

Par  
**BELARBI Ahlem**  
&  
**HAMAMI Hayat**

Thème :

***L'évaluation De La Maladie Cœliaque Associée Aux  
Perturbations Thyroïdiennes Chez L'enfant Dans La  
Localité De MOSTAGANEM***

Soutenue le 26 juin 2023, devant le jury composé de :

|                     |                    |                   |                     |
|---------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Président</b>    | Dr Chadli R        | <b>Pr</b>         | Université de Mosta |
| <b>Encadreur</b>    | Dr. Benakriche B M | <b>Pr</b>         | Université de Mosta |
| <b>Examinateur</b>  | Dr. Dahmani Ch     | <b>MCB</b>        | Université de Mosta |
| <b>Co-encadreur</b> | Mme. Chelali D.    | <b>Doctorante</b> | Université de Mosta |

**Année Universitaire : 2022/2023**



# REMERCIEMENT



*Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu à ALLAH le bon dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, Volonté, et la patience d'achever cette modeste étude.*

*Nous tenons à remercier vivement notre encadreur de stage M. BENAKRICHE.B.M pour son suivi et son écoute et pour nous avoir fait sa confiance, pour sa gentillesse et d'avoir guidé et dirigé cette étude. De début Jusqu'à la mise en forme de ce document.*

*Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers notre Co-encadreur Madame CHELLALI. D*

*Merci également à monsieur le coordinateur de Laboratoire «ETTALHI» où on a réalisé notre stage pour son aide, Et au même temps un grand remerciement toute l'équipe de ce laboratoire.*

*Nous tenons à exprimer notre respect aux membres du jury.*

*Nous commençons d'abord par M.GRAR, H Qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury.*

*On remercie infiniment M.CHIALI. FZ pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce master et d'être examinateur.*

*Merci à tous les enseignants artisans de notre formation universitaire.*

*Je ne saurais oublier de remercier toutes les personnes qui me sont chères, en particuliers nos parents.*





# DEDICACE



*C'est grâce à Allah, à Lui Seul la louange, que nous avons pu finir ce travail; Et je tiens fermement à signaler que cette aventure nous a permis d'apprendre énormément de connaissances.*

*Comme je saisis cette occasion pour dédier cette œuvre :*

*A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chères sœurs HOURIA, MARWA et NACERA pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

*A mes chers frères, OTHMAN et REDA pour leur appui et leur encouragement,*

*A mon fiancé KADER, et sa famille.*

*A toute ma famille, et mes amis.*

*A mon binôme HAYET et toute la famille HAMAMI.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.*





# DEDICACE



*En premier lieu Je remercie Allah le tout puissant qui m'avait illuminé et ouvert les portes du savoir et de me donner le courage et la volonté pour bien mener ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Merci pour vos mots, vos encouragements et votre éducation.*

*À mes chères sœurs HANANE, AMINA, SONIA et mon frère HAMZA.*

*À mon fiancé DADI, et sa famille.*

*À toute ma famille sans exception.*

*À ma binôme AHLLEM et toute la famille BELARBI.*

*À mes amis proches B.KHADIDJA, E.FATIHA, B.AMANI, H.MARWA.*

*À tous qu'ils ont été derrière moi, qui m'ont soutenu, et m'ont toujours aidé.*



## Résumé

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, responsable d'une atrophie villositaire et un syndrome de malabsorption chez des individus génétiquement prédisposés. Le régime sans gluten est le seul traitement actuellement disponible pour palier aux complications. Et cette maladie est associée à des troubles de la glande thyroïde, et c'est le sujet que nous avons abordé dans notre étude.

Le but de cette étude était d'évaluer les résultats du dépistage de la maladie cœliaque et de la thyroïdite chez l'enfant dans la population de Mostaganem, et d'évaluer l'apparition des anticorps spécifiques de ces 2 maladies. Afin de réaliser cet objectif, une étude prospective a été menée sur 03 cas cliniques atteints de MC associé aux perturbations thyroïdiennes. Les données de ces 3 patients proviennent du laboratoire d'analyses médicales Dr Ettalhi.M.

La population étudiée comprenait 3 enfants, 2 filles et 1 garçon, âgés de 02 à 14 ans. Le dépistage de la thyroïdite auto-immune a été réalisé à l'aide des anticorps anti-TPO, et complété par les dosages de TSH et FT3 et FT4 ; celui de la maladie cœliaque par les anticorps (antigliadine ; antitransglutaminase tissulaire ; antiendomysium ; Immunoglobuline A sérique), le diagnostic étant confirmé par la biopsie duodéno-jéjunale.

Les anticorps antithyroïde apparaissaient beaucoup plus tôt et étaient présents au moment du diagnostic de la maladie cœliaque; dont 2 étaient traités pour une hypothyroïdie et 1 pour une hyperthyroïdie. La fréquence des anticorps antithyroïde augmente avec l'âge et est très élevée chez les filles. Le rythme du dépistage doit être adapté à l'évolution des anticorps en fonction de l'âge, qui est très différente dans la thyroïdite et dans la maladie cœliaque.

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

Généralement, une valeur de référence permet d'interpréter les résultats des biomarqueurs obtenus dans des situations d'exposition ou pour des populations spécifiques. Lorsque la concentration observée du biomarqueur est très au-dessus de la valeur de référence, cela signifie que le résultat du dosage se situe dans les valeurs retrouvées pour une population différente de la population étudiée (environnement, nutrition, facteurs...). Ainsi que le sérum de contrôle utilisé ne correspond pas à la nature et aux facteurs biologiques et physiopathologiques de la population étudiée.

Mots clés : *Maladie cœliaque, perturbations thyroïdiennes, atrophie villositaire, Régime sans gluten.*

## Summary:

Celiac disease is an auto-immune disease induced by the ingestion of gluten contained in wheat, rye, barley and oat proteins, responsible for villous atrophy and malabsorption syndrome in individuals genetically predisposed. The gluten-free diet is the only treatment currently available to overcome complications. And this disease is associated with disorders of the thyroid gland, and this is the subject that we have addressed in our study.

The aim of this study was to evaluate the results of screening for celiac disease and thyroiditis in children in the population of Mostaganem, and to evaluate the appearance of specific antibodies for these 2 diseases. In order to achieve this objective, a prospective study was conducted on 03 clinical cases with CD associated with thyroid disturbances. The data for these 3 patients come from the medical analysis laboratory Dr Ettalhi.M.

The study population included 3 children, 2 girls and 1 boy, aged 2 to 14 years. Screening for autoimmune thyroiditis was performed using anti-TPO antibodies, and supplemented by TSH and FT3 and FT4 assays; that of celiac disease by antibodies (antigliadin; tissue antitransglutamina; antiendomysium; serum immunoglobulin A), the diagnosis being confirmed by duodenojejunal biopsy.

Antithyroid antibodies appeared much earlier and were present at the time of diagnosis of celiac disease; 2 of whom were treated for hypothyroidism and 1 for hyperthyroidism. The frequency of antithyroid antibodies increases with age and is very high in girls. The rate of screening must be adapted to the evolution of antibodies according to age, which is very different in thyroiditis and in celiac disease.

Finally, we insist on the value of early diagnosis based on immunological methods, in addition to intestinal biopsy, and better information for patients and their families in order to avoid complications and allow growth normal.

Generally, a reference value makes it possible to interpret the results of the biomarkers obtained in exposure situations or for specific populations. When the observed concentration of the biomarker is far above the reference value, this means that the result of the assay is within the values found for a population different from the population studied in terms of (environment, nutrition, factors, etc.). Also, the control serum used does not correspond to the nature and to the biological and physiopathological factors of the population studied.

Keywords: *Celiac disease, thyroid disturbances, villous atrophy, gluten-free diet.*

## Liste Des Abréviations

**AAE:** Anticorps Anti Endomysium.

**AAG:** Anticorps Antigliadine.

**ANS :** Sulfonique Anilino Naphthalène.

**Anti TPO:** Anti Thyropéroxydase.

**AOECS:** Association of European Coeliac Societies.

**AtTG:** Anticorps Antitransglutaminase Tissulaires.

**AV:** Atrophie Villositaire.

**CD:** Cellules Dendritiques.

**CMH:** Complexe Majeur D'histocompatibilité.

**CTLA-4:** Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4.

**ELFA:** Enzyme Linked Fluorescen Assay.

**ELISA:** Enzyme- Linked Immuno Sorbent Assay.

**ESPGHAN:** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepathology and Nutrition.

**G6PDH:** Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.

**HLA:** Human Leucocyte Antigen.

**HLA-D:** Human Leucocyte Antigen-D.

**HLA-DQ:** Human Leucocyte Antigen, DQ subregion.

**HLA-DR:** Human Leucocyte Antigen-D related.

**HT:** Hormone Thyroïdienne.

**IgA:** Immunoglobulines A.

**IgA-DGP:** IgA Anti-Peptide de la Gliadine Désamidée.

**IgG:** Immunoglobulines G.

**IL:** Interleukine.

**LB:** Lymphocytes B.

**LIE:** Lymphocytes Intra-Epithéiaux.

**LT:** Lymphocytes T.

**MC:** Maladie Cœliaque.

**MICA:** Molécule Intercellulaire d'Adhésion.

**NK:** Natural Killer.

**NPV:** Noyau Para-Ventriculaire.

**RCT:** Récepteur Cellulaire T.

**RSG:** Régime Sans Gluten.

**R-TSH :** Récepteurs de La TSH.

**SI:** Système Immunitaire.

**T2:** Diiodothyronine.

**T3:** Tri-iodothyronine.

**T4:** Thyroxine.

**TG:** Transglutaminase.

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factors  $\alpha$ .

**TNF- $\beta$ :** Tumor Necrosis Factors  $\beta$ .

**TRH:** Thyreo-Realising Hormon.

**TSH:** Thyroid Stimulating Hormon.

**TSI:** Thyroid Stimulating Immunoglobulin.

**VIDAS:** Vitek Immuno Diagnostic Assay System.

## **Liste Des Figures**

| <b>N° de figure</b> | <b>Titre</b>   | <b>Page</b> |
|---------------------|--|-------------|
| <b>1</b>            | Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque   | <b>3</b>    |
| <b>2</b>            | Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en pourcentage   | <b>5</b>    |
| <b>3</b>            | La région HLA du chromosome 6  | <b>7</b>    |
| <b>4</b>            | Composition d'un grain de blé  | <b>9</b>    |
| <b>5</b>            | Consommation moyenne de blé entre 2010 et 2021(kg /habitant)   | <b>9</b>    |
| <b>6</b>            | Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal   | <b>11</b>   |
| <b>7</b>            | Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologique et génétiques dans la maladie cœliaque   | <b>12</b>   |
| <b>8</b>            | L'intestin grêle   | <b>19</b>   |
| <b>9</b>            | Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie Cœliaque   | <b>19</b>   |
| <b>10</b>           | Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque | <b>21</b>   |
| <b>11</b>           | Logo « épi barré »   | <b>23</b>   |
| <b>12</b>           | Schéma de la glande thyroïde   | <b>25</b>   |
| <b>13</b>           | Vascularisation de la thyroïde   | <b>26</b>   |
| <b>14</b>           | Histologie de la thyroïde  | <b>27</b>   |
| <b>15</b>           | Structure chimique des hormones thyroïdiennes  | <b>28</b>   |
| <b>16</b>           | Mécanisme de la régulation de la thyroïde par la TSH   | <b>29</b>   |
| <b>17</b>           | Biosynthèse des hormones thyroïdiennes   | <b>30</b>   |
| <b>18</b>           | Classification physiopathologique schématique des hypothyroïdies   | <b>36</b>   |
| <b>19</b>           | Classification physiopathologique schématique d'hyperthyroïdie par hyperstimulation  | <b>41</b>   |
| <b>20</b>           | Classification physiopathologique schématique d'hyperthyroïdie autonome  | <b>41</b>   |
| <b>21</b>           | Préparation du sérum   | <b>44</b>   |
| <b>22</b>           | Préparation de plasma  | <b>44</b>   |
| <b>23</b>           | Automate vidas. Bio Mérieux S.A  | <b>45</b>   |
| <b>24</b>           | ELIZA sandwich   | <b>47</b>   |

## Liste Des Tableaux

| <b>N° de tableau</b> | <b>titre</b>  | <b>page</b> |
|----------------------|---|-------------|
| <b>1</b>             | Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'Algérie                        | <b>6</b>    |
| <b>2</b>             | Classification des protéines du gluten  | <b>8</b>    |
| <b>3</b>             | Symptômes frustes ou atypiques pouvant révéler une maladie cœliaque                         | <b>14</b>   |
| <b>4</b>             | Maladies associées à la MC  | <b>15</b>   |
| <b>5</b>             | Effet des hormones thyroïdiennes sur différents systèmes dans l'organisme                   | <b>31</b>   |
| <b>6</b>             | Le taux de TSH et le fonctionnement de la glande thyroïde                                   | <b>51</b>   |
| <b>7</b>             | Résultats du bilan sérologique de la MC pour les trois patients                             | <b>58</b>   |
| <b>8</b>             | Perturbation du bilan thyroïdien la TSH, la T3, la T4 et l'Anti TPO pour les trois patients | <b>61</b>   |

# SOMMAIRE

## Introduction

### Synthèse Bibliographique

#### Chapitre I : Maladie Cœliaque.

|  |    |
|--|----|
| 1. Historique  | 1  |
| 2. Définition  | 2  |
| 3. Formes de la maladie cœliaque   | 2  |
| 4. Epidémiologie   | 4  |
| 5. Facteurs de risque  | 6  |
| 5.1. Facteurs de prédisposition génétique                                | 6  |
| 5.1.1. De la région HLA  | 6  |
| 5.1.2. En dehors de la région HLA  | 8  |
| 5.2. Fractions toxiques du gluten: facteur environnemental indispensable | 8  |
| 5.2.1. Définition et Composition du gluten                               | 8  |
| 5.2.2. Localisation du gluten dans un grain de blé                       | 9  |
| 5.2.3. La consommation moyenne de blé                                    | 9  |
| 6. Physiopathologie  | 10 |
| 6.1. Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque                 | 11 |
| 7. Manifestations cliniques  | 14 |
| 7.1. Signes cliniques  | 14 |
| 7.2. Maladies associées  | 15 |
| 8. Diagnostic  | 16 |
| 8.1. Diagnostic biologique   | 16 |
| 8.2. Diagnostic sérologique  | 16 |
| 8.3. Diagnostic histologique   | 18 |
| 9. Traitement  | 21 |
| 10. Prévention   | 24 |

## **Chapitre II : Perturbations Thyroïdiennes.**

### **Physiologie de la thyroïde**

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 1. Généralité                         | 25 |
| 2. La glande thyroïde                 | 25 |
| 2.1. Anatomie de la thyroïde          | 26 |
| 2.2. Vascularisation de la thyroïde   | 26 |
| 2.3. Histologie de la thyroïde        | 27 |
| 3. Hormones thyroïdiennes             | 27 |
| 3.1. Nature biochimique               | 27 |
| 3.2. Biosynthèse                      | 29 |
| 3.3. Rôle des hormones thyroïdiennes  | 30 |
| 3.4. Effet des hormones thyroïdiennes | 31 |

### **Les perturbations thyroïdiennes**

|   |    |
|---|----|
| 1. Définition                           | 33 |
| 2. Epidémiologie                        | 33 |
| 3. Type des perturbations thyroïdiennes | 34 |
| 3.1. L'hypothyroïdie                    | 34 |
| 3.1.1. Causes de l'hypothyroïdie        | 34 |
| 3.1.2. Facteurs de prédisposition       | 35 |
| 3.1.3. Symptômes et signe clinique      | 35 |
| 3.1.4. Physiopathologie                 | 36 |
| 3.1.5. Diagnostic                       | 37 |
| 3.1.6. Traitement                       | 37 |
| 3.2. L'Hyperthyroïdie                   | 38 |
| 3.2.1. Causes de l'hyperthyroïdie       | 38 |
| 3.2.2. Facteurs de prédisposition       | 39 |
| 3.2.3. Symptômes et signe clinique      | 39 |
| 3.2.4. Physiopathologie                 | 40 |
| 3.2.5. Diagnostic                       | 42 |
| 3.2.6. Traitement                       | 42 |

## **Partie descriptive**

### **Population et méthodes**

|  |    |
|--|----|
| 1. Lieu de travail                               | 43 |
| 2. objectif                                      | 43 |
| 3. population de l'étude                         | 43 |
| 4. protocole expérimentale                       | 43 |
| 4.1.prélèvement sanguine                         | 43 |
| 4.2.matériels et méthodes                        | 45 |
| 4.2.1. matériels                                 | 45 |
| 4.2.2. méthodes Immun enzymatique ELISA          | 45 |
| 5. les dosages biologiques                       | 47 |
| 5.1.dosage biologique du bilan de la MC          | 47 |
| 5.1.1. les anticorps anti-gliadine (AGA)         | 47 |
| 5.1.2. les anticorps anti-Endomysium (EMA)       | 48 |
| 5.1.3. les anticorps anti-transglutaminase (tTG) | 48 |
| 5.1.4. les anticorps anti-réticuline             | 48 |
| 5.2.dosage biologique du bilan thyroïdien        | 49 |
| 5.2.1. dosage de la TSH                          | 49 |
| 5.2.2. dosage de T3 libre                        | 51 |
| 5.2.3. dosage de la thyroxine T4                 | 52 |
| 5.2.4. dosage d'Anti -TPO                        | 53 |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| <b>Résultats et Discussion</b> | <b>54</b> |
|--------------------------------|-----------|

### **Conclusion**

### **Références Bibliographiques**

### **Annexes**

## Introduction

La nourriture est, à valeur égale, une question de raison et de passion pour l'être humain, nous mangeons et buvons en premier lieu par besoin physiologique, mais nous y trouvons aussi un plaisir que nous essayons toujours d'augmenter, de perpétuer et de varier. Néanmoins, chez certaines personnes, la nourriture elle-même devient un facteur de risque de la survenue d'une maladie, la maladie cœliaque (MC) fera un exemple (**Bouziane A, 2016**).

Le gluten est une protéine très répandue dans les céréales, qui constituent une importante source de l'alimentation humaine depuis la découverte de l'agriculture. L'ingestion d'aliments contenant du gluten est reconnue comme étant la cause de plusieurs pathologies mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques variés. La plus invalidante est la maladie cœliaque, dont les complications peuvent être graves et impactent le quotidien des malades en les obligeant à adapter totalement leur régime alimentaire.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire auto-immune chronique ; elle est provoquée par l'ingestion d'une des fractions protéiques du gluten (antigène alimentaire), la gliadine chez des sujets génétiquement prédisposés (**Farrell RJ and Kelly CP, 2002**). La MC se traduit par une atrophie de l'intestin, généralement régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques tels que le seigle et l'orge (**Mouterde O et al., 2008**). Le facteur primaire de la MC est la prédisposition génétique, qui est exprimée par le gène DQ2 / DQ8 porté sur le chromosome 6 (**Cellier C, 2006**).

Actuellement, le seul traitement permettant d'éviter les complications telles que l'ostéoporose, l'apparition d'autres maladies auto-immunes et les cancers, est le régime sans gluten à vie. Cette maladie peut être associée à d'autres maladies notamment auto-immunes telles que les perturbations thyroïdiennes.

Le corps humain est un système complexe d'organes liés qui doivent fonctionner ensemble. Les glandes endocrines contrôlent les fonctions du corps avec des substances chimiques que sont les hormones (**Gaborit B, 2014**).

La glande thyroïde se situe dans le cou et secrète deux hormones. L'une d'elle influence le niveau de croissance ainsi que le métabolisme de toutes les cellules, l'autre hormone diminue le taux de calcium dans le sang. Quand cette glande se dérègle sa peut faire des dégâts du métabolisme corporel.

La glande thyroïde produit une hormone T4 qui est convertie en T3 dans. Une autre hormone joue un rôle dans ce métabolisme : « la TSH » (Thyroid Stimulating Hormone, thyroïdostimuline). C'est l'hormone que le cerveau produit pour ordonner à la thyroïde de fournir plus d'hormone T4. La fréquence des pathologies thyroïdiennes et augmentée dans les dernières années, elle représente 59,3% dans L'Algérie (**Hamlaoui ML, 2018**).

Le mauvais fonctionnement de la thyroïde peut engendrer plusieurs maladies. La maladie la plus fréquente est une simple augmentation de la taille de la thyroïde dite goitre, elle peut présenter une exagération de son fonctionnement dans l'hyperthyroïdie, ou bien une diminution de son fonctionnement dans l'hypothyroïdie (**Hamid T, 2010**).

L'objectif de notre travail est l'étude de l'évaluation de la maladie cœliaque associée aux perturbations thyroïdiennes et l'analyse de quelques paramètres sérologiques et hormonales tels que la TSH, T3, T4, AAG, AtTG, et AAE dans une population infantile de la localité de Mostaganem (Algérie).

L'étude porte sur 03 cas cliniques âgés de 02 à 14 ans. Ces patients présentent des symptômes de la maladie cœliaque avec un dysfonctionnement thyroïdien.

Notre deuxième objectif consiste à soulever la notion de l'assurance qualité dans la maitriser des méthodes de dosage sérologique et hormonaux (automatisée) basé sur la technique d'Elisa pour un résultat fiable.

**SYNTHÈSES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

# ***CHAPITRE I :***

## ***MALADIE COELIAQUE***

### 1. Historique :

La maladie cœliaque (MC) existe depuis la naissance de l'agriculture au Moyen-Orient il y a dix mille ans. Nommée *koeliakos* par un médecin grec du *Ier siècle* de notre ère en raison de son lien avec l'abdomen, la pathologie est enfin étudiée de façon détaillée en 1888 par SAMUEL GEE, pédiatre londonien. Il l'a décrit comme l'apparition, chez l'enfant, de signes digestifs majeurs avec diarrhée chronique, fatigue extrême et troubles de la croissance. La cause alimentaire est recherchée dans les graisses, les aliments sources de glucides mais sans succès (Dowd B *et al.*, 1974). Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale qu'un médecin hollandais, Willem Karel DICKE, fait le lien entre le blé et la MC en 1950 (Joly Gomez F, 2016). En effet, pendant le conflit, les médecins constatèrent que l'état de santé des enfants s'est amélioré lors de la période de pénurie de blé aux Pays-Bas, pour que les symptômes réapparaissent lors de la réintroduction des farines et du pain dans l'alimentation. L'origine de l'intolérance au gluten ne laisse plus place au doute. En étudiant la composition du blé, W.K. DICKE et son équipe met en évidence le rôle majeur des gliadines.

D'autres céréales furent incriminées : l'orge, seigle, l'avoine et, plus récemment le kamut, l'épeautre et le tritical (croisement entre le seigle et le blé) Les séquences toxiques du gluten ont été démembrées depuis une dizaine d'années (plus de 100 peptides différents) (Mouterde O *et al.*, 2008). La présence d'anticorps circulants dans le sérum des malades a été objectivée en 1980. Neuf ans plus tard, SOLLID a identifié les antigènes *Human Leucocyte Antigen* (HLA – DQ2) et (HLA – DQ8) comme principaux facteurs de risque génétique de la maladie. Quant à l'identification décisive des anticorps dirigés contre la transglutaminase (TG), elle remonte à 17 ans, et a permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et en poser le diagnostic.

Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la MC, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements (Freeman HJ, 2013).

### 2. Définition :

La maladie cœliaque était classiquement définie chez l'enfant, plus connue sous l'appellation « intolérance au gluten ». Elle est liée à une réponse immunitaire inappropriée de l'organisme (**Joly Gomez F, 2016**). Elle est provoquée par l'ingestion de certaines protéines de la famille des prolamines qu'on retrouve dans de nombreuses céréales (**Venesson J, 2013**).

C'est une entéropathie auto-immune dans laquelle l'ingestion de gluten provoque chez les sujets génétiquement prédisposés des lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale. Il en résulte des troubles digestifs, aboutissant à des carences nutritionnelles diverses, accompagnés de troubles extra-digestifs. Dans ce cas, l'organisme sécrète des anticorps qui lysent ses propres cellules, en particulier celles du tube digestif (**Joly Gomez F, 2016**). Elle se traduit, sur le plan histologique, par une atrophie villositaire (AV) intestinale avec augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) CD3+ CD8+, exprimant de plus la molécule CD103 ( $\alpha E\beta 7$ ) qui favorise leur interaction avec l'épithélium (**Green Peter HR et al., 2015**).

La confirmation du diagnostic se faisait uniquement sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, après l'évolution des marqueurs sérologiques a permis, à partir de larges échantillons de populations de préciser l'incidence et la prévalence.

### 3. Formes De La Maladie Cœliaque :

Cinq phénotypes de la maladie sont identifiés (**Rostom A et al., 2006 ; Schmitz J et Garnier-Lengline H, 2008**) :

- **Classique:** patients présentant des signes et des symptômes de malabsorption ou de malnutrition.
- **Atypique:** patients présentant les maladies et les désordres associées a la maladie cœliaque, ou avec contre stature, infertilité, histoire d'avortement ou des bébés de bas poids de naissance.

- **Silencieuse:** patients sans symptômes ou maladies gastro-intestinales associées à la maladie cœliaque. Cette forme est caractérisée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable.
- **Latente:** patients qui sont asymptomatiques, les sérologies positives sont isolées et la muqueuse intestinale étant morphologiquement normale avec parfois seulement une augmentation de la proportion des lymphocytes intra-épithéliaux. Le malade est bien porteur des gènes HLA DQ2/DQ8.
- **Réfractaire:** malades cœliaques ne répondent pas à un régime sans gluten et sont sujets pour développer une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse ou des lymphomes.

Tous les experts sont d'accord sur l'image de l'iceberg cœliaque (Figure 1), qui illustre la difficulté à estimer la prévalence de la maladie cœliaque. Il représente l'ensemble de la population exprimant la susceptibilité génétique à la maladie cœliaque, soit les haplotypes HLA DQ2 ou HLA DQ8 (Bigare MA, 2016).

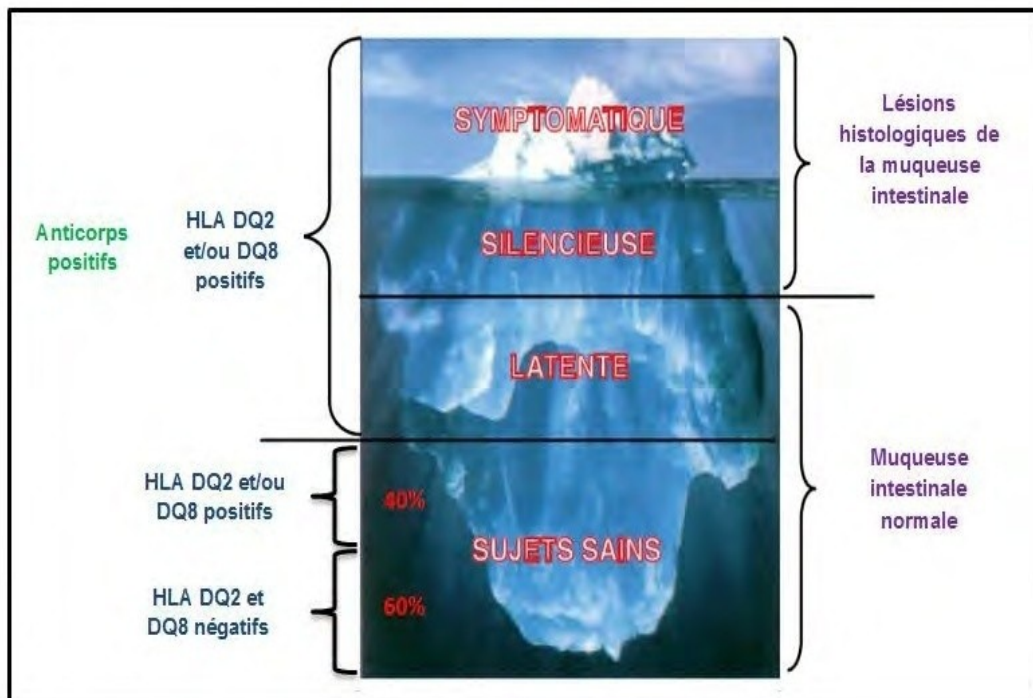


Figure 1 : Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque

(Ferguson A et al., 2007).

Tous ces sujets ne développeront pas la MC c'est pourquoi le bas de l'iceberg représente les sujets sains. Puis des personnes vont développer des auto-anticorps positifs à la maladie mais sans symptômes et sans lésion histologique de la muqueuse intestinale (forme latente). Puis encore d'autres personnes présenteront, en plus des anticorps, des lésions histologiques de la muqueuse intestinale mais toujours sans symptôme (forme silencieuse). Ces deux formes représentent le nombre total de cas non diagnostiqués et sont donc représentées immergées (**Bigare MA, 2016**).

Enfin les personnes qui associent la susceptibilité génétique à la MC, les anticorps positifs, les lésions intestinales et les symptômes de la MC, c'est la forme symptomatique (active). Il s'agit de la seule partie visible de l'iceberg ; elle représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués, soit 1/2500 à 1/3000 (**Bigare MA, 2016**).

#### **4. Epidémiologie :**

La carte géographique de L'Epidémiologie de la MC a changé au fil du temps. En effet, considérée comme une maladie rare dans le monde, le nombre de nouveaux cas par ans rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 /40 dernières années (**Lohi S et al., 2007**), Cette augmentation liées avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas (**Dube C et al., 2005**).

La MC touche environ 1% de la population mondiale. La plus haute prévalence au monde a été décrite dans la population sahraouie (5,8%) (Figure 2). (**Catassi C et al., 2015**) expliquent que ces chiffres énormes seraient probablement le résultat de facteurs génétiques liés à ce peuple.



**Figure 2 :** *Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde en pourcentage*  
(Lionetti E *et al.*, 2015).

La prévalence de la maladie dépend des critères de diagnostic utilisés. Elle n'est que de 1/1000 à 1/2000 pour les formes symptomatiques classiques, mais en prenant en compte la séroprévalence globale, elle est bien plus fréquente, les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués (Rewers M, 2005).

La fréquence de la MC varie selon l'origine ethnique. Et la majorité des formes atypiques ou silencieuses restent non diagnostiquées (Lamireau T and Clouzeau H, 2013).

La prévalence de la MC varie d'un pays à l'autre, en raison de facteurs génétiques et environnementaux (Jadoul G, 2003). Elle a augmenté ces dernières années en raison d'une meilleure identification de la maladie et de ses désordres associés (Niewinski M, 2008).

En Algérie, la prévalence reste toujours méconnue. Les informations fournies sont celles de (Daniels DA, 2019) et (Kakleas K *et al.*, 2015), qui ont signalé la prévalence de cette maladie dans l'Algérie (Tableau 1).

**Tableau 1 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'Algérie**  
(Daniels DA, 2019) et (Kakleas K et al., 2015).

| Wilaya      | Prévalence en % |
|-------------|-----------------|
| Oran        | 1,09            |
| Tébessa     | 1,11            |
| Constantine | 0,97            |
| Jijel       | 0,25            |
| Batna       | 0,3             |
| Khenchela   | 0,88            |
| Guelma      | 1,4             |
| Mila        | 1,7             |

A Oran, la prévalence de la maladie cœliaque symptomatique au 31 décembre 2007 pour des enfants de moins de 15 ans était de 1,09% (Daniels DA, 2019).

### 5. Facteurs De Risque :

La maladie cœliaque est une pathologie multi factorielle, sa survenue dépend Obligatoirement de exposition orale au gluten, mais aussi de facteur complémentaire comme la prédisposition génétique de facteurs infectieux mal connus ou de l'introduction trop précoce du gluten chez l'enfant.

#### 5.1. Facteurs de prédisposition génétique :

##### 5.1.1. De la région HLA:

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie cœliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75-90 %) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLA (Greco L et al., 2002).

La MC est particulièrement liée aux antigènes HLA de classe II (CMH II) : complexe majeur d'histocompatibilité) qui sont codés par les gènes de la région HLA-D du chromosome 6, comprenant trois sous-régions : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR (Figure 3) (Roujon P *et al.*, 2011).

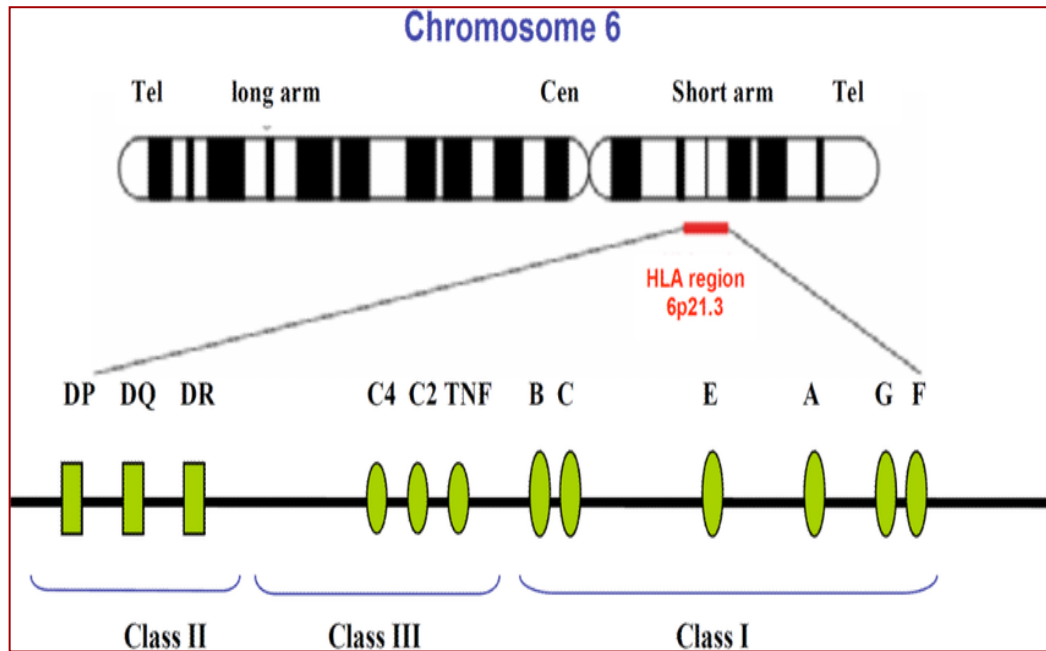


Figure 3 : La région HLA du chromosome 6 (Marincola FM, 2009).

Plus de 90% des patients atteints de maladie cœliaque expriment une molécule du système HLAII de type DQ2 (ou plus rarement DQ8 chez 5 à 10% des cas), alors que cette molécule n'est présente que chez 20 à 30% des sujets sains. La présence de ces groupes ne signifie pas, pour autant être porteur de la maladie car ils sont retrouvés chez environ 30% des individus dans la population générale (Roujon P *et al.*, 2011). La recherche suggère que, bien qu'ils soient des éléments clés pour la pathogenèse de la MC, les haplotypes HLA à eux seuls sont responsables d'environ 35–40% de la prédisposition génétique (Abadi V *et al.*, 2011).

### 5.1.2. En dehors de la région HLA :

En plus du complexe HLA, il existe d'autres facteurs de l'apparition de la MC. Il s'agit du gène cytotoxique T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), porté sur le chromosome 2, cette protéine 4 est impliquée : dans la régulation et l'activation des LT; du polymorphisme des gènes codant pour l'interleukine 10 (IL 10). Le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et  $\beta$  (TNF- $\alpha$ ) et le (TNF- $\beta$ ) intervient aussi dans la maladie. Les IL-10 aux propriétés anti-inflammatoires, seraient moins produites chez un patient atteint de la MC que chez un individu sain, ce qui pourrait augmenter la gravité de la maladie (Cerf-Bensussan N et Jabri B, 2001).

## 5.2. Fractions toxiques du gluten: facteur environnemental indispensable

### 5.2.1. Définition et Composition du gluten :

Le gluten se définit comme la masse protéique, élastique et visqueuse, retrouvée dans les grains de blé, de seigle, d'orge et d'avoine, restante après extraction de l'amidon par voie humide (Fayet L *et al.*, 2011).

Le gluten est composé de deux types de protéines (Tableau 2), les prolamines (gliadine pour le blé, sécaline pour le seigle, hordéine pour l'orge, Avénines pour l'avoine), sont les fractions alcool-solubles responsable des maladies liées au gluten, et les glutélines sont par contre non toxiques (Schalk K *et al.*, 2017).

Tableau 2 : Classification des protéines du gluten (Schalk K *et al.*, 2017).

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

### 5.2.2. Localisation du gluten dans un grain de blé :

Comme présentée dans la (Figure 4), l'albumen est la partie qui donnera la farine. Ce dernier renferme essentiellement l'amidon et les protéines qui constituent le grain de blé. Ces protéines sont présentes à hauteur de 10 à 15% et se divisent en deux groupes (Schalk K *et al.*, 2017) :

- Les protéines de réserve du grain qui constituent le gluten (environ 85%) c'est-à-dire : la gliadine, et la gluténine.
- Les protéines cytoplasmiques qui assurent la structure du grain (environ 15%) soit : l'albumine ; la globuline.

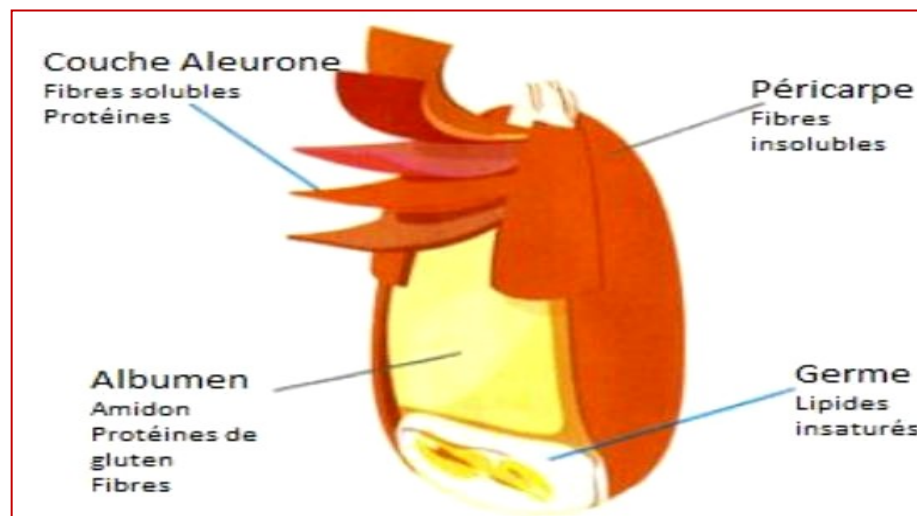


Figure 4 : Composition d'un grain de blé (Margotton T, 2020).

### 5.2.3. La consommation moyenne de blé :

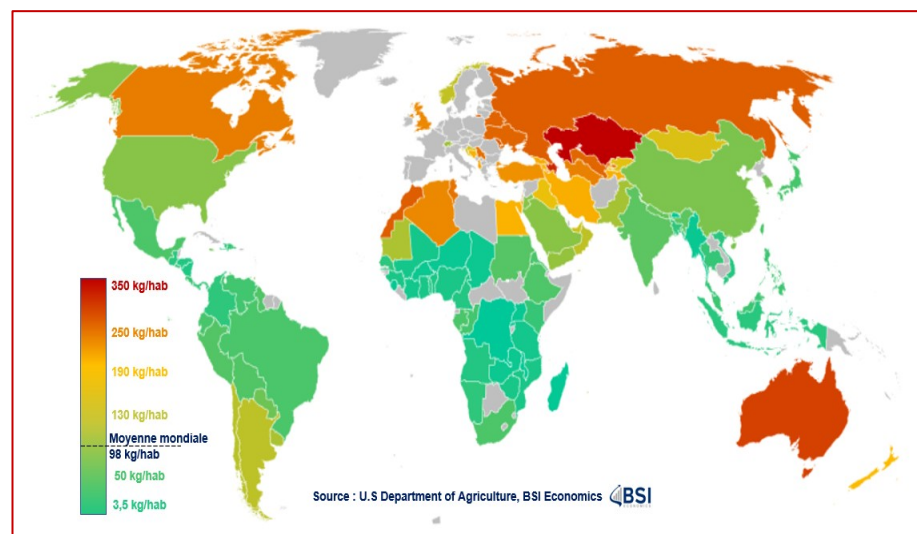


Figure 5 : Consommation moyenne de blé entre 2010 et 2021 (kg / habitant).

Le blé est l'une des principales céréales consommées dans l'alimentation humaine et animale, dans le monde. C'est pourquoi le graphique ci-dessus (Figure 5) permet de relativiser le niveau de risque, plus particulièrement dans les pays d'Afrique Subsaharienne et d'Asie, où le niveau de consommation de blé en kilogramme par habitant (kg/hab) se situe parfois très en deçà de la consommation moyenne de blé sur une année dans le monde (98 kg/hab). Il en ressort néanmoins une fragilité renforcée, surtout en Afrique du Nord, au Proche Orient et en Asie centrale, avec une consommation annuelle de blé supérieure à 200 kg/hab au Kazakhstan (350 kg/hab), en Azerbaïdjan (314 kg/hab), au Maroc (265 kg/hab), en Ouzbékistan (257 kg/hab), en Tunisie (245 kg/hab) ou encore en Turquie (218 kg/hab).

La consommation des produits céréaliers en Algérie se situe à un niveau d'environ 205 kg /hab/an (**Chehat F, 2007**).

### **6. Physiopathologie :**

La Physiopathologie de la maladie cœliaque comporte un effet complexe entre les facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques (**Kagnoff MF, 2007 ; Briani C et al., 2008 ; Tkoub EM, 2008**). La maladie cœliaque est une maladie auto-immune survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA II de type DQ2 ou DQ8. Ces molécules sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigènes : principalement les macrophages; les cellules dendritiques (CD) ; et les lymphocytes B (LB). Les peptides toxiques du gluten résistent à l'action des enzymes digestives grâce à leur haute teneur en proline et glutamine. La digestion donne des polypeptides riches en acides aminés proline et glutamine, qui parviennent intacts au contact de la muqueuse intestinale, ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la TGt dont ils sont des substrats à cause de leur richesse en glutamine (**Malamut G and Cellier C, 2012**).

Le passage des peptides (de gliadines) à travers la paroi intestinale peut se concevoir de différentes manières:

- Par voie transcellulaire: c'est-à-dire que les peptides du gluten passent à travers les entérocytes chez les personnes dont la muqueuse est enflammée.
- Par voie paracellulaire: lorsque les peptides passent à travers les jonctions serrées des entérocytes.
- De plus, chez les malades cœliaques on retrouve une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale conséquence de l'inflammation (Olives JP, 2013).

### 6.1. Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque :

Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine se fixe à un récepteur le CXCR3 membranaire qui déclenche la production de zonuline protéine libéré par les entérocytes qui ouvre les jonctions serrées, augmente la perméabilité intestinale et le passage paracellulaire notamment de la gliadine. Le passage transcellulaire quant à lui est médié notamment par les immunoglobulines A (IgA). Le complexe IgA-gliadine se fixe sur les récepteurs membranaires CD71 à la surface des cellules épithéliales et déclenche le passage transcellulaire de la gliadine (Figure 6) (Gujral N *et al.*, 2015).

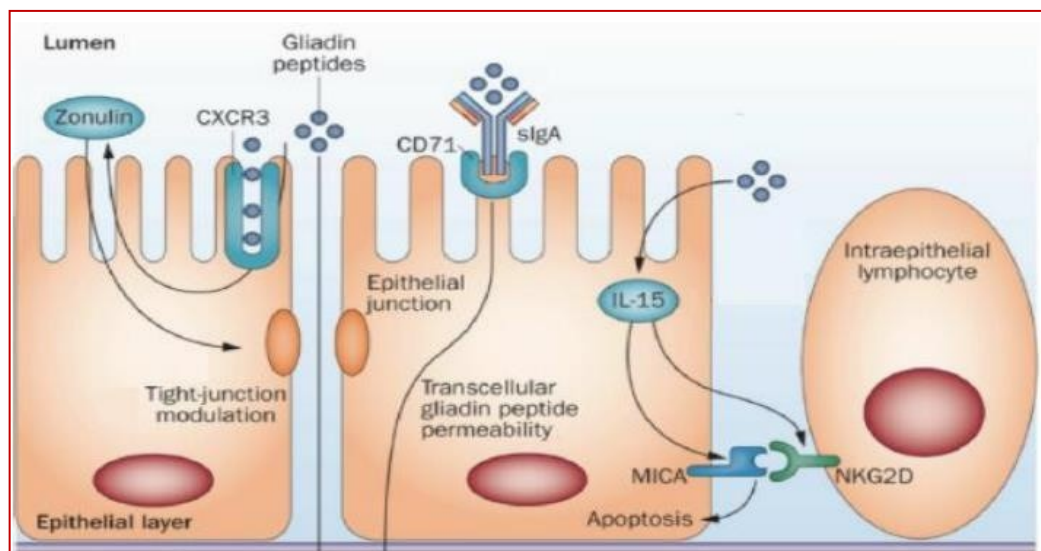


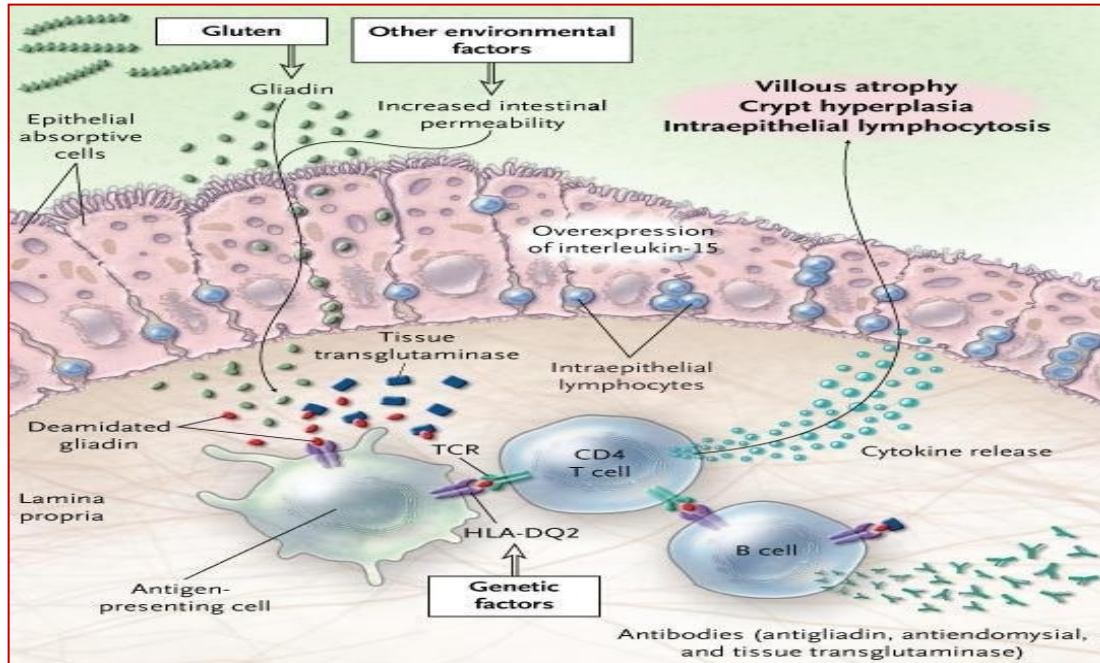
Figure 6 : Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (Nardine C, 2017).

Une surproduction d'interleukine 15 (IL15) favorise aussi la liaison des lymphocytes intra-épithéliaux avec les cellules épithéliales grâce à la jonction Molécule Intercellulaire d'Adhésion (MICA) et récepteur activateur des cellules Natural Killer (NKG2D) (MICAN/KG2D) ce qui déclenche l'apoptose donc la mort des cellules de la paroi intestinale et augmente la perméabilité intestinale. Après avoir traversé l'épithélium digestif par voie transcellulaire et paracellulaire, la gliadine arrive alors dans le chorion (lamina propria) (**Gujral N et al., 2015**).

Après franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine, dans la lamina propria, la gliadine forme donc un complexe avec la transglutaminase qui déamide certains résidus glutamine de la gliadine (Figure 7). L'activation cellulaire T, première lésion immunopathologique, siègerait dans le chorion et non pas dans l'épithélium. Les complexes transglutaminase-gliadine de amide sont captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

Le complexe transglutaminase-gliadine d'amide-antigènes de classe II du HLA est ensuite présente aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> spécifiques du chorion, qui vont être activés. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> vont activer le récepteur cellulaire T (RCT)  $\alpha/\beta$  et induire une réponse en cytokines de type Th2 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes. Des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$  et interférons sont produites par les lymphocytes CD4<sup>+</sup>. Elles peuvent activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8<sup>+</sup> et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les monocytes. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence. Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'ensuit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des Cryptes (**Weber Anne-Laure, 2012**).

D'après la physiopathologie ainsi décrite, les caractéristiques d'une maladie auto-immune sont réunies : la gliadine qui est l'antigène stimulant, le complexe HLA-DQ de classe II, et l'auto-antigène qui est la transglutaminase.



**Figure 7 :** Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologique et génétiques dans la maladie cœliaque (Green Peter HR et al., 2007).

### En résumé :

Les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie :

- 1- franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine.
- 2- formation du complexe gliadine-transglutaminase dans la lamina propria : désamination de la gliadine et augmentation de son immunogénicité.
- 3- formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4 +.
- 4- activation des lymphocytes T CD4 +.
- 5- activation des plasmocytes à IgA de la muqueuse : formation d'anticorps anti-Endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL 8).
- 6- activation par les IL 8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines.
- 7- déstructuration de la matrice extracellulaire par les métalloprotéines : hypertrophies des cryptes (Weber, 2012).

### 7. Manifestations cliniques :

#### 7.1. Signes cliniques :

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge.

Les formes de la MC se présentent selon l'âge du diagnostic. En effet, un syndrome de malabsorption chez l'enfant se traduit par un retard de croissance.

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 Habituellement par une diarrhée chronique avec des selles abondantes en « bouse de vache», faiblesse et une malabsorption. Lorsqu'on constate un ralentissement de la croissance on envisage que c'est la MC. Chez l'enfant plus âgé, la maladie peut être moins symptomatique et se traduit par un retard de la puberté, une anémie, des anomalies de l'émail dentaire. Chez l'adulte, il existe plus fréquemment des formes atypiques ou peu symptomatiques (**Joly Gomez F, 2016**).

Les deux dernières décennies ont révélé l'existence de formes atypiques ou frustes qui s'avèrent plus fréquentes que la forme classique. Elles peuvent correspondre à des symptômes digestifs modérés, ou à des signes extradiigestifs (Tableau 3), et doivent maintenant être recherchées par la sérologie et diagnostiquées.

**Tableau 3:** *Symptômes frustes ou atypiques pouvant révéler une maladie cœliaque.*

(**Joly Gomez F, 2016**).

1. Selles irrégulières
2. Constipation chronique.
3. Appétit diminué.
4. Douleurs abdominales récidivantes.
5. Prise de poids médiocre.
6. Retard de croissance.
7. Retard pubertaire, aménorrhée.
8. Fatigue chronique.
9. Anémie ferriprive réfractaire.
10. Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie.
11. Syndrome hémorragique.
12. Aphtose buccale récidivante.
13. Hypoplasie de l'émail dentaire.
14. Eruption herpétiforme.
15. Augmentation des transaminases.

### 7.2. Maladies associées :

La maladie cœliaque doit donc être recherchée, lors de symptômes compatibles, dans les populations à risque avec des antécédents héréditaires ou avec des pathologies associées, notamment auto-immunes (Tableau 4), selon les critères de l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) (Husby S *et al.*, 2012).

**Tableau 4 : Maladies associées à la MC (Husby S *et al.*, 2012).**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>Inflammatoires</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Œsophagite à éosinophiles.</li><li>• Maladies inflammatoires chroniques intestinales.</li><li>• Colite microscopique.</li><li>• Sarcoïdose.</li></ul>   |
| <b>Auto-immunes</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Diabète de type I.</li><li>• Dermatite herpétiforme.</li><li>• Thyroïdite auto-immune.</li><li>• Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive.</li><li>• Cholangite sclérosante primaire.</li><li>• Arthrite rhumatoïde.</li><li>• Syndrome de Sjögren.</li><li>• Pancréatite auto-immune.</li></ul> |
| <b>Génétiques</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de Down (trisomie 21).</li><li>• Syndrome de Turner (monosomie X).</li><li>• Déficit en immunoglobuline A.</li></ul>   |

### **8. Diagnostic :**

Le diagnostic de la MC repose sur trois critères (**Joly Gomez F, 2016**):

- Les données cliniques : Les symptômes vus précédemment.
- Les données sérologiques : Anticorps recherchés.
- Les données histologiques : Biopsie intestinal.

#### **8.1. Diagnostic biologique :**

Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie cœliaque devant des signes frustes ou atypiques (Tableau 3).

#### **8.2. Diagnostic sérologique :**

##### **8.2.1. Anticorps recherchés :**

Quatre anticorps peuvent être recherchés pour le diagnostic sérologique :

- les anticorps anti-réticuline (IgA).
- les anticorps anti-gliadine (IgA, IgG).
- les auto-anticorps anti-Endomysium (IgA).
- les anticorps anti-transglutaminase (IgA).

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

##### **8.2.1.1. Immunoglobulines A anti-gliadine (IgA AGA) et les IgA anti-peptide de la gliadine désamidée (IgA-DGP) :**

Les Immunoglobulines A anti-gliadine (IgA-AGA), ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Sensibles mais peu spécifiques, Ils sont cependant importants dans le diagnostic des quelques maladies associées (**Venesson J, 2013**).

Les Immunoglobulines A anti-peptide de la gliadine désamidée (IgA-DGP) sont recherchés chez les patients âgés de moins de 2 ans (**Husby S et al., 2012**).

### 8.2.1.2. Immunoglobulines A anti-Endomysium (IgA anti-EMA) :

Une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses (**Bao F and Bhagat G, 2012**). N'est plus utilisé pour des raisons pratiques et économiques.

Pour La recherche des IgA anti-EMA, Il est indispensable d'y associer un dosage pondéral des immunoglobulines, car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA (IgA<0,2 g/l), présent chez environ 2% des sujets intolérants au gluten. Dans ce cas, il est alors recommandé de rechercher les IgG anti-tTG2 et IgG anti-EMA, et de réaliser une biopsie intestinale. En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de rechercher les facteurs génétiques HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents.

### 8.2.1.3. Immunoglobulines A anti-transglutaminase tissulaire (IgA TGt2) :

Ce dosage est très fiable, et de moindre coût (**Joly Gomez F, 2016**). Ils sont formés suite à l'action du système immunitaire (SI) sur le gluten ingéré puis modifié par la TGt 2, la TGt 2 est nécessaires à l'initiation de la destruction des villosités intestinales (**Venesson J, 2013**). Il est recherché beaucoup plus chez les sujets âgés de plus de 2 ans (**Vander W et al., 2010**).

Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG2), détectés facilement par la technique ELISA, ont une excellente sensibilité et spécificité. Les recommandations actuelles (**Bao F et Bhagat G, 2012**) préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-tTG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré.

### 8.2.1.4. Immunoglobulines A sériques (IgA totaux) :

Le Rôle des IgA est de protéger les muqueuses des infections. Or les personnes qui possèdent HLA-DQ2 ont fréquemment un déficit en IgA. Lorsque c'est le cas, les dosages (IgA TGt2, d'IgA EMA et d'IgA AGA) sont faussés et il faudra alors doser les immunoglobulines G (IgG tTG, IgG EMA, IgG AGA) qui sont plus élevées chez les personnes déficitaires en IgA (**Cataldo F et al., 2000 ; Venesson J, 2013**).

### 8.2.2. Groupage HLA-DQ2/DQ8 :

On peut, dans certains cas faire un groupage HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Si ces gènes sont absents, il y a très peu de risques que les sujets développent une MC (**Weber Anne-Laure, 2012**).

### 8.2.3. Test rapide: **BIOCARD Celiac Test**:

Biocard<sup>TM</sup> Celiac Test est un test à faire chez soi, rapide, simple et fiable pour la détection des anticorps IgA anti-transglutaminase associés à la maladie cœliaque à partir d'une goutte de sang. Le *Biocard<sup>TM</sup> Celiac Test* peut être utilisé comme une aide au diagnostic de la maladie cœliaque mais le diagnostic final doit être confirmé par un médecin.

Pendant un RSG, le niveau d'auto-anticorps de la MC va diminuer. La quantité d'anticorps de la MC deviendra indétectable au plus tard 6 mois après un changement de régime. Par conséquent, vous aurez un résultat de test négatif si vous suivez un RSG. Ainsi ce test est un bon outil pour surveiller l'effet d'une alimentation sans gluten. Il nécessite seulement 1 goutte (10µl) de sang prélevée à l'extrémité d'un doigt et il peut être effectué et évalué en environ 5 minutes, le prélèvement est pratiquement indolore son mode d'emploi est expliqué dans l'annexe 1.

### 8.3. Diagnostic histologique :

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten.

C'est le tube digestif et plus particulièrement l'intestin grêle (Figure 8), qui nous intéresse, car c'est à ce niveau que l'atteinte de la maladie cœliaque se manifeste.

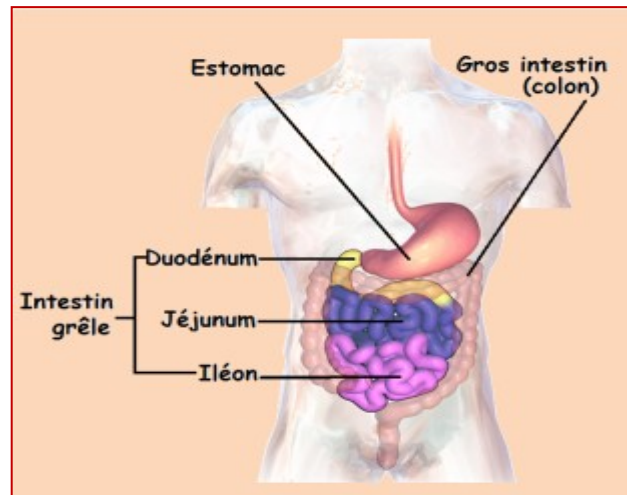


Figure 8 : L'intestin grêle (Bao Fet Bhagat G, 2012).

Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou subtotale (grades 2 ou 3 de Marsh) (Figure 9), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux (supérieure à 40 %) (Bao Fet Bhagat G, 2012).

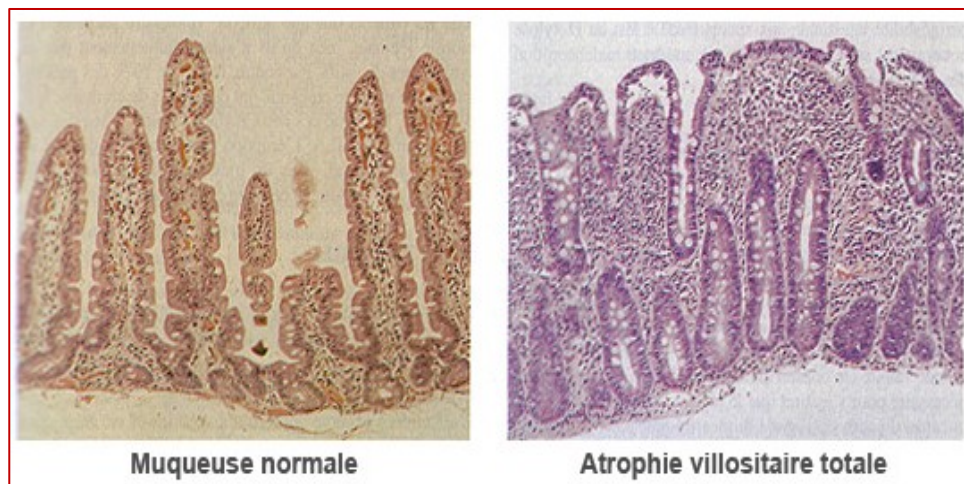


Figure 9: Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale dans la maladie Cœliaque (Bao Fet Bhagat G, 2012).

La maladie est caractérisée par un temps de migration des cellules épithéliales vers la surface 3 fois plus rapide, une perte cellulaire plus grande et une vitesse de production des cellules dans les cryptes 4 fois supérieure à la normale : la durée du cycle cellulaire est raccourcie de moitié. Cette maladie se définit donc comme un état d'hyperproduction cellulaire associé à une non-maturation et à une desquamation cellulaire rapide (Scoazec JY, 2005).

La lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associe :

- une atrophie villositaire totale ou subtotale, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jéjunal).
- des altérations épithéliales faites d'une double composante : des entérocytes aplatis et cuboïdes aux, pseudo-stratifiés voire desquamés et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.
- une hypertrophie cryptique avec augmentation des mitoses.
- une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, essentiellement CD4+, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

La classification de Marsh décrit l'évolution des lésions en stades successifs (Figure 10) (**Marsh NM, 1992**) :

**-Stade 0** : type « pré-infiltration ». Cela correspond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyper lymphocytose intra-épithéliale. L'évolution des lésions au prochain stade a été observée dans quelques cas, soit spontanément, soit sous l'effet d'une charge orale en gluten.

**-Stade 1** : type « infiltratif ». Il est caractérisé par une muqueuse quasi normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intra épithéliaux spontanée (> 20% des cellules épithéliales).

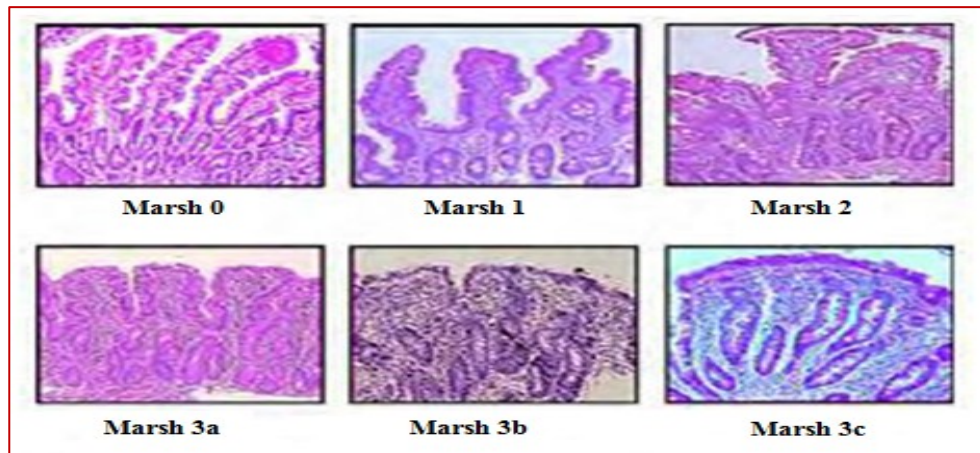
**-Stade 2** : type « infiltratif-hyperplasique ». Il comporte, en plus, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion.

**-Stade 3** : type classiquement décrit comme « atrophique-hyperplasique ».

Les analyses histo-pathologiques ont montré que le volume entérocytaire de surface était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%.

Il existe différents sous-types du stade 3 :

- 3a : atrophie villositaire partielle.
- 3b : atrophie villositaire subtotale.
- 3c : atrophie villositaire totale.



**Figure 10:** Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque (Marsh NM, 1992).

La disparition des signes cliniques et la négativation des anticorps après 12 mois de régime sans gluten viendront confirmer le diagnostic de maladie cœliaque. En cas de lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de maladie cœliaque chez un sujet HLA -DQ2/DQ8 négatif, d'autres pathologies intestinales doivent être recherchées.

### 9. Traitement :

Le but global du traitement dans la maladie cœliaque est de soulager les symptômes, d'obtenir une régression des lésions de la muqueuse intestinale, de corriger les anomalies biologiques, et de prévenir le risque.

#### 9.1. Régime sans gluten :

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

Le régime sans gluten signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre.

Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger (**Akobeng AK et Thomas AG, 2008**).

### 9.2. Définition d'un produit sans gluten :

D'après le codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (*Codex Alimentarius*), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec (**Matuchansky C et al., 1999**).

### 9.3. Quels sont les aliments autorisés :

La présence de gluten paraît évidente dans les aliments de base comme le pain, les pâtes, les biscottes, les semoules, les biscuits, les pâtisseries... Cependant, de nombreux produits issus de l'industrie agroalimentaire peuvent aussi contenir du gluten car des composants sont parfois ajoutés à ces produits pour des raisons de texture ou de stabilité.

D'autres sources de gluten sont peu connues ou insolites: bière ou panachés, hosties, chewing-gum, excipients de médicaments... (**Schober TJ et Bean SR, 2008**).

Par ailleurs, et heureusement quand même, il existe des aliments naturellement dépourvus de gluten. Le malade cœliaque pourra donc manger à volonté :

- Les légumes frais : pois, pois chiches, haricots... et les légumes secs.
- Les fruits.
- Les viandes : grillées non cuisinées, la volaille.
- Le poisson.
- Les œufs.
- Le lait, le fromage.

- Les féculés : pomme de terre, tapioca.
- Le soja.
- Les algues (qui auraient de nombreuses propriétés médicinales, et une valeur nutritive intéressante, source importante de minéraux et de vitamines A, B et C).

### 9.4. Contrôles :

Les contrôles de qualités sont indispensables pour assurer la conformité des produits alimentaires sans gluten. Pour qu'une denrée alimentaire dispose du logo « épi barré » (Figure 11), les industriels doivent réaliser des analyses régulières et obtenir une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg. De plus, un audit doit être réalisé chaque année auprès de l'AOECS, afin de justifier l'absence de contamination, par des résidus de gluten, et ce à chaque étape de fabrication : conditionnement, expédition, etc.



**Figure 11 :** Logo « épi barré » ([www.afdiag.fr](http://www.afdiag.fr)).

- Ce logo permet un repérage facile dans les rayons et simplifie la vie des cœliaques.

### 10. Prévention :

Etant donné l'élévation croissante de la prévalence de la maladie cœliaque, il y a intérêt d'essayer de prévenir le développement de cette maladie (**Crowe SE, 2008**). Il y a des études qui suggèrent que l'allaitement et l'introduction retardée du gluten dans le régime peuvent réduire le risque de développer la maladie cœliaque. Il y a également une évidence que cette introduction de gluten pendant l'allaitement a des effets bénéfiques (**Ivarsson A et al., 2002**).

De telles approches ont pu effectivement empêcher la maladie cœliaque et devraient être étudiées pour leur efficacité (**Catassi C et Fasano A, 2008**). Alors que ces observations semblent raisonnables, il y a d'autres rapports qui suggèrent que l'introduction précoce du gluten à une période définie de l'enfance puisse également réduire le risque (**Crowe SE, 2008**).

***CHAPITRE II :***

***PERTURBATIONS***

***THYROÏDIENNES***

## Physiologie de la thyroïde :

### 1. Généralité :

La glande thyroïde est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, et les pathologies dont elle peut être victime sont relativement fréquentes. Actrice essentielle au sein du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. Elle est pour cela placée sous le contrôle de l'hypophyse, elle-même inféodée à l'hypothalamus. La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles (Hervé G, 2009). L'hormone principale fabriquée par la thyroïde est la thyroxine, participe à la régulation du métabolisme du corps et intervient notamment dans les processus de croissance, dans la différenciation des tissus, ainsi que dans la régulation du développement physique et mental (Gaulin and Guelmane, 2013).

### 2. La glande thyroïde :

La thyroïde est une glande située à la base du cou, juste en dessous de la pomme d'Adam (cartilage thyroïdien) et plaquée sur la face antérieure de la trachée (figure 12). Elle est formée de deux lobes reliés par une partie plus fine appelée l'isthme (mince bande de tissu thyroïdien) (Hervé G, 2009).

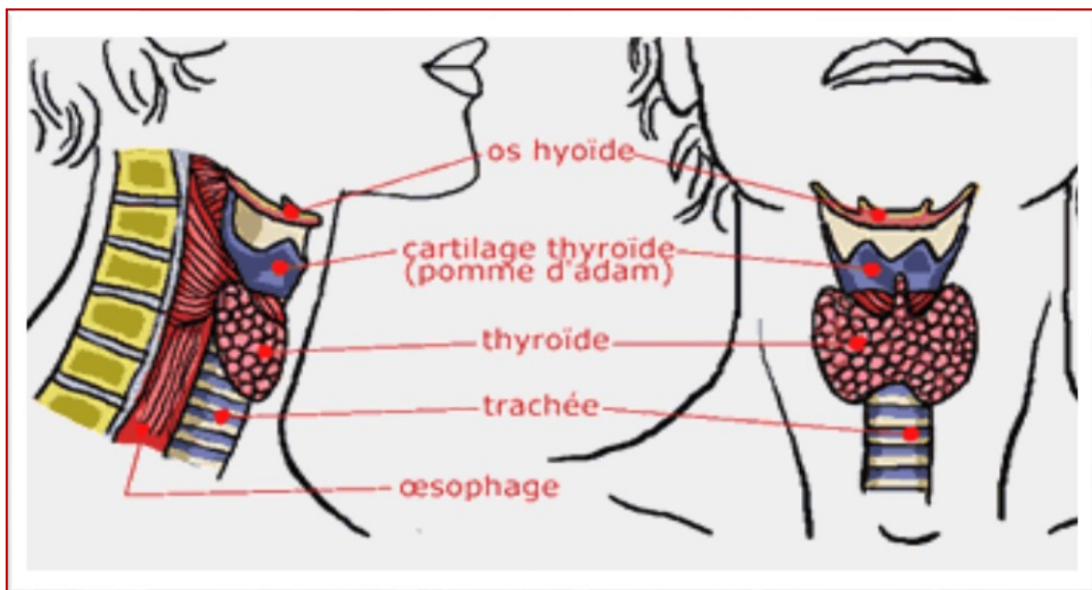


Figure 12: Schéma de la glande thyroïde (Lacour B and Belon JP 2015).

## 2.1. Anatomie de la thyroïde :

La glande thyroïde est située à la base du cou, plaquée sur la face antérieure de la trachée. Chez l'adulte, son poids est normalement de 20 à 25 g. Elle comprend deux lobes qui ont chacun les mensurations suivantes : 4 à 5 cm de hauteur et 2 à 2.5 cm de largeur et d'épaisseur. Ils sont reliés par un isthme dont l'épaisseur est de 0.5 cm et la hauteur et la largeur de 2 cm environ. Les quatre glandes parathyroïdiennes, de quelques millimètres de diamètre, sont situées sur la face postérieure de la thyroïde (Hervé G, 2009).

## 2.2. Vascularisation de la thyroïde :

La thyroïde est une structure très vascularisée (figure 13), irriguée par deux artères et trois veines principales, avec un flux circulatoire de 5l/heure environ et un débit sanguin (4 à 6 ml/min/g) supérieur à celui de la majorité des organes (Hervé G, 2009).

Le flux circulatoire de la glande thyroïde est assuré par deux artères :

- Artère thyroïdienne supérieure provenant de la carotide externe.
- Artère thyroïdienne inférieure provenant de sous Clavière.
- Accessoirement, artère thyroïdienne moyenne.

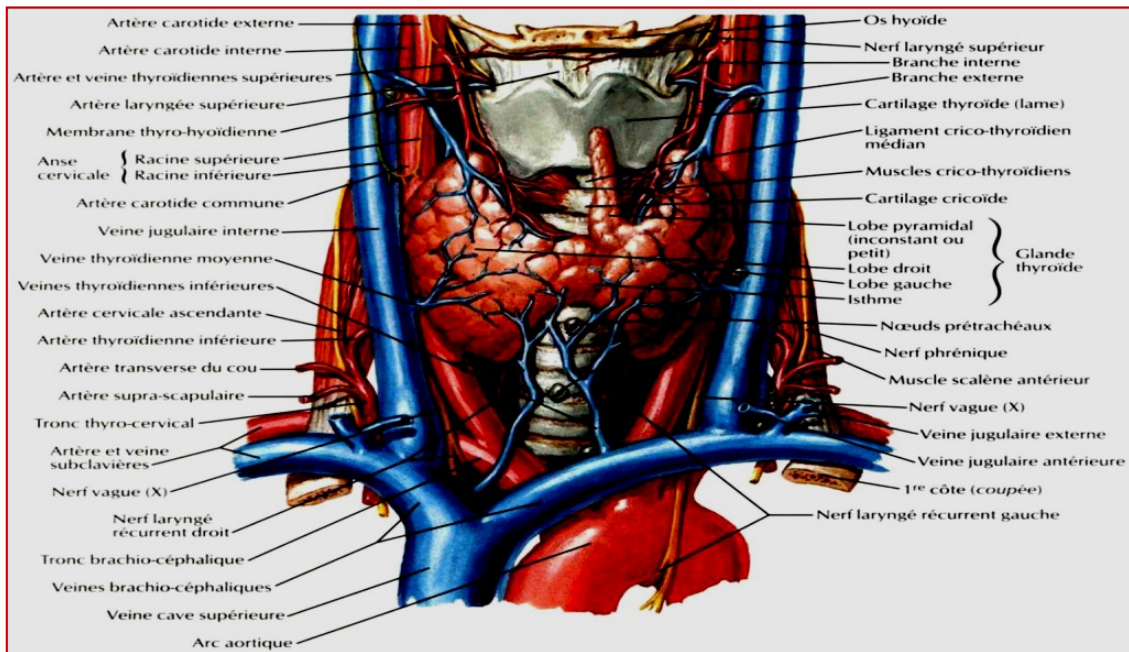


Figure 13 : Vascularisation de la thyroïde (Machado C and Netter F, 2006).

### 2.3. Histologie de la thyroïde :

La glande thyroïde est constituée d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées les follicules thyroïdiens (figure 14), qui sont composés de deux éléments :

- **Les cellules épithéliales :**

Elles sont caractérisées par une polarité apicobasale. La membrane basale tapisse l'extérieur des follicules et elle est le siège du transport actif de l'iode. au pôle apical, il ya des microvillosités en contact avec le colloïde. Les cellules contiennent des lysosomes et de nombreuses vésicules d'endocytose et d'exocytose. Elles sont cubiques mais leurs taille varie selon leur activité : aplatie en phase de repos, ou très allongées en hauteur en phase d'activité intense.

- **Le colloïde :**

Il est constitué d'un gel semi-visqueux contenant la thyroglobuline et d'autres protéines iodées.

La glande thyroïde contient aussi des cellules C ou para folliculaires, sécrétant de la thyroglobuline. Elles représentent 2% de l'ensemble des cellules thyroïdiennes (**Hervé G, 2009**).

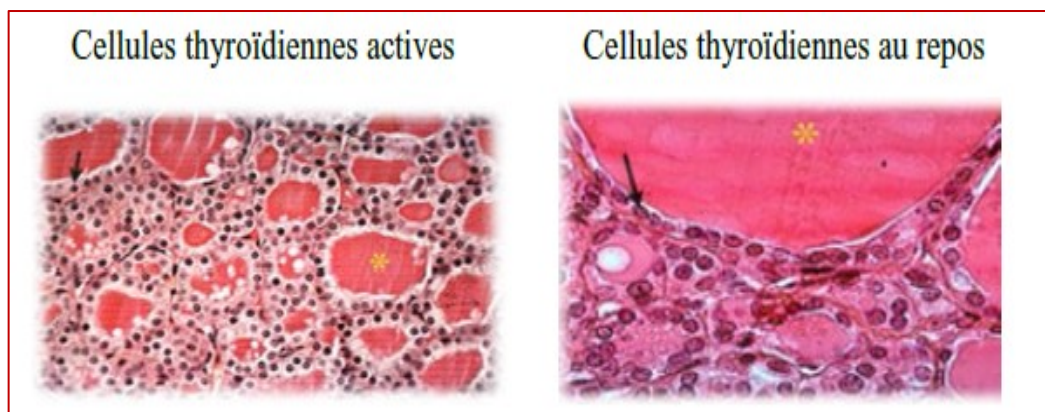


Figure 14 : *Histologie de la thyroïde (Aubert GL, 2012).*

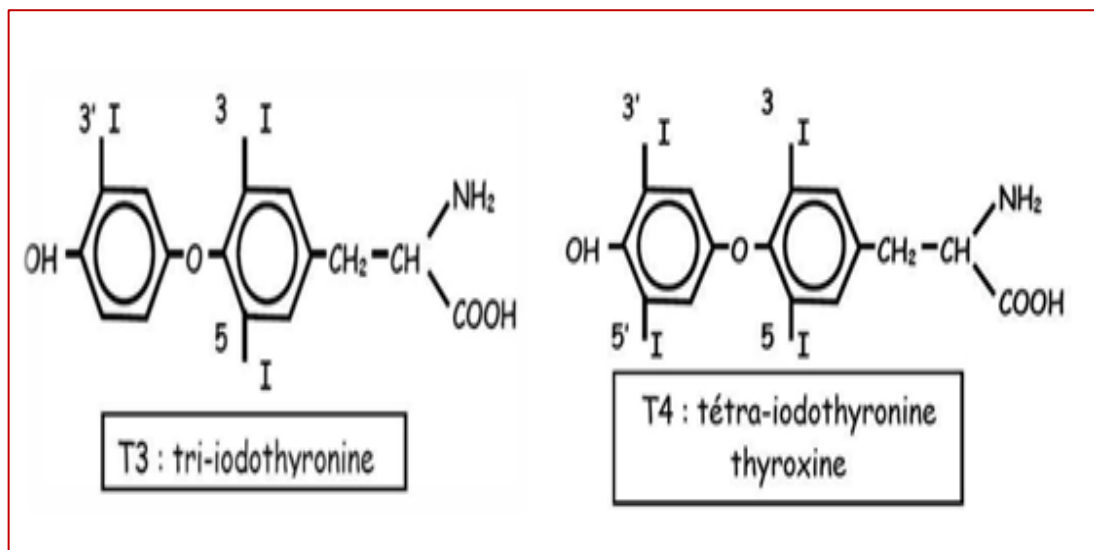
### 3. Hormones thyroïdiennes :

#### 3.1. Nature biochimique :

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont des régulateurs clés de processus cellulaires essentiels, notamment la prolifération, la différenciation, l'apoptose et le métabolisme (**Ortiga- Carvalho TM, 2016**).

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones iodées élaborées par les cellules folliculaires (thyrocytes) du follicule thyroïdien (**Lacour B and Belon JP, 2015**) Ils sont de deux types, principalement la thyroxine (T4) et surtout la triiodothyronine (T3), sont des hormones produites dans la thyroïde à partir d'iode et d'un acide aminé (la tyrosine) (**Gaborit B, 2014**).

La Triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) sont des noyaux phénoliques reliés par des liaisons éthers et iodées au niveau de 3 positions (3, 5, 3'-Tri-iodo-L thyronine, pour T3) ou au niveau de 4 positions (3,5, 3',5'-Tetra-iodothyronine, pour T4) (Figure 15). La T3 n'est produite par la thyroïde qu'en quantité réduite (20 %). Elle provient essentiellement de la désiodation de l'anneau externe de la T4 par les tissus cibles périphériques (foie, rein, muscle, cerveau), cette production périphérique s'adaptant aux conditions physiologiques (**Guiellem V, 2003**).



**Figure 15 :** Structure chimique des hormones thyroïdiennes (**Guiellem V, 2003**).

La sécrétion de ces hormones est régulée par une hormone hypophysaire, la TSH (thyroïde Stimulating hormone), elle-même régulée par la TRH (Thyreo-Realising Hormon) hypothalamique. La TSH stimule toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance de la glande (figure16) (**Lacour B and Belon JP 2015**).

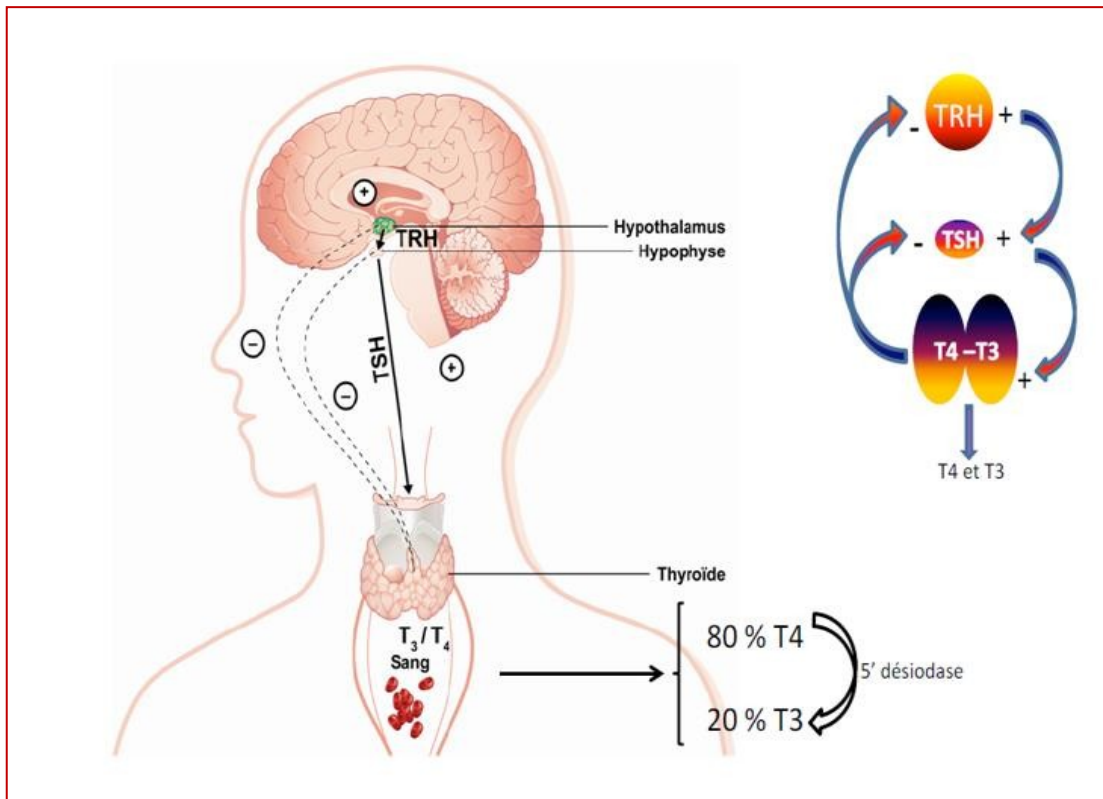


Figure 16 : Mécanisme de la régulation de la thyroïde par la TSH (Brent GA, 2012).

### 3.2 Biosynthèse :

La synthèse des hormones thyroïdiennes repose sur six processus interdépendants (figure 17) qui débutent lorsque la thyrotrophine (TSH) sécrétée par l'adénohypophyse se lie aux récepteurs des cellules folliculaires, ces étapes sont, selon (Marieb E, 1999), les suivantes :

- a. Formation et stockage de la thyroglobuline.
- b. Captage oxydation de l'iodure et transformation en iode.
- c. Iodation une fois formé : l'iode se lie à la tyrosine de thyroglobuline.
- d. Union de la T<sub>2</sub> et de la T<sub>3</sub>.
- e. Endocytose du colloïde.
- f. Séparation des hormones.
- g. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

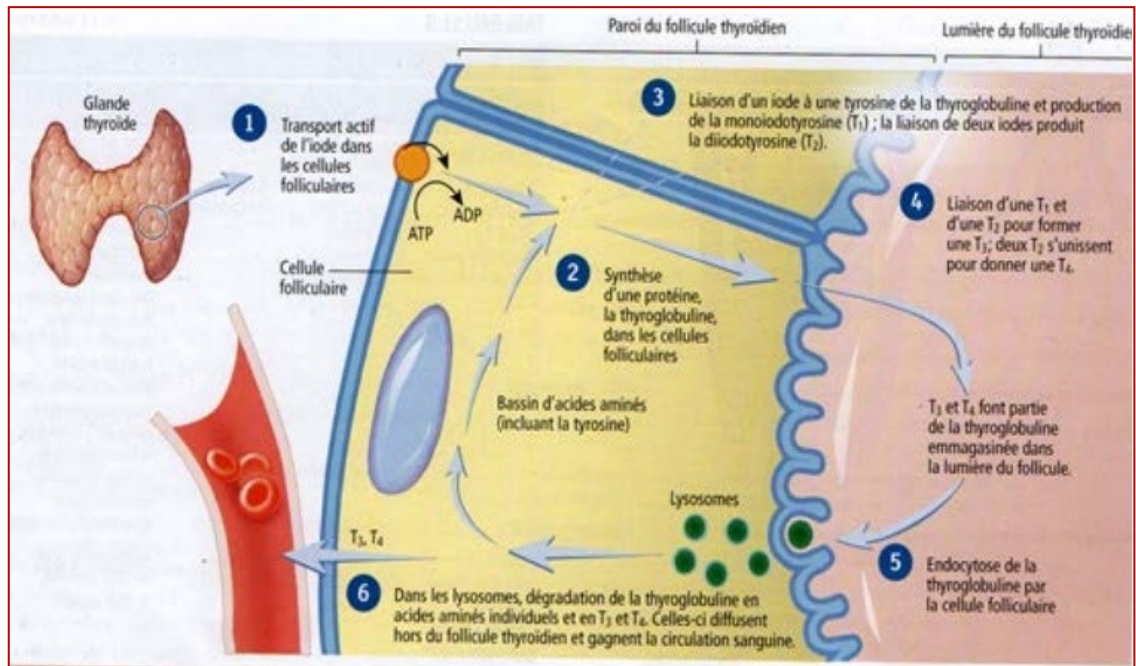


Figure 17 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Mader S, 2010).

### 3.3. Rôle des hormones thyroïdiennes :

La production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde est régulée par un système de rétrocontrôle des hormones thyroïdiennes implique 3 structures : la thyroïde, l'hypophyse et l'hypothalamus.

Le tri peptide hypothalamique thyrotropin-releasing hormone (TRH), produit principalement à partir du noyau para-ventriculaire (NPV), stimule la production de thyroïd stimulating hormone (TSH) par l'antéhypophyse. A son tour, la TSH stimule la prolifération des cellules folliculaires thyroïdiennes et la production des hormones thyroïdiennes (T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>) en retour, celles-ci inhibent la sécrétion hypothalamique de TRH et hypophysaire de TSH (figure 16).

S'il y a trop d'hormones thyroïdiennes dans le corps, l'hypothalamus en est informé et abaisse automatiquement sa production de TRH. A l'inverse, s'il n'y a pas assez d'hormones thyroïdiennes dans le corps, l'hypothalamus augmente sa production de TRH et l'hypophyse, en réaction libère plus de TSH.

La thyroïde va à son tour produire davantage d'hormones thyroïdiennes pour retrouver l'équilibre (Hennen G, 2001).

**3.4. Effet des hormones thyroïdiennes :**

Les effets des HT sont variés mais s'exercent sans véritables organes cibles spécifiques. Toute classification apparaît réductrice et artificielle même si, classiquement, on sépare les effets au cours du développement embryonnaire et fœtal, les effets métaboliques et les effets spécifiques d'organe (**Marieb E, 1999**).

Le tableau ci-dessous résume l'effet des hormones thyroïdiennes sur l'organisme.

**Tableau 5 : Effet des hormones thyroïdiennes sur différents systèmes dans l'organisme (Marieb E, 1999).**

| <b>Processus ou système touché</b>                           | <b>Effets physiologique normaux</b>   | <b>Effets de l'hyposécrétion</b>  | <b>Effets de l'hypersécrétion</b>   |
|--|---|---|---|
| <b>Métabolisme basal /Régulation de la température</b>       | Stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal augmentation la production de chaleur, facilitent les effets du système nerveux sympathique.               | Diminution du métabolisme basal, diminution de la température corporelle intolérance au froid : perte d'appétit ; gain pondérale ; diminution de la sensibilité aux catécholamines. | Augmentation du métabolisme basal augmentation de la température corporelle ; intolérance à chaleur augmentation de la sensibilité aux catécholamines pouvant causer l'hypertension artérielle. |
| <b>Métabolisme des glucides des lipides et des protéines</b> | Favorisent le catabolisme du glucose ; mobilisent les lipides essentielles à production d'énergie pour la synthèse des protéines facilitent la synthèse hépatique de cholestérol. | Diminution du métabolisme du glucose ; augmentation des taux sanguins de cholestérol ; et de triglycérides : diminution de la synthèse des protéines ; œdème.                       | Augmentation du catabolisme du glucose ; des protéines et des lipides : perte pondérale ; diminution de la masse musculaire.  |

|                           |  |   |   |
|---------------------------|--|---|---|
| <b>Système nerveux</b>    | <b>Favorisent le développement chez le fœtus et le nourrisson</b>                                    | <b>Chez l'enfant, ralentissement déficience du développement cérébral,</b>  | <b>Irritabilité, agitation, insomnie.</b>   |
| <b>Système musculaire</b> | Favorisent le développement et le fonctionnement musculaire.   | Hypotonie : crampe musculaire : myalgie.  | Atrophie et faiblesse musculaires.  |
| <b>Système osseux</b>     | Favorisent la croissance et la maturation du squelette.  | Chez l'enfant ; retard de la croissance squelettique proportion inadéquate du squelette : chez l'adulte, douleur articulaire. | Chez l'enfant croissance squelettique excessive au début, suivi par la soudure précoce des cartilages apophysaires et l'atteinte d'une faible taille ; chez l'adulte déminéralisation squelettique. |
| <b>Système digestive</b>  | Favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux; accroissement la sécrétion de sucs digestifs. | Diminution de la motilité, de l'activité sécrétrice et du tonus gastro-intestinaux ; constipation.                            | Motilité intestinal excessives : diarrhée : perte d'appétit.  |
| <b>Système génital</b>    | Permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femme.    | Diminution de la fonction ovarienne, stérilité diminution de la lactation.  | Chez la femme, diminution de la fonction ovarienne ; chez l'homme impuissance.  |

## **Les perturbations thyroïdiennes :**

### **1. Définition :**

Les dysfonctionnements de la glande thyroïde ont des répercussions multiples sur la santé, principalement au niveau du cœur, du poids, du système digestif, de la température corporelle, de la peau et sur le caractère.

Les maladies de la thyroïde sont nombreuses et peuvent conduire à un manque (hypothyroïdie) ou au contraire à un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie). Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde (**Mohamed M Ely, 2016**).

### **2. Epidémiologie :**

Les troubles endocrines thyroïdiens, auto-immuns ou non, peuvent provoquer un état d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie.

L'âge est reconnu comme le facteur pronostique le plus important. Cette association entre (l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie) et l'âge a été constatée dans des nombreuses études aussi bien européennes et américaines qui montre une diminution et augmentation de la fonction thyroïdienne avec l'âge (**Valeix P et al., 2004**).

L'hypothyroïdie est une maladie courante avec une prévalence de 1 à 2 de la population générale. Son incidence augmente avec l'âge. L'hypothyroïdie est l'un des troubles endocriniens les plus fréquents (2 à 3 % de la population). L'hypothyroïdie congénitale concerne un nouveau-né sur 4000, en Europe occidentale (T3).

Dans la plupart des études sur l'hyperthyroïdie liée à la maladie de basedow chez l'enfant, il est rapporté une prédominance des âges supérieurs ou égaux à 10 ans (**Léger J et al., 2014**) et (**Merad MS et al., 2013**) et (**El Ghissassi N et al., 2012**). Hyperthyroïdie atteint 1 à 2% de la population mondiale, mais semble rare et sévère chez l'enfant (**Lavard L et al., 1994**).

En Afrique, le sexe ratio était de 0.33, 0.4, 0.08 respectivement au Mali en Tunisie et en Algérie (**Merad Ms et al., 2013**).

La fréquence des pathologies thyroïdiennes est augmentée dans les dernières années dans l'Algérie, elle représente 59,3% dans l'Est d'Algérie (**Hamlaoui ML, 2020**).

### **3. Types des perturbations thyroïdiennes :**

#### **3.1. L'hypothyroïdie :**

L'hypothyroïdie est l'un des troubles endocriniens les plus fréquents (2 à 3 % de la population). Ses symptômes, ses polymorphismes volontaires et son installation insidieuse expliquent pourquoi le diagnostic est souvent tardif.

C'est un syndrome caractérisé par une carence en hormones thyroïdiennes et ses effets périphériques. L'hypothyroïdie est moins fréquente, à l'inverse de l'hyperthyroïdie, elle s'installe de façon lente et progressive. Plus fréquente chez les femmes de plus de 50 ans, l'hypothyroïdie peut avoir une origine périphérique due à l'hypofonctionnement de la glande thyroïde ou centrale (dysfonctionnement de l'axe thyroïdarien). Elle est favorisée par le post-partum, les antécédents familiaux auto-immuns (**Hennen G, 2001**).

##### **3.1.1. Causes de l'hypothyroïdie :**

- Traitement du goitre exophtalmique avec de l'iode radioactif ou par thyroïdectomie.
- Stade terminal de la thyroïdite chronique d'Hashimoto.
- Défaut congénital (absence de la glande thyroïde à la naissance).
- Ablation chirurgicale de la glande thyroïde (traitement du cancer de la thyroïde).
- Affection de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Thyroïdite post-partum.
- Infection bactérienne ou virale de la glande (**Gaulin and Guelmane, 2013**).

### **3.1.2. Facteurs de prédisposition:**

- Le tabagisme durant l'allaitement : il est possible que le tabagisme de la mère diminue la quantité d'iode passant dans le lait maternel ; ce qui pourrait affecter la fonction thyroïdienne de son bébé (**Leux C, 2011**).
- Des carences nutritionnelles particulièrement en iode, en sélénium et en zinc.
- Les femmes et les personnes âgées de plus de 50 ans sont les plus touchées.
- Les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie de la thyroïde ou de la maladie auto-immune (diabète de type 1, maladie cœliaque, etc...).
- Les femmes qui ont enfanté aux cours de l'année. La ménopause peut causer une affection auto-immune transitoire de la glande thyroïde. L'hypothyroïdie peut alors survenir dans l'année suivant l'accouchement, auquel cas elle dure de 6 à 12mois, en moyenne.
- La prise de certains médicaments : par exemple, le lithium (troubles psychiatriques) et l'amiodarone (problèmes cardiaques).

### **3.1.3. Symptômes et signe clinique:**

Les symptômes sont liés au ralentissement du métabolisme. Ils dépendent de la gravité de la déficience en hormones thyroïdiennes et apparaissent de manière progressive. Certaines personnes ne présentent aucun symptôme.

- **Hypothyroïdie congénitale chez l'enfant :**

Dans les cas d'hypothyroïdie congénitale, les signes sont peu visibles et souvent atypique (difficulté à téter, peau marbrée, fontanelles plus larges, somnolence). Ces enfants subiront une diminution de leur quotient intellectuel et peuvent être affectés de déficiences intellectuelles significatives, voire d'un retard mental profond sans traitement (**Leux C, 2011**).

- **Hypothyroïdie chez l'adulte :**

Les symptômes se manifestent de façon anodine par une modification de l'appétit, constipation, fatigue, faiblesse, motricité ralentie, troubles de la mémoire, bradycardie, prise de poids, sensibilité accrue au froid ou alopecie.

Le goitre peut s'avérer un signe apparent lorsque la glande thyroïde augmente de volume. Quelquefois il n'existe aucun symptôme c'est pourquoi l'hypothyroïdie est appelée « L'épidémie silencieuse ». On définit ainsi un état subclinique en présence d'une augmentation de la TSH mais de taux de T3 et T4 quasiment normaux (Leux C, 2011).

### 3.1.4. Physiopathologie :

La classification physiopathologique schématique des hypothyroïdies permet d'en distinguer (Figure 18) (Lefebvre J et al., 2013) :

- **Hypothyroïdie périphérique**

L'hypothyroïdie périphérique est due à une lésion ou à une perturbation fonctionnelle touchant directement la glande thyroïde. Ceci a pour conséquence la levée du frein physiologique des HT et l'augmentation de la TSH.

- **Hypothyroïdie d'origine haute**

L'atteinte est primitivement hypothalamique hypophysaire. Et par conséquence une diminution de la TSH.

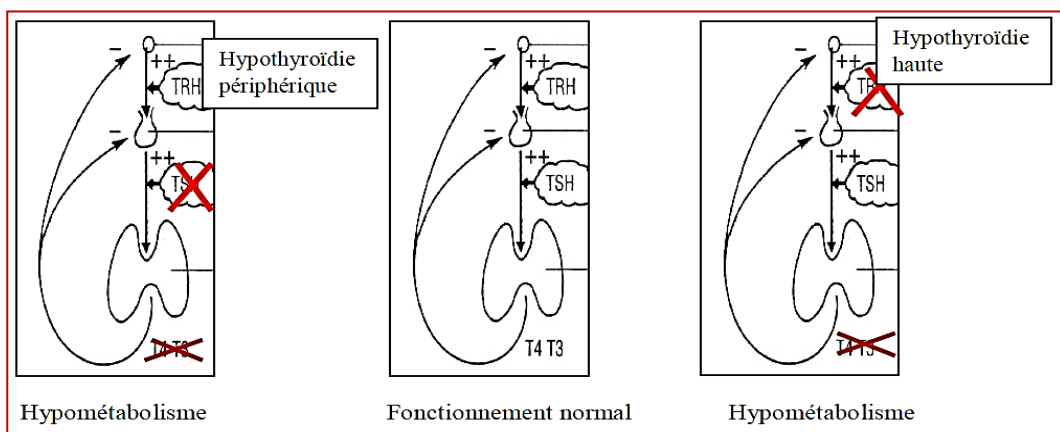


Figure 18 : Classification physiopathologique schématique des hypothyroïdies (Lefebvre J et al., 2013).

### **3.1.5. Diagnostic :**

Pour contrôler l'hypothyroïdie, il faut s'assurer que le niveau des hormones est suffisamment élevé pour que la glande remplisse ses différentes fonctions.

Une analyse sanguine permet de confirmer le diagnostic, mais aussi de surveiller le traitement et d'ajuster les doses. Chez l'enfant, les valeurs visées varient selon l'hormone concernée et doivent se situer dans les intervalles suivants : 0.3 – 4.5 mU/l pour la TSH ; 2.6 – 6.29 pmol/l pour la T3 et dans la moitié supérieure de l'intervalle 7.45 – 17.2 pmol/l pour la T4 (**Leux C, 2011**).

### **3.1.6. Traitement :**

L'hypothyroïdie est une maladie qui ne se guérit pas, mais elle se contrôle très bien par la prise quotidienne de médicaments tels que la thyroxine (T4) de synthèse en comprimé (levothyroid ou syntroid). La majorité des personnes devront toutefois en prendre toute leur vie. Ce médicament corrige les symptômes chez les adultes en quelques semaines, mais pour traiter les personnes âgées, il est préférable d'y aller progressivement pour ménager leur cœur. Exceptionnellement, le médecin peut prescrire de la T3 pour un traitement temporaire. La thyroxine permet aussi de traiter l'hypothyroïdie provoquée par une insuffisance hypophysaire ou hypothalamique. Ces affections sont cependant très rares par rapport aux déficiences de la glande thyroïde elle-même. Heureusement, la maladie est souvent prise en charge rapidement, ce qui permet au patient de se diriger vers des solutions plus naturelles (ex : homéopathie) pour stimuler la thyroïde et enrayer les symptômes (**Leux C, 2011**).

Un suivi médical, comprenant un test sanguin, a lieu généralement quelques mois après le début du traitement, puis chaque année. Il permet de vérifier que la dose administrée convient toujours aux besoins de l'organisme. Les besoins en hormones thyroïdiennes peuvent varier selon l'âge, l'évolution de la maladie et d'autres facteurs.

### **3.2. L'hyperthyroïdie :**

L'hyperthyroïdie peut être définie comme un état d'hyper métabolisme, impliquant une ou des cibles cellulaires des hormones thyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de thyroxine (T4) ou de triiodothyronine (T3), par tout ou partie de la glande thyroïde. Beaucoup utilisent le terme plus large de thyrotoxicose qui désigne les états d'hyper métabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance.

Le syndrome de thyrotoxicose, au quel s'associent des troubles variés selon l'étiologie. La prévalence est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues) (**Gabriel P and Nelly HM, 2009**).

#### **3.2.1. Causes de l'hyperthyroïdie:**

- **La thyroïdite d'Hashimoto :** est une inflammation auto-immune de la thyroïde causée par la présence d'anticorps dans le sang qui attaquent la thyroperoxydase thyroïdienne, une enzyme impliquée dans la production d'hormones thyroïdiennes et moins fréquemment des anticorps anti thyroglobuline, un précurseur des hormones thyroïdiennes. De ce fait, la production de ces hormones est perturbée, ce qui entraîne une diminution des fonctions dont elles dépendent, conduisant à une hyperthyroïdie. (**William Jp, 2010**) La thyroïdite d'Hashimoto est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, comme la maladie d'Addison, le diabète de type 1, la maladie cœliaque...
- **Maladie de basedow :** ou de graves ou goitre exophtalmique ou thyrotoxicose c'est une maladie auto-immune qui représente la cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie. Cette maladie est déclenchée par la production d'auto anticorps dirigés contre les récepteurs à la TSH (R-TSH) qui incitent la thyroïde à produire les hormones thyroïdiennes en plus grand quantité.
- **Nodules thyroïdiens :** les nodules sont de petites masses qui se forment sur la glande thyroïde. En solitaire ou en groupe. Il existe plusieurs types. Si un nodule produit des hormones thyroïdiennes, il arrive que cela entraîne un état d'hyperthyroïdie.

- **La thyroïdite** : inflammation de la glande thyroïde, de nature infectieuse ou autre, causant une hyperthyroïdie durant une courte période de temps (dans ce cas, la glande retrouve souvent son fonctionnement normal après quelques mois).  
-la prise de certains médicaments riches en iode (hypotenseurs et médicaments pour le cœur).  
-un trouble de fonctionnement de l'hypophyse (**Gaulin and Guelmane, 2013**).

- **Autres maladies de la thyroïde :**

- La thyroïdite subaiguë.
- Les thyroïdites iatrogènes.
- Le cancer de la thyroïde.

### 3.2.2. Facteurs de prédisposition :

- **Facteur génétique** : La prédisposition héréditaire est certaine, aussi faut-il, à l'interrogatoire, de rechercher la notion d'affections thyroïdiennes dans la famille ou maladies auto-immunes.
- **Sexe** : Il y a une nette prédominance féminine (8 fois sur 10).
- **Age** : la répartition selon l'âge est variable suivant le type d'hyperthyroïdie et le sexe.

Chez la femme, on note une fréquence plus élevée à certaines périodes de la vie : puberté, grossesse.

Chez l'homme, la maladie survient en générale à un âge avancé et les manifestations sont plus graves.

L'affection est rare chez l'enfant (**Gabriel P and Nelly HM, 2009**).

### 3.2.3. Symptôme et signes cliniques :

Ensemble des manifestations cliniques dues à une surproduction d'hormones thyroïdiennes (**Beckers A et al., 2013**) :

- Troubles neuropsychiques : nervosité, tremblement, fatigue.
- Thermo phobie avec hypersudation, mains chaudes et moites.
- Amaigrissement avec appétit conservé ou augmenté.

- Faiblesse musculaire.
- Accélération du transit intestinal.
- Palpitations cardiaques.
- Une augmentation de la transpiration et la présence de bouffées de chaleur.
- Insomnie.
- Sautes d'humeur.
- Selles fréquentes.
- Souffle court.
- Perte de poids.
- Diminution voir arrêt des menstruations.
- Apparition d'un goitre (augmentation globale du volume de la glande thyroïde).
- Une exophtalmie et une sensibilité aux yeux, surtout lorsqu'il ya maladie de basedow.

### **3.2.4. Physiopathologie :**

La classification physiopathologique schématique des hyperthyroïdies permet de distinguer deux types essentiels (**Léger A, 2011**):

- **Hyperthyroïdie par hyperstimulation :**

Dans le cas de la maladie de Basedow, L'hyperthyroïdie est induite par une stimulation permanente des récepteurs de la TSH par des immunoglobulines de type G (les IgG). Les IgG agissent comme un agoniste de la TSH et stimulent son récepteur d'où le nom de TSI qui sont des anticorps qui stimulent l'hormono synthèse et la libération de T3 et T4 (figure 19) (**Léger A, 2011**).

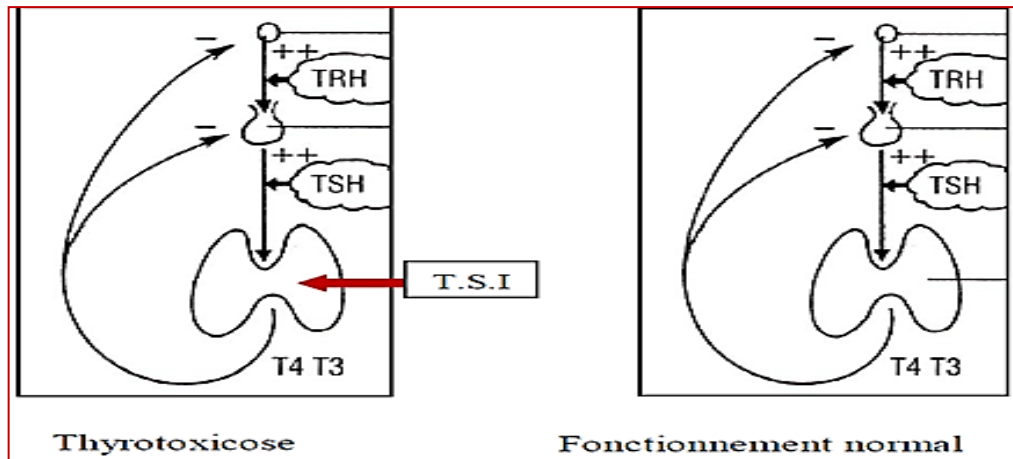


Figure 19 : Classification physiopathologique schématique d'hyperthyroïdie par hyperstimulation (Léger A, 2011).

- **Hyperthyroïdie autonomes :**

Une partie du tissu thyroïdien prolifère et devient hyperfonctionnelles. Cela a pour conséquence la mise au repos du système hypophysaire. Le type même est l'adénome toxique ou nodule hyperfonctionnel autonome extinctif toxique, la thyrotoxicose est l'élévation durable du taux des hormones thyroïdiennes libres (figure 20) (Léger A, 2011).

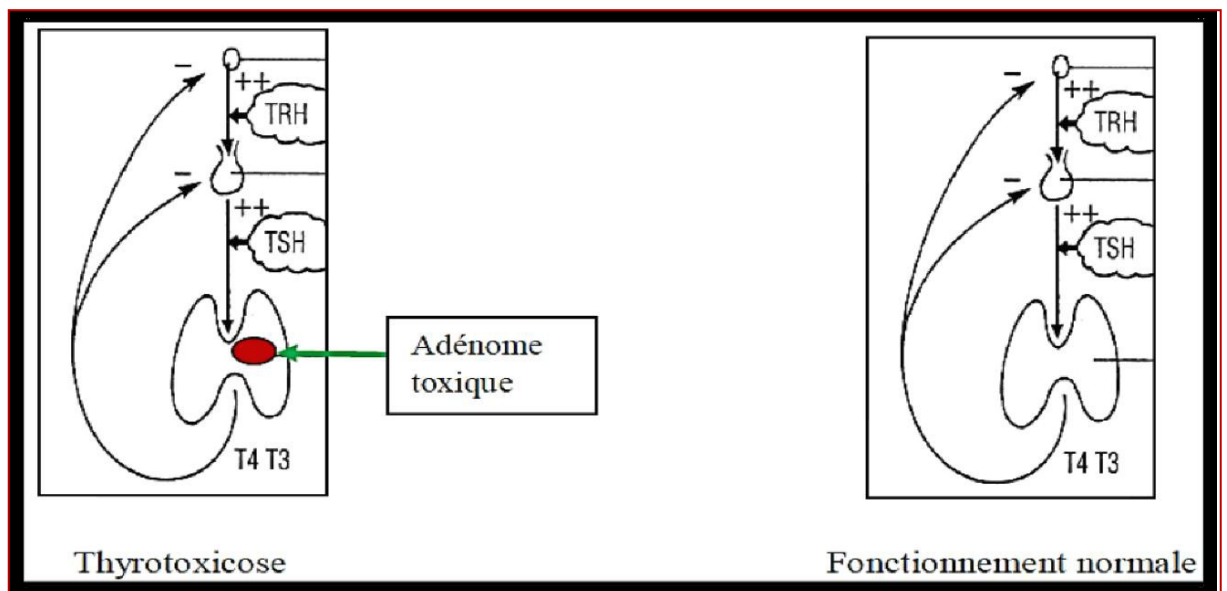


Figure 20 : Classification physiopathologique schématique d'hyperthyroïdie autonome (Léger A, 2011).

### 3.2.5. Diagnostic :

Pour contrôler l'hyperthyroïdie, il faut s'assurer que le niveau des hormones n'est pas excessif, pour la sécurité de la glande et répondre à ses différentes fonctions.

Une analyse sanguine permet de confirmer le diagnostic, mais aussi de surveiller le traitement et d'ajuster les doses. Chez l'enfant, les valeurs visées varient selon l'hormone concernée et doivent se situer dans les intervalles suivants : 0.3 – 4.5 mU/l pour la TSH ; 2.6 – 6.29 pmol/l pour la T3 et dans la moitié supérieure de l'intervalle 7.45 – 17.2 pmol/l pour la T4 (**Léger A, 2011**).

### 3.2.6. Traitement :

Il importe, en toute priorité de retrouver l'euthyroïdie dans les plus brefs délais afin de soulager la personne atteinte et d'éviter les complications. Le traitement classique à l'iode radioactif ou médicaments antithyroïdiens permet généralement d'atteindre cet objectif à plus ou moins court terme. Le cas échéant, après une période d'environ 6 semaines d'euthyroïdie, il faudra opter pour la poursuite à long terme (1an ou 2) de l'une ou l'autre de ces médicaments, ou pour la chirurgie qui consiste en l'ablation totale ou partielle de la glande (**Léger A, 2011**).

- **Médicament antithyroïdiens** : ces médicaments (propylthiourcile ou méthimazole) empêchent la production de nouvelles hormones thyroïdiennes, sans causer de dommages permanents. Ils rétablissent un niveau normal d'hormones après 6 semaines à trois mois de traitement.
- **Traitement à l'iode radioactif** : utilisé depuis plus de 60 ans, il permet de détruire de manière permanente une partie des cellules thyroïdiennes, de sorte que la glande thyroïde produise moins d'hormones. Le traitement prend plusieurs semaines à faire effet, et entraîne un risque d'hypothyroïdie. L'iode radioactif non absorbé par la glande sera éliminé par l'organisme en quelques jours.

***PARTIE***  
***DESCRIPTIVE***

***POPULATION***

***ET***

***MÉTHODES***

## **1. Lieu de travail :**

Notre étude descriptive a été réalisée dans le laboratoire d'analyses médicales du Dr. *ETTALHI M* situé dans la localité de la ville de Mostaganem dans la période du 05 mars au 05 avril 2023.

Les protocoles expérimentaux sont basés sur les dosages sérologiques de la maladie cœliaque (AC anti Gliadines, AC anti Endomysium, AC anti transglutaminase sériques et tissulaires) et les dosages hormonaux des perturbations thyroïdiennes (hormones thyroïdiennes T4, T3, TSH, et anti TPO).

## **2. Objectif :**

L'objectif de notre étude consiste à évaluer l'incidence de la maladie cœliaque associée à la perturbation thyroïdienne chez l'enfant dans la région de Mostaganem. Notre deuxième objectif est de déceler l'interrelation entre la maladie cœliaque et la perturbation thyroïdienne (hormones thyroïdiennes T4, T3, TSH).

## **3. L'étude des cas cliniques:**

L'étude porte sur 03 cas cliniques (02 filles et 01 garçon) âgés de 02 et 14 ans. D'après le clinicien, ces patients présentent des symptômes de la maladie cœliaque et de dysfonctionnement thyroïdien.

## **4- protocole expérimentale:**

### **4.1. Prélèvement sanguine :**

Le prélèvement est l'acte permettant d'obtenir un échantillon biologique sur lequel vont être effectuées une ou plusieurs analyses de biologie médicale.

Le prélèvement sanguin pour les 3 patientes se fait à jeun, sur la veine du pli du coude. Le sang est réservé dans deux types de tubes : l'un sec et l'autre Héparine, chaque tube est méticuleusement étiqueté et classé selon les recommandations des critères de contrôle de qualité des examens biologiques.

Nos échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 minutes, le sérum est récupéré des échantillons à tube sec, et le plasma des échantillons à tube Héparine (Figure 21 et 22).

Le sérum est employé pour les dosages sérologiques (AC anti-réticuline (IgA), AC anti-gliadine (IgA, IgG), AC anti-Endomysium (IgA), AC anti-transglutaminase (IgA)), Et le plasma est utilisé pour les dosages hormonaux (T4, T3, TSH, Anti TPO).

Les échantillons peuvent être réfrigérés entre 02 et 08 °C pendant une période maximale de 48 heures. Pour un stockage à long terme, les échantillons doivent être congelés et conservé à -20 ° C pendant 30 jours à 6 mois au maximum.

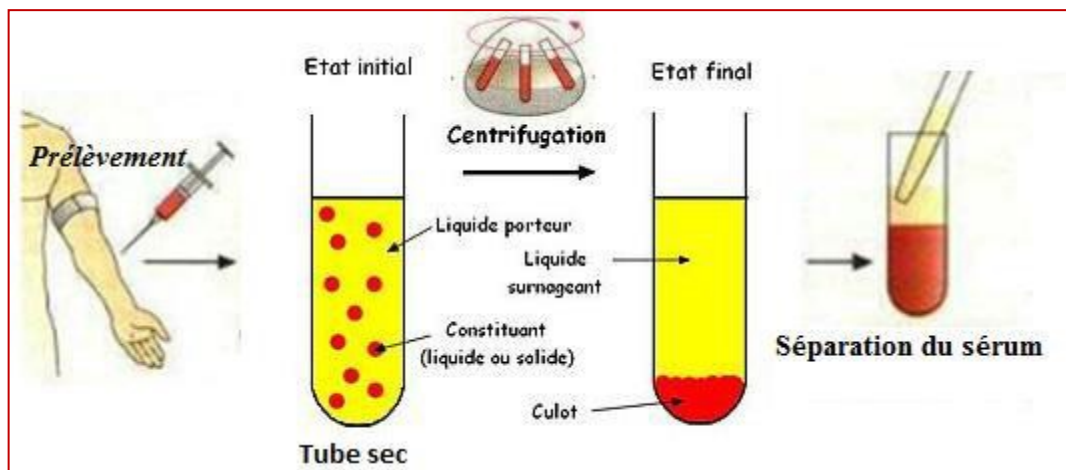


Figure 21 : Préparation du sérum (Boubou F, 2020).

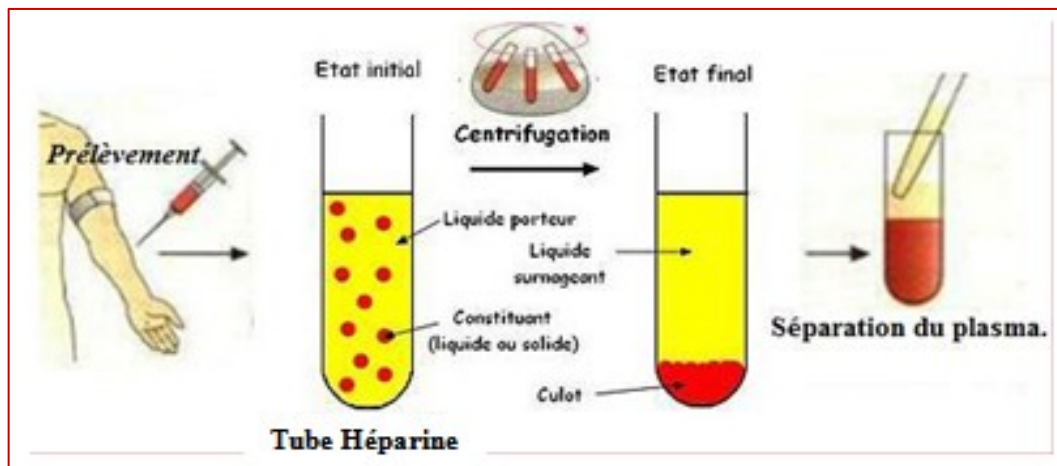


Figure 22 : Préparation du plasma (Boubou F, 2020).

## **4.2. Matériel et méthode :**

### **4.2.1. Matériels :**

- Micropipettes, plaque de micro titrage.
- Tubes Héparine et Sec.
- Centrifugeuse.
- Vidas.
- Embouts jaunes et bleus.



**Figure 23 :** *Automate vidas. Bio Mérieux S.A. Référence 30706 (Marcy l'Etoile / France).*

### **4.2.2 Méthodes Immun enzymatique ELISA :**

La méthode immuno enzymatique ELISA (Enzyme- Linked Immuno Sorbent Assay), littéralement « dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée » c'est-à-dire dosage immun -enzymatique sur support solide) est un examen de laboratoire. Cette méthode est principalement utilisée en immunologie pour détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon.

#### **ELISA Sandwich :**

L'ELISA en sandwich est une variante moins commune (en clinique) de cette technique, utilisée afin de détecter un échantillon d'antigène dans le sérum ou tout autre échantillon. Cette technique est par contre d'un usage très courant en recherche.

Le procédé se déroule, dans ses grandes lignes, comme suit :

- Une surface est préparée et une quantité connue d'anticorps dit de capture y est liée.
- L'échantillon contenant l'antigène est appliqué à la plaque.
- La plaque est rincée, de façon à éliminer l'antigène non-lié.
- Les anticorps conjugués à l'enzyme sont ajoutés.
- La plaque est rincée une deuxième fois.
- Le substrat convertible par l'enzyme en signal fluorescent est ajouté

Le résultat est analysé « à l'œil » ou dans un spectrophotomètre spécialement conçu pour accepter directement les plaques de 96 puits.

Toutefois, ainsi qu'illustré, il existe le plus souvent une étape supplémentaire, l'addition d'anticorps de détection, afin d'éviter de créer des anticorps conjugués à l'enzyme pour chaque antigène. L'utilisation d'une enzyme couplée reconnaissant la fraction « FC » des autres anticorps permet de l'utiliser dans une variété de situations et de réduire le coût de la procédure.

Le test ELISA Sandwich comprend les étapes suivantes:

- 1- La plaque est recouverte avec un anticorps de capture.
- 2- L'échantillon est ajouté, et tout antigène présent se lie à l'anticorps de capture.
- 3- L'anticorps de détection est ajouté, et se lie à l'antigène.
- 4- L'anticorps secondaire lié à l'enzyme est ajouté, et se lie à l'anticorps de détection.
- 5- Le substrat est ajouté et est converti par l'enzyme en une forme détectable (colorée ou fluorescente).

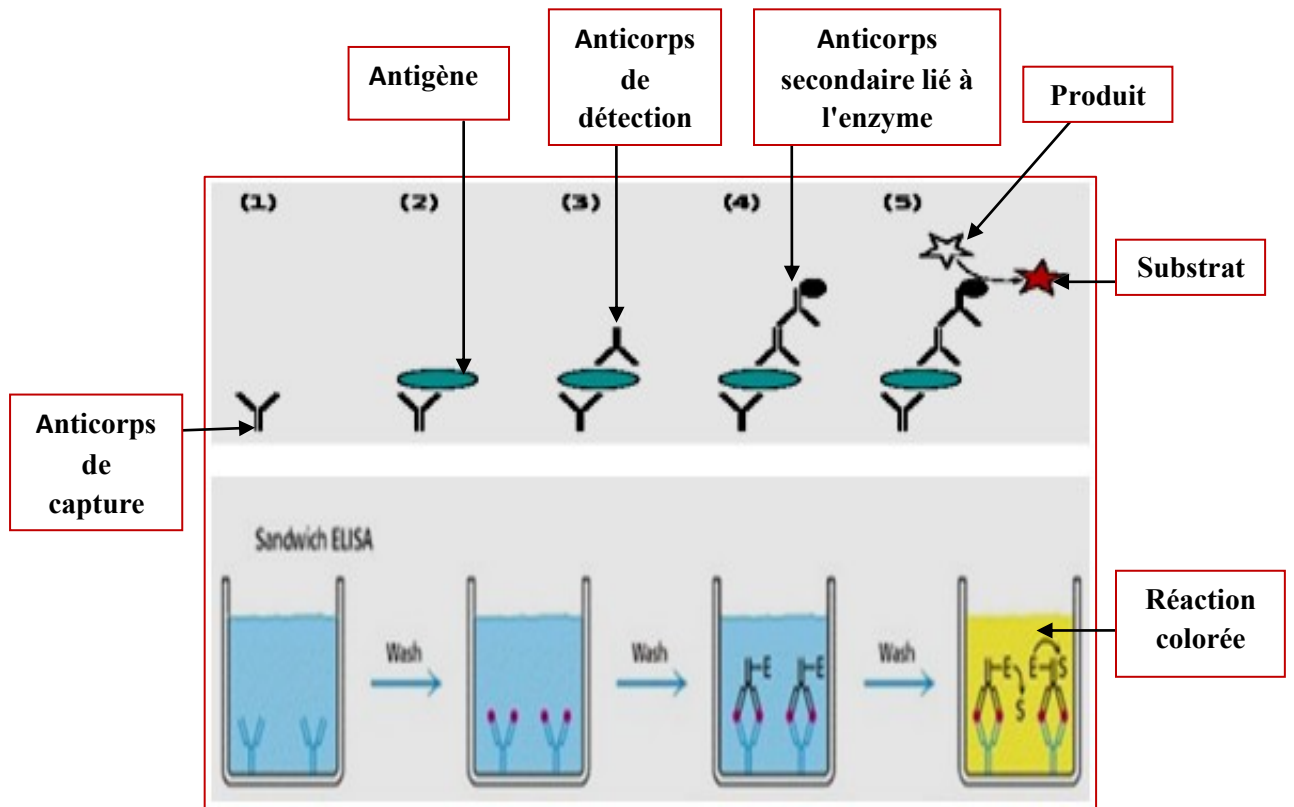


Figure 24: ELISA Sandwich (Farrell RJ and Kelly CP, 2002).

## 5. Les Dosages biologiques :

### 5.1. Dosage biologique du bilan de la MC:

#### 5.1.1. Les anticorps anti-gliadine (AGA) :

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamidation par la tTG forment des complexes antigéniques, à l'origine de la formation d'AGA et anti-tTG, de classes IgG et IgA. Les IgA-AGA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG (Farrell RJ and Kelly CP, 2002).

Les IgA anti gliadine restent un bon marqueur chez les enfants, ce qui n'est pas le cas chez les adultes, mesuré au laboratoire par technique Elisa.

La fiabilité de ce test varie avec l'âge de l'enfant et le degré d'activité de la maladie : chez les enfants plus âgés, surtout quand la maladie est cliniquement muette, les résultats de ce test sont moins fiables (Olives JP, 2013).

### **5.1.2. Les anticorps anti-Endomysium (EMA) :**

L'Endomysium est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe. La présence d'EMA de type IgA est parfaitement corrélée à la maladie, puisque sa spécificité est estimée à environ 99 % et sa sensibilité dépasse 90 %. Sa détection nécessite l'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat, l'œsophage de singe ou le cordon ombilical humain. Ce test de réalisation relativement délicate requiert une certaine expertise et demeure coûteux (**Van Heel DA and West J, 2006**).

De plus, il a été démontré que la cible antigénique principale (ou unique) des EMA n'est autre que la tTG dont la découverte a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la MC et de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la recherche d'Ac anti-transglutaminase (**Schuppan D, 2011**).

### **5.1.3. Les anticorps anti-transglutaminase (tTG) :**

C'est une enzyme intracellulaire ubiquitaire est la cible des auto-anticorps caractéristiques de la MC, initialement appelés anti-Endomysium ou anti-réticuline. Le développement de tests immun-enzymatiques de type Elisa, utilisant comme antigène une tTG recombinante d'origine humaine ou animale permet de détecter et de quantifier les Ac anti-tTG de type IgA avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles des EMA.

Certains auteurs ont montré que les tests basés sur la tTG recombinante d'origine humaine (tTG rh) sont plus performants que ceux utilisant la tTG d'origine animale (guineapig tTG), considérée moins spécifique que la première (**Gujral N, 2015**).

### **5.1.4. Les anticorps anti-réticuline :**

La recherche des anticorps anti-réticuline est un acte moins efficace que la recherche des anticorps anti-Endomysium et des anticorps anti-transglutaminase pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque (sensibilité anticorps anti-

réticuline < sensibilité anticorps anti-Endomysium et anticorps anti-transglutaminase).

Interprétation des marqueurs sérologiques est basée sur les éléments suivants:

- Les déficits en IgA qui peuvent entraîner des résultats faussement négatifs (1.7 à 2.6 % des MC+). L'alternative sérologique sera alors la recherche des anticorps IgG, soit EMA qui sont un bon marqueur mais de réalisation délicate, soit anti-tTG (ou anti-gliadine chez l'enfant).
- La quantité de gluten consommée qui, si elle est basse au moment du diagnostic, entraîne des résultats sérologiques faussement négatifs ou abaissés.
- Un traitement immunosuppresseur entraînant la négativation des tests sérologiques, La biopsie sera alors nécessaire si la clinique est évocatrice.

## **5.2. Dosage biologique du bilan thyroïdien :**

### **5.2.1. Dosage de la TSH:**

#### **5.2.1.1. La méthode immun-enzymatique VIDAS (Vitek Immuno Diagnostic Assay System) :**

VIDAS TSH est un test quantitatif automatisé de la famille VIDAS, permettant la détermination immun-enzymatique des hormones thyroïdiennes humaines dans le plasma humain (l'héparine de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescen Assay).

#### **5.2.1.2. Principe :**

Le principe du dosage associe la méthode immunologique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône (SPR) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées une succession de cycle d'aspiration / refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans les puis contenant l'anticorps anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon / conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part au conjugué formant ainsi un « sandwich » Des étapes de lavages éliminent les composées non fixés.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4- Méthyle-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme de conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4 Méthyleombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur de signale de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par le Coulter par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

#### **5.2.1.3. Mode opératoire :**

- Effectuer un prélèvement vineux sanguin.
- Remplir les tubes d'héparine de lithium avec un volume précis.
- faire la centrifugation des tubes à 4000 tour/min pendant 5 min.
- A l'aide d'une micropipette prélever 100µl du plasma et le déposer dans des tubes secs.
- Mettre le plasma dans les puis contenant l'anticorps anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (conjugué).
- Mettre en marche l'appareil, qui nous indiquera les valeurs.

#### **• Instruction:**

- Eviter les congélations/décongélations répétée des échantillons.
- Ne pas utiliser des échantillons lipidiques ou hémolysés.
- Décongeler à température ambiante et mélanger soigneusement avant le dosage.

- **Les valeurs usuelles :**

*Tableau 6: Le taux de TSH et le fonctionnement de la glande thyroïde*

**(Lefebvre J, et al., 2013)**

| <b>Les valeurs de TSH</b> | <b>La fonction Thyroïdienne</b>               |
|---------------------------|---|
| Entre 0.3 et 5 µl/ml      | La thyroïde fonctionne correctement (normal). |
| Entre 5 et 10µl/ml        | Hypothyroïdie minime.                         |
| > 10 µl/ml                | Hypothyroïdie clairement.                     |
| Entre 0.3 et 0.10µl/ml    | Hyperthyroïdie un peu bas.                    |
| < 0.10 µl/ml              | Hyperthyroïdie clairement.                    |

### **5.2.2. Dosage de T3 libre :**

Le teste Access free T3 est une immun-enzymatique de liaison par compétition. Un échantillon est ajouté dans une cuvette réactionnelle avec un anticorps monoclonal anti-T3 conjugué à de la phosphatase alcaline. Au cours de l'incubation, la T3 libre présente dans l'échantillon réagit avec l'anticorps anti-T3. Des particules sensibilisées avec de la streptavidine et un analogue biotinylé de T3 sont ensuite ajoutés au mélange. Les sites de liaison inoccupés de l'anticorps anti-T3 sont liés aux particules par l'intermédiaire de l'analogue de T3. Après incubation, la séparation dans un champ magnétique et le lavage éliminent les produits non liés à la phase solide. Puis, le substrat chimio luminescent, Lumiphos\* 530 est ajouté à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est inversement proportionnelle à la concentration de T3 libre présente dans l'échantillon. La quantité d'analyse présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe de calibration multipoints mis en mémoire.

#### **5.2.2.1. Principe :**

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T3 libre (FT3, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T3 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T3 déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne

devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine) (Léger A, 2011).

### **5.2.3. Dosage de la thyroxine T4 :**

Le dosage de la thyroxine est un immuno-dosage enzymatique homogène utilisant des réactifs lipidiques prêts à l'emploi.

Le dosage utilise l'acide sulfonique 8-anilino-1 naphthalène (ANS) pour dissocier la thyroxine de protéines se liant au plasma.

La thyroxine dissociée dans l'échantillon entre en concurrence avec une thyroxine marquée à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour une quantité fixée de sites de liaison des anticorps spécifique à l'anti-thyroxine dans la solution.

En l'absence de thyroxine dans l'échantillon, la thyroxine marquée à la G6PDH est fixée par l'anticorps spécifique et l'activité enzymatique est inhibée. Ce phénomène crée une relation entre la concentration de thyroxine dans l'échantillon et l'activité enzymatique.

L'activité enzymatique de la G6PDH est déterminée par spectrophotométrie à 340 nm mesurant sa capacité à convertir le nicotinamide adénine di nucléotide (NDA) en NADH.

Les échantillons dont la densité optique est inférieure ou supérieure à la valeur de la gamme sont considérés et interprétés comme patients atteints des variations thyroïdiennes.

#### **5.2.3.1. Principe :**

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T4 libre (FT4, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T4 antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T4 revêtus sur la microplaque (solide phase) (Léger A, 2011).

#### **5.2.4. Dosage d'Anti-TPO :**

C'est une méthode colorimétrique Immun-enzymatique pour la détermination quantitative de la concentration en Anti-TPO dans le plasma humain ou sérum.

##### **5.2.4.1. Principe :**

Ce test est basé sur l'enzyme sandwich à deux sites principe de l'immuno-essai. L'échantillon testé est placé dans le micro puits enrobés par l'antigène, Anticorps de l'antigène enrobé de spécimen fixé sur la surface du micro puits.

Le matériau non lié est éliminé par une procédure de lavage. Deuxièmes anticorps dirigés contre l'Ig humaine et étiquetés avec l'enzyme peroxydase, sont ensuite ajoutés dans le micro puits.

Après la procédure de lavage suivante, l'activité enzymatique restante liée au micro puits surface est détectée et quantifiée par l'ajout de mélange de substrat chromogène, solution d'arrêt et photométrie à 450 nm. La densité optique dans le micro puits est directement liée à la quantité d'anticorps spécifiques dans les spécimens (Léger A, 2011).

***RÉSULTATS***

***ET***

***DISCUSSION***

Notre travail repose sur une étude descriptive et prospective afin de déterminer la prévalence des marqueurs sérologiques de la MC associée aux perturbations thyroïdiennes, en effectuant des dosages sérologiques (AtTG – AAG – IgA sérique – AAE) et hormonales (TSH – FT3 – FT4 – Anti TPO), de 03 cas cliniques d'enfants de sexe différent âges de 02 à 14 ans, dans la localité de Mostaganem.

Depuis sa description pour la première fois par Samuel Gee en 1888, la maladie cœliaque a été le sujet de plusieurs travaux. Son diagnostic et son traitement sont bien codifiés, sa pathogénie reste encore mal définie malgré les différentes découvertes sur le plan immunologique et génétique (**El Yaouti S, 2010**). La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés (**Lamireau T et Clouzeau H, 2008**). Elle se traduit par une atrophie de la Muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire du gluten de blé et des prolamines équivalentes des autres céréales réputées toxiques : seigle et orge (**Mouterde O et al., 2008**).

La MC représente un problème de santé publique dans de nombreux pays. Sa prévalence est estimée à environ 1/300 en Europe et aux États-Unis (**Malamut G et Cellier C, 2004**). Et 1/700 en Tunisie. Au Algérie, son incidence reste méconnue du fait de l'absence d'enquêtes épidémiologiques et l'absence de diagnostic des formes atypiques, toutefois elle est en augmentation grâce à l'utilisation des outils sérologiques. Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des modalités de la diversification alimentaire pourraient expliquer les variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la MC. Le diagnostic de la maladie est basé sur des arguments cliniques, sérologiques et histologiques. (**Tkoub EM, 2008**). La MC est une maladie rare qui affecte le système digestif, à partir de sixième mois, en raison de la consommation de gluten. Cette maladie peut être associée à d'autres maladies notamment auto-immunes telles que la thyroïdite.

La thyroïde est une glande endocrine qui joue un rôle important dans la régulation du métabolisme, ainsi que du développement du corps humain (croissance osseuse, développement mental, etc.), en libérant les hormones thyroïdiennes, à savoir la tétraïodothyronine (thyroxine) ou T4 et la triiodothyronine ou T3. La sécrétion hormonale est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH) d'origine hypophysaire.

***Les caractéristiques cliniques et sérologiques de la maladie cœliaque:***

***Patient 01 :***

Une fille de 14 ans pèse 42 kg et mesure 153 cm atteinte symptomatique de la MC tels que la fatigue, une nausée, un ballonnement au niveau de l'abdomen, et même des Douleurs d'estomac. L'examen montre une augmentation dans les marqueurs sérologiques, Les anticorps anti-transglutaminase ont une excellente sensibilité mais une spécificité inférieure à celles des anticorps anti-Endomysium qui reste le critère immunologique de référence. Ils doivent être systématiquement couplés à un dosage pondéral des IgA totales vu la fréquence de l'association de la MC à un déficit en IgA. Les anticorps anti-Endomysium ont une spécificité à 99 % et une sensibilité qui dépasse 90 %, Les anticorps anti-Endomysium sont moins spécifiques et moins coûteux (**Admou B et al., 2009**).

Dans notre cas, les anticorps anti-transglutaminases tissulaires, les anticorps anti-gliadine, et anti-Endomysium, ont été positifs : AtTG = 444 U/ml [ $< 15$  u/ml ]; avec AAG (IgA) = 176 U/ml [ $< 15$  U/ml ], Ces valeurs sont très élevées par rapport à la normale, ce qui confirme que le patient est atteint à la maladie cœliaque, est fait un prise en charge très tardive c'est-à-dire le patient n'a pas été examiné directement depuis qu'il a contracté la maladie.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise au régime sans gluten. Il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du bulbe ou de 2<sup>ème</sup> duodénum. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale associée à une hyperplasie des cryptes, une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, et une infiltration lymphoïde du chorion.

***Patient 02 :***

Un garçon de 11 ans pèse 29 kg et mesure 136 cm atteinte symptomatiques de la MC comme la fatigue, douleur d'estomac, et surtout les détresses gastro-intestinales. L'examen montre une augmentation dans les marqueurs sérologiques, tels que les anticorps anti-transglutaminases tissulaires : AtTG = 167 U/ml [ < 15 u/ml ]; et les IgA sérique : 2.84 g/l [ 0.20 – 2.81g/l ]; avec anti-Endomysium positif , Ces valeurs sont élevées par rapport les normes référentielles, ce qui confirme que le patient est atteint à la maladie cœliaque, est fait un prise en charge tardive c'est-à-dire le patient a mis un peu de temps avant de faire l'examen depuis qu'il a contracté la maladie.

Dans ce cas, une biopsie duodénale ne peut être exclue pour confirmer le diagnostic. Surtout lorsque les symptômes semblent positifs, Celle-ci montre une atrophie villositaire sub-totale associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

***Patient 03:***

Une fille de 2 ans pèse 12 kg et mesure 81cm atteinte symptomatiques de la MC tels que la nausée, perte de poids, un ballonnement et surtout la une diarrhée chronique, L'examen montre une augmentation dans les marqueurs sérologiques, tels que les anticorps anti-transglutaminases tissulaires, et les anticorps anti-gliadine ont été franchement positive : AtTG = >2500U/ml [ < 15 u/m ]; avec AAG (IgA) = 96.2 g/l [ 0.20-2.81g/l ];et AAG (IgG) =2221.1 U/ml [ < 15 U/ml ],Ces valeurs sont très élevées par rapport à la normale, ce qui confirme que le patient est atteinte à la maladie cœliaque, est fait un prise en charge très tardive c'est-à-dire le patient n'a pas été examiné directement depuis qu'il a contracté la maladie.

Dans ce cas, le diagnostic a été posé sur la base d'une sérologie positive et de quelques signes provocateurs de MC, et n'a pas confirmé par la biopsie duodénale. Et la maladie cœliaque pourrait avoir débuté quelque semaine après l'introduction du gluten dans l'alimentation.

Dans ce cas, La cause de la MC c'est le phénomène de réaction croisée. En général, un anticorps est spécifiques d'un antigène; mais parfois des anticorps se lient à des antigènes proches (ils sont dits cross-réactifs), parce que ces antigènes possèdent des épitopes communs ou sont de structure similaire. Ou parce que cette maladie a un caractère héréditaire et il existe des formes familiales.



*Les caractéristiques cliniques hormonales des perturbations thyroïdiennes.*

***Patient 01 :***

Ce patient ceux de la maladie cœliaque sont positifs pour les anticorps antithyroïdiens, car il présente un groupe de symptômes de troubles thyroïdiens tels que la chute de cheveux cassants, une pression artérielle faible, et même un Gonflement jambes et des mains.

Pour l'examen hormonal, notre cas caractérisée par une augmentation de la thyroïde stimulating hormone et les anti-thyroperoxydase : TSH =13.12 mU/l [0.3- 4.5 mU/l] ;avec Anti TPO = 84.4 U/ml [ $<$  34U/ml ] ;et les valeurs de Triiodothyronine libre ,et Thyroxine libre normal : FT3 = 6.06 pmol/l [2.6- 6.29 pmol/l] ; et FT4=16.3 pmol/l [ 7.45- 17.2 pmol/l], ce qui confirme que le patient est atteinte à l'hyperthyroïdie infra-clinique.

***Patient 02 :***

Ce patient souffre d'une autre maladie avec la MC, qui est un trouble de la thyroïde avec les symptômes suivants: Trouble du sommeil, Intolérance au froid, et en plus une bradycardie.

Son analyse hormonal, est caractérisée par une augmentation de la thyroïde stimulating hormone et les anti-thyroperoxydase : TSH =11.2 mU/l [0.3- 4.5 mU/l] ; avec Anti TPO = 43 U/ml [ $<$  34U/ml ] ; et les valeurs de Triiodothyronine libre ,et Thyroxine libre normal : FT3 = 4.6 pmol/l [2.6- 6.29 pmol/l] ; et FT4=12.8 pmol/l [7.45- 17.2 pmol/l ], ce qui confirme que le patient est atteinte à l'hyperthyroïdie infra-clinique.

***Patient 03:***

Ce patient ceux de la maladie cœliaque sont positifs pour les anticorps antithyroïdiens, avec l'apparition des symptômes de perturbation thyroïdienne tels que l'intolérance à chaud, hypertension artérielle, amincissement des cheveux, perte de poids, et même une tachycardie.

Pour l'examen hormonal, notre cas caractérisée par une diminution de la thyroïde stimulating hormone : TSH = 0.2 mU/l [0.3- 4.5 mU/l] ; et les anti-thyroperoxydase normale : Anti TPO = 7.35 U/ml [ $< 34$ U/ml] ; et les valeurs de Triiodothyronine libre ,et Thyroxine libre normal : FT3 = 5.67pmol/l [2.6- 6.29 pmol/l] ; et FT4=8.75 pmol/l [7.45- 17.2 pmol/l ], ce qui confirme que le patient est atteinte à l'hypothyroïdie infra-clinique.

Pour la perturbation thyroïdienne, En se basant sur les normes référentielles l'hypothyroïdie est caractérisée par une augmentation de la TSH, et par une sécrétion trop faible d'hormones T3 et T4. La TSH est le paramètre de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne donc un taux trop élevé de TSH est le signe d'un manque de T4 dans le sang, alors en cas de diminution de la T4 dans le sang, l'hypophyse sécrète davantage de TSH pour stimuler la glande thyroïdienne (Valeix P, *et al.*, 2004).

En revanche, l'hyperthyroïdie se caractérise par une diminution de la TSH qui résulte d'une surproduction d'hormones par la glande thyroïde T3 T4, Lorsque la TSH est faible, cela signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdienne, plusieurs causes très différentes peuvent engendrer ce phénomène (Valeix P, *et al.*, 2004).

Tableau 8 : Perturbation du bilan thyroïdien la TSH, la T3, la T4 et l'Anti TPO pour les trois patients.

|           | Sexe | Age (ans) | Poids (kg) | Taille (cm) | IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | P/T (DS) | Marqueurs de la thyroïdite  |
|-----------|------|-----------|------------|-------------|--------------------------|----------|---|
| Patient 1 | F    | 14        | 42         | 153         | 17.94                    | -0.66    | TSH= 13.12 mU/l [0.3 – 4.5 mU/l]<br>FT4= 16.3 pmol/l [7.45 – 17.2 pmol/l]<br>FT3= 6.06 pmol/l [2.6 – 6.29 pmol/l]<br>Anti TPO = 84.4 U/ml [ < 34 U/ml ] |
| Patient 2 | M    | 11        | 29         | 136         | 15.68                    | -0.68    | TSH= 11.2 mU/l [0.3 – 4.5 mU/l]<br>FT4= 12.8 pmol/l [7.45 – 17.2 pmol/l]<br>FT3= 4.6 pmol/l [2.6 – 6.29 pmol/l ]<br>Anti TPO = 43 U/ml [ < 34 U/ml ]    |
| Patient 3 | F    | 2         | 12         | 81          | 18.29                    | 1.26     | TSH= 0.2 mU/l [0.3 – 4.5 mU/l]<br>FT4= 8.75 pmol/l [7.45 – 17.2 pmol/l]<br>FT3= 5.67 pmol/l [2.6 – 6.29 pmol/l]<br>Anti TPO = 7.35 U/ml [ 0 – 8 U/ml ]  |

- **F** : Féminin.
- **M** : Masculin.
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle.
- **P/T** : Poids / Taille.
- **DS** : Déviation Standard.
- **TSH** : Thyroid Stimulating Hormone.
- **FT4** : Thyroxine libre.
- **FT3** : Triiodothyronine libre.
- **Anti TPO** : Anti-Thyroperoxydase.

Nous montrons que le risque de maladie thyroïdienne chez les patients cœliaques est plus élevé qu'on ne le pensait auparavant.

Cette association entre maladie cœliaque et maladie thyroïdienne n'est pas surprenante. Cela peut simplement être dû au fait que la prévalence de l'hypothyroïdie augmente avec l'âge. Une autre raison peut être que plus les patients cœliaques ne sont pas traités longtemps, plus ils sont susceptibles de développer une maladie thyroïdienne. Certains des antigènes qui pénètrent dans la circulation et interagissent avec les antigènes thyroïdiens et, par conséquent, la détection précoce de la maladie cœliaque et l'initiation d'un régime sans gluten peuvent réduire le risque de développer des troubles thyroïdiens. Cela pourrait être étudié plus en détail en évaluant la prévalence des troubles thyroïdiens lors d'un suivi à long terme. **(Coumsell CE *et al.*, 1994)**

## Conclusion

Les connaissances sur la maladie cœliaque ont très fortement progressé ces dernières années et son diagnostic devient plus aisé grâce aux méthodes standardisées mises en place, malgré le fait qu'une majorité de patients reste ignorante de son état, du fait de l'absence de symptômes. Elle est diagnostiquée sérologiquement par différents types d'anticorps tels que : les anticorps anti-gliadine (AAG) et/ou anti-transglutaminase tissulaire (AtTG).

L'examen sérologique occupe une place très importante dans la démarche de diagnostic et dans certains cas permet d'éviter la biopsie intestinale (étude histologique). La MC est une maladie très grave, auparavant une maladie rare mais elle est en train de se développer et de mûrir et peut entraîner de nombreuses maladies, notamment des maladies auto-immunes telles que la thyroïdite. La thyroïde est une glande en forme de papillon situé au milieu du cou en avant de la trachée. Formée de deux lobes situés de part et d'autre de la trachée en dessous du larynx, elle produit des hormones libérées dans le sang qui permettent de réguler le fonctionnement de nombreux organes (température corporelle, sudation, fréquence cardiaque, sommeil, nervosité, poids ...).

La synthèse de ces hormones (dont les principales sont T3 et T4) est régulée par deux structures situées dans le cerveau (l'hypophyse et l'hypothalamus) via une autre hormone, la TSH. La thyroïde intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones, il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale, celles qui stimulent la production d'hormones, les hyperthyroïdies, et celles qui diminuent la synthèse hormonale, les hypothyroïdies.

L'hyperthyroïdie peut être définie comme un état d'hyper métabolisme, impliquant une ou des cibles cellulaires des hormones thyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de thyroxine (T4) ou de Tri-iodothyronine (T3), par tout ou partie de la glande thyroïde, par contre

l'hypothyroïdie est caractérisée par une carence en hormones thyroïdiennes et ses effets périphériques.

Cette étude consiste à suivre les variations des marqueurs sérologiques de la MC (AtTG – AAG – AAE – IgA Sérique) et les hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4 et Anti TPO) chez les enfants cœliaques atteintes de la thyroïdite « d'hyperthyroïdie et /ou d'une hypothyroïdie ».

Au cours de notre étude nous avons démontré et révélé certaines complications physiologiques de la MC et même des perturbations thyroïdiennes. Parmi plusieurs bilans présentés au laboratoire d'analyses médical, nombreuses patients sont avérés atteints de la MC sans perturbations thyroïdiennes, Mais nous avons eu la chance de trouver trois patientes cœliaques souffrant de dysfonctionnement thyroïdienne « deux patientes cœliaques avec une hypothyroïdie et un patient avec une hyperthyroïdie » pour servir de témoins à notre étude.

Vu la rareté des travaux sur le lien entre la maladie cœliaque et les perturbations thyroïdiennes, on peut se poser la question sur la relation de cause à effet. En perspective, il est indispensable non seulement de veiller sur la santé digestive notamment l'installation de la MC à un stade précoce et la relation de cette dernière avec d'autres perturbations hormonales comme les perturbations thyroïdiennes. Il est également nécessaire de développer les règles pré-instrumentales et instrumentales pendant le déroulement du protocole expérimentale afin d'avoir un résultat sérologique et hormonale de qualité comme l'utilisation du sérum de contrôle propre à notre population pour confirme la fiabilité de nos résultats.

## *References Bibliographiques:*

### **A**

**Abadi V**, Ludvig M Sollid, Barreiro L B, and Bana J (2011). Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. Annual Review of Immunology; 29: 493-525.

**Admou B**, Sbihi M, Bienvenu F, Chabaa L (2009). Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque. Mise au point. Immuno et Biol Special 24: 217-222.

**Akobeng AK and Thomas AG (2008)**. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 1; 27(11): 44-52.

**Aubert JL (2012)**. Histologie de la glande thyroïdienne, Incidences comparées des différents types de goitre et propriétés des cas opérés chez un groupe des patients à la Wilaya de Chlef (Algérie), 186p.

### **B**

**Bao F and Bhagat G (2012)**. Histopathology of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N; 22: 679-694.

**Beckers A**, Petrossians P, Benoit A, et Bouquegneau A (2013). Malabsorption des hormones thyroïdiennes. Services d'endocrinologie CHU de liège, Belgique. Rev Méd Liège ; 68(3): 118-121.

**Bigare MA (2016)**. La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ? Une revue de la littérature. Thèse de doctorat en médecine. Université de Paris Descartes, 131p.

**Boubou F (2020)**. Détermination du profil hormonal, lipidique et statut oxydant chez des patients atteints d'hyperthyroïdie, Thèse de doctorat d'État, Université de Tlemcen, 147p.

**Bouziane A (2016)**. La maladie cœliaque. Thèse de Doctorat. pour l'obtention de diplôme d'État de Docteur en médecine. Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen, 43p.

**Brent GA (2012)**. Mechanisms of thyroid hormone action, The Journal of clinical investigation. American Society for Clinical Investigation, 122(9): 3035-3043.

**Briani C**, Samaroo D, Alaedini A (2008). Celiac disease: From gluten to autoimmunity. Autoimmunity Reviews; 7: 644–650.

## C

**Cataldo F, Marino V, Picarelli A, Ventura A et Corazza G (2000).** IgG1 Antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency; 47(3): 366-369.

**Catassi C and Fasano A (2008).** Coeliac disease, pp 1-27, in: gluten free cereals – products and beverages. Arendt E. ET Dal Bello F, Food Science and Technology. International Series, Academic Press-Elsevier Edition, USA, 454 p.

**Catassi C, Gatti S, Lionetti E (2015).** World perspective and celiac disease epidemiology. Digestive diseases, 33: 141-146.

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

**Cerf-Bensussan N and Jabri B (2001).** La maladie cœliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. Médecine/Sciences (Paris) ; 17: 1129-1138.

**Chehat F (2007).** Analyse macroéconomique des filières, la filière blés en Algérie. Projet PAMLIM « Perspectives agricoles et agroalimentaires Maghrébines Libéralisation et Mondialisation » Alger : 7-9 avril 2007.

**Counsell CE, Taha A, Ruddell WSG (1994).** Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. Department of Gastroenterology; 35: 844-846.

**Crowe SE (2008).** Celiac disease, pp 123-148, In: Nutrition and gastrointestinal disease. DELEGGE M. H. Humana Press édition, USA, 334 p.

## D

**Daniels DA (2019).** Screening for Celiac Disease in Children with Down syndrome Reducing Anxiety in Children Undergoing Procedures: A Pilot Randomized Controlled Trial. J. Pediatric. Heal. Care; 32(4): 328–329.

**Dowd B, Walker-Smith J, Gee S (1974).** Aretaeus and the coeliac affection. Br Med J; 2: 45-47.

**Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C (2005).** The prevalence of celiac disease in average risk and at-risk western European populations: a systematic review. Gastroenterology; 128: 57-67.

## E

**El Ghissassi N, Daoudi A, et Gaouzi A (2012).** Maladie de basedow de l'enfant: aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques. *Ann Endocrinol*; 73: 306-335.

**El Yaouti S (2010).** La maladie cœliaque chez l'enfant (à propos de 266 cas), Thèse de doctorat, Université sidi Mohammed ben Abdallah faculté de médecine et de pharmacie, Fès ; Maroc, 130p.

## F

**Farrell RJ and Kelly CP (2002).** Celiac sprue. *N Engl J Med*; 346(3): 180-188.

**Fayet L, Guex E, Bouteloup C (2011).** Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*; 25(3): 196-198.

**Ferguson A, West J, Logan RF, Hill PG, Khaw K-T (2007).** The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*; 5: 59-62.

**Freeman HJ (2013).** Non-dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World J Gastrointestinal Pharmacol Ther*; 4(4): 108-112.

## G

**Gaborit B (2014).** Hormono production, R 9: p12.

**Gabriel P and Nelly HM (2009).** Endocrinologie- Diabétologie- Nutrition, Collection : Medline, Edition Estem ; 95(6): 85-90.

**Gaulin and Guelmane (2013).** Les maladies thyroïdiennes, le guide de la thyroïde. Ed Fine Media, 204, rond-point du Pont de Sèvres - 92649 Boulogne-Billancourt cedex : 42-73.

**Godat S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer AM, Maillard MH (2013).** Maladie cœliaque: état des lieux, *Rev Med Suisse* ; 9: 1584-1589.

**Gottlieb k, Dawson J, Hussain F, Murray JA (2015).** Development of drugs for celiac disease: Review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Report*; 3(2): 91-102.

**Greco L, Romino R, Coto I, Cosmo N, Percopo S, Maglio M (2002).** The first large population based twin study of celiac disease. *Department of Pediatrics, Naples (Italy)*; 50(5): 624-628.

**Green Peter HR, Krishnareddy S, Lebowhl B (2015).** Clinical manifestations of celiac disease. *Digestive Diseases*; 33(2): 137-140.

**Guillem V (2003).** Structure et physiologie humain. Edition Elsevier, 14p.

**Gujral N, Suh JW, Sunwoo H (2015).** Effect of anti-gliadine IgG antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadine. BMC Immunol; 9: 16-41.

## H

**Hamid T (2010).** Les maladies de la thyroïde fréquentes en Algérie. Edition Endocrinologie au Midi Libre, 370p.

**Hamlaoui ML (2020).** Étude biologique de la dysthyroïdie dans l'Est d'Algérie: thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat 3ème cycle. Biotechnologie des molécules bioactives et pathologies moléculaires. Université Batna 2 (Algérie), p133.

**Hennen G (2001).** La glande thyroïde. In : Hennen G. Endocrinologie, De Boeck Université (Paris) ; 229-276.

**Hervé G (2009).** Physiologie endocrinienne, In : physiologie humaine, éd. Wolters Kluwer (France); 501-582.

**Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR (2012).** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. J Pediatric Gastroenterol Nutr; 54(1): 136-160.

## I

**Ivarsson A, Hornell O, Stenlund H, et Persson A (2002).** Breastfeeding protects against celiac disease. American journal of clinical nutrition; 75(5): 914-921.

## J

**Jadoul G (2003).** La cœliaque de l'adulte: une maladie trop souvent méconnue. La Revue de la Médecine Générale, N° 200, février, 60-64.

**Jérôme C and Hervé M (2011).** Hyperthyroïdie. La revue du praticien ; 61:1-17.

**Joly Gomez F (2016).** L'intestin notre deuxième cerveau. Ed Poche Marabout, 370p.

## K

**Kagnoff MF (2007).** Celiac disease: pathogenesis of a model immuno genetic disease. *The Journal of Clinical Investigation*; 117 (1): 41-49.

**Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K (2015).** Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*; 14(9): 781–797.

## L

**Lacour B and Belon JP (2015).** *Endocrinologies, diabète, métabolisme et nutrition.* Elsevier Masson, 552p.

**Lamireau T and Clouzeau H (2008).** Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Archives de Pédiatrie* ; 15: 504-505.

**Lamireau T and Clouzeau H (2013).** Epidemiology of celiac disease. *PatholBiol*; 61(2): 1-4.

**Lavard L, Ranlov I, Perrild H (1994).** Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988: a nationwide study. *European Journal of Endocrinology*; 130(6): 565-568.

**Lefebvre J, Wémeau JL, Dewailly D (2013).** *Révision accélérée en endocrinologie.* Deuxième édition : Maloine S.A. éditeur paris, 293p.

**Léger A (2011).** *Hyperthyroïdie. Pathologie thyroïdienne (diagnostic et traitement) :* Flammarion (Paris); 39: 85-119.

**Léger J, Kaguelidou F, Alberti C (2014).** Graves's disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 28(2): 233-243.

**Leux C (2011).** *Epidémiologie. Rôles des facteurs de risque familiaux individuels et environnementaux dans les pathologies de la thyroïde (Analyse d'études cas-témoins) :* Santé Publique. Université Paris sud XI, 188p.

**Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, et Catassi C (2015).** Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 29(3): 365-379.

**Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H (2007).** Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther*; 26(12): 17-25.

## M

**Machado C and Netter F (2006).** Atlas of humaine body. Ed for the U.S, 170p.

**Mader S (2010).** Biologie humain. Edition de Boeck, 467p.

**Malamut G and Cellier C (2012).** Maladie cœliaque: définition et rappels physiopathogéniques. La Lettre de l'hépatogastroentérologue ; 15: 240-243.

**Margotton T (2020).** Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine. Sciences du Vivant, 157p.

**Marieb E (1999).** Anatomie et physiologie humain. Edition de Boeck, 1194p.

**Marincola FM (2009).** HLA Associations with Nasopharyngeal Carcinoma. Current Molecular Medicine; 9(6): 751-765.

**Marsh NM (1992).** Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity: Gastroenterology; 102(1): 330-354.

**Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC, et Bonthnik Y (1999).** Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte Gastroenterol. Clin Biol; 23: 115-123.

**Merad MS, Benziane Z, Mohamedi F (2013).** Hyperthyroïdie de l'enfant et de l'adolescent: aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques. Annales d'Endocrinologie ; 74(4): 345-377.

**Mohamed M Ely (2016).** Profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses. Thèse N° :046/16, CHU de Fès- région fès Boulomane (Maroc), 162p.

**Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C (2008).** Le nouveau visage de la maladie cœliaque. Archives de pédiatrie; 16(4): 41-45.

## N

**Nardin C (2017).** Maladie cœliaque: Mieux comprendre pour mieux prendre en charge (Prévention et traitement). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Marseille (France), 149p.

**Niewinski M (2008).** Advances in celiac disease and gluten-free diet. Journal of the American dietetic association; 108(4): 661-672.

## O

**Olives JP (2013).** La Maladie Cœliaque: de l'Enfance à l'âge Adulte. In Genes and Immunity, 13-20p.

**Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE (2016).** Hypothalamus-pituitary-Thyroid axis. Comprehensive Physiology; 6:1387–1428.

## P

**Peter HR Green and Cellier C (2007).** Celiac Disease. The new England journal of medicine; 357(17): 1731-1743.

## R

**Rewers M (2005).** Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? Gastroenterology; 128(4): 47-51.

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

**Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL (2011).** Immunogénétique De La Maladie Cœliaque. Pathologie Biologie (Paris); 61(2): 5-11.

## S

**Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, et Scherf KA (2017).** Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. Sestak K, éditeur. plosone; 12(2): 495-498.

**Schmitz J and Garnier-Lengline H (2008).** Diagnostic de la maladie cœliaque en 2008. Archives de pédiatrie, 15: 456-461.

**Schober TJ and Bean SR (2008).** Sorghum and maize, pp 101-118, In gluten-free cereals - products and beverages. Arendt E.K. ET Dal Bello F. Food Science and Technology. International Series, Academic Press-Elsevier, USA, 454 p.

**Schuppan D (2011).** Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology; 119(1): 234-242.

**Scoazec JY (2005).** Epithéliums digestifs: aspects cellulaires et moléculaires dans la référence: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M, Gastroentérologie, Ellipses Edition Marketing, 8-15p.

**Shamir R and Lelgeman M (2012).** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition; 54(1): 136-160.

## T

**Tkoub EM (2008).** Maladie cœliaque de l'adulte. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique ; 48(1): 27-31.

## V

**Valeix P, Dos Santos C, Castetbon K, Bertrais S, Cousty C, Hercberg S (2004).** Statut thyroïdien et fréquences des dysthyroïdie chez les adultes inclus dans l'étude Suvimax en 1994-1995. Annales d'Endocrinology; 65(6): 477-486.

**Vander W, Danielle A, Petra J, Mulder CJ, Kneepkens F (2010).** Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. Jama; 303(17): 1738-1746.

**Van Heel DA and West J (2006).** Recent advances in celiac disease, Gastroenterology; 55(10): 1037-1046.

**Venesson J (2013).** Gluten-Comment le blé moderne nous intoxique, Ed Thierry Souccar, 224p.

## W

**Weber Anne-Laure (2012).** La maladie cœliaque: Physiopathologie et Traitement. Thèse de Doctorat. pour l'obtention de diplôme d'État de Docteur en Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine (France), 158p.

**Willem JP (2010).** Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin, 172 pages.

*<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/15941/1/le-profil-evolutif-desmalades-coeliaques-sous-regime-sans-gluten.pdf>*

*<http://www.afdiag.fr/au-quotidien/le-logo-epi-de-ble-barre/>*

*<http://www.bsi-economics.org/1396-hausse-prix-ble-pays-vul>*

*<http://www.sfendocrino.org/article/246/polycopie-des-enseignants->*

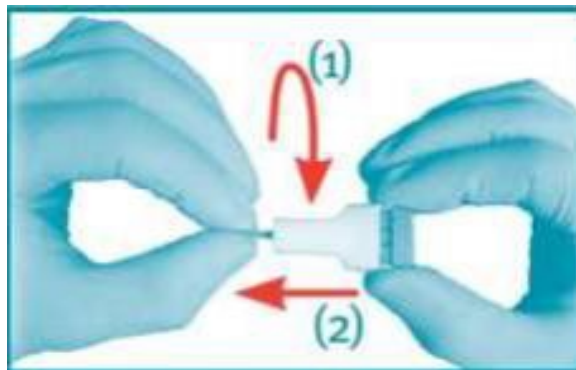
## Annexes

### Annexe 01 : Mode d'emploi du Biocard Celiac Test.



Le matériel requis pour le test doit être stocké à température ambiante. Avant de prendre l'échantillon de sang, préparez tous les constituants du test comme la lancette, la lingette imbibée d'alcool, le pansement. Ouvrez le tube en plastique à fond conique et enlevez précautionneusement le petit tube capillaire en verre. Ouvrez le flacon contenant le liquide en dévissant le bouchon et le placer verticalement dans l'orifice situé à l'arrière de la boîte.

- ① Tourner le capuchon protecteur coloré de 2 tours complets.



- ② Tirer sur le capuchon coloré pour l'enlever.
- ③ Massez doucement le bout du doigt puis nettoyez-le avec une lingette alcoolisée.
- ④ Placer la lancette le long de l'ongle (à environ 2 mm), et appuyer sur le bouton poussoir coloré.

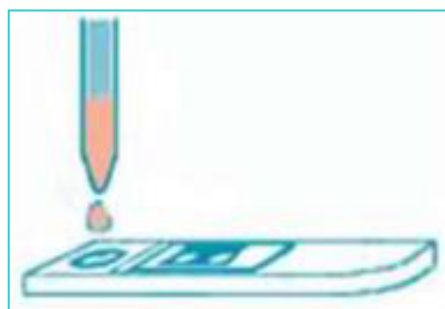


⑤ Pressez jusqu'à ce qu'une goutte de sang sorte du bout du doigt. Ouvrez le tube en plastique et enlevez précautionneusement le capillaire en verre. Tenez le capillaire horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.

⑥ Placez le capillaire rempli dans le tube contenant le tampon et fermez le tube avec le capuchon. Agitez le tube plusieurs fois jusqu'à ce que le sang du capillaire soit mélangé complètement avec le tampon.



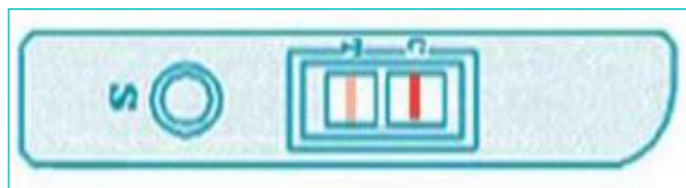
⑦ Enlevez à nouveau le capuchon du tube et prélevez plusieurs gouttes de l'échantillon dilué à l'aide de la pipette. Placez la pipette à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt (S) du boîtier test. Après avoir déposé les 3 gouttes, ne plus toucher ni déplacer le boîtier test pendant 2 minutes.



Notez qu'un résultat positif peut-être lu dès que les lignes du test et de contrôle sont clairement visibles, ce qui a lieu dans la majorité des cas en moins de 2 minutes. Si le résultat du test est imprécis ou difficile à lire après 5 minutes, attendez encore 5 minutes et lisez à nouveau le résultat. Ne lisez pas le test après plus de 10 minutes.

### **Interprétation du test :**

- Le résultat est positif si deux lignes rouges claires ou foncées (une ligne-test et une ligne contrôle) apparaissent dans la zone de lecture médiane.



- Le résultat est négatif si une seule ligne rouge (ligne-contrôle) apparaît dans la zone de lecture médiane.



- Si aucune ligne ne se forme, vous n'avez probablement pas suivi les instructions ou bien le test est défectueux. Répétez dans ce cas l'opération avec un nouveau test.
- Positif : Le test indique qu'il y a des anticorps IgA antitransglutaminase dans le sang examiné. La détection de ces anticorps indique avec une probabilité très élevée la maladie cœliaque.
- Négatif : Le test indique qu'il n'y a pas d'anticorps IgA anti-transglutaminase dans le sang examiné. La maladie cœliaque peut pratiquement être éliminée. Si les douleurs gastro intestinales persistent, une recherche médicale plus avancée est nécessaire.