

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie ALLAH, tout puissant, de m'avoir donné la force, patience et volonté pour atteindre ce succès, ainsi que le courage de surmonter toutes les difficultés.

Ma profond gratitude s'adresse à la personne qui m'a proposé ce projet et qui m'a encadrée tout au long de cette année d'étude : Mon promoteur

*Mr. BENAKRICHE BENMEHEL Au travers de nos travaux, il m'a apporté une compréhension plus approfondie des divers aspects Sujet Merci
Monsieurs.*

Je remercie l'ensemble du personnel de l'hôpital Sun Michel – Oran .

Je voudrais remercier tous les responsables de laboratoires « EPH De Mohammedia » Mascara, surtout Kamel benouali, Abdelkader Mars et Nesref Mohammed qui m'ont aidé pour réaliser ce travail. Merci tous pour votre patience Mes sentiments de reconnaissances et mes remerciements pour tous les patients pour leur compréhension et à tous les personnes, en particulier les donneurs d'échantillons, à la réalisation de ce travail.

ISMAIL

Remerciements

Avant tout nous remercions "Allah" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

J'adresse mes plus vifs remerciements à mon Directeur de thèse Monsieur Benakriche Benmehel, Directeur du Laboratoire de physiologie de la Nutrition et de Sécurité Alimentaire (Département de biologie, Université d'Oran1, Ahmed Ben Bella, pour m'avoir proposé ce sujet, pour ses conseils scientifiques judicieux et son suivi durant la période de la réalisation de ce travail malgré ses charges professionnelles.

Pour son aide et collaboration, sa compréhension et l'intérêt porté pour mon sujet.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude. Je voudrais également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que le personnel et les enseignants de l'ITA de Mostaganem

A tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

Merci à vous tous

fulla

*Je dédie
cette thèse à ...
A mes très chers
parents*

*À leurs sacrifices, à leurs amours, à leurs affections et à
leur soutien au cours de mes études en leurs souhaitant
une longue vie pleine de joie et de santé, Dieu vous
protège Je t'aime maman, je t'aime papa*

*A mon chers frère ABDENOUR pour leur
encouragement permanent, et leursoutien moral*

*A ma sœur, MARWA pour leur appui et leur
encouragement*

*A mes chères ami (e)s ABDELHADI, ABDELLAH
, ILYES,*

, HABIBOU, FOUAD, HOUCINE, abdeldjalil

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de
votre soutien et de votre serviabilité*

Ismail

Ala mémoire de mon défunt père.

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre,
À cette source de tendresse, de patience et de générosité,*

À ma mère !

*À mon mari RAFIK, qui m'a toujours encouragé et qui a
été compréhensif et patient*

À mon fils : abdullah

À mon petit frère : Belkacem amine

À tous mes sœurs ,iman et bouchra

*À mes beaux-parents et à toute la famille MANED ,LAZREG et
RIAHI*

À tous mes amis

À tous les étudiants de la promotion 2016/2017

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

Fulla

Liste des figures

N° de figure	Titre	Page
1	Position du gluten dans les céréales	05
2	Facteurs environnementaux, immunologiques, génétiques impliqués dans la maladie cœliaques	07
3	Variation des paramètres anthropométriques chez les nourissants les enfants et les adolescents	26
4	Variation des paramètres sérologiques chez les nourissants les enfants et les adolescents	28
5	Aspect histopathologie d'une muqueuse duodénale inflammatoire de Stade 1 selon la classification de Marsh modifiée chez une patiente de 56 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10)	31
6	Aspect histopathologique d'une atrophie vilositaire modérée de la muqueuse duodénale de grade 2 selon la classification de Marsh chez une patiente de 42 ans (figure gauche HE×40 / figure droite HE×10)	31
7	Aspect histopathologique de muqueuse siège d'une atrophie villositaire partielle grade 3A selon la classification de Marsh chez une patiente de 22 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10)	33
8	Aspect histopathologique de muqueuse siège d'une atrophie villositaire subtotale grade 3b selon la classification de Marsh chez une patiente de 24 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10)	33
9	Aspect histopathologique de muqueuse d'une atrophie villositaire totale grade 3C selon la classification de Marsh chez une patiente de 27 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10)	35
10	Aspect histopathologique de muqueuse d'une atrophie villositaire grade 4 selon la classification de March chez une patiente de 29 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10)	35

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre	Page
01	Principales associations morbides de la maladie cœliaque	03

RESUME en français

En quelques années, la maladie cœliaque est devenue un problème de santé publique. Cette maladie auto-immune, est induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines de blé, du seigle et de l'orge chez les Individus génétiquement prédisposés. De récentes études ont permis de mieux comprendre le mécanisme intervenant dans cette rupture de tolérance orale. Les complications sont rares mais potentiellement délétères. Bien que le régime sans gluten permette une guérison complète, son observance n'est pas universelle si bien que d'autres stratégies thérapeutiques sont en cours d'évaluation. La principale conséquence immédiate est nutritionnelle : effet sur la corpulence des sujets. Chez les sujets âgés de moins de 18 ans, 16 % des garçons et 39 % des filles présentent une maigreur. Chez les adolescents , 52 % des patients ont un IMC normal, 18 % souffrent de dénutrition grade I, 7 % de dénutrition grade II, et 4 % de dénutrition grade III. La corpulence des patients adultes est influencée par le niveau d'instruction et le niveau socioprofessionnel.

Cette thèse rassemble les dernières données physiopathologiques et les nouveaux espoirs thérapeutiques concernant la maladie cœliaque.

RESUME EN ANGLAIS

In a few years, celiac disease has become a public health problem. This autoimmune disease is induced by the ingestion of gluten contained in wheat proteins, rye and barley in genetically predisposed individuals. Recent studies have provided insight into the mechanism involved in this breach of oral tolerance. Complications are rare, but potentially harmful. Although the gluten-free diet allows full recovery, its observance is not universal so that other therapeutic strategies are being evaluated. It appears to be difficult to achieve in most patients for various reasons. The main immediate consequence is malnutrition. Among those aged under 18 years, 16% of boys and 39% of girls presents with thinness. In adults, 52% of patients have a normal BMI, 18% shows malnutritional status grade I, 7% grade II malnutrition and 4% grade III malnutrition. BMI in adult patients is influenced by the level of education and socioprofessional level.

. This thesis brings together the latest pathophysiological data and new the rapeutic hopes for celiac disease.

SOMMAIRE

Liste des figures	06
Liste des tableaux	06
Résumé	07
Introduction générale	09
Première Partie : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre 1 : la physiologie intestinal et la pathologie de la maladie cœliaque.	
Définition	10
Symptômes	12
Pathologies associées	12
Physiopathologie	13
Les facteurs de risques	14
Le gluten : Agent pathogène	14
Autres facteurs	16
Facteurs génétiques	16
Dérégulation immunitaire	17
Chapitre 2 : Diagnostic, traitement et implication du stress oxydatif	
Diagnostic	19
Traitement	19
Stress oxydatif	20
Les radicaux libres	20
Systèmes de défense	21
Implication du stress oxydatif dans la MC	23
Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTAL	
Chapitre 3 : Matériel et méthode	
Patients	26
But	27
Paramètres anthropométriques	27
Paramètres sérologiques	27
Protocole pré instrumentale	28
Etude histologique	29
Chapitre 04 : Résultats discussion	
Conclusion	
Références bibliographiques	

Introduction générale

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, 2016**).

La maladie cœliaque est un trouble gastro-intestinal chronique dans lequel l'ingestion de gluten, une protéine du blé, du seigle et de l'orge, entraîne l'atrophie villositaire de l'intestin grêle par l'entremise d'un mécanisme médié par le système immunitaire chez les personnes génétiquement sensibles¹⁻³. Cela peut causer une gamme de symptômes intestinaux et extra-intestinaux, de même qu'une carence en macronutriments et en micronutriments (**Kelly et al., 2015**).

Les conséquences cliniques peuvent même affecter les paramètres anthropométriques de l'individu.

Cette hypersensibilité se manifeste par une atrophie villositaire responsable d'un syndrome de malabsorption qui guérit après un régime sans gluten de l'alimentation quotidienne et un suivi rigoureux des analyses sérologiques basées sur les anticorps anti transglutaminase et les anticorps anti gliadine.

Toutefois, les formes silencieuses et latentes sont souvent méconnues et elles sont alors diagnostiquées tardivement au stade de retentissement dans notre contexte.

Notre travail consiste à donner une évaluation de la maladie cœliaque dans une cohorte de population de différentes tranches d'âges, les nourrissons, les enfants et les adolescents afin de déceler la sensibilité depuis l'âge précoce dans l'Ouest Algérien.

Dans un premier temps, nous avons évalué les paramètres anthropométriques basés sur l'indice de masse corporelle (IMC) et certains indices. Dans une deuxième partie nous avons, nous avons relevé et traité les anticorps anti transglutaminase IgG et IgA et les anticorps anti gliadine IgG et IgA.

Chapitre 1 :
la physiologie intestinal et la
pathologie de la maladie
cœliaque

1. Définition :

La maladie cœliaque est une maladie chronique, multifactorielle, immunitaire et inflammatoire de l'intestin (**Pinier, 2010**), chez les enfants et les adultes génétiquement prédisposés, qui est induite par l'ingestion de nourriture contenant du gluten (**Bai et al. 2012**).

Elle est considérée comme une maladie dysimmunitaire systémique initiée par la gliadine et les prolamines (**Gargouri et al., 2017**), c'est une affection auto immune aux manifestations variables allant de la latence complète à la malabsorption globale (**Coton et al., 2008**). On la connaît aussi sous les noms de sprue cœliaque, d'entéropathie au gluten ou de sprue non tropicale (**Bai et al., 2012**).

La MC est caractérisée dans sa forme classique par une atrophie villositaire sévère prédominante au niveau de l'intestin grêle proximal (**Admou et al., 2009**), avec une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux CD3+ CD8+ (**Malamut et Cellier, 2012**).

2. Symptômes :

La présentation clinique de la MC est variée et les patients peuvent présenter un éventail de symptômes intestinaux et extra-intestinaux (**Dupuis, 2017**).

Les signes classiques en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle regroupent principalement des manifestations de :

- l'appareil digestif (les plus fréquentes : diarrhée, douleurs abdominales et amaigrissement) ; la peau et des muqueuses (alopécies, aphtose buccale, purpura, et hippocratisme digitale).
- génitales (puberté tardive, ménopause précoce, infertilité, fausse couche, crampes, tétanies et atrophie musculaire).
- neuromusculaires (ataxie, atteinte périphérique, épilepsie, calcification cérébrales).
- ostéoarticulaires (douleurs osseuses, fracture spontanée, arthralgies /Arthrites) et biologiques (Anémie par carence en fer, folates, vitamines B12, thrombocytose: thrombopénie, déficit en facteurs vitamine K dépendants, hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en Zinc et élévation des transaminases (**Bigare, 2016; Dupuis, 2017**))

3. Pathologies associées :

Le rapport causal entre la maladie cœliaque et d'autres désordres auto-immuns est toujours une issue controversée (**Bouasla, 2011**).

L'ensemble des affections associées à la maladie cœliaque sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte (**Lefebvre, 2016;Dupuis, 2017**).

Maladies auto-immunes et dysimmunitaires	Dermatite herpétiforme Diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, maladie d'Addison Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns Vascularite systémique et cutanée sclérosante Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, déficit en IgA
Maladies immuno-allergiques	Atopie et asthme ; maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux
Syndromes malformatifs	Trisomie 21 Syndrome de Turner Cardiopathie congénitale

1. Physiopathologie :

La MC est une affection multifactorielle, dont l'étiopathogénie n'est pas encore clairement élucidée (**Aboulerais et al., 2009**), elle est considérée comme un désordre auto- immun avec une composante génétique et une composante environnementale (**Tagzout, 2017**) .

2. Les facteurs de risques

Facteurs environnementaux

Le gluten : Agent pathogène

La constitution des grains de blé est faite d'un sucre, l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines (**Weber, 2012**).

Le gluten est la masse élastique obtenue en pétrissant longuement de la farine de blé ou d'autres céréales, Il est constitué d'albumine et de globulines, de glutéines et de gliadines (figure 1). Cependant, seules les gliadines sont susceptibles de déclencher la MC chez les sujets prédisposés (**Cheikh Ali, 2016**).

Sa fraction toxique est représentée par la gliadine qui sera présentée par les molécules HLA aux lymphocytes T.

Des fragments peptidiques qui ont été résistants à la dégradation peuvent être transportés à travers l'épithélium principalement par voie transcellulaire. Cette voie permet un passage direct des fragments, de la lumière intestinale vers le milieu intérieur à travers les cellules de l'épithélium intestinal (**Green et Cellier, 2007**).

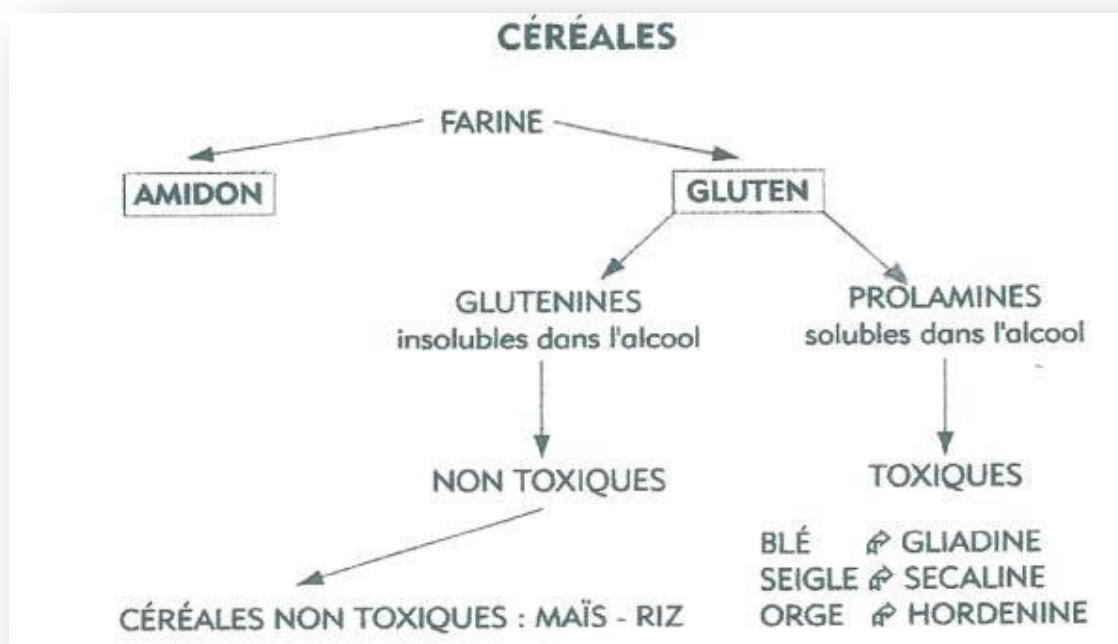


Figure 1. Position du gluten dans les céréales (Lefebvre, 2016).

3. Autres facteurs :

D'après Bigare (2016), d'autres facteurs environnementaux rentrent en jeu dans le développement de la maladie cœliaque citant les infections intestinales notamment à adénovirus et à rotavirus, les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten et aussi l'altération du microbiote intestinal.

4. Facteurs génétiques

Plus de 90 à 95 % des patients atteints de MC sont porteurs du HLA DQ2 et les 5 à 10% restants sont porteurs de HLA DQ8. La valeur prédictive négative de l'absence de HLA DQ2/HLA DQ8 est de 100 %. Sa valeur prédictive positive reste faible puisque cette prédisposition concerne 30 à 40% de la population générale T (**Green et al ., 2015**).

Dérégulation immunitaire

Les peptides de gluten intacts (gliadine) traversent la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Dans la sous-muqueuse, l'enzyme transglutaminase humaine 2 (**Dupuis, 2017**). La transglutaminase transforme par désamidation, les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.

Il en résulterait une réaction inflammatoire de type Th1 avec production d'interféron gamma et de tumor necrosis factor alpha et une réaction humorale avec production d'anticorps anti-gliadine, antitransglutaminase tissulaire et anti- endomysium. Cette réaction est à l'origine des dommages causés aux éléments histologiques caractéristiques de la MC (**Nijeboer et al ., 2013**).

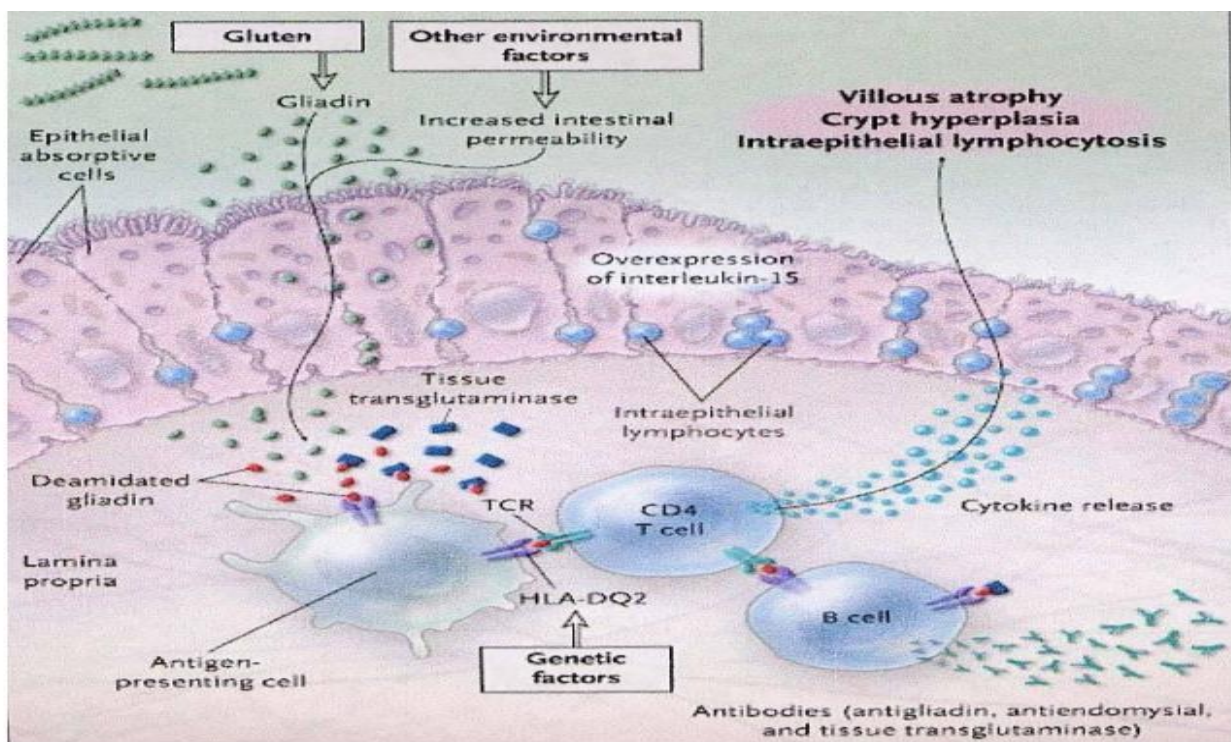


Figure 2. Facteurs environnementaux, immunologiques, génétiques impliqués dans la maladie cœliaque (Abouelarais, 2009).

Chapitre 2

Diagnostic, traitement et

Implication du

Stress oxydatif

1. Diagnostique :

Diagnostique sérologique :

La mise au point de tests sérologiques constitue la plus grande percée dans le dépistage de la maladie cœliaque (**Rashid et Lee, 2016**).

- Anticorps anti-gliadine :

ce fut le premier test sérologique mis au point dans les années 1980. En raison de sa sensibilité et sa spécificité relativement faibles, ce test ne doit pas être utilisé pour dépister la maladie cœliaque (**Rashid et Lee, 2016**).

- Anticorps anti-réticuline :

Ce deuxième test sérologique mis au point a été utilisé brièvement. Puisqu'il existe des tests plus sensibles, ce test ne doit pas être utilisé à des fins de dépistage (**Roujon et al., 2013**).

- Anticorps anti-endomysium :

Le test d'anticorps anti-endomysium est un test très sensible et spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque. Ses inconvénients se résultent par un coût assez élevé nécessitant des techniques d'immunofluorescence (**Gargouri et al., 2017**).

- Anticorps anti-TGt :

En 1997, on a découvert que l'antigène induisant la formation d'anticorps anti-endomysium était l'enzyme anti-transglutaminase tissulaire (TGt). Avec un coût du test peu chuté. La plupart des laboratoires hospitaliers mesurent maintenant les anticorps anti-TGt plutôt que les anticorps anti-endomysium (**Deprez., 2018**).

- Anticorps anti-peptide désaminé de la gliadine (DGP) :

Dernière génération des tests sérologiques, ce test n'offre pas beaucoup plus d'avantages que le test des anticorps anti-TGt comme test de dépistage primaire; mais le test des anticorps anti-DGP de type immunoglobuline G (IgG) est légèrement plus sensible que le test des anticorps anti-TGt de type IgG et doit être considéré comme le test de choix chez les patients qui présentent un déficit sélectif en IgA (**Ludvigsson et al., 2014**).

2. Anomalies Histo-pathologiques :

Les biopsies intestinales représentent conjointement avec une sérologie positive l'étalon or pour le diagnostic de maladie cœliaque. En 1992, Marsh a effectué une revue de la sévérité de l'atteinte muqueuse observée chez les patients avec une maladie cœliaque traitée et qui ont été confrontés à des doses croissantes de gluten (**Bai et al., 2012**).

Une classification modifiée selon Marsh est maintenant couramment utilisée pour diagnostiquer la maladie cœliaque dans la pratique clinique.

Stade 0 : muqueuse normale.

Stade I: muqueuse normale avec augmentation isolée des lymphocytes intra épithéliaux.

Stade II : augmentation isolée des lymphocytes intra épithéliaux + hyperplasie des cryptes.

Stade 3 : atrophique /hyperplasique (3a : partielle, 3b : sub totale, 3c : totale).

Stade 4 : atrophie vilositaire totale, si dépôt collage en plus : sprue collagène. (**Gargouri et al., 2017**).

3.Traitement :

Un régime strict excluant le gluten est la seule façon de faire disparaître complètement les symptômes de la maladie. Cependant, il faut attendre que le diagnostic soit clairement établi avant d'adopter ce régime. Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie vilositaire intestinale ne régresse généralement pas avant 6 à 24 mois de régime sans gluten (RSG). Ce dernier doit être préconisé à vie au cours de la maladie cœliaque, en particulier chez l'adulte, car il prévient en partie le risque de complications malignes, osseuses, ainsi que la survenue de maladies auto-immunes. Une diminution progressive des titres sériques d'anticorps cœliaques et leur négativation à un an de régime sans gluten est en revanche un signe de bon suivi du RSG. Le blé, le kamut, l'épeautre, l'orge, le seigle contiennent du gluten et sont donc interdits (**Itzlinger et al., 2018**).

4.Stress oxydatif :

Le stress oxydant résultera d'une situation où l'organisme ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Il est potentiellement impliqué dans le développement du vieillissement ou de pathologies associées au vieillissement (maladies cardiovasculaires et neurales dégénératives, cancer, diabète, dégénérescence musculaire, asthme)

(Hopps *et al.*, 2010).

Les radicaux libres :

Un radical libre est défini comme une molécule possédant un ou plusieurs électrons libres. Le plus souvent l'électron non apparié se trouve sur l'orbitale externe de la molécule. Cet électron libre la rend très réactive (**Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003**).

Ces radicaux peuvent se former par réduction mono électronique ou par rupture homolytique, on distingue l'anion super oxyde (O_2^-), les radicaux hydroxyle ($\cdot OH$) monoxyde d'azote radicalaire ($\cdot NO$) et aussi les composés oxygénés non radicalaires (**Borg *et al.*, 2008**).

De nombreuses enzymes, des réactions d'auto oxydation, les protéines héminiques, des organites (mitochondrie, réticulum endoplasmique, noyau,...), la réaction de Fenton, les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet, les ultrasons et un grand nombre de cellules du corps (vaisseaux, neurones, muscles squelettiques, macrophages...) constituent une source très importante des radicaux libres (**Borg *et al.*, 2008**).

Systèmes de défense

Les systèmes de défense antioxydants comportent:

- des enzymes: super oxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxydases, glutathion réductase (GR), glutathionS-transférase (GST), hème oxygénase (HO), et système thiorédoxine ;
- des protéines (transferrine, haptoglobine, métallothionéine), qui diminuent la disponibilité des pro-oxydants tels que les ions Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Cu^+ .
- des protéines, comme les protéines de choc thermique.
- des composés de basse poids moléculaire (glutathion, α -tocophérol, acide ascorbique, bilirubine, acide urique) (**Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003**).

Implication du stress oxydatif dans la MC

Le déclenchement de la MC est basé sur plusieurs facteurs environnementaux, génétiques, immunologiques et infectieux. De même, des études ont montré que le stress oxydatif pourra jouer un rôle .

les molécules de gliadine résistantes à la digestion protéolytique peuvent induire des dommages au niveau intestinal, ce qui provoque la production des cytokines pro- inflammatoire responsables de la génération de plusieurs espèces réactives de l'oxygène (**Kaplan *et al.*, 2017**) .

d'après **Piatek-Guziewicz et al.**(2017), l'élévation de l'expression duodénal d'HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1), d'HSP-70 (heat-shock protein 70) et de SOD chez les cœliaques adultes avec des symptômes extra-intestinaux pourra due à un état de défense cellulaire contre un stress oxydatif .

de plus, une élévation des bio marqueurs de la peroxydation lipidique, du rapport glutathion oxydé/glutathion réduit ainsi qu'une diminution des groupements -SH des protéines ont été mentionnées par quelques études après ingestion du gluten, ce qui pourra induire un déséquilibre oxydatif intracellulaire (**Moretti et al., 2018**) ;

une induction significative de NO (Nitric Oxide) synthase dans la paroi intestinale chez les mêmes patients a été aussi notée (**Moretti et al., 2018**)

De nombreuses enzymes, des réactions d'auto oxydation, les protéines héminiques, des organites (mitochondrie, réticulum endoplasmique, noyau,...), la réaction de Fenton, les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet, les ultrasons et un grand nombre de cellules du corps (vaisseaux, neurones, muscles squelettiques, macrophages...) constituent une source très importante des radicaux libres (*Bonnefont-Rousselot et al., 2003 ; Borg et al., 2008*).

1. Systèmes de défense

Les systèmes de défense antioxydants comportent:

- des enzymes: superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxydases, glutathion réductase (GR), glutathionS-transférase (GST), hème oxygénase (HO), et système thiorédoxine ;
- des protéines (transferrine, haptoglobine, métallothionéine), qui diminuent la disponibilité des pro-oxydants tels que les ions Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Cu^{+} ;
- des protéines, comme les protéines de choc thermique ;
- des composés de basse poids moléculaire (glutathion, α -tocophérol, acide ascorbique, bilirubine, acide urique) (*Bonnefont-Rousselot et al., 2003 ; Haleng et al., 2007*).

6 .Implication du stress oxydatif dans la MC

Le déclenchement de la MC est basé sur plusieurs facteurs environnementaux, génétiques, immunologiques et infectieux. De même, des études ont montré que le stress oxydatif pourra jouer un rôle (*Kaplan et al., 2017*) :

- les molécules de gliadine résistantes à la digestion protéolytique peuvent induire des dommages au niveau intestinal, ce qui provoque la production des cytokines pro- inflammatoire responsables de la génération de plusieurs espèces réactives de l'oxygène (*Szaflarska-Poplawska et al., 2010 ;Kaplan et al., 2017*) ;
- d'après Piatek-Guziewicz *et al.*(2017), l'élévation de l'expression duodénal d'HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1), d'HSP-70 (heat-shock protein 70) et de SOD chez les cœliaques adultes avec des symptômes extra-intestinaux pourra due à un état de défense cellulaire contre un stress oxydatif ;
- de plus, une élévation des biomarqueurs de la peroxydation lipidique, du rapport glutathion oxydé/glutathion réduit ainsi qu'une diminution des groupements -SH des protéines ont été mentionnées par quelques études après ingestion du gluten, ce qui pourra induire un déséquilibre oxydatif intracellulaire (*Moretti et al., 2018*) ;
- une induction significative de NO (Nitric Oxide) synthase dans la paroi intestinale chez les mêmes patients a été aussi notée (*Moretti et al., 2018*).

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthode

1. Patients :

Il s'agit d'une étude observationnelle cas-témoins, prospective, mono centrique. L'étude porte sur des enfants et des adolescents suivis pour des complications intestinales avec suspicion de la maladie cœliaque au service de gastroentérologie pour enfants malades du Centre Hospitalier Universitaire(CHU) d'Oran (Ex Unité Saint Michel).

Notre population d'étude se compose de trois tranches d'âges, des nourrissons âgés entre 01 mois et 03 ans, des enfants âgés entre 04 ans et 13 ans; et des adolescents âgés entre 14 ans et 16 ans. La période d'étude s'étale sur la période de mars 2017 à novembre 2020. Le nombre total déclaré au niveau de l'institution Hospitalo-universitaire d'Oran est de l'ordre de 33 enfants, ils sont suivis pour une intolérance au gluten.

Une collecte de données concernant ces sujets ont été recueillis à travers un questionnaire anonyme et avec l'appui de consultation de leurs dossiers de suivi médical : l'Indice de Masse Corporelle, la tension artérielle, l'espacement inter génésique, la classe sociale et le type de contraception, Les femmes présentant des cas pathologiques sont exclues de l'étude.

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients, une fiche d'exploitation a été soigneusement administrée comportant les paramètres épidémiologiques cliniques biologiques immunologiques histologiques thérapeutiques et évolutifs. Les bilans immunologiques ont été réalisés en collaboration avec les laboratoires d'immunologie du CHU.

Les anticorps sériques anti transglutaminase de sérotype IgA avec un dosage des immunoglobulines IgA totales ont été demandés en première intention, s'ils sont revenus négatifs et, en présence de signes cliniques évocateurs de la MC, nous avons eu recours après aux anticorps anti-endomysium et parfois au typage HLA DQ2/DQ8. En cas de déficit pondéral en IgA, une recherche des anticorps antitransglutaminase des sérotype IgG et anti-endomysium a été réalisée.

2. But :

Le but de notre étude est le dépistage et l'évaluation et le Dépistage des paramètres sérologique de la maladie cœliaque et la surveillance du régime alimentaire sans gluten des enfants et des adolescents dans l'Ouest algérien.

3. Paramètres anthropométriques :

Les paramètres anthropométriques 3 déterminants le statut corporel du patient, ils peuvent nous donner une idée générale sur l'atrophie intestinale, et particulièrement du segment duodéal.

- taille :

La taille est la partie du corps située entre les côtes (ou thorax) et les hanches. C'est la partie la plus étroite du torse. - poids : c'est le produit de la masse de ce corps par l'accélération normale de la pesanteur.

- L'indice de masse corporelle (IMC ou Indice de Quételet) :

c'est le seul indice validé par l'Organisation mondiale de la santé pour évaluer la corpulence d'un individu et donc les éventuels risques pour la santé. L'IMC permet de déterminer si l'on est situation de maigreur, de surpoids ou d'obésité.

- indice poids /taille :

il permet d'identifier les enfants ayant un poids faible pour leur taille qui peuvent être émaciés ou gravement émaciés.

- indice poids/l'âge :

c'est une mesure basée sur deux variantes (poids et l'âge).

- indice taille/l'âge :

c'est une mesure basée sur deux variantes (la taille et l'âge).

2. Paramètres sérologique :

La mise au point de tests sérologiques constitue la plus grande percée dans le dépistage de la maladie cœliaque.

Anticorps anti-gliadine :

Ce fut le premier test sérologique mis au point dans les années 1980. En raison de sa

sensibilité et sa spécificité relativement faibles, ce test est utilisé pour des tests de contrôle de la maladie cœliaque.

Anticorps anti-endomysium :

le test d'anticorps anti-endomysium est un test très sensible et spécifique pour le dépistage de la maladie cœliaque. Ses inconvénients se résultent par un coût assez élevé nécessitant des techniques d'immunofluorescence (**Rashid et Lee, 2016**).

Anticorps anti-TGt :

L'enzyme anti-transglutaminase tissulaire (TGt), c'est l'antigène qui induit la formation d'anticorps anti-endomysium . Le coût du test est peu onéreux.

Actuellement ,la plupart des laboratoires hospitaliers mesurent les anticorps antiTGt plutôt que les anticorps anti-endomysium (**Deprez, 2018**).

5. Protocole pré-instrumentale :

Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin se fait au pli du coude dans des tubes à EDTA ou avec héparine. 01 ml de sang total est centrifugé à 4000 tours pendant 10 minutes puis réfrigéré le plasma pour la détermination des taux des anticorps sériques. Ceci pour un délai max de conservation de l'échantillon 2 à 8 °C pour une période de 07 jours et de -20 °C pour une période de 90 jours.

Les marqueurs sérologiques ont un grand intérêt dans cette pathologie, cliniquement très polymorphe, pour aider à exclure ou à confirmer le diagnostic.

Trois types d'anticorps peuvent être recherchés dans la MC :

- les anticorps anti-gliadine
- les auto-anticorps anti-endomysium et, plus récemment
- les auto-anticorps anti-transglutaminase.

Ce sont les anticorps de classe IgA qui sont les plus sensibles pour le diagnostic de MC et l'absence de déficit en IgA devra être contrôlée par un dosage d'IgA totales.

Les anticorps anti-gliadine :

Les IgA anti gliadine restent un bon marqueur chez les enfants de moins de 18 mois, ce qui n'est pas le cas chez les adultes. Elles sont aussi plus spécifiques que les IgG qui donnent des réactions faussement positives lors de syndromes gastro-intestinaux ou de maladies auto-immunes. Ils figurent à la nomenclature et sont donc remboursés.

Les auto-anticorps anti endomysium IgA (EMA) :

Ils sont détectés par immunofluorescence sur coupe d'œsophage de singe. Leur sensibilité ainsi que leur spécificité sont très bonnes et leur valeur prédictive positive pratiquement de 100%.

La lecture de ce test est délicate et nécessite une bonne expérience de l'opérateur. Ils figurent à la nomenclature et sont donc remboursés. Il doit être systématiquement effectué en contrôle d'IgA antitransglutaminase négatives chez des patients présentant une clinique évocatrice.

- Les auto-anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG) :

La transglutaminase tissulaire (tTG) est l'auto-antigène principal reconnu par les EMA. Ces anticorps sont détectés en technique ELISA, automatisée ou non ce qui permet une bonne standardisation des résultats.

Il a été montré qu'avec un taux d'IgA anti-tTG supérieur à 30 U/ml (soit 10 fois la limite supérieure de la normale), avec la technique Celikey , il n'est plus obligatoire de réaliser une biopsie intestinale.

Malheureusement, cet examen ne figure pas à la nomenclature et n'est donc pas remboursé, La corrélation entre ces IgA anti-tTG et les EMA est excellente.

Interprétation des marqueurs sérologiques :

- Il faut prendre en compte 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.

- AC anti gliadine :

Le test des anticorps anti-TGt de type IgA est le test de préférence pour le dépistage chez les patients de tous âges. Il est possible de prescrire ce test uniquement, ce qui plus économique que de prescrire une série de plusieurs tests.

Le dosage des AC anti gliadine se fait selon la technique Fluoro-Enzymo immunologique

Anti Corps tTGlgA :

Le dosage des AC anti gliadine se fait selon la technique homologue ELISA (QUANTA *Lite*® R h-tTGlgA d'Inova Diagnostics), Bedford, MA 01730-2433 USABedford, MA 01730-2433 USA.

Analyses statistiques

L'étude statistique permettant le calcul des moyennes, des écart-types à été effectué. Un test de Levene à $p < 0,05$ à été réalisé a l'aide du logiciel XLSTAT 2016 permettant la comparaison des variances entre les différents échantillons étudiés.

Une étude de corrélation permettant de corréler les paramètres sérologiques entre eux dans les différents groupes étudiés. Le test de Student à $p < 0,05$ permettant la comparaison des moyennes des paramètres hémato sérologiques entre les différents groupes.

6 -Etude histologique :

L'étude histologique est réalisée dans le but de constater la structure des villosités intestinales, de compter les lymphocytes intra-épithéliaux et de mesurer la hauteur des villosités intestinales.

Elle est réalisée afin de savoir l'impacte de la malnutrition protéique ainsi que l'effet de la réalimentation sur la morphologie et la croissance des cellules épithéliales.

L'étude est effectuée sur des fragments d'iléon de rats soumis aux différents régimes expérimentaux. L'iléon est le site préférentiel de la translocation des bactéries endogènes.

Traitement des fragments

La fixation

La fixation a pour but essentiel d'assurer une immobilisation des constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état vivant .

On utilise fréquemment pour la fixation des tissus des solutions de formaldéhyde à des concentrations variant de 10% à 20% pendant 24h. Le formaldéhyde est le fixateur le plus répandu et a de nombreuses qualités : il pénètre rapidement, conserve bien les structures et n'entraîne pas de durcissement excessif ni de rétrécissement notable des tissus. Par contre, le stockage prolongé des échantillons provoque une rigidité excessive des échantillons, une faible coloration du noyau ainsi que la formation d'un pigment brun dû à la dégradation de l'hémoglobine.

La déshydratation

Après fixation, les fragments d'iléon sont déshydratés dans 4 bains successifs d'acétone à l'étuve et à 56°C. Chaque bain dure 30 minutes.

La clarification

Les pièces sont placées dans un bain de toluène à l'étuve et à 56°C pendant 50minutes.

L'inclusion

Cette opération est effectuée avec de la paraffine, qui est un mélange d'hydrocarbures solides à poids moléculaire élevé et à faible affinité. Les échantillons sont placés dans deux bains successifs de paraffine pendant une heure chacun puis coulés dans des moules en plastique à

température ambiante.

Traitement des lames

Après inclusion à la paraffine, les blocs contenant le fragment sont coupés à l'aide d'un microtome à une épaisseur de 4 µm.

Etallement sur lames

Une fois les coupes terminées, elles sont mises sur une lame de verre recouvertes de colle (2g d'albumine + 50 ml de glycérine dans 1000 ml d'eau distillée) puis placées sur une plaque chauffante réglée à une température convenable, inférieure à celle du point de fusion de la paraffine. L'ensemble coupe-lame est retiré de la plaque, égoutté et essoré au papier Joseph et à sécher.

Les lames doivent être déparaffinées et réhydratées avant de procéder à la coloration.

Déparaffinage

Pour déparaffiner les coupes, il suffit de les placer sur une plaque chauffante à 56°C et les mettre ensuite dans 2 bains successifs de toluène durant 2 minutes pour chaque bain.

Réhydratation:

L'hydratation de l'échantillon se fait dans 3 bains successifs d'alcool éthylique d'ordredécroissant (100°, 95°, 70°) durant 2 minutes par bain ; le rinçage de la coupe se fait à l'eau courante.

La coloration

La coloration de nos lames a été faite à l'hémalum-éosine : c'est la plus simple des colorations « combinées ». Nous avons fait agir successivement un colorant nucléaire « basique » l'hématéine et un colorant cytoplasmique « acide », l'éosine. La coloration du noyau est bleu-noir et le cytoplasme rose à rouge.

La préparation du colorant hématoxyline de Harris, utilisée pour colorer les noyaux se fait comme suit :

- Dissoudre 5g d'hématoxyline dans 50 ml d'éthanol
- Dissoudre 100g d'alun de potassium dans 1000 ml d'eau distillée en chauffant légèrement et retirer la solution du feu.

- Mélanger les 2 solutions
 - Faire bouillir le mélange, le retirer du feu.
 - Ajouter avec précaution, par petites quantités 2,5 g d'oxyde mercurique
 - Chauffer de nouveau jusqu'à ce que la solution acquiert une couleur pourpre foncée
 - Retirer immédiatement du feu et refroidir aussitôt dans un grand récipient rempli d'eau.
 - Filtrer avant usage.
- Ajouter, si nécessaire avant usage, 2 à 4% d'acide acétique glacial pour augmenter la précision de la coloration de nos lames qui se fait comme suit :
- Mettre les lames dans l'hématoxyline de Harris durant 2 à 3 minutes.
 - Laver les lames à l'eau ordinaire.
 - En cas de sur coloration, les lames sont trempées légèrement dans l'alcool chlorhydrique (100 ml d'alcool à 95° + 5 gouttes d'HCl à 1%) pendant quelques secondes.
 - Bleuir dans une solution aqueuse saturée de carbonate de lithium (rinçage).
 - Laver les lames à l'eau ordinaire.
 - Mettre les lames dans un bain d'alcool éthylique 1 à 2 minutes.
 - Colorer les lames à l'éosine alcoolisée (2 g d'éosine dans 100 ml d'alcool éthylique) pendant 5 minutes.
 - Rinçage des lames dans 2 bains successifs d'alcool éthylique à 70° puis à 95°.
 - Mettre les lames dans du toluène pendant 1 minute.
 - Mettre entre lame et lamelle une goutte de baume de Canada ou d'eukitt.
 - Laisser sécher puis observer au microscope.

Chapitre 4 :

Résultats et discussion

Résultats Discussion :

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 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 l'incidence et le taux de morbidité révèlent une augmentation grâce à l'utilisation des outils moléculaires et sérologiques.

L'âge moyen de découverte de la MC dans notre série a été de 03 ans mois avec des extrêmes 16 ans et un pic de fréquence à 09 ans (11,2 %). Nous avons noté une prédominance féminine (sex-ratio = 1,4).

Dans notre population d'étude, l'âge moyen du diagnostic le plus précoce a été de 02 ans avec un cas clinique particulier de 09 mois, il a été de 6 ans et 4 mois selon certains auteurs (**Ravellietal., 2005 ; Steenset al., 2005**), Cette différence pourrait être attribuée, d'une part, à la méconnaissance des formes frustes caractérisées par une sérologie positive et une histologie latente, ainsi que les formes latentes caractérisées par une sérologie positive sans lésions histologiques patentes et, d'autre part, à l'insuffisance de dépistage sérologique dans notre contexte.

La MC s'associe à d'autres pathologies auto-immunes, les deux raisons de cette association sont l'existence d'un terrain génétique commun prédisposant qui est considéré comme un lien de causalité entre l'intolérance au gluten et le caractère ubiquitaire de la transglutaminase (Mouterdeet al., 2008).

Tous les sujets (100 %) ont déclaré qu'ils consultent le médecin et/ou diététicien à des fréquences différentes : une fois par trimestre pour 20 % les patients nourrissons, une fois par an pour 10 % des patients enfants, et plus d'un an pour 70 % des patients adolescents.

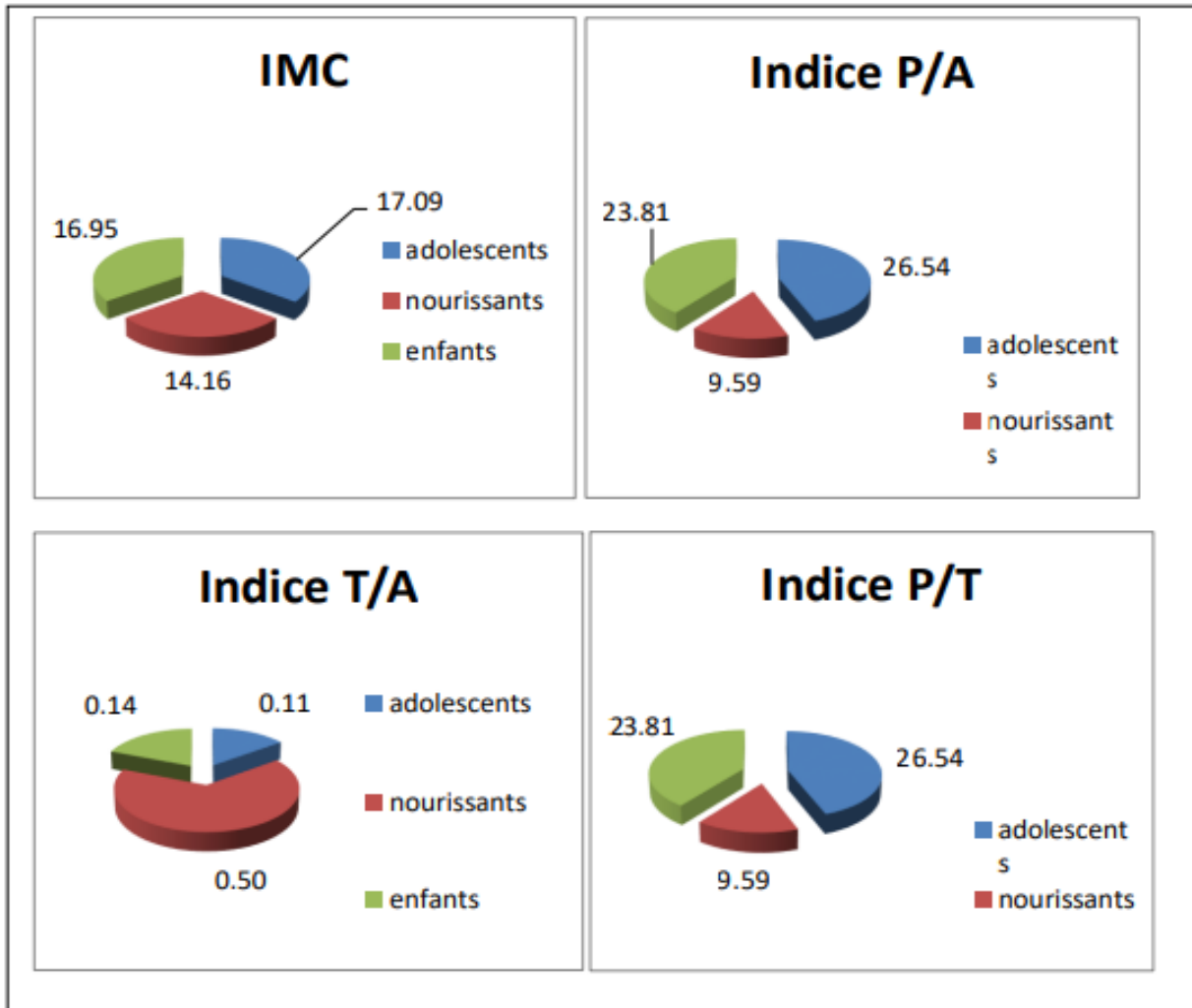


Figure 3. Variation des paramètres anthropométriques chez les nourissants les enfants et les adolescents.

Les paramètres anthropométriques tels que l'IMC et ses indices sont inférieurs aux normes internationales du statut nutritionnel dans les pays développés.

Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est effectué à partir du rapport du poids sur la taille au carré (kg/m²) selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 1995).

Parmi les Conséquences de la maladie cœliaque, L'IMC moyen de l'ensemble de la population étudiée est de $14,03 \pm 4,2$ kg/m². Il est de $16,2 \pm 5,9$ kg/m² pour les enfants et les adolescents.

La principale conséquence immédiate est nutritionnelle : effet sur la corpulence des sujets. Chez les sujets âgés de moins de 18 ans, 16 % des garçons et 39 % des filles présentent une maigreur. Chez les adultes, 52 % des patients ont un IMC normal, 18 % souffrent de dénutrition grade I, 7 % de dénutrition grade II, et 4 % de dénutrition grade III. La corpulence des patients adultes est influencée par le niveau d'instruction et le niveau socioprofessionnel.

L'absence de corrélation entre l'observance et l'IMC des patients de différentes tranches d'âges, pourrait s'expliquer par l'application stricte du régime sans gluten, sans prendre en considération la couverture des besoins nutritionnels par des produits de substitution. Bien que relativement simple dans son principe, l'éviction totale du gluten est difficile dans la pratique (Mahadev S *et al.*, 2013).

La mauvaise observance du régime sans gluten est vraisemblablement due à une alimentation traditionnelle très largement basée sur des céréales riches en gluten, un faible niveau socio- économique des ménages en regard du coût du régime sans gluten, un faible niveau d'instruction et de compréhension de l'importance de ce régime, une négligence de l'éducation nutritionnelle même chez les plus instruits et une faible disponibilité des produits sans gluten.

Les paramètres sérologiques évalués dans notre population d'étude sont les Anti-transglutaminase IgA et IgG et les anti gliadines IgA et IgG.

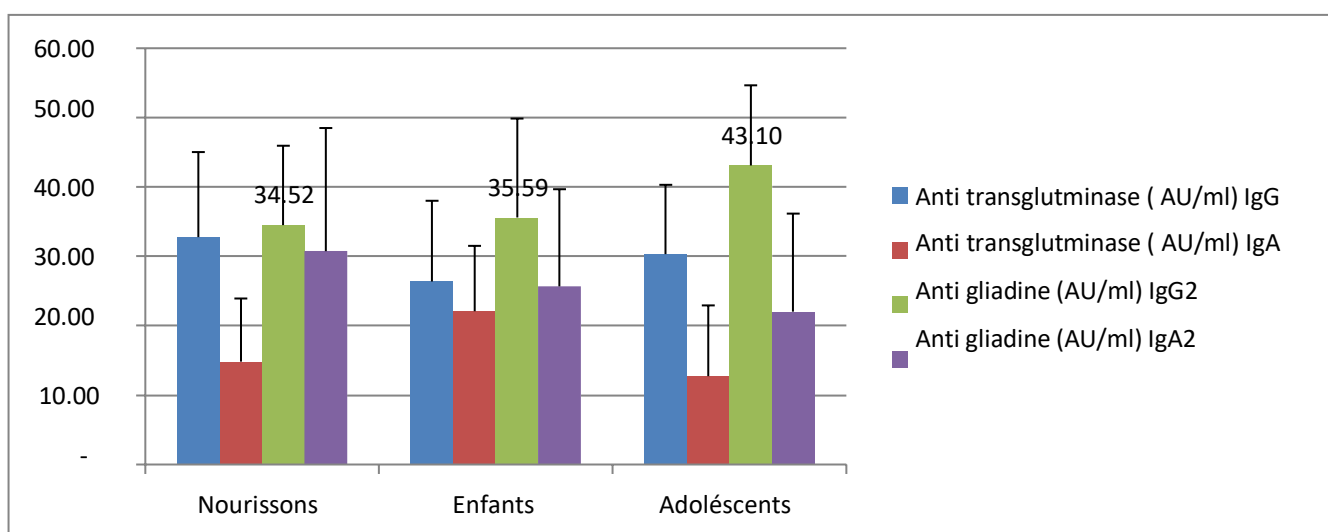


Figure 4. Variation des paramètres sérologiques chez les nourissants les enfants et les adolescents.

Nous avons remarqué que les Anti transglutaminases IgG chez les nourissants sont assez important que chez les enfants (32.77 ± 6.14 Vs 26.37 ± 5.3), cet anti corps tend à avoir une valeur intermédiaire (30.32 ± 4.4) entre les nourissants et les enfants.

Cette différence explique par l'apparition à un stade précoce la maladie cœliaque et la fragilité physiologique des segments intestinaux de l'appareil digestif, ainsi que le retard de la maturation totale du système immunitaire.

Les transglutaminase IgA sont assez bas chez les nourissants et les adolescents (14.82 ± 4.62 Vs $12,72 \pm 5.11$) par rapport aux enfants ($22,10 \pm 4.95$). Cette différence revient a la maturation du système immunitaires et la fragilité physiologique du système digestif, ainsi les facteurs d'allaitements maternels.

Les valeurs des anti gliadines a IgG sont pratiquement similaire chez les nourissants et les enfants (34.52 ± 5.5 Vs 35.59 ± 7.1), par contre elle est très élevé chez les adolescents (43.10 ± 5.2). Cette valeurs st accès excessive peut être due a un dépistage accès retardé de la maladie cœliaque qui a pris de l'ampleur avec l'âge, soit a une certaines négligence de la surveillance du régime alimentaire avec restriction du gluten. Pour les Anti gliadine IgA il n'ya pas de différence significatif chez les adolescents et les enfants (22.02 ± 7.32 Vs 25.67 ± 6.09) par contre elle est accès faibles par rapport aux nourissants.

Sur le plan histologique, beaucoup de travaux suggèrent que Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur des examens cliniques (symptômes cliniques induits par le gluten), immunologiques (anticorps anti transglutaminase type IgA, anticorps anti AndomysiumIgA) et histologiques (biopsies de l'intestin grêle par endoscopie).

Le seul traitement efficace de la MC est Le régime sans gluten (RSG). Ce dernier repose sur une suppression complète des céréales contenant du gluten (blé, orge, seigle et avoine), ainsi que tous les produits à base de ces céréales et les substituer par des produits, à base de maïs, d'amidon de maïs, de riz, de pois chiches ou de féculé de pomme de terre (**Farah et al., 2021**). Il a été montré que les principales caractéristiques du microbiote intestinal interférant avec l'apparition et le développement de la MC, ainsi que son implication potentielle dans la prévention de la MC.

Le résultat de la colonisation de Candida dans l'intestin est à l'intersection de nombreuses voies immunologiques (IL-9/mastocytes) et métaboliques (tryptophane), indiquant finalement le rôle du commensalisme du Candida par rapport à la pathogénicité dans la MC, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans la MC (**Renga G et al ;2019**). La sensibilisation et l'éducation des patients et de leur entourage sur la maladie cœliaque et sa prise en charge s'avère très importante (**Bouasla et Aoura, 2021**).

un examen microscopique est très important pour dépister les altérations au niveau tissulaire ainsi que le stade de développement de la maladie, des photos ont été prises pour visualiser toutes anomalies :

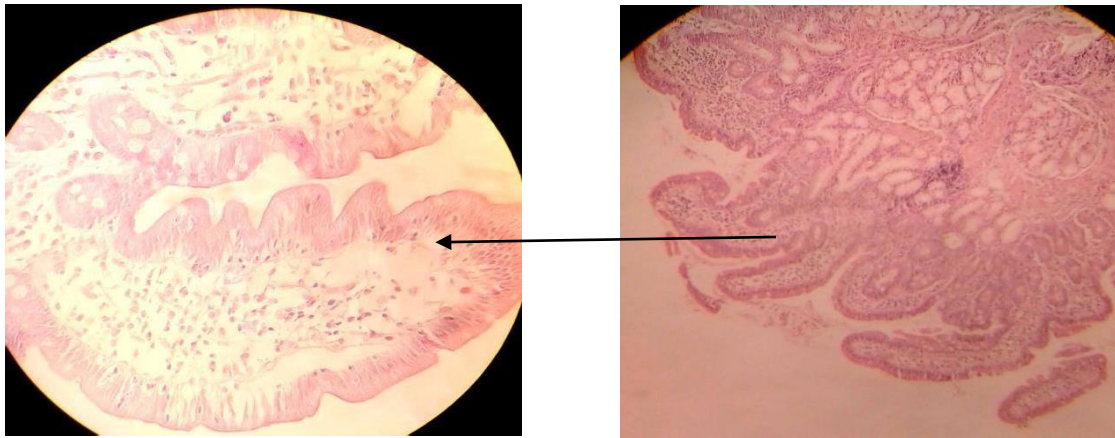


Figure 05. Aspect histopathologie d'une muqueuse duodénale inflammatoire de Stade 1 selon la classification Marsh modifiée chez une patiente de 21 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10).

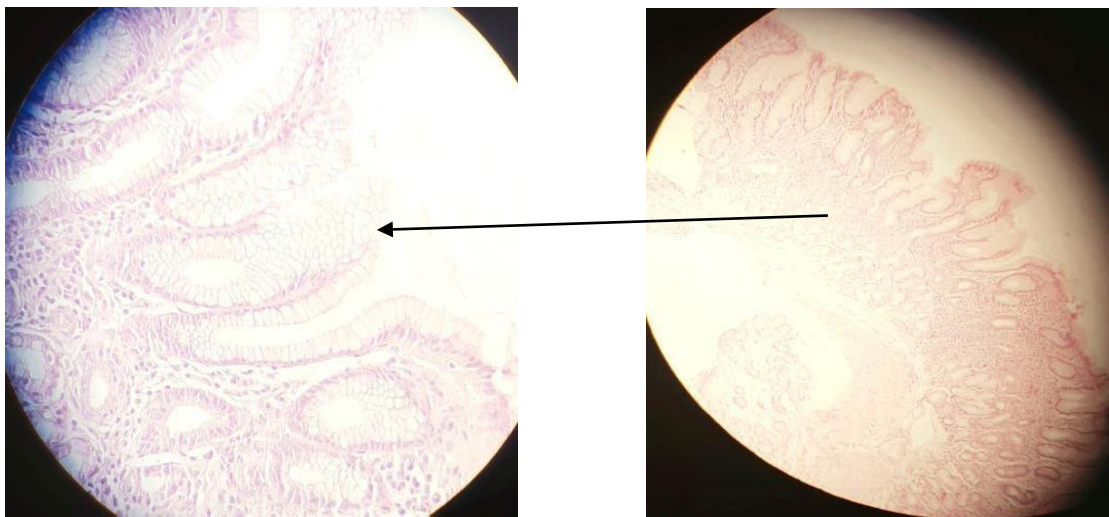


Figure 06. Aspect histopathologique d'une atrophie villositaire modérée de la muqueuse duodénale de grade 2 selon la classification de Marsh chez une patiente de 16 ans (figure gauche HE×40 / figure droite HE×10).

D'après la figure 5 , nous pouvons observer une muqueuse duodénale dont le relief villositaire est conservé ; l'épithélium de surface est bien différencié fait de cellule entérocytaire à plateau strié conservé avec quelques cellules caliciforme et absence d'évidence d'hyperplasie cryptique.

La figure 06 montre que gastrite antrale chronique atrophique modérée sans métaplasie intestinale, sans dysplasie.

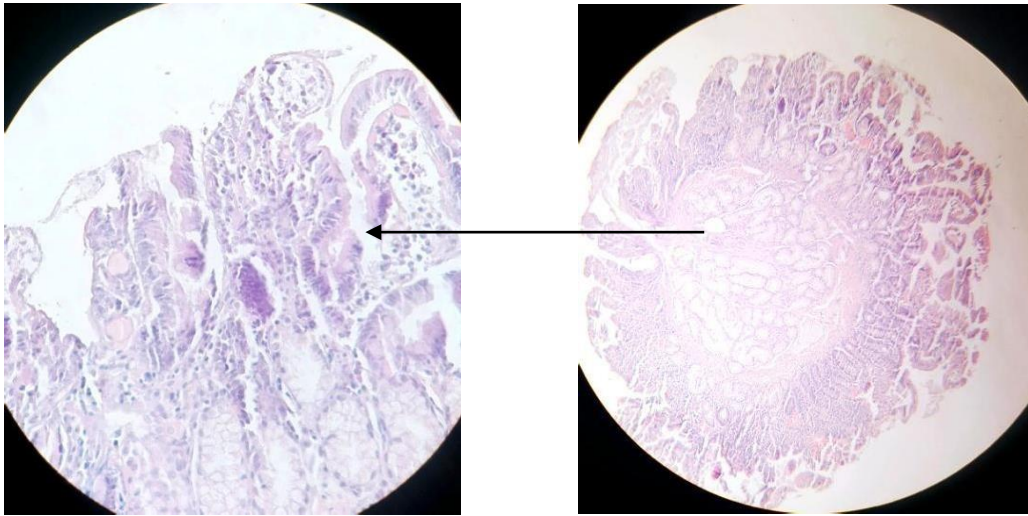


Figure 07. Aspect histopathologique de muqueuse siège d'une atrophie villositaire partielle grade 3A selon la classification de Marsh chez une patiente de 22ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10).

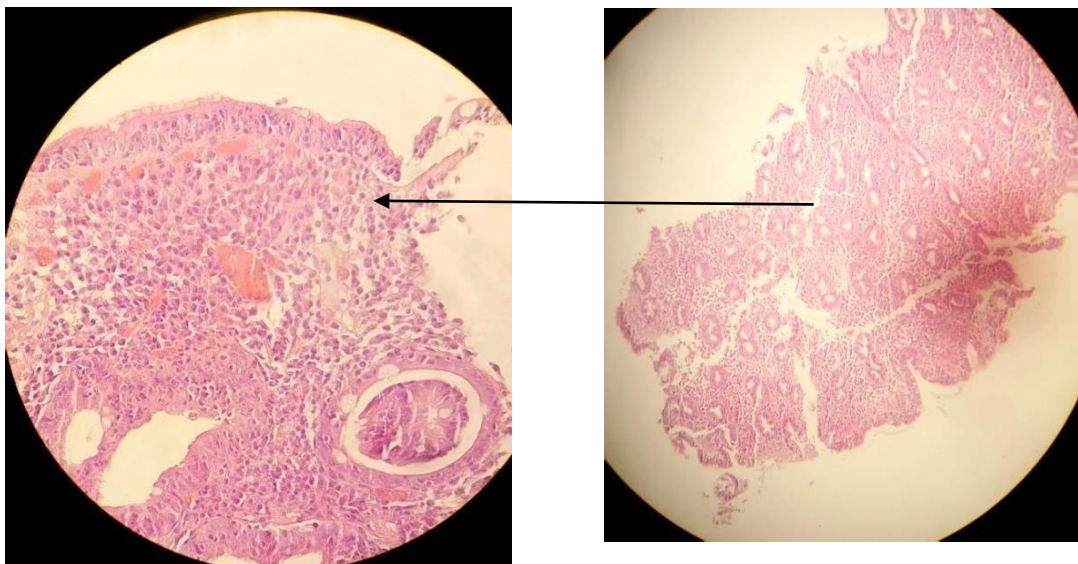


Figure 08. Aspect histopathologique de muqueuse siège d'une atrophie villositaire subtotale grade 3b selon la classification de Marsh chez une patiente de 19 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10).

la figure 07 :

La classification de Marsh grade 3A présente une muqueuse hérissée de villosités de taille modérément diminuée, contrastant avec des cryptes peu hypertrophiques. Le nombre de lymphocytes intraépithéliaux est peu élevé.

Le chorion est inflammatoire fait d'un infiltrat polymorphe de densité variable dissipant les glandes de Brunner d'allure régulière.

La figure 08 :

L'examen microscopique a révélé une muqueuse duodénale à relief villositaire aplatis avec une hyperplasie cryptique.

La lamina propria est le siège d'un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire avec une lymphocytose épithéliale estimée.

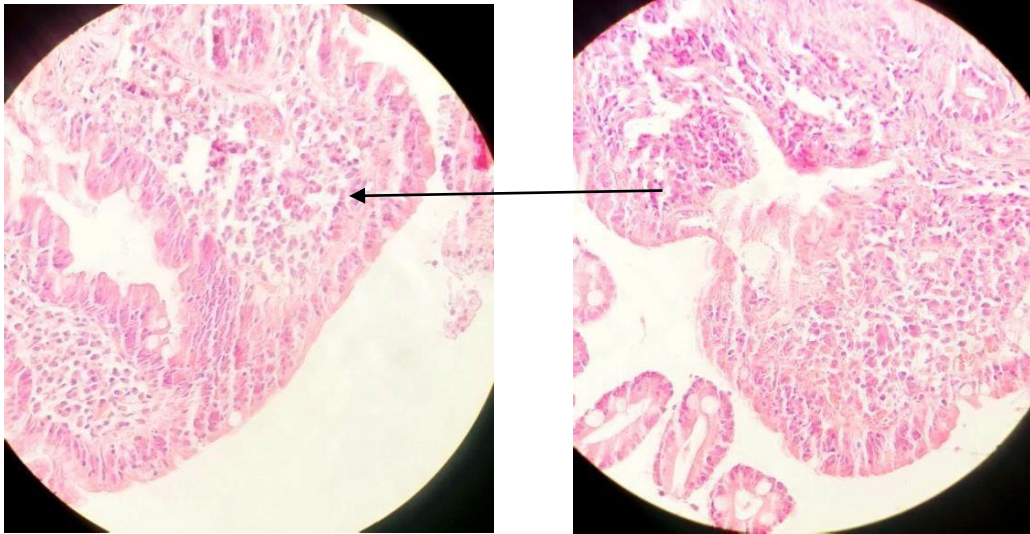


Figure 09. Aspect histopathologique de muqueuse d'une atrophie villositaire totale grade 3C selon la classification de Marsh chez une patiente de 24 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10).

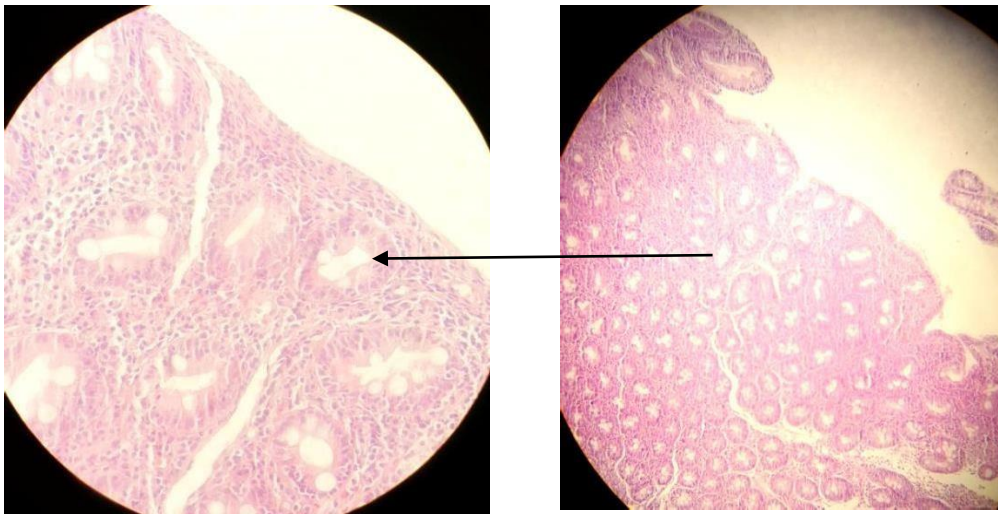


Figure 10. Aspect histopathologique de muqueuse d'une atrophie villositaire grade 4 selon la classification de March chez une patiente de 17 ans (figure gauche HE×40/figure droite HE×10).

Figure 09 :

L'examen microscopique a révélé une muqueuse grelue, hérissée de villosités en hauteur .par endroit aplaties, revêtue par enterocytes bien différenciées.

Le chorion muqueux est congestif comportant un infiltrat lympho plasmocytaire modéré.

Figure 10 :

Dans ce stade de développement de la maladie, la muqueuse duodénale est presque totalement aplatie et est remplacée par endroit par un exsudat inflammatoire, le nombre des lymphocytes intra épithéliaux est nettement élevé.

Le chorion est hémorragique et épaissi par infiltrat inflammatoire dense essentiellement lympho-plasmocytaire dissociant, des glandes de Brunner d'apparence normale.

La maladie cœliaque, une entéropathie auto-immune chronique chez des sujets génétiquement prédisposés, le transport préalable du gluten dans le chorion déclenche une réponse immunitaire adaptative ; l'altération de la perméabilité paracellulaire observée dans la MC active contribue à l'entrée anormale de peptides du gluten. Il semble en fait que l'entrée des peptides de la gliadine à travers l'épithélium ne se fasse pas par la voie paracellulaire mais par la voie transcellulaire (Malamut et Cellier, 2012). L'ingestion de gluten endommage la partie de l'intestin grêle responsable de l'absorption des nutriments ; également appelée entéropathie sensible au gluten (Mearns *et al.*, 2019).

Les réactions immunitaires et inflammatoires ainsi induites provoquent de plus la production d'auto-anticorps, mais aussi la destruction de la muqueuse intestinale (**Admou et al., 2009**).

L'expression des ARNm du TNF- α et d'IL-10 a été diminuée chez les patients traités par un régime sans gluten comparée aux patients nouvellement diagnostiqués. Par conséquent, les altérations histopathologique de la muqueuse duodénale persistent même après traitement (**Piatek-Guziewicz et al., 2017**).

Selon Moretti *et al.* (2018), la production des espèces réactives de l'oxygène est en corrélation avec le degré de sévérité des dommages intestinaux, évalués par les différents stades de la classification de Marsh.

Cette corrélation a été aussi illustrée dans l'étude de **Rovaris et al. (2017)** par liaison entre les valeurs en IL6, l'activité enzymatique SOD et l'examen histopathologique.

Conclusion

Conclusion

De gros progrès ont été réalisés ces dernières années dans le diagnostic immunologique de la maladie cœliaque. Une prévalence élevée de cette maladie a pu ainsi être mise en évidence, liée à l'existence de formes cliniques frustes aux manifestations atypiques, extradigestives, de sorte que cette pathologie apparaît actuellement comme un véritable problème de santé publique. Etant donné l'existence d'un traitement efficace (éviction du gluten de l'alimentation) et du risque de complications, notamment néoplasiques, chez les patients non dépistés, il est indispensable de promouvoir un meilleur dépistage des patients atteints de cette pathologie. Dans ce contexte, la biologie a un rôle très important à jouer.

Les tests sérologiques sont très utiles pour confirmer les soupçons d'une maladie cœliaque. Le diagnostic précoce est essentiel pour prévenir les complications liées à la maladie cœliaque.

Le test des anticorps anti-TGt de type IgA est le test de préférence pour le dépistage. Il faut mesurer le taux sérique d'IgA totale afin d'écartier une carence en IgA et d'éviter les faux négatifs. Les patients dont les résultats au test sérologique sont positifs doivent être recommandés à un gastroentérologue pour recevoir une biopsie de l'intestin grêle par endoscopie afin de confirmer le diagnostic. Le test des antigènes des leucocytes humains DQ2 et DQ8 peut aider à écartier le diagnostic. Un régime sans gluten ne doit pas être entrepris avant que le diagnostic de maladie cœliaque soit confirmé.

L'étude de l'IMC et ses indexe confirme que les cas des malades atteints de MC, surtout les cas les plus graves entraine une diminution de la croissance pondérale, ceci est la conséquence de la malabsorption des nutriments essentiels au niveau intestinale ; il est recommandé de poursuivre d'autres investigations au niveau du microbiote intestinal afin d'établir un rapport de cause à effet pour prévenir l'incidence physiopathologique de la MC.

D'après plusieurs études Clinique, l'adoption d'un régime stricte sans gluten est obligatoire, nous pouvons conclure qu'une alimentation équilibrée, riche en antioxydants et/ou l'administration de certain médicament avec un effet antioxydant devra être conseillée pour les cœliaques en les aidant de minimiser le risque du développement vers une maladie cancéreuse.

Référence bibliographiques

Référence bibliographiques

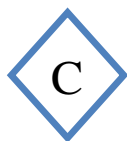
A

- **Abouelarais M.**, Guennoun N., Krati K. (2009). La Maladie cœliaque de l'adulte a propos de 47 cas. Thèse de doctorat d'état, université Cadi Ayyad –Marrakech ,118p .
- **Admou B.**, Sbihi M., Bienvenu F., Chabaa L. (2008). Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant. Mise au point. Immuno-analyse et biologie spécialisée 218 : 217-222

B

- **Bai J.C.**, Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Fasano A., et al. (2012). Maladie cœliaque. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 3 :27.
- **Bigare M.A.** (2016). La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ?. Thèse de doctorat d'état, université Paris Descartes, 131p.
- **Bonnefont-Rousselot D.**, Thérond P., Delattre J. (2007). Radicaux libres et anti- oxydants. In: Delattre J., Durand G., Jardillier J-C. Biochimie pathologique. Aspects moléculaires et cellulaires. Paris : Éd Médecine-Sciences Flammarion. p 59.
- **Boopheng B.**, Cheundpasitporn W., Wijarnpreecha K. (2018). Renaldisease in patients with celiac disease. Minerva Medica 109(2):126-40.
- **Borg J.**, Reeber A., Andres C. (2008). Biochimie métabolique. 2^{ème} édition. Paris : Ellipses Edition Marketing S.A. PCEM. 285 p.
- **Bouasla A.** (2011). Prévalence de la maladie cœliaque à Constantine (1996 2008) et diététique associée auprès des patients de l'EHS Sidi Mabrouk de Constantine (2009), Thèse de magistère, université Mentouri – Constantine, 122 p.

- **Bouziane A.** (2016). La maladie cœliaque .Thèse de doctorat d'état, université Abou Bakr Belkaid, Telemcen, 43p.



- **Cheikh Ali M.** (2016). Apport de l'étude anatomopathologique de la biopsie digestive haute dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'adulte a propos de 110 cas. Thèse de doctorat d'état, université Mohammed v – Rabat ,177p.
- **Coton T., Grassin F., Maslin J., Gidenne S., Sarret D., Petit jeans F., Benois A., Kraemer P., Cloatre G.** (2008). Maladie cœliaque : particularités africaines. A propos de 8 cas à Djibouti. Médecine Tropicale 2 : 144-148



- **Deprez P.H.** (2018). Maladie cœliaque, le vrai et le faux. Gastroentérologie. Louvain Med 137 (5):304-307.
- **Dupuis R.** (2017). Quels sont les facteurs associés à une meilleure qualité de vie chez les patients avec maladie cœliaque ? résultats d'une enquête portant sur 787 cas. Thèse de doctorat d'état, université de Bordeaux, 91p.



- **Ellman G.L.** (1959). Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys 82: 70- 7.
- **Esterbauer H., Cheeseman K.** (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation Products: Malonaldehyde and 4-hydroxynenal. Enzymology 186: 407-421.

F

- **Flohe L.**, Gunzler W. A. (1984). Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 105: 114-21.

G

- **Gargouri L.**, Kolsi N., Maalej B., Well M., Mahfoudh A. (2017). Maladie Cœliaque chez l'enfant 20 :20-28.
- **Goussé - De Percin A.** (2015). Étude de La Prévalence de La Maladie cœliaque dans une population d'enfants diabétiques de type 1 dépistage systématique selon Les nouvelles recommandations européennes, université Toulouse iii – Paul Sabatier, 76p.
- **Green P.H.R.**, Lebwohl B., Greywoods R. (2015). Celiac disease. *Clinical reviews in allergy and immunology* 135(5) : 1099-1106.

H

- **Habig W.H.**, Pabst M.J., Jakoby W.B.)(1974. Glutathione S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chm* 249: 7130-71 .
- **Haleng J.**, Pincemail J., Defrange J.O., Charlier C., Chapelle J.P. (2007). Oxidative stress. *Rev Med Liege* 62(10): 628-638.
- **Hopps E.**, Noto D., Caimi G., Averna M.R. (2010). A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative Stress. *Nutrition, Metabolism et*
- **Houlot R.** (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. ÉdMaloine. 19- 21, 225–227

I

- **Itzlinger A.**, Branchi F., Elli L., Schumann. M.(2018). Gluten-Free Diet in Celiac Disease—Forever and for All?. *Nutrients* 10: 1796.

k

- **Kaplan M.**, Ates I., Yüksel M., Ozin Y.O., Kaplan M., Ates I., Akpınar M.Y., Topcuoglu C., Kayaçetin E. (2017). The rôle of oxidative stress in the etiopathogenesis of gluten-sensitive enteropathy disease. *J Med Biochem* 36(3):243–250.
- **Kelly CP**, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of
- **Khetabi R.**, Boukhobza A. (2016). Étude clinique et sérologique de la maladie cœliaque (MC). Thèse de magistère, université des FrèresMentouri, Constantine, 75pages.

L

- **Lefebvre A.** (2016). La maladie cœliaque : généralités, physiopathologie, mesures hygiéno-diététiques, réglementation des produits sans gluten et recherchethérapeutique .Thèse de doctorat d'état, université de Lille 2 ,127p

M

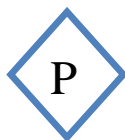
- **Mahadev S**, Simpson S and Lebwohl B (2013).Is dietitian use associated with celiac disease outcomes *Nutrients?* ; 5: 1585-94.
- **Malamut G.**, Cellier C. (2012). Maladie cœliaque : définition et rappels physiopathogéniques. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* XV(6):240-243.

Metabolism .

- **Mohsin Rashid** and Jennie Lee (2016). Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. Can Fam Physician; 62:e11-7.
- **Moretti S.**, Mrakic-Sposta S., Roncoroni L., Vezzoli A., Dellanoce C., Monguzzi E., Branchi F., Ferretti F., Lombardo V., Doneda L. et al. (2018). Oxidative stress as a biomarker for monitoring treated celiac disease. Clinical and Translational Gastroenterology 9:157
- **Mouterde O**, Dumant C, Ben Hariz M.(2008). Le nouveau visage de la maladie cœliaque. ArchPed ; 15: 501-3.



- **Nigeboer P .**, Wanrooij RLJ ., Tack GJ ., Mulder CJJ ., Bouma G. (2013). Update on the diagnosis and management of refractory coeliac disease Gastroenterology Research and Practice Article ID 518483, 9 pages.



- **Pinier M.** (2011). Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie cœliaque basée sur les polymères séquestrants. Thèse de doctorat, université de Montréal, 230 p.



- **Rashid M.**, Lee J.(2016). Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. Guide pratique à l'usage des cliniciens. Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien 62 : e11-e17.

- **Ravelli A**, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V.(2005). Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*; 100: 177-85.
- **Renga G.**, Bellet MM., Stincardini C., Pariano M., Oikonomou V., Vilella VR. et al.(2019) To Be or Not to Be a Pathogen: *Candida albicans* and Celiac Disease. *Front Immunol* ; 10 :2844.
- **Roujon P.**, Sarrat A., Contin-Bordes C., Pellegrin I., Guidicelli G., Taupin J.L., Moreau J.F. , Blanco P.(2013). Diagnostic sérologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie* 61(3):e39-e46.



- **Steens RFR**, Csizmadia CGDS, George EK, Ninaber MK, HiraSing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993—2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr* 2005; 147: 239-43.



- **Tagzout D.**(2017). Profil de La maladie Cœliaque de l'adulte. Thèse de doctorat d'état, université Mouloud Mammeri -Tizi-Ouzou, 299p.
- **Weber A.L.**(2012). La Maladie cœliaque : Physiopathologie et Traitement .Thèse de doctorat d'état, université de Lorraine, 101p.