

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

Evaluation de la relation entre la giardiose et la maladie cœliaque

Présenté par :

**RAHMANI Nardjis
SABRI Wafaa**

Soutenu le

20 juin 2022

Jury

Président :

Dr. GUENDOZ Souad

Maitre-assistant en pharmacologie

Membres :

Dr. BENAMARA Salim

Maitre-assistant en hydro-bromatologie

Dr. DEHRI Fethi

Maitre-assistant en immunologie en immunologie

Dr. CHAIF Sihem

Assistant en parasitologie et mycologie médicales

Encadrant :

Dr. BENYAHIA Djamila

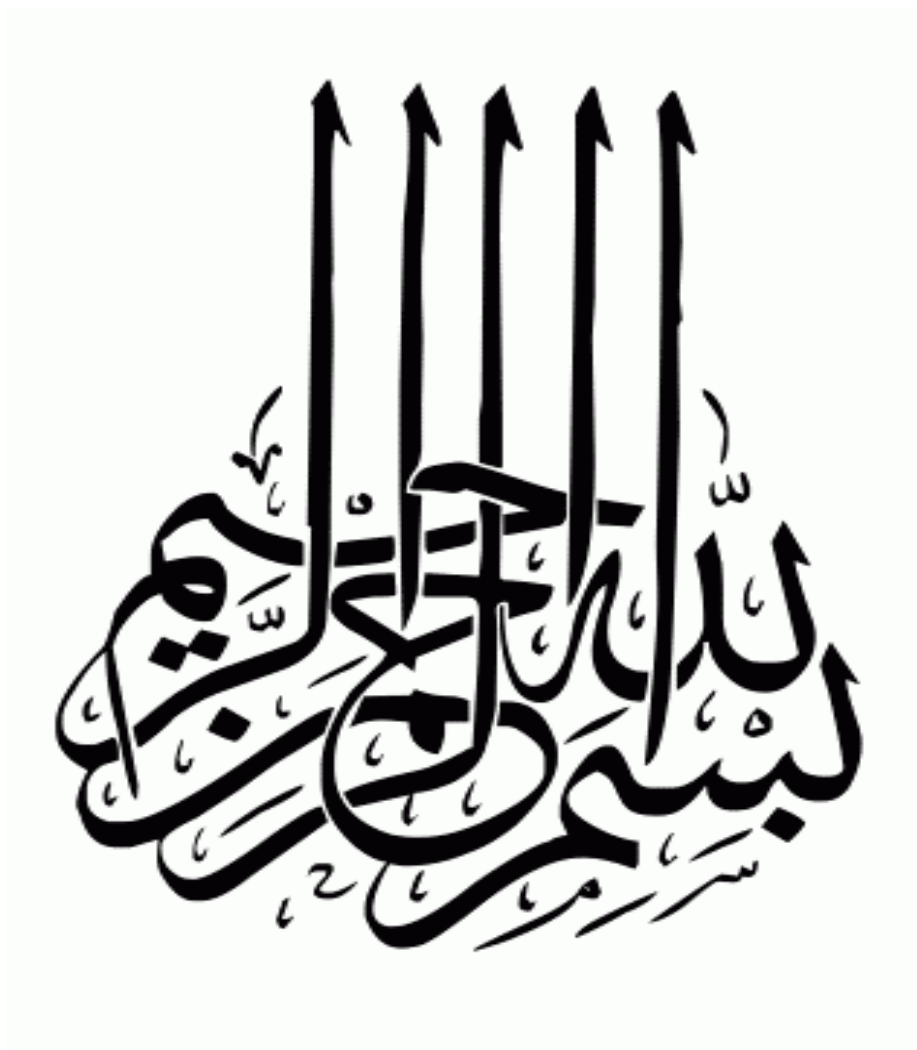
Maitre-assistant en parasitologie et mycologie médicales

Co-Encadrant

Pr. CHABNI Nafissa

Professeur en épidémiologie et médecine préventive

Année universitaire : 2021-2022



Remerciements

Nous commençons par remercier ALLAH qui nous a donné la force, le courage et la volonté d'élaborer ce modeste travail.

Nous adressons nos sentiments respectueux et reconnaissants ainsi que nos remerciements les plus sincères aux membres de jury Monsieur le maitre-assistant en hydro-bromatologie Benamara salim, Monsieur le maitre-assistant en immunologie Dehri fethi et Madame l'assistante en parasitologie et mycologie médicales Chaïf sihem.

Nous exprimons également nos remerciements profonds au Madame le maitre-assistant en pharmacologie Guendouz souad qui a accepté de présenter ce jury.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadrante Madame le maitre-assistant en parasitologie et mycologie médicales Benyahia djamila pour son encadrement, sa grande gentillesse, sa disponibilité, son encouragements, son aide de près et de loin, pour la confiance que vous nous avez accordé au long de ce travail et surtout pour ces précieux conseils et orientations avec le partage de ces connaissances avec nous.

Un grand merci à notre co-encadrante Madame le professeur Chabni nafissa pour son aide précieuse, sa disponibilité sa générosité au travail et sa contribution à la réalisation de l'étude statistique.

Nos remerciements les plus sincères et nos profondes reconnaissances à Monsieur le maitre-assistant en immunologie Dehri fethi qui nous avoir permis de mener à bien notre travail qui, sans son aide, il n'aurait pas pu être accomplis.

Nous remercions également Docteur Dehmani yamina, Docteur Rostane souhaila dounyazed et Docteur Baba djawed de leurs gentillesse leur aide et leur orientation.

Nous remercions toute l'équipe médicale de laboratoire de parasitologie et médicales : Madame le maitre-assistant en parasitologie et mycologie médicales Benmeddah samia, madame l'assistante en parasitologie et mycologie médicales Chaïf sihem, les résidentes et l'ensemble de personnels.

Un merci à tous les patients qui nous a aidés à réaliser ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes plus chers êtres au monde

*Mes parents ma source de joie et de bonheur ma fierté ma flamme de vie la source
de mes efforts,*

*MERCI de m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour votre présence, votre
amour, votre soutien et vos prières,*

*MERCI de m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien,
Avec tout mon amour*

*A mes sœurs mon exemple, MERCI pour vos encouragements continus, votre
soutien, je vous aime.*

*A mes ami(e)s, المملكة الصيدلانية, groupe de بشرة خير , mes cousines et mon chère
binôme nardjis MERCI d'être toujours là (même loin) pour moi, pour les moments
inoubliables, pour les heures passées ensemble, pour ces tranches de rire, pour
votre soutien et votre amitié sans faille.*

*A ma promo 2016 - 2022 MERCI pour toutes ces excellentes années passées
ensemble.*

SABRI Wafaa

Dédicaces

Dédicaces

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance,

Je dédie ce mémoire

A la mémoire de mon père disparu trop tôt, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, les mots me manquent pour exprimer à quel point j'ai besoin que tu sois avec moi surtout en ce jours

A ma famille celle qui m'a doté d'une éducation digne, et son amour qui a fait de moi ce que je suis particulièrement :

A ma mère, La femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse et qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études. Je te dédie cette thèse car c'est grâce à toi que je la soutiens aujourd'hui Que Dieu tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie

A ma chère sœur RAHMA, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit pour ton encouragement, tes conseils et ton soutien je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès avec ton mari AYMEN

A mon chère frère MOHAMMED et mon adorable sœur HADJER, que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde

A mon très chère oncle HOUARI et sa femme SARA merci pour votre présence particulière, votre soutien particulier, merci pour m'avoir toujours supporté dans mes décisions, pour tout votre amour, chère frère et sœur

A ma grand-mère, mon oncle ALI et sa femme FATIHA, pour m'avoir entouré tout au long de ma vie, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères

A ma grande sœur et ma chère enseignante dr.BENCHACHOU KHADIDJA, vous avez toujours été un exemple pour moi merci de tout cœur pour votre soutien et votre patience

A ma chère amie et binôme WAFIA, pour ta gentillesse, ta coopération, ta compréhension, ton soutien dans les moments difficiles, ton entente et ta sympathie, j'oublierai jamais cette meilleure année que nous avons passés ensemble

A mes chères amies et soeurs MAMA, ROMILA et SIHEM, en souvenir des moments merveilleux que nous avons passés ensemble, je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre présence particulière dans les bons et les mauvais moments

A mes chères amies SOUAD, NOURHANE, BESSMA, JOURIA, SARAH et HADJER, je vous remercie pour ce lien tout particulier qui s'est créé entre nous. Je vous aime de tout mon cœur

A mes chères collègues, Tous les étudiants de la pharmacie et surtout ma promotion 2016.

RAHMANI Nardjis

Table des matières

INTRODUCTION

CHAPITRE I : *GIARDIA INTESTINALIS*

1.	DEFINITION	4
2.	HISTORIQUE.....	4
3.	EPIDEMIOLOGIE	5
3.1.	<i>Agent pathogène</i>	5
3.1.1.	La taxonomie	5
3.1.2.	<i>Notion d'assemblage</i>	8
3.1.3.	<i>Morphologie</i>	9
3.1.3.1.	La forme végétative	9
3.1.3.2.	La forme kystique	10
3.2.	<i>L'ultrastructure de Giardia intestinalis</i>	11
3.3.	<i>Notion d'enkystement et de dekystement</i>	12
3.4.	<i>Cycle évolutif</i>	13
3.5.	<i>Répartition géographique</i>	14
3.6.	<i>Mode de contamination /Réservoir</i>	15
3.7.	<i>Facteurs favorisants</i>	16
3.7.1.	Facteurs socio-économiques	16
3.7.2.	Les facteurs climatiques	16
3.7.3.	Facteurs liés à l'hôte.....	16
3.7.4.	Facteurs liés au parasite	16
4.	PHYSIOPATHOLOGIE	16
4.1.	<i>Interactions hôte-parasite</i>	17
4.2.	<i>Augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales intestinales</i>	18
4.3.	<i>Perturbation de la fonction de la barrière intestinale</i>	18
4.4.	<i>Atrophie villositaire diffuse, malabsorption, hypersécrétion du CL⁻ et l'augmentation du transit intestinal</i>	19
5.	CLINIQUE.....	19
6.	DIAGNOSTIC.....	21
6.1.	<i>Diagnostic d'orientation</i>	21
6.2.	<i>Diagnostic de certitude</i>	21
6.2.1.	Examen parasitologique des selles (EPS)	21
6.2.2.	Tubage duodéal.....	24
6.2.3.	Biopsie duodénale.....	24
6.2.4.	Culture	25

Table des matières

6.2.5. Techniques immunologiques	25
7. TRAITEMENT	26
8. PREVENTION	27
8.1. Prophylaxie collective	27
8.2. Prophylaxie individuelle	28

CHAPITRE II : LA MALADIE CŒLIAQUE

1. PHYSIOPATHOLOGIE	36
2. CLINIQUE	37
2.1. La forme classique	37
2.2. La forme atypique	37
2.3. La forme asymptomatique	38
2.4. La forme latente	38
3. DIAGNOSTIC	39
3.1. Le diagnostic sérologique	39
3.1.1. Les anticorps anti-réticuline (AAR)	39
3.1.2. Les anticorps anti-gliadines (AAG)	39
3.1.3. Les anticorps anti endomysium (AAE)	40
3.1.4. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (AATG)	40
3.1.5. Anticorps anti peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG) (AAPDG)	41
3.2. L'endoscopie digestive	42
3.3. Le diagnostic histologique	42
3.4. Autres moyens diagnostic	45
3.4.1. Les Ac anti- t-TG néo-épitope	45
3.4.2. Test rapide BIOCARD Celiac Test	45
3.4.3. Le test salivaire	46
3.4.4. Dosage des IgA	46
3.4.5. Le typage HLA	46
3.5. Diagnostic différentiel des principales causes d'atrophie villositaire partielle	48
4. TRAITEMENT	49
5. LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	49
6. SUIVI DE LA MALADIE	50
7. COMPLICATIONS	50
7.1. Malabsorption	50
7.2. Pathologies malignes	51
7.3. Ostéoporose	51
7.4. Les maladies auto-immunes	51
7.5. Maladie cœliaque réfractaire (sprue réfractaire)	51

Table des matières

7.6. <i>Autres complications</i>	52
CHAPITRE III : RELATION GIARDOSE - MALADIE CŒLIAQUE	
1. PRESENTATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE	53
1.1. <i>Cliniquement</i>	53
1.2. <i>Histologiquement</i>	54
2. ROLE DE L'IMMUNITE	54
CHAPITRE IV : PARTIE PRATIQUE	
1. MATERIELS ET METHODES	58
1.1. <i>Objectifs de l'étude</i>	58
1.1.1. Objectif principal	58
1.1.2. Objectifs secondaires	58
1.2. <i>Méthodes</i>	58
1.2.1. Protocole de l'étude	58
1.2.2. Procédures de recueil des données	59
1.2.3. Recueil des prélèvements de selles	60
1.3. <i>Matériels</i>	60
1.3.1. Matériel du laboratoire	60
1.3.2. Réactifs	60
2. DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE	60
2.1. <i>Examen parasitologique des selles (EPS)</i>	60
2.1.1. Examen macroscopique	61
2.1.2. Examens microscopique	61
2.1.3. <i>Lecture</i>	64
3. ANALYSE STATISTIQUES DES DONNEES	65
4. ASPECT ETHIQUE	65
CHAPITRE V : RESULTATS ET INTERPRETATION	
1. CARACTERISATION GENERALE DE LA POPULATION D'ETUDE	67
1.1.1. <i>Répartition de la population en fonction du sexe</i>	67
1.2. <i>Répartition de la population selon l'âge</i>	67
1.3. <i>Répartition de la population selon la fréquence des signes cliniques</i>	68
1.4. <i>Répartition de la population selon le début des signes cliniques</i>	69
2. CARACTERISATION DE LA POPULATION SELON LE PORTAGE DE PARASITES ET LA MALADIE CŒLIAQUE	70
2.1. <i>Fréquence des parasitoses retrouvées chez la population d'étude selon l'âge</i>	70
2.2. <i>Répartition des parasitoses selon le sexe</i>	70
2.3. <i>La fréquence de la maladie cœliaque dans les différentes tranches d'âges</i>	71

Table des matières

2.4.	<i>Répartition de la maladie cœliaque selon le sexe</i>	72
2.5.	<i>Fréquence de Giardia intestinalis chez les malades cœliaques</i>	73
2.6.	<i>Fréquence des autres parasitoses chez les patients cœliaques</i>	74
DICUSSION		76
CONCLUSION		81
ANNEXES		
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		

Liste des abréviations

AAE : Anticorps anti-endomysium

AAG : Anticorps anti-gliadine

AAPDG : Anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine

AAR : Anticorps anti-réticuline

AATG : Anticorps anti-transglutaminase

AV : atrophie villositaire

CCR3 : C-C Motif Chemokine Receptor 3

CD : Cluster de différenciation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CLTA4 : Cytotoxic lymphocyte associated 4

CL : Chlore

CMH : Complexe majeure d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

DPG : Peptides de la Gliadine Déamidée

DSIgA : déficit sécrétoire en IgA

ENS I : endonuclease subunit I

EPS : Examen parasitologique des selles

Fas : Cell surface death receptor

HLA : Human leucocyte Antigen

HLN : hyperplasie lymphoïde nodulaire

HSP70 : the 70 kilodalton heat shock protein

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

IG : Immunoglobuline

IL : interleukine

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux

LYM : Lymphocyte

MAI : Maladie auto-immune

MC : Maladie cœliaque

MCL α : Maladie des chaînes lourdes alpha

MIC A : Histocompatibility complexe class I chain-related A

MIC B : Histocompatibility complexe class I chain-related B

MIF : Mercurothiolate, Iode, Formol

OMS : Organisation mondiale de santé

PCR-RFLT : polymerase chain reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

RGS : régime sans gluten

PLS : Plasmocyte

PNE : Polynucléaire Eosinophile

PNN : Polynucléaire Neutrophile

RTC : le récepteur cellulaire T

THEMIS : thymocyte expressed molécule involved in selection

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

TG : transglutaminase

t-TG : transglutaminase tissulaire

ZO-1 : Zonula occludens

Liste des figures

Figure 1 : schéma des différents éléments constituant un trophozoite	10
Figure 2 : kystes de giardia intestinalis par micrographe électronique de transmission (TEM) .	11
Figure 3 : schéma de cycle évolutif de Giardia	14
Figure 4 : image microscopique des trophozoites de Giardia intestinalis sur une biopsie jéjunale	25
Figure 5: kystes de giardia intestinalis observés par microscope à fluorescence	26
Figure 6: séroprévalence de la MC dans le monde.	31
Figure 7: aspect histologique des atrophies villositaires.	45
Figure 8: démarche diagnostique de la maladie cœliaque	47
Figure 9: lectures des lames en zigzag	62
Figure 10: mode opératoire de la technique de Ritchie.....	64
Figure 11: kystes de Giardia après lecture sous microscope optique.....	65
Figure 12: répartition de la population d'étude selon le sexe	67
Figure 13: répartition de la population étudiée selon la fréquence des signes cliniques.....	69
Figure 14: la fréquence de la MC selon les classes d'âge.....	72
Figure 15: répartition de la MC selon le sexe	73
Figure 16: répartition des autres parasitoses chez les coeliaques.....	74

Liste de tableaux

Tableau I: principales étapes de l'étude de l'espèce Giardia	4
Tableau II : hôtes et caractéristiques morphologiques des différentes espèces du genre Giardia. 7	
Tableau III : manifestations cliniques extra intestinales dues à la giardiose	20
Tableau IV : Traitement de la giardiose	26
Tableau V : facteurs de risque associés a la MC	35
Tableau VI : les manifestations cliniques de la MC fruste	38
Tableau VII : sensibilité et spécificité des Ac spécifiques de la MC	41
Tableau VIII: classification histologiques des lésions	44
Tableau IX: diagnostic différentiel selon l'histologie	48
Tableau X: repartition de la population selon l'age	68
Tableau XI: répartition de la population seln le début des signes cliniques.....	69
Tableau XII: fréquence des parasitoses dans la population étudiée	70
Tableau XIII: répartition des parasitoses selon le sexe	71
Tableau XIV : répartition de Giardia chez les patients cœliaques	73

Introduction

La giardiose est la cause majeure des entérites chez l'homme dans le monde, causée par un protozoaire cosmopolite le *Giardia intestinalis*, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) chez les enfants dans les pays en développement, les taux de prévalence de la giardiose indiqués vont de 1% à plus de 50% et on estime environ 200 millions, le nombre annuel des cas d'infestation en Afrique et en Asie. Des épidémies localisées se déclarent fréquemment dans les établissements qui accueillent les enfants (1). Les trophozoïtes de ce parasite colonisent le duodénum et les premiers segments du jéjunum et soient à l'origine d'un large éventail de signes cliniques pouvant aller de la forme asymptomatique jusqu'aux troubles gastro-intestinaux aigus ou chroniques (2).

Le passage à la chronicité avec absence de traitement peut aggraver les symptômes conduisant à un syndrome de malabsorption simulant celui de la maladie cœliaque.

D'un autre côté, la maladie cœliaque, représente une maladie auto-immune conduisant à une réaction immunitaire au niveau de l'intestin grêle secondaire à l'ingestion de gluten (3).

La fréquence de cette maladie est très difficile à évaluer en raison de son fort taux de forme silencieuse et de sa symptomatologie qui peut être très différente d'un individu à l'autre (4); néanmoins selon un article publié en Med sci l'an 2020 par Ait idir, une prévalence de 0,5 à 1% dans la population générale peut être établie (5).

Sur le plan histologique cette pathologie est caractérisée par une atrophie villositaire avec production des différents isotopes d'anticorps (6). Un régime sans gluten est le seul traitement qui peut pallier aux complications de cette maladie.

La similitude entre les deux maladies nous a poussé à poser la problématique suivante : est-ce qu'une giardiose chronique peut se compliquer par une maladie cœliaque ou non ?

La maladie cœliaque peut se réunir à la giardiose chronique en termes de symptomatologie et de diagnostic différentiel, mais il n'existe à notre connaissance aucune étude qui a abordé ce sujet ; seules des études portant sur la maladie cœliaque dans son profil sérologique, l'implication de la génétique, la physiopathologie,

l'épidémiologie, la diète sans gluten... et d'autres sur la giardiose intestinale, son épidémiologie, sa détection génétique, son diagnostic ... ont été réalisés.

En Algérie, seul un travail fait par Mahdani et coll au niveau de CHU d'Oran, qui a étudié l'intérêt du dosage des anticorps anti gliadine dans le diagnostic et le suivi de la giardiose chronique, cette étude était étalée sur un an et durant laquelle , le *Giardia* n'était pas trouvé chez aucun enfant connu comme cœliaque.

De ce fait, on a essayé à travers cette étude transversale à visée analytique d'évaluer la relation entre ces deux pathologies.



Synthèse bibliographique

Chapitre I : *Giardia intestinalis*

1. Définition

Giardia intestinalis est un protozoaire flagellé responsable d'infections intestinales chez l'homme touchant la partie haute de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) et donnant des manifestations cliniques très marquées (des diarrhées chroniques). Il infecte approximativement 2% des adultes et entre 6% à 8% des enfants dans les pays développés (7).

2. Historique

Le tableau I montre les principaux événements retrouvés au cours de l'étude de *Giardia intestinalis*

Tableau I: principales étapes de l'étude de l'espèce *Giardia* (4, 8, 9)

Date	Evènement
1861	Découverte du parasite par Antoine Van Leeuwenhoek dans ses propres selles diarrhéiques
1859	Description détaillé du parasite par Lambl est lui nommé <i>Cercomonas intestinalis</i>
1879	Grassi a nommé un organisme de rongeur <i>Dimorphus muris</i> (maintenant connu comme appartenant au genre <i>Giardia</i>) ignorant la première description de Lambl
1882-1883	Description par Kunstler d'un organisme dans un têtard (<i>G. agilis</i>), qu'il a nommé <i>Giardia</i> pour la première fois comme nom du genre
1888	Blanchard a suggéré le nom <i>Lamblia intestinalis</i>
1902	Stiles a attribué le nom de <i>G. duodenalis</i> à ce parasite
1915	Kofoid et Christiansen, ont proposé le nom <i>G. lamblia</i>
1920	Par la suite Kofoid et Christiansen ont proposé le nom de <i>G. enterica</i>
1952	Filice a publié une description détaillée de <i>Giardia</i> et a proposé trois espèces sur la base de la morphologie du corps médian : <i>G. duodenalis</i> , <i>G. muris</i> et <i>G. agilis</i>
1970	Le nom de l'espèce <i>G. lamblia</i> a été largement admis
1980-1990	Le nom de <i>G. duodenalis</i> est largement utilisé

3. Epidémiologie

3.1. Agent pathogène

Giardia intestinalis est un organisme eucaryote appartenant aux protozoaires flagellés se présente sous deux formes une forme végétative responsable de la maladie et une forme kystique responsable de la survie en milieu extérieur et de la contamination.

3.1.1. La taxonomie

Giardia appartenait au règne des protozoaires flagellés, tandis que le règne *Archezoa* (regroupant les micro-organismes dépourvus de mitochondries) et protistes a été récemment proposés ; toutefois le terme protozoaire est préférentiellement utilisé pour qualifier *Giardia* (8).

La morphologie de *Giardia* définit sa classification, dont il appartient à l'embranchement *Sarcomastigophora*, au sous-embranchement *Mastigophara* (ou Flagellés), à la classe *Zoamastigophorea* (ou Zooflagellés), à l'ordre *Diplomonadida* et à la famille *Hexamitidae* (six à huit flagelles, deux noyaux, symétrie bilatérale et parfois axostyles, corps médians) (9).

En 1996 Cavalier-Smith et Chao proposent une nouvelle classification basée sur l'analyse de l'ARN ribosomal et sur la morphologie dans laquelle *Giardia* ne serait plus classé dans la famille *Hexamitidae*, *Giardia* appartiendrait alors à la sous-classe *Diplozoa* ou *Diplomanadida*, à l'ordre *Giardiida* et à la famille *Giardiinae*. Toutefois, la plupart des auteurs continuent à classer *Giardia* dans la famille *Hexamitidae* (8, 9).

L'ordre *Diplomonadida* regroupe des eucaryotes primitifs du fait que les microorganismes qui le constituent seraient dépourvus de certaines organelles typiques des eucaryotes tel les mitochondries et peroxyosomes, et contiendraient des systèmes endomembranaires peu développés. De plus, cet ordre constituerait un embranchement précoce des eucaryotes d'après la phylogénie de certains gènes comme celui de la petite sous-unité de l'ARN ribosomal (ARNr 55U ou ARNr 185). La taille de ce gène est en effet inférieure à celle des eucaryotes mais présente des structures secondaires typiques à ceux-ci. La position de *Giardia* par rapport à l'acquisition de mitochondries par les

eucaryotes, par endosymbiose, était source de controverse car ce protozoaire était jusqu'à présent considéré comme dépourvu de ces organelles. Toutefois, en 2003 Tovar et al ont récemment mis en évidence la présence de vestiges mitochondriaux appelés mitosomes dans le cytosol de trophozoïtes en utilisant des anticorps dirigés contre deux protéines mitochondriales (8, 9).

➤ La classification finale du *Giardia* :

Règne : *Protozoa*

Embranchement : *Sarcomastigophora*

Sous embranchement : *mastigophora*

Classe : *Zoamastigophorea*

Ordre : *Diplomonadida*

Sous ordre : *Diplomonadina*

Famille : *Hexamitidae*

Genre : *Giardia*

En 1920 sur la base de l'hôte d'origine, quarante espèces du genre *Giardia* ont été décrites (9).

Actuellement ; on note six espèces différentes du genre *Giardia* : *Giardia lamblia* (aussi appelé *G. duodenalis* ou *G. intestinalis*), *G. agilis*, *G. muris*, *G. psittaci*, *G. ardeae* et *G. microti*.

La distinction entre ses différentes espèces repose sur la taille de disque adhésif ventral, la forme du corps médian ainsi que celle du trophozoïte (4, 9).

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de chaque espèce

Tableau II : hôtes et caractéristiques morphologiques des différentes espèces du genre *Giardia*
(2).

Espèce	Hôte	Microscopie électronique	Microscopie optique		Dimensions
			Aspect général du trophozoïte	Corps médian	
<i>G.lamblia</i>	Mammifères (homme)	La paroi des kystes contient deux couches (externe et interne), présence des noyaux et des axonèmes	Piriforme en cerf-volant	1 à 2 corps médians traverses en forme de griffe	Longueur 12 à 16 micromètres Largeur 6 à 8 micromètres
<i>G.psittaci</i>	Oiseaux	Trophozoïte repli ventrolatéral incomplet en position antérieure pas de rainure marginal			
<i>G.microti</i>	Rats musqués et campagnols	Kystes : deux trophozoïtes matures avec leurs disques ventraux dans chaque kyste			
<i>G. ardeae</i>	Hérons	Trophozoïtes : flagelles caudaux de taille différente		Arrondi ou en forme de griffe	
<i>G. muris</i>	Rongeurs		Court et arrondi	Petit et arrondi en forme de larme	Longueur 9 à 12 Largeur 5 à 7
<i>G. agilis</i>	Amphibiens		Long et mince		Longueur 20 à 29 Largeur 4 à 5

3.1.2. Notion d'assemblage

L'analyse par PCR-RFLP (polymerase chain reaction Restriction Fragment Length Polymorphism) et d'autres techniques d'identification moléculaire ont permis de répertorier les différentes espèces du genre *Giardia* selon les caractéristiques génétique au sein d'assemblage qui regroupe des isolats présentant une haute similitude génétique (le même type de la sous unité 18S) (9).

De nombreux assemblages ont été identifiés, de A à G pour Thompson (2008) et de A à H selon Feng et Xiao (2011), Ryan et Caccio (2013), Heyworth (2016) et Thompson et Ash (2016) (9).

Les isolats de *Giardia intestinalis* provenant d'humains et d'autres mammifères sont retrouvés dans deux assemblages génétiques: l'assemblage A et l'assemblage B (4, 9).

L'assemblage A étant lui-même séparé en 4 groupes : A-I et A-II A-III et A-IV (4).

L'analyse de 10 isolats à 23 loci génétiques, et la distribution de l'hôte ont indiqué que les sous-groupes AI et AII contiennent les souches humaines, tandis que celles de l'animal appartiennent aux sous-groupes AI, AIII et AIV. Par conséquent, seul le sous-groupe AI semblé avoir un potentiel zoonotique, et le sous-groupe AII semble être spécifique à l'homme (4).

L'analyse du polymorphisme protéique des souches de *Giardia intestinalis* a révélé la présence d'un assemblage nommé B qui est plus hétérogène par rapport à l'assemblage A et tout différent par 27 loci génétique (Mayrhofer et al. 1995) (4).

Une analyse récente publiée par Monis et al en 2003 a reparti l'assemblage B en 4 sous-groupes : BI, BII, BIII, et B IV où les génotypes humains font partie du sous-groupe BIII et B IV, tandis que les isolats animaux (singes et chiens) appartenait à des sous-groupes BI et BIV (4).

Plusieurs nouveaux groupes génétiques autres que les Assemblages A et B au sein du genre *Giardia* apparaissant spécifiques de leur hôte :

Les assemblages C et D, isolés chez le chien *G. canis* (Meloni et Thompson, 1987; Monis et al, 1998) (4).

L'assemblage E, isolé chez le bétail (bovins, ovins, caprins, porcins) *G.bovis* (Ey et al, 1999) (4).

L'assemblage F, isolé chez le chat *G.catis* (Monis et al, 1999) (4).

L'assemblage G, isolé chez le rat *G. simondi* (Monis et al, 1999) (4).

L'assemblage H, isolé chez les mammifères marins (4).

3.1.3. Morphologie

3.1.3.1. La forme végétative

Giardia intestinalis se présente sous une forme aplatie avec une extrémité antérieure large et une postérieure effilée ; mesurant 10 à 20 µm de long et 6 à 10 µm de large. Possédant une face ventrale concave et une dorsale convexe, ce qui donne au trophozoïte une forme de cuillère ou bien de goutte (2, 5).

Dans les deux dépressions réniformes se trouve deux noyaux morphologiquement identiques de part et d'autre de la ligne médiane du parasite lui confère une symétrie bilatérale (3).

Le cytosquelette de *Giardia* est complexe et a un rôle dans l'adhésion et la locomotion du trophozoïte, il est composé de : 8 flagelles (2 antérieurs ; 2 postérieurs ; 4 médians), un disque ventral, 2 corps médians et 2 cordons (figure1) (1, 3).

Le rôle des flagelles est la mobilité des trophozoïtes, les microtubules des axonèmes des flagelles présentent un arrangement caractéristique des eucaryotes : une paire en position centrale et neuf paires situées en périphérie (3).

Le métabolisme du trophozoïte en présence d'oxygène : ces trophozoïtes respirent en utilisant une protéine fer-soufre (la présence de glucose, fructose et éthanol stimule la respiration chez les trophozoïtes). Les voies de la glycolyse et des hexoses monophosphate permettent le catabolisme du glucose et la production d'énergie (3).

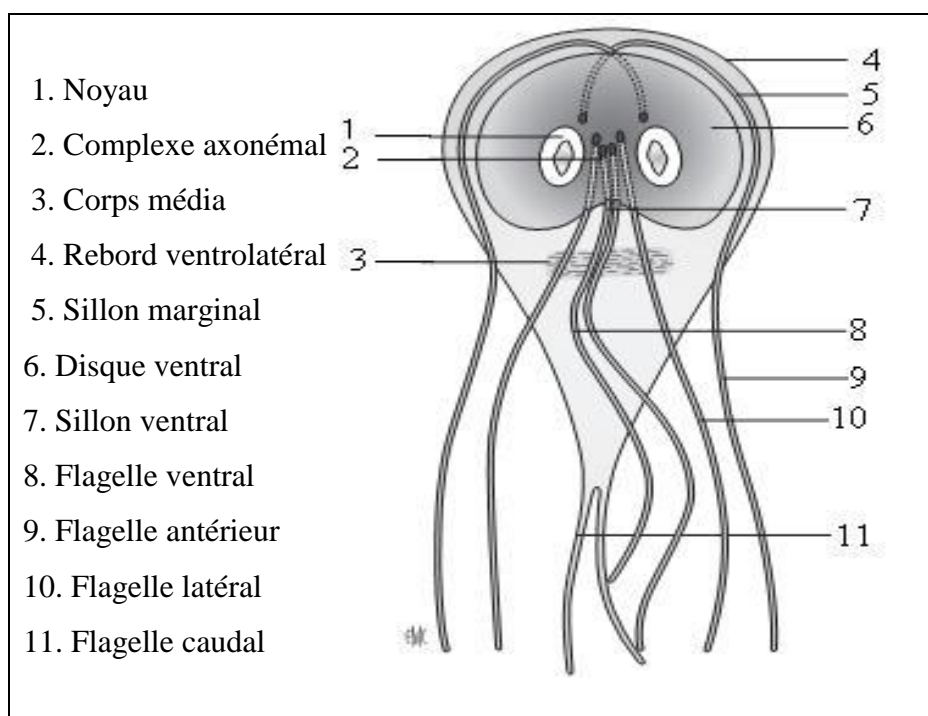


Figure 1 : schéma des différents éléments constituant un trophozoïte (10).

3.1.3.2. La forme kystique

C'est une forme ovoïde mesurant 10 à 12 μm de long et de 6 à 8 μm de large (4), renferme 2 à 4 noyaux, des axonèmes (débris flagellaires), des fragments de disque ventral et des petites vacuoles en périphérie (figure 2) (2).

La paroi kystique est constituée de N-acétylgalactosamine et de polypeptides, son épaisseur est d'environ 0,2 à 0,5 μm dont on trouve un réseau de filaments mesurant 7 à 20 nm (4, 8).

Comme les trophozoïtes, les kystes possèdent une activité respiratoire, mais ils prélèvent seulement 10 % de l'oxygène utilisé par les trophozoïtes à 37 °C (9).

Les kystes peuvent survivre plusieurs semaines dans le milieu extérieur. Ils sont très résistants dans les matières fécales humaines ou bovines, la survie des kystes de *Giardia* est de 15 à 30 jours (maximum 74 jours). Dans les eaux de surface, la survie des kystes varie de 28 à 56 jours suivant les conditions de température. Les kystes peuvent rester viables à 4 °C pendant 90 jours et 66 jours entre 12 et 22 °C, le pourcentage de kystes viables retrouvés varie de 3,5% à 18% selon les publications sans que cette disparité dans les résultats ne soit associée à des facteurs particuliers (4).

Les kystes sont également résistants aux désinfectants chlorés aux concentrations utilisées pour désinfecter l'eau, tandis qu'ils sont sensibles aux désinfectants à base d'ammonium quaternaire. Leur utilisation aux concentrations recommandées détruit les kystes en une minute à température ambiante. Ils sont sensibles à la dessiccation et sont tués par une température supérieure à 50°C (4, 8).

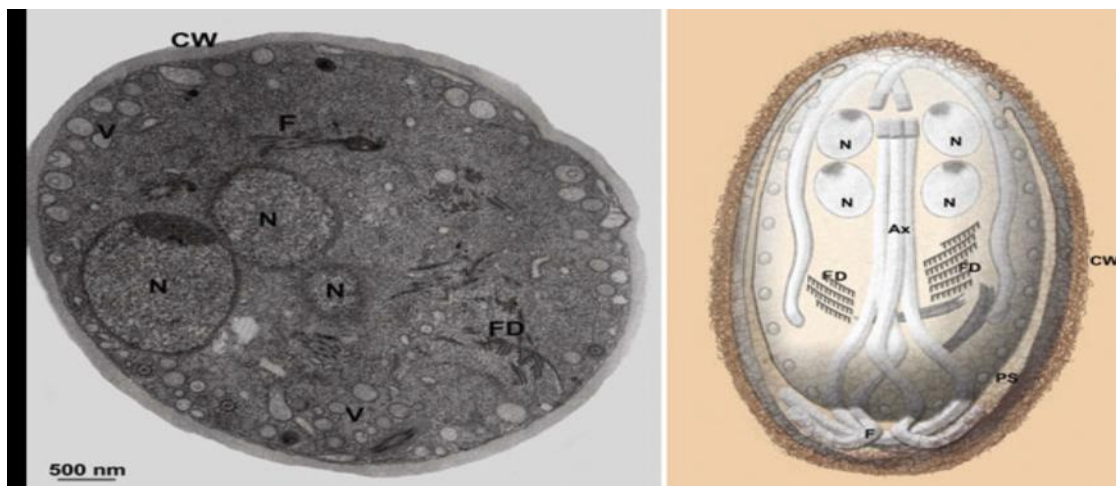


Figure 2 : kystes de *Giardia intestinalis* par micrographe électronique de transmission (TEM) : les flagelles (F) sont internalisés, et le disque fragmenté (FD). Axonemes (Ax), noyaux (N), vésicules (V) et l'espace peritrophique (PS) paroi du kyste (CW). Bar : 500 nm (4).

3.2.L'ultrastructure de *Giardia intestinalis*

Comme les eucaryotes le *Giardia* contient les différents éléments du système endomembranaire : appareil de golgi, lysosomes, réticulum endoplasmique (8, 9).

La présence de ce dernier a été suggérée par observation en microscopie électronique et confirmée par l'utilisation d'anticorps dirigés contre une protéine spécifique de cette structure; alors que l'appareil de Golgi a été mis en évidence lors de l'enkystement, mais sa présence n'est pas confirmée pour les trophozoïtes (9).

Le cytosquelette du trophozoïte contient des corps médians appelés aussi corps para basaux se situent en position postérieure par rapport aux noyaux et constitués de microtubules peu organisés (3), les axonèmes des flagelles caudaux sont reliés ventralement et dorsalement par les cordons ; Le disque ventral est un disque adhésif hautement caractéristique des protozoaires, dans l'ordre de Diplomanadida, le *Giardia* a l'exclusivité d'avoir cette structure, il recouvre la moitié antérieure de sa surface ventrale (9).

Une activité phosphatase acide, caractéristique des lysosomes, est détectée dans des vacuoles présentes en grand nombre à proximité de la membrane cytoplasmique de trophozoïtes (8, 9).

Les études récentes ont mis en évidence la présence dans le trophozoïte des organelles fonctionnelles appelés les mitosomes et qui dérivent des mitochondries originelles acquises par endosymbiose (8, 9).

3.3. Notion d'enkystement et de dekystement

3.3.1. Le dekystement

Ce phénomène dure 15 à 30 min, c'est un processus rapide qui permet le passage des kystes de *Giardia* à la forme végétative (9).

In vitro et en 1979, Bingham et Meyer ont constaté que l'exposition des kystes de *Giardia* à une solution acide est indispensable au dekystement ainsi qu'une solution légèrement alcaline riche en protéases (correspondant aux conditions retrouvés dans l'intestin grêle) complète ce phénomène (9).

La modification la plus marquée est le développement des protubérances remplies de cytoplasme dans l'espace peritrophique qui s'élargit (9).

Dix minutes après le début du dekystement, le protozoaire est distinct de la paroi kystique et les premiers excyzoïtes sont libérés après 20 minutes d'incubation (9).

D'autres modifications touchant l'ARNm et celui de la paroi sont aussi nettement marquées.

Après le dekystement on obtient excyzoïte de forme ovale, possède huit flagelles, quatre noyaux avec une ploïdie de 16N (4 x 4N) et son métabolisme est intermédiaire entre celui du trophozoïte et du kyste. Il initie l'infection et constitue une étape très brève du cycle de *Giardia* ; l'excyzoïte se divise rapidement en deux trophozoïtes contenant deux noyaux avec une ploïdie de 8N (2 x 4N) (9, 10).

Après une étape de division nucléaire, chacun de ces trophozoïtes va à son tour se diviser en deux trophozoïtes binucléés identiques avec une ploïdie de 4N (2 x 2N). Ainsi que chaque kyste conduit à la formation de quatre trophozoïtes dans l'intestin grêle de l'hôte (9, 10).

3.3.2. L'enkystement

C'est un processus long qui contient deux étapes, une réalisée en 10 heures et l'autre en 16 heures. C'est une étape clé du cycle parasitaire qui lui permet sa poursuite, la synthèse de la paroi des kystes et la transmission féco-orale et hydrique du parasite (9).

L'initiation de l'enkystement a été réalisée pour la première fois par Gillin en 1987 par l'ajout de fortes quantités des selles biliaries après culture dans un milieu légèrement alcalin, les sels biliaries sont alors considérés comme étant le stimulus principal de ce phénomène (9, 10).

La première phase est caractérisée par des modifications au niveau de la division cellulaire, du métabolisme, de l'ultrastructure, du transport de protéine et de l'expression des gènes (9).

Les trophozoïtes s'arrondissent rapidement et le disque ventral est fragmenté. Après 10 heures d'enkystement, la concentration d'oxygène diminue fortement, l'appareil de golgi devient visible ainsi que les vésicules spécifiques d'enkystement (9).

Lors de la deuxième phase de l'enkystement, les modifications se produisent essentiellement au niveau des noyaux. Quatre heures après le début de son induction, la majorité des cellules ont une ploïdie de 8N. 24 heures après et suite à une division nucléaire suivie d'une nouvelle réplication de l'ADN, la plupart des kystes observés sont matures et contiennent quatre noyaux tétraploïdes qui sont alors rejetés avec les selles dans le milieu extérieur de façon intermittente et contribueront à infecter de nouveaux hôtes (9, 10).

3.4. Cycle évolutif

Simple de type monoxène se fait par l'intervention d'un seul hôte

Le cycle débute par l'ingestion d'un kyste mature (à 4 noyaux).

Le PH de l'estomac joue un rôle dans la lyse de la paroi kystique par son baisse suivi par une remontée, un excyzoïte à 4 noyaux sera libéré dans le duodénum qui évolue à une forme végétative, ces derniers grâce au disque ventral s'accroche à la muqueuse intestinale, se multiplie puis prolifèrent par scissiparité donnant les symptômes. Une

partie évolue en kyste dans le colon et va être expulsé avec les selles pour réinfecter d'autres hôtes (figure 3) (4, 8).

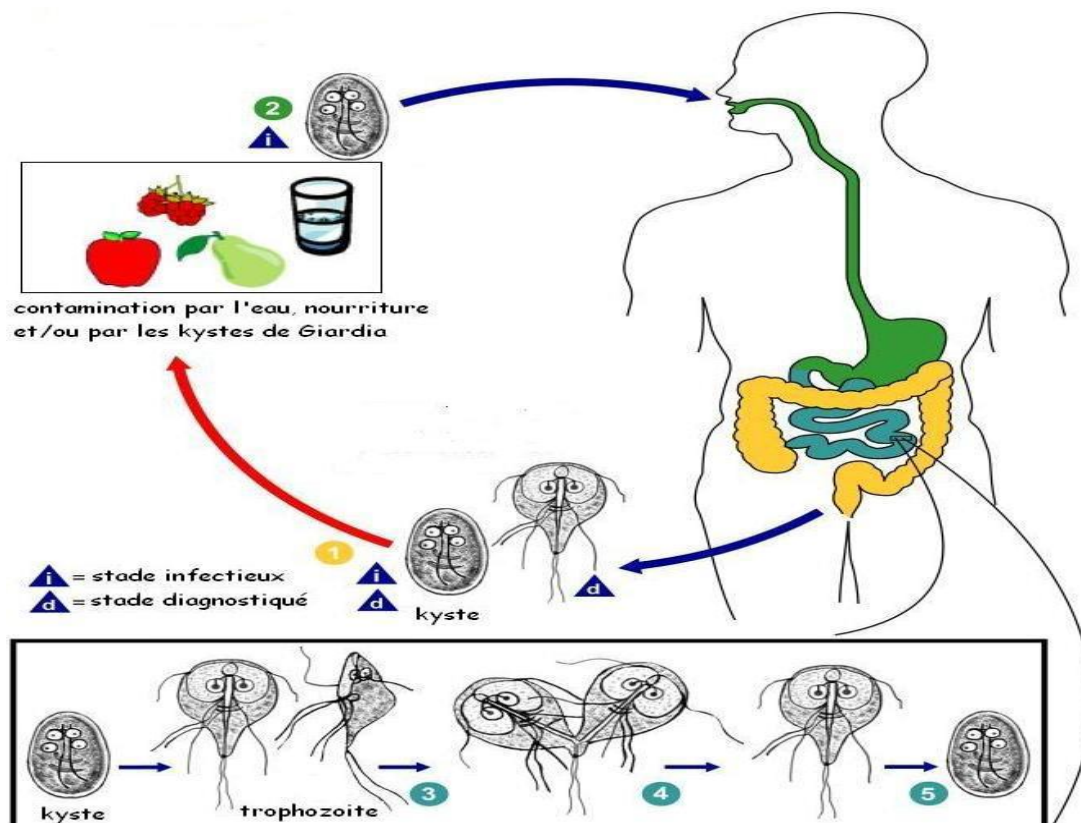


Figure 3 : schéma de cycle évolutif du *Giardia* (10)

3.5.Répartition géographique

La giardiose humaine est la parasitose intestinale la plus répandue dans le monde causant 280 millions de cas chaque année. C'est une protozoose cosmopolite, un prototype du péril fécal très fréquent dans les pays tropicaux et tempérés. Elle surviendrait sur le mode épidémique touchant principalement les nourrissons et les petits enfants dans des collectivités ou dans l'entourage familial (4, 10).

La prévalence de la giardiose chez l'adulte varie entre 2 à 7,5% dans les pays industrialisés et de 12 à 30 % dans les pays en développements (11).

Chez l'enfant dans les pays industrialisés la prévalence varie entre 25 à 76%, dans les pays en développement il existe deux pics de prévalence un premier chez les enfants de 6 à 9 ans et un deuxième chez les adultes de 25 à 35 ans qui s'explique par la

contamination possible de ses enfants ; l'infection est rare en revanche à l'âge de 6 mois (11).

Une giardiose chronique est ainsi fréquemment constaté dans la population homosexuelle masculine indépendamment du VIH et sa prévalence varie de 5 à 15% selon les études (11).

Les services de santé britanniques rapportent jusqu'à 3200 cas chaque année et en Hollande le parasite a été retrouvé dans les selles de 7% des consultants en médecine générale (12).

Douze épidémies ont été observées aux USA entre 1971 et 1974 (5127 cas au total) une enquête faite en 1976 a trouvé 3,8 % de positifs sur 500000 examens (12).

3.6.Mode de contamination /Réservoir

L'homme reste le réservoir le plus important dont la transmission se fait par voie féco-orale surtout au sein des collectivités ; par contre le *Giardia* s'adapte aussi à plusieurs mammifères (comme le cobaye, le mouton, le veau, la gerbille, le castor)

La réceptivité des individus à l'infection varie de l'état de la muqueuse gastrique ainsi de l'immunité, on note que l'acidité gastrique favorise le dekystement et l'installation facile du parasite au niveau du duodénum. La transmission se fait soit par contact direct ou indirect (8, 10).

➤ Direct

par voie féco-orale suite aux mauvaises conditions d'hygiènes surtout par les mains sales au niveau des collectivités (les crèches) et chez les homosexuelles (8).

➤ Indirect

ça concerne les aliments ou les boissons souiller par les matières fécales, cette contamination peut être due au mammifères et fait intervenir des véhicules tel que la fourrure du chien, les bottes d'éleveurs, les mouches et autres insectes susceptibles de transporter les kystes (8).

3.7. Facteurs favorisants

3.7.1. Facteurs socio-économiques

Liés aux modes de vie défavorables : manque d'hygiène, pauvreté, manque d'eau, systèmes d'assainissements, les eaux usées(8)

3.7.2. Les facteurs climatiques

La saison humide et estivale aide à la persistance accrue des kystes dans l'environnement favorisant ainsi l'infection (8).

3.7.3. Facteurs liés à l'hôte

- Le manque d'hygiène alimentaire et corporelle qui entraîne la contamination du milieu naturel et l'infestation de la population (8).
- Les carences nutritionnelles : la malnutrition protéino-calorique.
- pluri-parasitisme (La coexistence chez le même individu de plus d'un parasite) (8).
- L'immunodépression qui est un facteur de risque principal de certaines parasitoses intestinales opportunistes (8).
- L'âge : les enfants (en raison de leur mauvaise hygiène) et les personnes âgées sont en général plus exposés (8).

3.7.4. Facteurs liés au parasite

La résistance des formes infestantes de ce parasite dans l'environnement (plusieurs mois) selon les conditions dont on site :

- La résistance au chlore : utilisé dans le traitement de l'eau potable (8).
- L'adaptation du parasite à plusieurs hôtes : animal (bovin en particulier qui assure une contamination massive de l'environnement) ou humain (8).

4. Physiopathologie

La giardiose est une maladie à large éventail de symptômes qui semblent être due à plusieurs facteurs considérés comme importants dans l'étiologie de la giardiose à savoir : les espèces et/ou les souches de *Giardia*, l'immunité de l'hôte, l'âge, le plan nutritionnel, le stress et la dysfonction épithéliale, qui reflètent l'interaction complexe entre l'hôte et le parasite (13). L'infection par *Giardia intestinalis* se produit après l'ingestion des kystes

du parasite, qui se désenkystent après leur passage gastrique pour libérer chacun deux trophozoïtes dans un environnement moins acide et enrichi avec la bile au niveau de l'intestin grêle (14).

Les trophozoïtes adhèrent aux cellules épithéliales et s'y répliquent, mais généralement sans envahir la muqueuse intestinale et sans provoquer une ulcération (13). L'intensité de la contamination détermine l'apparition de la maladie : il faut ingérer environ 10 à 100 kystes pour que le parasite entraîne des troubles. Un malade peut excréter jusqu'à 10^8 à 10^{10} kystes par jour pendant l'épisode diarrhéique. Après guérison, il peut encore excréter des kystes pendant 3 à 4 semaines (2).

Si les symptômes se développent, l'apparition commence typiquement après une période d'incubation de 6 à 15 jours, qui précède souvent la détection des parasites dans les selles (14). La diarrhée de la giardiose est classiquement grasseuse (stéatorrhée) et nauséabonde avec malabsorption des vitamines A et B12 (les trophozoïtes utilisent les nutriments pour leur métabolisme et captent les acides biliaires, favorisant la malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles), le d-xylose, le fer, et Le zinc, ainsi que la carence en lactase dans 20 à 40% des cas symptomatiques (15).

Les observations expérimentales ainsi que cliniques indiquent que la cause principale de la diarrhée au cours de la giardiose est la malabsorption et l'hypersécrétion lors de l'infection chronique (16). La malabsorption est présumée de contribuer à l'affaiblissement de la croissance, mais n'a pas été causalement liée. Plusieurs enquêtes proposent des mécanismes directes et indirectes de la maladie, y compris la concurrence pour les éléments nutritifs dans la lumière intestinale (17).

Les trophozoïtes se multiplient rapidement et sont mobiles grâce à leurs flagelles, ils se fixent sur les entérocytes du duodénum et du jéjunum. Cette fixation s'accompagne d'altération des entérocytes, d'atrophie villositaire et de destruction de la bordure en brosse (16).

4.1. Interactions hôte-parasite

La biologie de l'infection à *Giardia* reste incomplètement comprise (16). Les trophozoïtes de ce parasite adhèrent fortement à la surface épithéliale de l'intestin par l'intermédiaire d'un disque ventral adhésif (16).

Certaines molécules de surface du parasite sont engagées dans cette interaction serrée, y compris les giardins (surtout alpha, bêta, delta et gamma giardins), ainsi qu'un réseau

complexe de protéines contractiles qui jouent un rôle clé dans l'attachement des trophozoïte. Alors que l'implication de ces molécules dans la pathogenèse et/ou l'immunité reste inconnue, cet attachement étroit entre le trophozoïte de *Giardia* et les cellules épithéliales intestinales déclenche une série d'événements qui aboutissent à la production de la diarrhée (2).

4.2. Augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales intestinales

L'apoptose, encore appelée la mort cellulaire programmée, permet de maintenir l'homéostasie des cellules épithéliales au sein de l'épithélium gastro-intestinal (15).

L'activation séquentielle des cystéinyl aspartate protéases (caspases) est une composante importante dans la régulation de la mort apoptotique (18). Tandis que la l'occurrence homéostatique de l'apoptose des entérocytes ne doit pas interférer avec l'intégrité de l'épithélium intestinal (18). Alors que certains micro-organismes entéropathogènes (parmi eux le *Giardia*) peuvent perturber la fonction de la barrière intestinale par l'intermédiaire de l'induction de la mort programmée des entérocytes (14).

4.3. Perturbation de la fonction de la barrière intestinale

Le complexe apical assure la jonction entre les cellules épithéliales adjacentes et établit une barrière sélective séparant l'environnement extérieur de la lumière intestinale (14).

Cette structure se compose de différentes protéines transmembranaires et d'autres régulatrices cytosoliques (16). L'augmentation de la perméabilité intestinale résultant d'une rupture de ces structures a été rapportée dans divers troubles gastro-intestinaux et des infections entériques (16). La relocalisation de la plaque protéinique cytoplasmique zonula occludens (ZO-1) ou diverses protéines transmembranaires la Claudine (à partir de la périphérie de la cellule vers le cytosol) et la floculation des structures filamenteuses du cytosquelette, entraînent une augmentation de la perméabilité de l'intestin (17).

Les modifications de l'ensemble de ces éléments clé de jonction et cytosquelettiques ont été rapportées lorsque l'épithélium intestinal est exposé à *Giardia* (14).

4.4. Atrophie villositaire diffuse, malabsorption, hypersécrétion du Cl^- et l'augmentation du transit intestinal

Les données suggèrent que le raccourcissement de la bordure en brosse des microvillosités *Giardia*-induite peut causer la diarrhée par malabsorption et mal digestion (16). Plusieurs études ont montré que la mal digestion chez les individus infectés par *Giardia* se produit en raison de la déficience en différentes enzymes de la bordure en brosse (19).

Un rapport suggère même que la production de lactases par l'hôte peut prendre des semaines pour se normaliser suite à l'infestation par ce parasite (19).

Le raccourcissement diffus de la bordure en brosse des microvillosités provoque la malabsorption intestinale due à une altération de l'absorption de l'eau, du glucose et d'électrolytes (13).

La malabsorption des nutriments et des électrolytes crée un gradient osmotique qui attire l'eau dans l'intestin grêle ce qui suscite une petite distension intestinale et un péristaltisme rapide (19). En outre, les maladies diarrhéiques chez ces personnes infectées entraînent également l'augmentation de la vitesse du transit intestinal en raison de la dégranulation des mastocytes et les réponses immunitaires adaptatives. Enfin, l'augmentation de la sécrétion de chlorure contribue encore à la diarrhée dans la giardiose (13).

5. Clinique

En Septembre 2004, la giardiose a rejoint l'initiative des maladies négligées de l'OMS (13). Cette initiative est composée d'une variété de maladies parasitaires, virales et bactériennes qui surviennent principalement dans les pays en voie de développement et pour lesquels la pauvreté influe sur le résultat de la maladie (2). En outre, les agents pathogènes inclus dans l'initiative représentent tous une charge mondiale accrue et empêchent les individus infectés d'atteindre leur potentiel plein (14).

Les manifestations cliniques de la giardiose humaine sont polymorphes, l'infection peut rester asymptomatique (50% à 75%), ou évolue sur un mode chronique avec malabsorption, perte pondérale et alternance de diarrhées et constipation (14).

Le fait que certains patients restent asymptomatiques alors que d'autres développent une symptomatologie reste mal compris (16), de multiples facteurs ont été proposés pour expliquer la variabilité de l'aspect de la maladie : l'état du système immunitaire et l'âge

de l'hôte, son état nutritionnel, le génotype de la souche, la dose infectieuse et peut être les coïnfections avec d'autres microorganismes (16).

La période d'incubation varie de 5 à 25 jours avec une durée médiane de 7 à 10 jours, les symptômes d'une giardiose aiguë durent 2 à 4 semaines après la contamination (17).

La symptomatologie commence habituellement par un sentiment de malaise intestinal, suivi de nausées et d'anorexie (17). Un fébricule et des frissons sont parfois présents au début de l'infection (18).

Une variété de symptômes intestinaux peut être associée, il s'agit d'une diarrhée qui, dans un premier temps, peut être aqueuse nauséabonde mais après elle se présente le plus souvent sous forme de selles pâteuses et grasses de couleur brun-jaunâtre ou verdâtre avec stéatorrhée (18).

On observe 4 à 10 selles par jours, cette diarrhée peut durer plusieurs mois ou années ; on peut noter des périodes de rémission, voire des alternances de diarrhées et de constipations (16).

La diarrhée est rencontrée chez les patients infectés avec une fréquence de 80% (16).

La présence du sang et du mucus dans les selles est rarement rencontré en cas de giardiose. Dans la majorité des cas, l'infection disparaît spontanément, mais plusieurs personnes souffrent d'accès récurrents qui peuvent persister pendant plusieurs mois (2).

Parmi les complications les plus importantes, notant un syndrome de malabsorption avec stéatorrhée, créatorrhée et glycorrhée. Ce syndrome de malabsorption confère à une cassure de la courbe de poids chez l'enfant (responsable d'un retard de croissance associé à un déficit dans le développement intellectuel) (13).

Plusieurs manifestations extra intestinales ont été décrites, des aspects pathologiques particuliers ont été récemment signalés et mériteraient d'être plus précisément étudiés : il s'agit de manifestations oculaires et allergiques. Différentes manifestations cliniques extra intestinales sont dues à la giardiose et sont illustrés dans le tableau III (16).

Tableau III : manifestations cliniques extra intestinales dues à la giardiose (16).

Symptômes extra-intestinaux	
Circulatoire	hyper éosinophilie, hypokaliémie, hyper immunoglobulinémie à IgE
Musculaires et articulaire	arthralgie, arthrites et myalgie
Déficience en micronutriments	fer, zinc, vit A, vit B12
Autres	Oculaires et cutanées

6. Diagnostic

Il repose principalement sur un ensemble de données :

6.1. Diagnostic d'orientation

Les symptômes digestifs mentionnés ci-dessus (tels que les crampes et le ballonnement abdominal, la diarrhée ou l'alternance de constipation et de diarrhée, les nausées intermittentes, la sensation de malaise et de fatigue), sans aucun autre agent pathogène détecté, doivent faire suspecter une giardiose. Il appartient alors à la biologie de confirmer ou non le portage de *Giardia* (14).

6.2. Diagnostic de certitude

Repose essentiellement sur l'examen parasitologique des selles (EPS) qui permet de mettre en évidence le *Giardia intestinalis* sous ses deux formes (trophozoïtes et/ou kystes) (14).

6.2.1. Examen parasitologique des selles (EPS)

Il permet une identification facile du parasite le plus souvent sous sa forme kystique (14). Il comprend de façon standard un examen macroscopique et microscopique (direct et après concentration ou enrichissement) du prélèvement (15). Du fait de l'existence de périodes muettes sans émission de kystes, il est souhaitable de pratiquer l'examen trois fois à 3 ou 4 jours d'intervalle (15). L'examen d'un seul échantillon de selle ne détecte pas *Giardia intestinalis* que dans 50% à 70% des cas, alors que si trois selles sont examinées, la fréquence d'identification augmente à 95% (2).

➤ Le prélèvement

Il est indispensable de préciser au malade les précautions à prendre pour recueillir et transporter les selles (19). L'examen parasitologique des selles doit se pratiquer trois à quatre jours après l'arrêt de certaines substances médicamenteuses qui pourraient gêner son interprétation (huile de paraffine, charbon, laxatifs, mucilages et baryte) (19).

Puisque certaines formes de parasites sont fragiles (trophozoïtes), l'idéal est de procéder à l'exonération des selles au laboratoire. Si ce n'est pas le cas, il convient de transmettre

le prélèvement au laboratoire dans les plus brefs délais (< 1 heure), l'examen direct doit porter sur des selles fraîchement émises (13).

Le prélèvement doit s'effectuer dans des récipients secs, propres à fermeture hermétique, avec ou sans conservateurs (13).

Pour un recueil de selles, il faut prélever un petit volume (une noisette) de matière fécale ou quelques ml de selles diarrhéiques (13).

Pour tout prélèvement, une série d'examens sera effectuée :

6.2.1.1.Examen macroscopique

Par inspection directe et manipulation à la recherche des éléments parasitaires macroscopiques tels que les helminthes. On note également la consistance, la couleur, et l'aspect (donner en détail dans la partie pratique) (16).

6.2.1.2.Examen microscopique

Il permet de mettre en évidence les kystes et les formes végétatives de *Giardia* et les autres parasites (16).

➤ Examen à l'état frais

C'est le procédé le plus simple et le seul qui permet d'observer les formes végétatives du protozoaire à l'état vivant (16).

La forme végétative du parasite est retrouvée préférentiellement dans les selles diarrhéiques alors que les formes kystiques le plus souvent dans les selles pâteuses ou moulées. Pour une détection optimale des trophozoïtes, l'observation devrait être réalisée dans les 20 minutes après le prélèvement des selles. Ces formes sont aisément reconnues grâce à leur rapide mobilité et leur disque ventral (19).

➤ Examen après coloration

En cas de difficultés de diagnostic, une coloration est le plus souvent indispensable parmi ces technique on site (14).

• Examen après coloration au Lugol à 5%

L'addition de Lugol tue les trophozoïtes mais augmente les chances de reconnaître la morphologie interne du protozoaire et de leurs kystes (détailler dans la partie pratique) (14).

- **Examen après coloration au MIF**

Permet une meilleure identification des parasites (14). Ce procédé peut être utilisé dans le dépistage de routine et c'est le seul colorant qui permet la conservation des formes végétatives.

Un résultat négatif doit amener à la réalisation d'une technique d'enrichissement (2).

- **Examen après enrichissement**

Les différentes techniques de concentration ont pour objectif d'éliminer la majorité des débris issus de la digestion et de concentrer les éléments parasitaires dans un faible volume pour ainsi favoriser fortement leur observation (2). L'élimination des kystes est généralement massive, et ils sont facilement mis en évidence après enrichissement. Parmi ces méthodes, on a les méthodes physiques (Faust et Willis) et diphasiques (Ritchie et Bailanger) (2).

- **Méthodes physiques**

- **Technique de Faust**

C'est une technique de sédimentation Basée sur la différence de densité entre le parasite et le réactif diluant qui a une densité inférieure à celle du parasite, ces derniers sont plus lourds et sédimentent.

- Utilise l'eau glycinée à 5% comme diluant.

- Cette méthode est de réalisation simple mais elle est longue, nécessite 3 sédimentations de 30 mn et n'est pas utilisée pour les selles riche en résidus (20, 21).

- **Technique de Willis**

C'est une technique de flottaison à utilisation facile, utilise un diluant avec une densité supérieure à celle du parasite :

- Solution aqueuse à saturation complète en Na Cl à 25%

- Dilution de la selle avec la solution.

- Verser la dilution dans un tube conique jusqu'à avoir un ménisque à concavité supérieure.

- Déposer une lamelle sur le ménisque formé

-Laisser en contact 15 mn

-Retirer la lamelle et la déposer sur une lame et lire au G x10 (21, 22).

- **Techniques diphasiques**

- **Technique de Ritchie** détaillée dans la partie pratique

- **Technique de Bailanger**

Consiste à mettre en présence de 2 phases liquides non miscibles, une aqueuse et l'autre un solvant organique, réalisant un coefficient de partage et permet de jouer sur la balance hydrophile-lipophile. Elles concentrent les kystes de protozoaires :

-Diluant utilisé est le tampon acéto-acétique.

- Acétate de sodium cristallisé : 15 g.

-Acide acétique cristallisable : 3,60 ml.

-Eau distillée : 1000 ml

-Ajuster le pH à 5 avec l'acide acétique (21, 22).

6.2.2. Tubage duodéal

Le tubage duodéal consiste à recueillir le suc intestinal, en utilisant une sonde avec aspiration du liquide duodéal. L'examen direct d'une goutte de liquide et d'une parcelle de mucosités permet la détection du *Giardia intestinalis* (18).

Le suc est aspiré à partir de la partie supérieure du jéjunum, à 10 cm du ligament de treitz (18).

6.2.3. Biopsie duodénale

La giardiose humaine peut être diagnostiquée histologiquement en détectant les trophozoites adjacentes à la région de microvillosités de la muqueuse intestinale obtenu par biopsie (16). Des procédures spéciales de coloration offrent peu d'avantages sur hématoxyline et d'éosine (16). Dans les sections teintées à l'hématoxyline et à l'éosine, des formes végétatives intactes et ou sectionnées (considérés comme Croissants) peuvent être vus soit apposées à la muqueuse intestinale ou dans la lumière (figure 4) (19).



Figure 4 : image microscopique des trophozoites de *Giardia intestinalis* sur une biopsie jéjunale (diagnostic histologique de la *Giardia intestinalis*) (19).

6.2.4. Culture

Possible mais elle n'est pas un examen de routine. La multiplication de *Giardia intestinalis* par mise en culture est difficile à obtenir (17). Cependant, elle est réalisable sur certains milieux complexes tel que le milieu BIS 33 « Mexico », en utilisant la solution saline seule, additionnée de bile de bœuf desséchée (16). L'inoculum doit être massif (16).

6.2.5. Techniques immunologiques

Ces méthodes permettent de rechercher les formes de *Giardia* (coproantigènes) (13), parmi ces techniques on site (14) :

➤ Immunofluorescence directe

Cette technique utilise un anticorps monoclonal fluorescent pour détecter les kystes de *Giardia* dans les selles; La lecture est faite au microscope à fluorescence à un grossissement x 400, les kystes de *Giardia intestinalis* se présentent comme des éléments ovales avec une paroi colorée en vert pomme (17). Chez les humains, elle est très sensible (100%) et très spécifique (99,8%), elle s'est révélée être une technique plus sensible que les méthodes précédentes et notamment quand le nombre de kystes est faible (13).

Devant une symptomatologie fortement évocatrice d'une giardiose et lorsque les techniques usuelles restent négatives, l'IFD pourrait ainsi représenter un complément diagnostique (figure 5) (17).

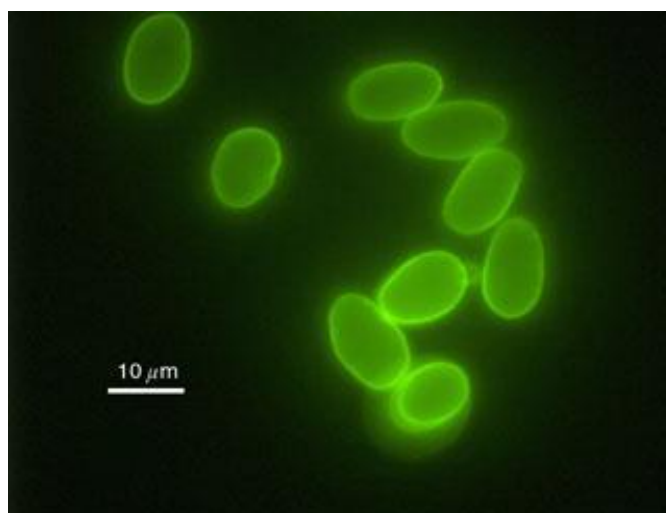


Figure 5: kystes de *Giardia intestinalis* observés par microscope à fluorescence (17).

➤ Techniques immuno enzymatiques ELISA

Le test ELISA détecte l'antigène de *Giardia* dans les fèces, et certains laboratoires préfèrent ELISA sur la microscopie. Plusieurs tests sont commercialisés, ils utilisent des anticorps monoclonaux et mettent en évidence un antigène spécifique (14).

-En plus de ces tests, les méthodes d'immuno chromatographie et les techniques moléculaires et génétiques peuvent être utilisées (5).

7. Traitement

La giardiose peut être traitée par plusieurs molécules, parmi eux le métronidazole qui représente le chef de file de ces médicaments (tableau IV) (17).

Tableau IV : Traitement de la giardiose (17).

Molécule	Posologie adulte	Posologie enfant	Durée de traitement
Métronidazole (référence)	1,5 g en 3 prises	30 mg/kg/j en 3 prises	5 à 10 jours
Tinidazole	2 g	25 à 50 mg/kg/j	dose unique
Secnidazole	2g	25 à 50 mg/kg/j	dose unique

- Alternatives : albendazole +/-métronidazole
- EPS de contrôle 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement.

Si persistance des parasites, évoquer :

- une mauvaise observance thérapeutique
- Une nouvelle contamination si un non-respect des règles d'hygiène
- Une réinfection familiale
- Un échec du traitement par réelle chimiorésistance (rare) (14).

8. Prévention

La giardiose est une protozoose liée au péril fécal. La prophylaxie est celle de toutes les infections parasitaires à dissémination fécale (14).

Des mesures prophylactiques d'ordre général et individuel semblent nécessaires pour lutter contre cette parasitose (14).

8.1. Prophylaxie collective

Il est nécessaire de dépister les porteurs asymptomatiques :

- Dans le milieu familial et l'entourage de l'enfant parasité,
- Dans les collectivités et notamment dans les hôpitaux surtout en cas de petites épidémies,
- Pratiquer un examen parasitologique des selles dans le cadre du bilan d'entrée chez tout enfant hospitalisé (terrain à fréquence de parasitoses élevée) et ceci pour limiter la source de contamination et empêcher la réinfection de l'enfant traité (13).

Prévention des infections à transmission oro-fécale ou manu portés :

- Les mesures d'hygiène fécale sont nécessaires pour limiter la dissémination des kystes de *Giardia intestinalis* dans la nature (13).
- Respecter les règles d'hygiène élémentaires dans les hôpitaux et les collectivités, les sièges de toilette, poignées de portes, et robinets doivent être fréquemment propres (2).

Les approvisionnements en eau publiques devraient être chlorés, filtrés et déposés, la chloration intrinsèque ne tuera pas les kystes (16).

Les eaux usées ne doivent pas être jetées directement dans les cours d'eau, mais après passage dans un dispositif d'épuration (16).

Éviter l'utilisation des engrais d'origine humaine (5).

8.2. Prophylaxie individuelle

-Se laver les mains avant de manger ou de préparer un repas et après défécation (17).

-Éviter de nager dans des piscines, fleuves, lacs, ou mer si l'on est infecté par le parasite, et attendre au moins 2 semaines après traitement et la fin de la diarrhée (17).

-Les personnes qui se chargent à changer les couches des enfants devraient faire attention et se laver les mains avec l'eau et du savon, notamment les personnes travaillant dans les garderies ou dans les établissements de santé (17).

- Les personnes vivant en zones d'endémie doivent éviter de boire l'eau directement puisée de lacs, des rivières, des sources, des étangs et des ruisseaux incorrectement filtrée ou maltraitée chimiquement (17).

-Faire bouillir l'eau pendant au moins une minute avant son utilisation (les kystes de *Giardia* sont détruits par la chaleur 56°C), ou bien utiliser les bouteilles d'eau marquées et distribuées à l'échelle du pays (eau embouteillée) (5).

Chapitre II : la maladie cœliaque

1. Définition

La maladie cœliaque (MC) ou l'intolérance au gluten est une entéropathie inflammatoire, auto-immune chronique et multifactorielle (23). Elle se développe chez les individus génétiquement prédisposés ayant le phénotype HLA DQ2 ou DQ8, après l'ingestion d'un antigène alimentaire, la gliadine du gluten (24).

Le gluten est une matière protéique visqueuse qui reste dans la farine après qu'on en ait ôté l'amidon (25). Les composants protéiques majeurs du gluten sont la gliadine et la gluténine qui sont des protéines de stockage dans le blé, il est présent dans le blé, le seigle et l'orge et concourt à la fermentation du pain (25). L'exposition au gluten peut être à l'origine de maladies chez l'être humain, la maladie la plus connue étant la MC (25).

Cette entéropathie est à médiation immune, caractérisée par une inflammation de la muqueuse intestinale et responsable d'une atrophie villositaire totale ou subtotale causant un syndrome de malabsorption (23). Elle se manifeste parfois par un tableau typique d'entéropathie avec diarrhée chronique et dénutrition, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, voire silencieuses, grâce à la mise au point d'outils diagnostiques sérologiques (26).

2. Historique

-La première description de la maladie cœliaque remonte au premier et au deuxième siècle après JC (27).

- En 1888, Samuel Gee a décrit clairement cette maladie, il suggéra que le régime alimentaire comme traitement pourrait être bénéfique (27).

-Au début du XXe siècle, divers régimes ont été essayés, avec un certain succès, mais sans préciser la nature des composants toxiques (24).

-La thèse de doctorat de Wim Dick de 1950 a établi que l'exclusion du blé, du seigle et de l'avoine de l'alimentation a conduit à une amélioration spectaculaire (27). L'antigène responsable s'est révélée être un composant protéique : le gluten (24).

-Les collègues de Dick, Weijers et Van de Kamer 1950 ont montré que la mesure de la graisse dans les selles est le reflet de cette pathologie (23). Les premières études portaient sur des enfants, mais des mesures de la graisse dans les selles ont montré que cet état pouvait être reconnu chez l'adulte aussi (23).

-Les anomalies histologiques de la muqueuse de l'intestin grêle ont été démontrés hors de tout doute par Paulley en 1954 et les techniques de biopsie per-orale décrites par Royer en 1955 et Shiner en 1956 permettaient un diagnostic plus fiable (27).

-La présence de jumeaux monozygotes atteints de MC suggère une composante génétique, confirmée par des études sur les antigènes HLA en 1956, en plus des facteurs non génétiques supplémentaires semblent probables. Les anticorps circulants suggèrent un mécanisme immunologique de dommage et fournissent des tests de dépistage non invasifs (23).

-Une relation avec la dermatite herpétiforme a été suggérée par Samman en 1955 et confirmée par Shunter et Marks en 1965 et en 1968 (27).

3. Epidémiologie

La MC autrefois connue comme une affection spécifiquement infantile et dont les troubles gastro-intestinaux étaient la principale manifestation, elle touche actuellement tous les âges (26). Le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9, voire 13 nouveaux cas pour 100000 habitants par an (23).

Les chiffres de prévalence rapportés varient également selon la population étudiée et le type de recrutement du centre faisant l'étude. La fréquence serait trois fois plus importante chez les hispaniques américains que les blancs non hispaniques (26).

Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde (Figure 6) (25).

En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du sud-est et en Afrique noire (25). Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque est globalement proche de 1% dans la population générale. Mais elle est de 3 à 6 % chez les diabétiques de type 1, d'environ 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive et de 1 à 3% en cas d'ostéoporose (26).

Cette pathologie prédomine chez les patients de sexe féminin avec sex-ratio de 1/2 dans la population générale (26).

En Algérie, une étude rétrospective menée au CHU d'Oran sur une période de 32 ans allant de 1975 à 2007 chez une population infantile a retrouvé un âge médian au diagnostic de 3,6 ans et celui du début des troubles à 14,5 mois (23). L'incidence annuelle moyenne de la MC au niveau de la wilaya d'Oran était de 2,37 cas pour 1000 naissance (23). La prévalence de la MC symptomatique était de 109 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans soit 1 cas pour 917 enfants de moins de 15 ans (23).

La fréquence de la maladie est sous-estimée dans le monde en raison de l'existence des formes silencieuses et des formes atypiques qui prédominent chez l'adulte, les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés que dans 20% des cas diagnostiqués (23). Les résultats des études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque confirmé, il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués (26).

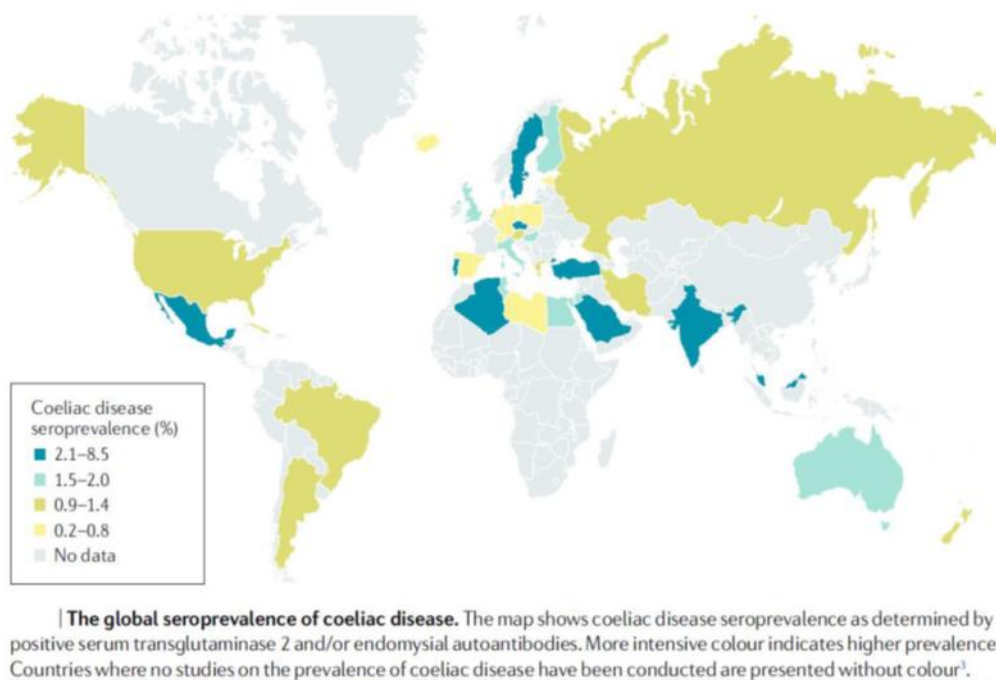


Figure 6: séroprévalence de la MC dans le monde (25).

4. Facteurs favorisants

La maladie cœliaque résulte de l'interaction entre le gluten et les facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux (23).

4.1. Facteurs de prédisposition génétique

La MC est intimement liée à la génétique comme le laisse entrevoir la fréquence des cas familiaux. Le rôle de ces facteurs génétiques s'est précisé ces dernières années grâce à l'avènement de techniques de génétique moléculaire (27).

La prédisposition génétique joue un rôle clé dans la maladie cœliaque, elle est liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (23).

Il est maintenant établi, que la prédisposition génétique dépend d'une multitude de gènes, y compris des gènes codant pour des molécules non HLA (27).

- **Fréquence des cas familiaux**

La forte prévalence familiale, fraterne et gémellaire souligne l'importance de la prédisposition génétique (24). La survenue d'une maladie cœliaque est 10 à 100 fois supérieure à la population générale (27).

- Chez les apparentés du 1er degré.
- Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance est de 70%.
- Dans la fratrie, 30% des patients ont un haplo type HLA identique (27).

- **Système CMH et MC :**

Une partie importante de la susceptibilité génétique de la maladie cœliaque est liée au CMH (23). Il s'agit d'un complexe de gènes situé sur le bras court du chromosome 6

(Chr 6p) (23). Il comprend plusieurs groupes de gènes :

- **Classe I** : gènes A, B, C.
 - **Classe II** : gènes DR, DQ, DP.
 - **Classe III** : gènes codant pour les fractions C2 et C4 du complément, HSP70 et le TNF
- Les antigènes de classe II sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface des CPA (cellules présentatrices d'antigène : lymphocytes B, monocytes, macrophages, cellules dendritiques) et codées par les gènes CMH de classe II (23).

Il y a une trentaine d'années, on pensait que la MC était liée aux gènes de classe I du CMH (A1 et B8). Les connaissances actuelles plaident en faveur des gènes de la classe II qui sont responsables en grande partie de la susceptibilité génétique de cette affection (26).

95% des patients atteints de la MC expriment des gènes codant pour la protéine HLA-DQ2, le reste des patients est habituellement HLA-DQ8 positif (23). La présence de ces molécules est nécessaire pour le développement de la maladie chez les individus caucasiens (23).

Le DQ2 est rencontré dans la population d'Europe de l'Ouest, de l'Afrique du Nord et de l'Ouest, du Moyen Orient et d'Asie Centrale et le DQ8 dans les pays scandinaves et de l'Amérique Latine (27).

- **Gènes non CMH et MC**

Le fait que certains individus seulement développent la MC laisse présumer que la prédisposition génétique en rapport avec le système CMH n'expliquerait qu'en partie du risque héréditaire et l'affection serait liée à d'autres gènes qui sont situés en dehors du CMH (27).

Il s'agit des gènes impliqués dans la pathogénie des autres maladies inflammatoires intestinales et des maladies auto-immunes tels le gène CTLA4 qui est un gène régulateur négatif des réponses immunitaires associés au diabète de type 1, à la maladie d'Addison et aux thyroïdites auto-immunes (26).

Par ailleurs, plusieurs études ont incriminé des gènes codant pour des intégrines, des cytokines et de leurs récepteurs. Ainsi que des protéines de signalisation impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire innée comme le gène IL2, gène IL21, gène CCR3, mais aussi dans la réponse immunitaire acquise tel le gène MICA, une molécule du CMH de classe I impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux, le gène ENS I (endonuclease subunit I) et le gène THEMIS (thymocyte-expressed molécule involved in selection) (26).

4.2. Facteurs environnementaux : exposition au gluten

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. Les fractions protéiques du gluten de blé sont les prolamines et la gluténine (27). La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines dont fait partie la gliadine (27). Celle-ci est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous-groupes (α , β , γ et ω), alors que la gluténine comprend des séquences polymériques.

La gliadine, résistante aux enzymes duodéno pancréatiques, est susceptible d'induire des lésions intestinales chez les sujets prédisposés (27).

Le gluten est présent dans le blé, le seigle et l'orge et concourt à la fermentation du pain. Il est couramment utilisé comme ingrédient dans l'industrie agro-alimentaire (25).

La maladie cœliaque n'est qu'un aspect de toute une gamme de manifestations possibles à une réaction au gluten. D'autres maladies avec un lien immunologique et une dépendance au gluten sont l'allergie au blé et la sensibilité au gluten non cœliaque (23).

4.3. Facteurs immunologiques

La réponse immunitaire aux fractions de gliadine favorise une réaction, principalement dans l'intestin grêle proximal, caractérisée par une infiltration de la lamina propria et de l'épithélium par des cellules inflammatoires et une atrophie villositaire. Cette réponse immunitaire dépend à la fois du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif (27).

Le tableau suivant résume les différents facteurs de risque impliqués dans la survenue de la MC.

Tableau V : facteurs de risque associés a la MC (20)

Facteurs / Causalité	Importante	Faible ou incertaine
Gluten	Prouvé et obligatoire	
Génétiques	HLA DQ2/DQ8 Jumeaux homozygotes. Anomalies chromosomiques	40 autres gènes +/- impliqués. Sexe féminin.
Nutrition infantile	Quantité de gluten	Allaitement maternel protecteur
Grossesse et facteurs néonataux	Age gestationnel court	Césarienne, supplémentation en fer, saison de naissance
Habitat	Zones de production de blé Latitude nord (USA)	Race blanche
Niveau socio-économique Tabagisme	Le tabagisme est négativement associé à la maladie cœliaque	Niveau socio-économique élevé, niveau maternel élevé d'éducation, pas d'effet du tabac pendant la grossesse
Infections et microbiote	Réovirus Exposition aux antibiotiques	Dysbiose, Hygiène bucco- dentaire médiocre Influenza virus, Helicobacter pylori, Rotavirus

1. Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie cœliaque est complexe et multifactorielle, elle fait intervenir l'immunité innée et adaptative, des mécanismes d'auto inflammation et de stress épithélial (28).

L'ensemble des phénomènes responsables des lésions intestinales sont principalement dues à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten, les prolamines apparentées et un individu génétiquement prédisposé (29).

Le gluten est un ensemble de protéines, de glucides et de lipides. Parmi les protéines, on retrouve notamment les gliadines et les gluténines. Ces protéines sont particulièrement riches en proline qui, représente une séquence de 33 acides aminés particulièrement immunogènes et résistants à l'acidité gastrique et à la protéolyse de la lumière intestinale (28). La gliadine et ses peptides traversent la barrière intestinale et atteignent la lamina propria. A ce niveau, ils subissent une désamination par la transglutaminase tissulaire

(t-TG) qui permet d'une part l'introduction des charges négatives sur les substrats en transformant les résidus glutamines neutres en acides glutamiques et d'autre part, la TG est capable de se lier aux gliadines formant des néo-antigènes eux aussi, reconnaissables par le système immunitaire (30).

Les molécules HLA-DQ2 (Human Leucocyte Antigen) ou HLA-DQ8 possèdent les poches peptidiques qui contiennent à leur tour des acides aminés chargés positivement donc les néo-peptides chargés négativement générés suite à la désamidation s'ancrent plus efficacement (30). Ce complexe favorise l'expression des cellules présentatrices d'antigènes, est ensuite présenté aux lymphocytes T CD4+ spécifiques du chorion, qui vont être activés. Les lymphocytes T CD4+ vont activer le récepteur cellulaire T (RCT) α/β et induire une réponse en cytokines de type Th 1 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes (29).

Des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α (tumor necrosis factor alpha) et l'interférons sont produites par les lymphocytes T CD4+ pouvant activer des lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques CD8+ et des cellules inflammatoires comme : les macrophages, les monocytes ou les polynucléaires neutrophiles vont être recruté. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence, les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire (29).

Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR par amplification de la production de transglutaminase ; l'architecture de la muqueuse entérocytaire sera modifiée, il s'en suit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes (29).

Le rôle de l'interleukine-15 (IL15) est marqué aussi bien dans la réponse immunitaire innée que dans la réponse acquise. Sa synthèse est augmentée au cours de la MC et induit la synthèse et la sécrétion de plusieurs interleukines comme IL-18, IL-23, IL-27 et IL-15, ce qui favorise la réponse des CD4+ spécifique du gluten dans la lamina propria et active les lymphocytes T intra-épithéliaux indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten. Elle est aussi impliquée dans l'expression des molécules de stress (MICA, MICB, Fas) par les entérocytes causant leur apoptose et leur destruction par les cellules cytotoxiques effectrices (30).

2. Clinique

La maladie cœliaque est caractérisée par son extrême variabilité de sa présentation clinique. Sa symptomatologie n'est pas fixe et pourra se manifester différemment en fonction des individus.

Initialement, la maladie était considérée comme étant rare touchant essentiellement l'enfant dans sa forme classique. Par la suite ils ont constaté que la MC peut survenir à tout âge et que la forme classique ne représente que 20% des cas actuellement diagnostiqués, alors que, les formes atypiques représentent 80% des cas diagnostiqués chez l'adulte (31).

2.1.La forme classique

symptomatique ou typique apparaît dès l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson soit généralement entre 6 et 24 mois, et est reconnue par ses signes purement digestifs représentés par la triade faite de stéatorrhée, de météorisme abdominal et d'amaigrissement (31).

2.2.La forme atypique

Fruste ou pauci-symptomatique représente actuellement la majorité des diagnostics chez l'adulte, ces symptômes peuvent varier d'un individu à l'autre en étant plus ou moins, voire pas du tout prononcés ; cette symptomatologie englobe des signes extra digestifs

qui peuvent être soit secondaires ou indépendants du syndrome de mal absorption (30), résumés dans le tableau suivant :

Tableau VI : les manifestations cliniques de la MC fruste (3).

Manifestations extra-digestifs secondaires au syndrome de mal absorption	Manifestations extra-digestifs indépendantes au syndrome de mal absorption
<ul style="list-style-type: none"> -Anémie (carence en vitamine B12, fer, folates) -Retard de croissance et de puberté chez l'enfant -Douleurs ostéo-articulaires en rapport avec une ostéopénie ou ostéoporose (déficit en vitamine D et en calcium) -Manifestations neurologiques : neuropathie périphérique (déficit en vitamine B12 et B1) -Manifestations musculaires : la tétanie, les crampes musculaires (carence en magnésium et en calcium) -Amaigrissement voire la dénutrition (malabsorption de la majorité des nutriments), avec parfois œdème (perte protéique et notamment l'albumine) -Fatigabilité (déplétion des électrolytes : potassium) -Saignement et hématome : vitamine K. 	<ul style="list-style-type: none"> -Désordres neurologiques (dépression, épilepsie, migraine ...) -Dermite herpétiforme -Troubles de reproduction (infertilité, aménorrhées, fausses couches en répétition ...) -Aphthoses -Néphropathie à IgA -Myocardite -Alvéolite hémorragique -Arthrites ...

2.3.La forme asymptomatique

Est représentée par des sérologies positives et une atrophie villositaire de sévérité variable (31).

2.4.La forme latente

Dite potentielle est caractérisée par des sérologies positives et une biopsie intestinale normale. Cette forme peut être asymptomatique ou pauci symptomatique (31).

3. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur les arguments cliniques, la sérologie, l'histologie ainsi que la réponse au régime sans gluten.

3.1. Le diagnostic sérologique

A l'heure actuel, différents tests pour détecter des anticorps spécifiques de la MC sont disponibles : Les anticorps anti-réticuline (AAR), les anticorps anti-transglutaminase (AATG), anti-endomysium (AAE), anti-gliadine (AAG), et anti peptides désamidés de la gliadine (AAPDG) (32).

3.1.1. Les anticorps anti-réticuline (AAR)

Sont les premiers anticorps Décrits en 1970, les auto-Ac anti-réticuline réagissent avec les fibrilles extracellulaires du tissu conjonctif. l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus du rein, foie et estomac de rat (triple substrat) est la technique de détection de ses anticorps (31).

Les AAR ou ARA sont principalement de classe IgA et sont recherchés à l'aide d'un conjugué monovalent marqué à l'isothiocyanate de fluorescéine et sont classés en plusieurs aspects, mais seuls les ARA d'aspect R1 qui sont spécifiques de la maladie cœliaque (on décrit cinq différents anticorps anti réticuline ARA R1, R2, R3, R4 et R5 selon leur aspect en IFI et les ARA R1 sont associés à la MC) (30, 33)

Leur recherche est abandonnée du fait de la spécificité médiocre et la difficulté de la technique utilisée (30).

3.1.2. Les anticorps anti-gliadines (AAG)

Sont des anticorps dirigés contre la gliadine, ils sont les premiers mis en évidence dans la MC, décrites pour la première fois en 1977, détectés initialement par IFI, puis leur recherche est développée par la technique ELISA (3, 31).

Les IgA et des IgG anti-gliadine ont une fiabilité très variable selon les études, sont sensibles (50-100%) mais peu spécifiques (42-98%), ils peuvent être positifs chez des sujets présentant des pathologies digestives diverses (gastroentérite, maladie

inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache...). Les IgA sont un peu moins sensibles mais plus spécifiques (92-97%) et mieux corrélées au degré d'entéropathie. Les anticorps anti-gliadine standard (première génération) IgA ou IgG sont donc considérés comme moins fiables et ne sont plus recommandés (3, 30).

Lors d'un régime bien suivi, les AAG, d'abord IgA puis IgG, sont les premiers marqueurs sérologiques à disparaître puis à réapparaître si la compliance au régime sans gluten (RSG) est volontairement ou involontairement moins bonne (30).

3.1.3. Les anticorps anti endomysium (AAE)

Décrites pour la première fois en 1983 par Chorzelski, ces auto-Ac recherchés par IFI reconnaissent le tissu conjonctif entourant les fibres musculaires lisses (endomysium) alors que leur cible antigénique est t-TG décrite en 1997 et le substrat utilisé est l'œsophage de singe ou bien le cordon ombilical humain (30, 31).

Les AAE représentent le marqueur le plus spécifique de la MC (sensibilité et spécificité proche de 100%), Ils ont également un intérêt pronostic puisqu'ils disparaissent si la compliance au régime est bonne le seul inconvénient est qu'ils sont mal adaptés aux grandes séries (examineur dépendant) (30).

3.1.4. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (AATG)

La t-TG est une enzyme ubiquitaire, calcium-dépendante qui couple des protéines riches en glutamine tel la gliadine, qui est le substrat privilégié de la t-TG. Plusieurs isoformes de la t-TG ont été décrites, la t-TG-2 est localisée au niveau de la muqueuse intestinale et la t-TG-3 dans le revêtement cutané (30).

La recherche d'IgA anti-t-TG est faite en première intention lors de suspicion de maladie cœliaque, la détection se fait soit par des techniques quantitatives telles que l'ELISA ou l'immunofluorimétrie en flux, ou qualitatives de type immunodot (30).

Les premiers tests ELISA utilisent comme antigène la t-TG isolée à partir du foie de cobaye. Actuellement, elle a été remplacée par la t-TG humaine recombinante (30, 31).

3.1.5. Anticorps anti peptides désaminés de la gliadine (IgA et IgG) (AAPDG)

Les travaux d'Aleanzi concernant la deamidation des peptides de gliadine en 2001 et la découverte des propriétés fortement immunogènes des nonapeptides déamidés en 2004 ce qui remettent ces anticorps en première ligne dans le diagnostic de la maladie cœliaque (31). Ces anticorps possèdent une sensibilité et une spécificité semblables à celles des IgA anti-t-TG, surtout s'ils sont de classe IgG (30).

Le tableau VII résume les différents tests utilisés dans le diagnostic de la MC avec leur sensibilité et spécificité

Tableau VII : sensibilité et spécificité des Ac spécifiques de la MC (4).

antigène	Anticorps	test	Sensibilité %	Spécificité %
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57 - 100)	90 (47 - 94)
	IgG		80 (42 - 100)	80 (50 - 94)
Endomysium	IgA	IFI	95 (86 – 100)	99 (97 - 100)
	IgG		80 (70 – 90)	97 (95 – 100)
t-TG	IgA	ELISA	98 (78 – 100)	98 (90 – 100)
	IgG		70 (45 – 95)	95 (94 - 100)
Gliadine déamidée	IgA	ELISA	88 (74 - 100)	90 (80 – 95)
	IgG		80 (70 – 95)	98 (95 – 100)

3.2. L'endoscopie digestive

Sert à décrire l'aspect macroscopique du duodénum et rechercher les marqueurs endoscopiques de la maladie qui sont : la réduction des plis duodénaux ; l'aspect festonné ou scalloping de la muqueuse duodénale et les fissures au sein de la muqueuse duodénale (4). Le rôle de l'endoscopie se résume dans le diagnostic et la surveillance des anomalies muqueuses et les complications de la MC.

3.3. Le diagnostic histologique

C'est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de MC, les biopsies sont le plus souvent réalisées dans le duodénum distal (3) et doivent être réalisées alors que le patient consomme encore du gluten depuis au moins 2 à 8 semaines, avec 4 à 6 biopsies, en raison du caractère souvent focal des lésions et afin d'assurer un échantillonnage adéquat des lésions histologiques (32).

Le diagnostic histologique est évoqué par les critères suivants : une atrophie villositaire (AV), une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion (3).

Les villosités intestinales donnant un aspect duveteux à la muqueuse forment des saillies digitiformes de plus de un mm. Elles sont composées d'un épithélium cylindrique simple et d'un axe conjonctif. L'épithélium est constitué de quatre types cellulaires différenciés dérivant d'une même cellule souche siégeant dans les cryptes. L'architecture de la muqueuse est normale quand le rapport villosités/cryptes est environ égal à 3/1 (29).

Dans la MC on note une diminution des valvules conniventes avec un aspect en mosaïque un aspect en écaille et une visibilité anormalement importante des vaisseaux sanguins (29) l'atrophie villositaire est décrite via la classification de Marsh-Oberhuber. Elle repose sur la quantification de l'atrophie (mesurée par le rapport entre la hauteur des cryptes et celle des villosités : C/V), le nombre de cellules caliciformes, l'aspect des entérocytes et la notion d'infiltration du chorion par les lymphocytes et elle est toujours associée à une hyperplasie des cryptes (29, 30).

Le signe le plus précoce est celui de l'augmentation du nombre des LIE allant de 40 à 150 lymphocytes T pour 100 cellules épithéliales (30).

Une valeur comprise entre 25 et 29 LIE pour 100 entérocytes, est considérée comme valeur limite; alors qu'une valeur supérieure à 30 LIE pour 100 entérocytes représentent une lymphocytose pathologique ; une augmentation des LIE représente un des critères histologiques majeurs et indispensables pour le diagnostic (31).

la première manifestation architecturale observée est l'hyperplasie des cryptes, elle s'associe à une destruction progressive des villosités réalisant au maximum une muqueuse plate (3).

Pour l'infiltrat du chorion, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes à IgA, des LTCD4 et des polynucléaires éosinophiles; des polynucléaires neutrophiles peuvent aussi être observés (31).

- **La classification de Marsh :**

- stade I : infiltratif, augmentation du nombre des LIE à plus de 30 pour 100 entérocytes (31).

- stade II : infiltratif-hyperplasique correspond, en plus de la lymphocytose intra épithéliale, à une hyperplasie des cryptes glandulaires avec prolifération accrue des cellules épithéliales (31).

- stade III : atrophique-hyperplasique. Atrophie des villosités associées à une hyperplasie des cryptes glandulaires et une augmentation des LIE (31).

- stade IV : c'est une lésion rare caractérisée par une atrophie des cryptes et des villosités, elle est observée surtout dans la MC très évolutive réfractaire au RSG (31).

Actuellement, la classification histologique la plus utilisée est celle élaborée par Marsh et modifiée par Oberhuber. Elle prend en compte le nombre de LIE, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'AV (tableau VIII) (30).

Tableau VIII: classification histologiques des lésions (3).

	Nature de lésion	Caractéristiques
Type 0	Pré-infiltratives	Muqueuse normale + Moins de 40 lymphocytes par cellule
Type 1	Infiltratives	Lymphocytose intra épithéliale Cryptes histologiquement normaux
Type 2	Hyperplasiques	Stade 1 associé à une hyperplasie majeure des cryptes avec infiltrat inflammatoire polymorphe dans le chorion (PLS, LYM, PNE, PNN) Absence d'atrophie villositaire (Figure 7)
Type 3	Destructives	Infiltrats lympho-épithéliaux Hyperplasie des cryptes Atrophie villositaire
3a		Atrophie villositaire partielle (figure 7)
3b		atrophie villositaire subtotale (figure 7)
3c		atrophie villositaire totale (figure 7)
Type 4	Hypoplasique	Muqueuse plate Taille des cryptes normale Nombre de LIE normal

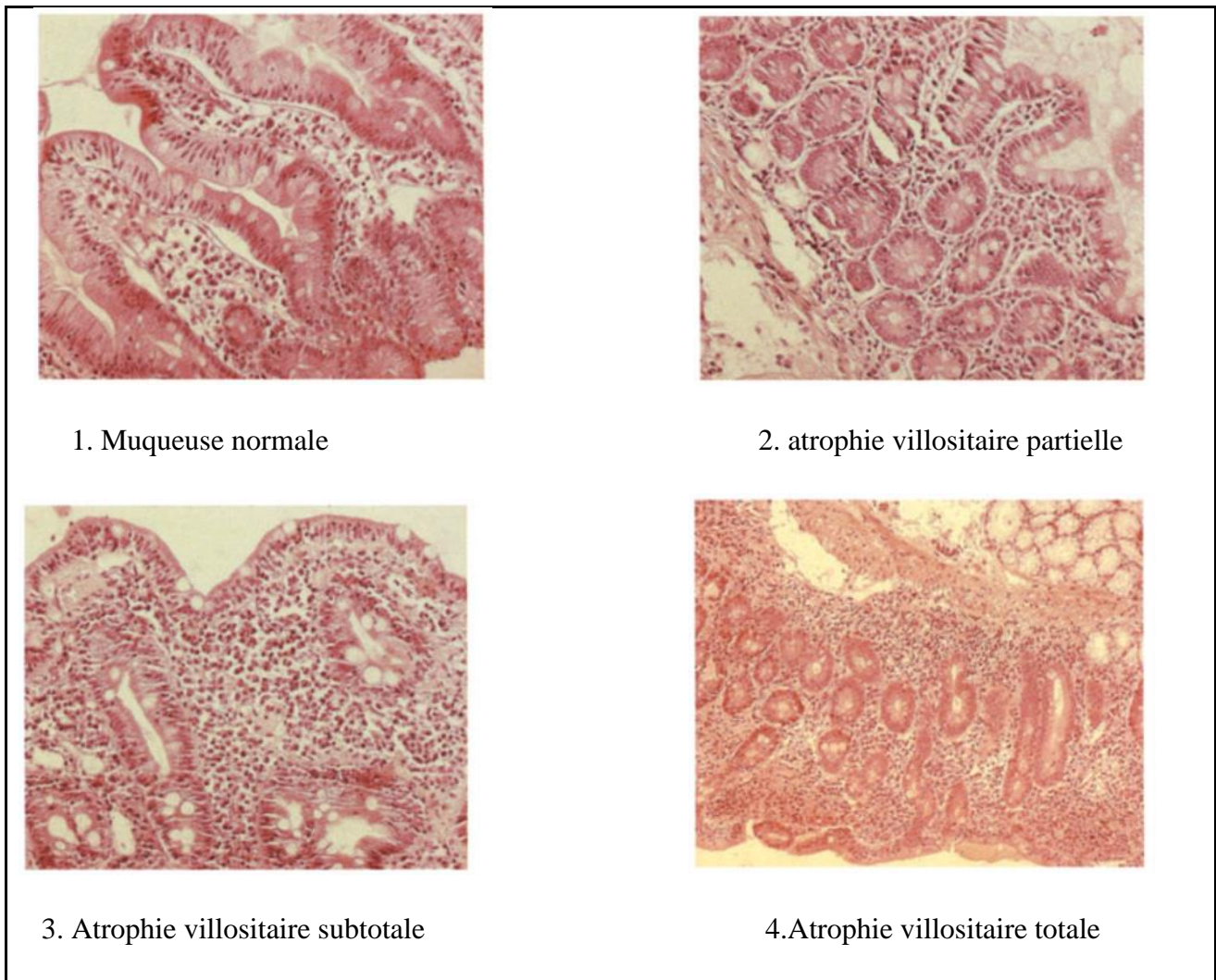


Figure 7: aspect histologique des atrophies villositaires (34).

3.4. Autres moyens diagnostic

3.4.1. Les Ac anti- t-TG néo-épitope

Ce test permet le dosage des Ac anti-tTG et anticorps anti peptides de la gliadine déamidée (anti-DPG) ainsi que le dosage des néo-épitopes, en utilisant un complexe t-TG-gliadine déamidée, sa sensibilité est très bonne (90%), mais sa spécificité ne dépasse pas les 90%. Ce nouveau test n'apporte pas une réelle aide au diagnostic de la MC (31).

3.4.2. Test rapide BIOCARD Celiac Test

Par méthode immunochromatographique (type ELISA) à partir d'un échantillon de sang on détecte les auto-anticorps anti-transglutaminase IgA et les IgA totaux, mais il n'a pas la performance des tests sériques en termes de sensibilité et de spécificité (29, 31).

3.4.3. Le test salivaire

Peut-être utilisé dans le dépistage de la MC dans les populations pauci symptomatiques pour la recherche des auto-Ac anti-t-TG dans la salive dont la sensibilité et la spécificité sont de 90% et 96,7% respectivement (31).

3.4.4. Dosage des IgA

Un cas sur 40 patient MC souffre d'un déficit en IgA. Ce dosage peut donner des résultats sérologiques faussement négatifs donc les IgA sériques doivent être effectué chez tous les patients (31).

3.4.5. Le typage HLA

Le typage HLA est suggéré pour renforcer le diagnostic. Des études ont mis en évidence la très forte association avec le phénotype HLA DQ2, exprimé par 90 à 95 % des sujets cœliaques et pour ceux qui ne l'expriment pas possèdent en général le génotype DQ8 (3).

Dans ces situations particulières, le diagnostic de la MC s'avère difficile du fait de l'existence de discordances entre les résultats histologiques et sérologiques, la réalisation du typage HLA de classe II permet de confronter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et/ou DQ8 et d'exclure la maladie chez les patients qui ne sont ni DQ2 ni DQ8 (31).

La figure 8, illustre la démarche diagnostic de la MC.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

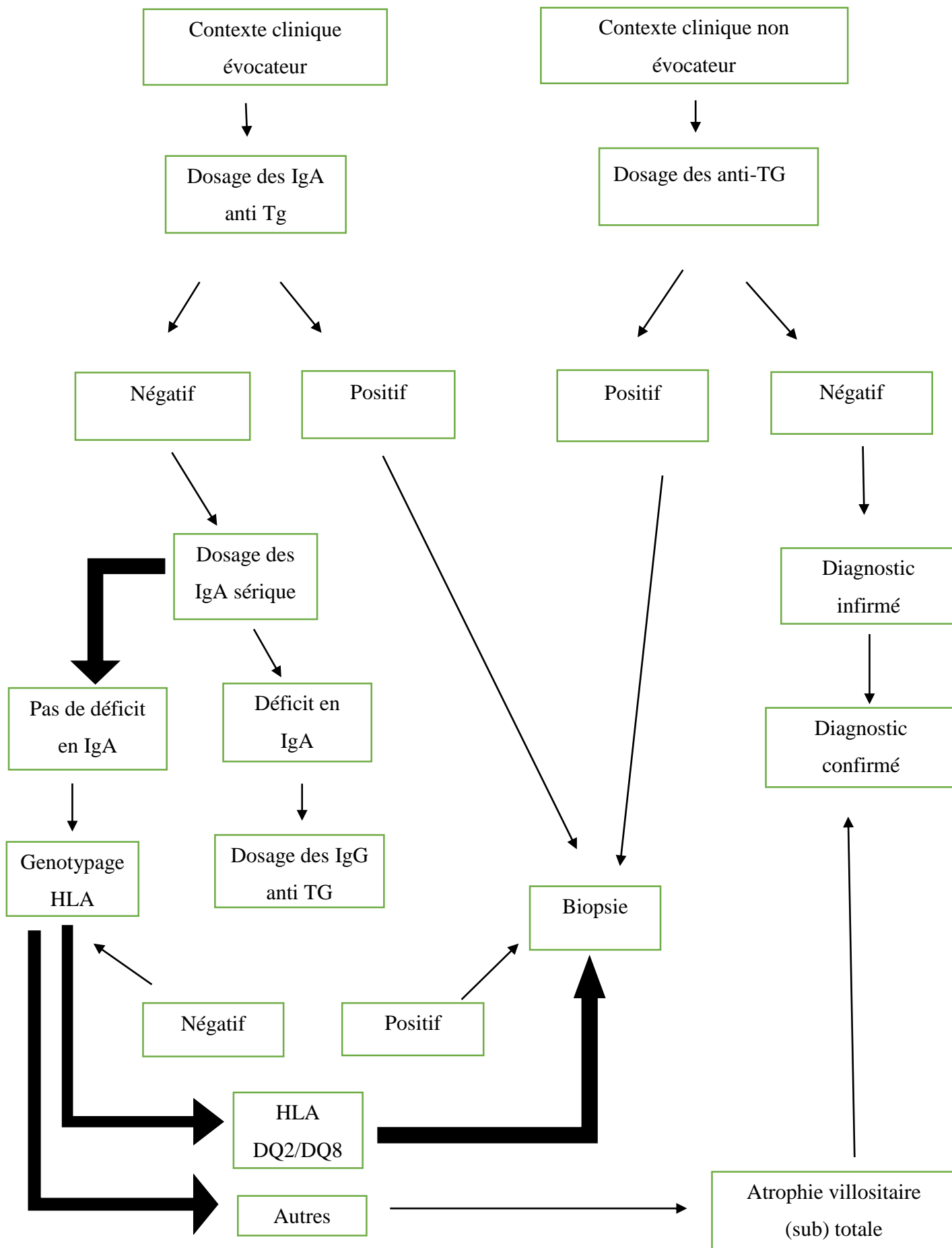


Figure 8: démarche diagnostique de la maladie cœliaque (2).

3.5. Diagnostic différentiel des principales causes d'atrophie villositaire partielle

Le tableau suivant illustre ce diagnostic

Tableau IX: diagnostic différentiel selon l'histologie (4).

<p>Causes dysimmunitaires</p>	<p>Maladie des chaînes lourdes alpha (MCLα)</p> <p>Déficit en IgA Hypogammaglobulinémie</p> <p>Entéropathies auto-immunes</p> <p>Réaction du greffon contre l'hôte</p>
<p>Causes infectieuses</p>	<p>Giardiose</p> <p>Rotavirus, adénovirus Cryptosporidiose, microsporidiose, strongyloïdose</p> <p>Tuberculose, Sprue tropicale (un syndrome de malabsorption intestinale avec des anomalies histologiques de l'intestin grêle et associant au moins deux éléments biologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • stéatorrhée • test au D-xylose diminué • carence en acide folique)
<p>Autres</p>	<p>Allergie aux protéines de lait de vache</p> <p>Malnutrition protéino-calorique</p> <p>Maladie de Crohn</p>

4. Traitement

Jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe pas un traitement médicamenteux pour la MC. Seule une diète sans gluten à vie permet de diminuer, voire de supprimer les symptômes, de pallier les carences et de prévenir d'éventuelles complications.

Les variétés de céréales à éliminer sont le blé, l'orge, le seigle, l'épeautre, l'épeautre vert, le kamut, l'engrain, l'amidonier et le triticale. L'avoine peut éventuellement être consommée en quantités modérées (30), ainsi que le riz, le sarrasin, le maïs, le millet, le sorgho, et le quinoa sont autorisés (32).

Il existe des sources cachées à ne pas oublier : les sauces et crèmes liées à la farine de blé, la sauce de soja, certains bouillons cube, soupes déshydratées, fonds de sauces, certaines épices, certaines charcuteries, la chapelure...(32).

Un point très important concernant l'amidon de blé qui est un excipient utilisé dans la formulation des médicaments d'où la nécessité d'informer le médecin et le pharmacien de sa maladie pour adapter le traitement en se référant aux listes conventionnelles des médicaments sans gluten (30).

L'OMS propose qu'un aliment sans gluten ne doit pas excéder 10 mg/100 g (soit 100 mg/Kg) et le codex alimentaire définit un aliment sans gluten comme tout aliment ou ingrédient naturellement sans gluten, contenant dans sa totalité moins de 20 mg/kg de gluten dans le produit fini (30).

Une supplémentation en fer, en vitamine B12, en acide folique et en vitamines liposolubles (A, D, E, K). La restauration de l'équilibre ionique est demandée en cas de perte en électrolytes, représente un traitement symptomatique pour les patients qui ont une malnutrition une fois diagnostiqués (30).

5. Les perspectives thérapeutiques

La majorité de ses traitements visent à agir en aval de l'ingestion du gluten, les propositions sont les suivant :

- ✓ L'utilisation des enzymes d'origine bactérienne telles que les prolylendopeptidases pour augmenter la digestion intraluminale des peptides du gluten (« gluténases ») (32).

- ✓ L'utilisation des protéases issues de germe de blé pour cliver la gliadine en de petits fragments a priori non toxiques (32).
- ✓ Une autre piste consisterait à inhiber la zonuline (une protéine impliquée dans la régulation de la perméabilité épithéliale et endothéliale) qui augmente la perméabilité des jonctions serrées intercellulaires de l'épithélium intestinal pour diminuer l'entrée de la gliadine par la voie paracellulaire, mais les résultats obtenus chez l'homme ne sont pas concluants (32).
- ✓ Un vaccin produit afin de restaurer la tolérance immunitaire au gluten chez les patients HLA-DQ2 est en cours d'étude (32).

6. Suivi de la maladie

Les patients cœliaques doivent être suivis régulièrement pour rechercher des symptômes résiduels et évaluer le bon état nutritionnel et la régularité de la croissance staturale pondérale chez l'enfant. Cette surveillance comporte (31) :

- ✓ Une évaluation clinique se fait trois à six mois après le RSG, puis une fois par an.
- ✓ Une évaluation biologique est faite trois à six mois après le RSG puis 1 fois par an. Après six à douze mois de RSG, la disparition des Anticorps positifs au moment du diagnostic est corrélée à l'observance du RSG.
- ✓ On recommande une endoscopie digestive avec biopsies intestinales dans le cas d'absence de réponse clinique ou une rechute des symptômes malgré un RSG bien suivi (31).

7. Complications

Le développement des complications peut définir le pronostic de la maladie cœliaque.

Chez l'adulte surtout, l'atrophie villositaire peut n'avoir aucune expression digestive alors les complications peuvent révéler la maladie, elles peuvent aussi apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée (32).

7.1. Malabsorption

Est la première complication marquée chez les patients symptomatiques non traités et comme conséquence, elle donne des carences en calcium, en vitamine D, une

ostéopénie et un déficit en fer, en folates et en vitamine B12 causant l'anémie (30). Une macrocytose, une neutropénie et une thrombopénie peuvent aussi être observées (31).

7.2. Pathologies malignes

Observées beaucoup plus chez les patients ayant une MC à long terme non traitée. L'adénome de l'intestin grêle, les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx à cellules squameuses et les lymphomes non-hodgkiniens se déclenchent plus fréquemment chez les patients cœliaques que chez les patients en bonne santé. On note que le régime sans gluten peut protéger du développement de pathologies malignes sauf pour les lymphomes à cellules T (30).

7.3. Ostéoporose

La sévérité s'observe dans la diminution de la densité osseuse chez les patients symptomatiques surtout et qui peut être améliorée par un régime sans gluten. Elle est aussi associée à un risque accru de fracture, par conséquent, l'ostéodensitométrie est recommandée pour tous les patients atteints de la MC (30, 31).

7.4. Les maladies auto-immunes

Se développent chez 15 à 20% des malades cœliaques. Le diabète type 1 et la thyroïdite auto-immune apparaissent comme les maladies auto-immunes (MAI) les plus fréquemment associées avec la polyarthrite rhumatoïde, l'hépatite auto-immune, le syndrome de Sjogren, le Lupus Erythémateux Systémique, la maladie d'Addison ou le syndrome des anti-phospholipides (31).

7.5. Maladie cœliaque réfractaire (sprue réfractaire)

Cette complication est observée dans 1 à 5% des malades cœliaques adultes, elle se définit par l'absence d'amélioration clinique et histologique après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne (31).

Dans 30% des cas sa évolution se fait vers un lymphome invasif et dans 50% des cas vers le décès. Il s'agit d'une atrophie totale ou subtotale accompagnée d'une augmentation des LIE exprimant des CD3 au lieu des CD8 (30).

7.6. Autres complications

- Infertilité (une ménarchie retardée, une ménopause prématurée, avortements ...)
- dermites herpétiforme
- adénopathies mésentériques et rétro-péritonéales
- ulcérations duodéno-jéjuno-iléales
- L'atrophie splénique (syndrome de la rate chétive) s'accompagne d'hyposplénisme
- cancers de l'oropharynx, de l'œsophage, de l'intestin grêle, du sein et du testicule (30).

Chapitre III : relation giardiose - maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie chronique auto-immune, secondaire à l'ingestion d'un antigène alimentaire le gluten (les molécules de gliadine), et elle se développe principalement chez des individus génétiquement prédisposés. Des études récentes fournissent des informations sur l'implication majeure du la microbiote intestinale au cours de la MC y compris, les parasites intestinaux dont le *Giardia intestinalis* paraît comme inducteur et participe au développement de cette affection (35).

1. Présentation clinique et histologique

On note que les agents de l'environnement peuvent participer aux lésions des muqueuse au cours d'une MC latente, il est également vrai que la giardiose peut mimer ce tableau ou dans certains cas être confondue avec la présentation clinique et histologique de la maladie cœliaque active.

1.1. Cliniquement

Les trophozoïtes colonisent le duodénum et les premiers segments du jéjunum et soient à l'origine d'un large éventail de signes cliniques pouvant aller de la forme asymptomatique jusqu'aux troubles gastro-intestinaux aigus ou chroniques (4).

La stéatorrhée, les douleurs abdominales, le retentissement nutritionnel et la carence en vitamines sont les symptômes partagés entre la maladie cœliaque et la Giardiose

De plus, la chronicité de la giardiose s'accompagne le plus souvent d'un syndrome de malabsorption qui ressemble à celui de la maladie cœliaque.

Dans la giardiose on peut marquer une perte de 10 à 20 % du poids corporel habituel ou idéal associé à un déficit dans le développement intellectuel (10).

La diarrhée chronique est un motif de consultation habituel notamment en pédiatrie, elle peut correspondre à un grand nombre de pathologies digestives ou systémiques dont la MC et la giardiose.

Dans la maladie cœliaque, La diarrhée apparaît après l'âge de 6 mois, quelques semaines après l'introduction de gluten dans l'alimentation. Le météorisme abdominal et la

dénutrition sont souvent marqués et sont au mieux appréciés en station verticale du profil qui montre un ventre proéminent, au niveau des fesses et des cuisses on note une disparition des masses musculaires, associés à des plis cutanés (36).

La diarrhée dans la giardiose entraine un tableau pseudo cœliaque, dite sécrétoire car elle est essentiellement aqueuse et peut être très abondante, elle est dissociée des prises alimentaires et persiste même en cas de jeûne (36, 37).

1.2.Histologiquement

Le mécanisme d'altération de la muqueuse intestinale se fait par l'attachement des trophozoïtes par leur disque adhésif sur les microvillosités entraînant une perturbation de l'interface microvillositaire en créant des lésions histopathologiques au niveau de site d'adhésion et comme conséquence une réduction de la surface d'échange (un raccourcissement et amincissement des villosités, réduction de la surface de la bordure en brosse et une hyperplasie des cryptes est fréquemment observée) (10).

Giardia intestinalis peut être responsable d'une inflammation modérée et réversible de la muqueuse duodénale et jéjunale. Un infiltrat massif de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles est présent dans la lamina propria et cela est due à l'activité cystéine protéasique de certains produits de sécrétion du parasite responsable de l'activation d'un précurseur de l'IL1b en IL1b activé (10).

Dans les cas de déficit immunitaire, les atrophies sont majeures (10)

2. Rôle de l'immunité

La giardiose est plus sévère en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis en IgA ; le rôle favorisant du déficit en IgA est connu car il existe une corrélation entre la concentration en IgA sécrétoires spécifiques anti-giardia dans le liquide duodéal et la sévérité de l'infection et des signes cliniques.

Il existe deux types d'IgA sérique et sécrétoire dont :

Les IgA sécrétoires monomériques ont un rôle dans la défense des muqueuses en empêchant la fixation et l'entrée des toxines et micro-organismes dans les cellules et la circulation (16).

Les IgA sériques dimériques retrouvés dans les sécrétions muqueuses respiratoires, intestinales et génito-urinaires, forment des complexes immuns avec les antigènes étrangers circulants, permettant leur élimination par le système phagocytaire via la fixation de la chaîne lourde de l'IgA aux récepteurs FcαRIα (une protéine transmembranaire présente à la surface de certaines cellules) à la surface des monocytes et des granulocytes sans activation de la voie classique du complément, et sans générer l'inflammation. Les IgA sériques interviennent aussi dans le contrôle du système immunitaire inné par l'inhibition de la chimiotaxie des neutrophiles et de leur dégranulation (16).

Giardia intestinalis est la principale cause de diarrhée infectieuse aigue ou chronique en cas de déficit sécrétoire en IgA (DSIgA), il peut entraîner des lésions intestinales de type hyperplasie lymphoïde nodulaire (HLN) et/ou une malabsorption. Ce parasite adhère et prolifère à l'épithélium suite à un déficit sécrétoire digestif en IgA qui diminue la barrière protectrice naturelle immunitaire du système gastro-intestinal (16).

Les manifestations gastro-intestinales du DSIgA sont multiples et peuvent toucher les différents segments du tractus digestif. Par altération de la clairance de la muqueuse gastrique certaines macromolécules et protéines peuvent pénétrer dans le tissu sous-épidermique et sous-muqueux, facilitant la production d'anticorps dirigés contre divers antigènes et le développement d'une intolérance à certains nutriments (tels que le lactose ou la gliadine), avec un sur-risque de développer une maladie cœliaque.

Il faut noter qu'un DSIgA est 10 à 15 fois plus fréquent chez les patients atteints de MC comparativement à la population générale, tant chez l'adulte que chez l'enfant, ainsi que les caractéristiques cliniques et la réponse thérapeutique à un régime sans gluten sont semblables à ceux des patients avec MC sans DSIgA (16).

Seul un examen parasitologique des selles éliminera toute autres parasitoses ainsi que toute entéropathie non infectieuse y compris la MC (38).

Giardia peut être présente dans les selles chez les malades qui présentent des symptômes ou pas, dans ce cas-là un traitement antiparasitaire doit être suivi (38)

Dans le cas de persistance des signes clinique avec absence de parasite dans les selles, un diagnostic plus avancé doit être installé à la recherche de ce dernier ou une autre maladie confondue avec la giardiose intestinale tel que la maladie cœliaque ou la présence d'un déficit immunitaire quelconque.

Une biopsie duodénale sert à visualiser les trophozoïtes qui peuvent être présents dans l'iléon terminal plus précisément dans l'espace intervillitaire jéjunoduodéal ou à la base des cryptes qui semble être leur lieu privilégié (10).



Partie pratique

Chapitre IV : Partie pratique

1. Matériels et Méthodes

1.1. Objectifs de l'étude

1.1.1. Objectif principal

L'objectif de cette étude est l'évaluation de la relation entre l'infection à *Giardia intestinalis* et la maladie cœliaque chez la population orientée au service de parasitologie et mycologie médicales du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen pendant notre étude (CHUT).

1.1.2. Objectifs secondaires

- Evaluation de la fréquence de portage de *Giardia intestinalis* dans la population d'étude.
- Evaluation de la fréquence des patients ayant en même temps le *Giardia intestinalis* et la maladie cœliaque.

1.2. Méthodes

1.2.1. Protocole de l'étude

- **Type de l'étude**

Etude transversale à visée analytique

- **Lieu de l'étude**

Le laboratoire de Parasitologie-Mycologie médicales du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen (CHUT) a été le siège de cette étude.

- **Durée de l'étude**

De 26 septembre 2021 au 28 février 2022, une durée de 5 mois.

- **La Population étudiée**

Tous les patients se présentant au service de Parasitologie-Mycologie de CHU de Tlemcen pour un examen parasitologique des selles pendant la réalisation de notre étude ainsi que les patients orientés à l'unité d'immunologie pour faire un dosage des anticorps anti transglutaminase dans le cadre du dépistage ou du suivi de la maladie cœliaque.

- **Critères d'inclusion**

Tous les patients reçus au niveau du service de Parasitologie-Mycologie de CHU de Tlemcen

- Quel que soit le motif
- Patient avec ou sans signes cliniques
- Sujets qui ont un contrôle régulier (personnel cuisinier)
- Patients connus ou non comme cœliaques

- **Critères d'exclusion**

- Patients enregistrés mais sans données cliniques ou épidémiologiques

- **Critères de jugement**

- EPS positifs pour *Giardia intestinalis*
- Dosage des AATG

1.2.2. Procédures de recueil des données

Les données ont été recueillies auprès de chaque patient se présentant au laboratoire.

Une fiche de renseignements pour chaque sujet a été remplie et renferme trois parties (anexe1)

- Dans la première partie on trouve tous ce qui concerne l'identité du patient : nom, prénom, âge, sexe, profession, adresse.
- Dans la deuxième partie on récolte les renseignements cliniques : début des symptômes, diarrhées, ballonnement, perte d'appétit et du poids, anémie ... et si le patient à des antécédents : suivi d'un régime alimentaire, prise médicamenteuse, autres examens réalisés.

- La troisième partie comporte les résultats de l'examen parasitologique des selles.

1.2.3. Recueil des prélèvements de selles

Les prélèvements ont été recueillis dans des récipients propres, secs et transparents et ramenés le plus tôt possible au laboratoire de parasitologie, si le malade habite loin de l'hôpital, le prélèvement a été conservé à une température ambiante.

Chaque prélèvement de selle a fait l'objet d'un examen macroscopique et microscopique (un examen direct et une technique de concentration).

1.3. Matériels

1.3.1. Matériel du laboratoire

- ✓ Lames et lamelles
- ✓ Plateau
- ✓ Micropipettes et embouts
- ✓ Compresses
- ✓ Tubes coniques
- ✓ Etiquettes
- ✓ Gants
- ✓ Pots transparents
- ✓ Microscope optique
- ✓ Centrifugeuse

1.3.2. Réactifs

- ✓ Eau physiologique
- ✓ Eau distillée stérile
- ✓ Lugol à 5%
- ✓ Ether
- ✓ Solution de formol à 10%

2. Diagnostic parasitologique

2.1. Examen parasitologique des selles (EPS)

L'EPS se fait sur les matières fécales fraîchement émises.

Chaque selle fait l'objet d'un examen macroscopique et microscopique (direct et après concentration).

2.1.1. Examen macroscopique

Par manipulation des selles et inspection à l'œil nu, cet examen permet de révéler l'aspect, la consistance et la couleur des selles ainsi que la présence d'autres éléments surajoutés tel que le sang, les glaires, les parasites macroscopiques.

- Consistance

Elle décrit la vitesse du transit intestinal dont on trouve des selles molles, pâteuse, liquide ou bien dure.

- La couleur

Elle dépend du flux biliaire, on distingue la couleur :

Marron : cas normale.

Brun foncé : en cas de putréfaction.

Blanche : absence de la bile.

- Eléments surajoutés

On peut révéler d'autres éléments émises avec les selles tel que :

Eléments non fécaux : sang, mucus, glaire, résidus alimentaires, lambeaux de desquamation de la muqueuse intestinale.

Parasites macroscopiques : adultes d'Oxyures, anneaux de *Tænia*, adultes d'*Ascaris lombricoïdes*.

2.1.2. Examens microscopique

Après le passage de l'échantillon par l'examen macroscopique on le traite par la suite par un examen direct à l'état frais qui consiste à observer entre lame et lamelle un étalement mince de selle fraîche, sans ou après coloration instantanée et une technique de concentration (Ritchie).

- **Examen à l'état frais**

On prélève, à l'aide d'un agitateur, une petite parcelle de matières fécales et on l'étale sur une lame, puis on recouvre d'une lamelle (en diluant au besoin dans un peu de sérum physiologique). La préparation doit être assez mince pour permettre une observation aisée. Elle doit être examinée en entier et de manière systématique afin d'être sûr de tout explorer. Cette étape permet de visualiser les formes végétatives des protozoaires et d'étudier leur mobilité.

La lecture des lames se fait en zig zag et au grossissement (x40) pour rechercher les formes végétatives et kystiques des protozoaires (*Giardia intestinalis*) (figure 9).

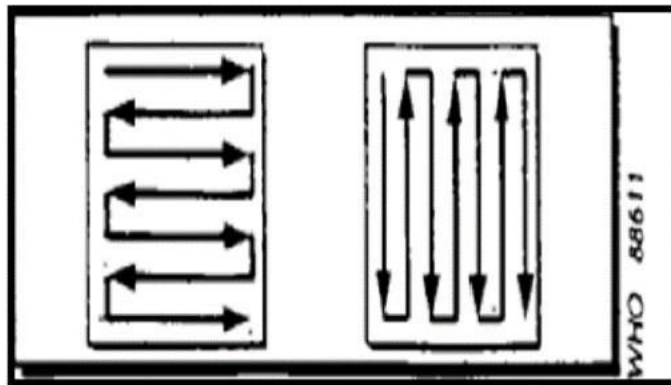


Figure 9: lecture des lames en zigzag

- **Examen après coloration**

La coloration utilisée en routine est celle de Lugol à 5% ; la même suspension précédente est utilisée en mettant sur la lame une goutte de cette dernière avec une goutte de Lugol à 5% puis on couvre par une lamelle ; la lecture de la lame se fait au grossissement (x40), où on visualise le parasite.

- **Examen après enrichissement (concentration)**

Les techniques de concentration sont indispensables et doivent être faites systématiquement. Elles ont pour but de réunir dans un plus petit volume des éléments parasitaires en trop petite quantité pour être décelés à l'examen direct.

Il existe de nombreuses techniques de concentration, et la méthode qui a fait l'objet de notre étude, c'est la méthode de Ritchie modifiée.

C'est une technique physico-chimique dite diphasique, son principe repose sur le fait que, par une solution chimique, certains résidus fécaux sont dissous et d'autres acquièrent une affinité pour l'éther :

- a) Diluer une noisette de selles dans l'eau formolée à 10%
- b) Laisser sédimenter et prendre le surnageant
- c) Verser dans un tube conique en respectant les proportions de 2/3 de la dilution fécale et 1/3 d'éther du volume total
- d) Agiter rigoureusement puis centrifuger à 1500 tours/minute pendant 3 à 5 minutes
- e) Après centrifugation, on aura la formation de quatre phases : une couche supérieure représentée par l'éther, une couche intermédiaire faite de résidus de bactéries et de débris alimentaires (lipophile), une couche aqueuse faite par le formol et le culot qui contient les éléments parasitaires
- f) Rejeter le surnageant (d'un seul coup) et examiner le culot entre lame et lamelle aux G x 10 puis x 40 (figure 10).

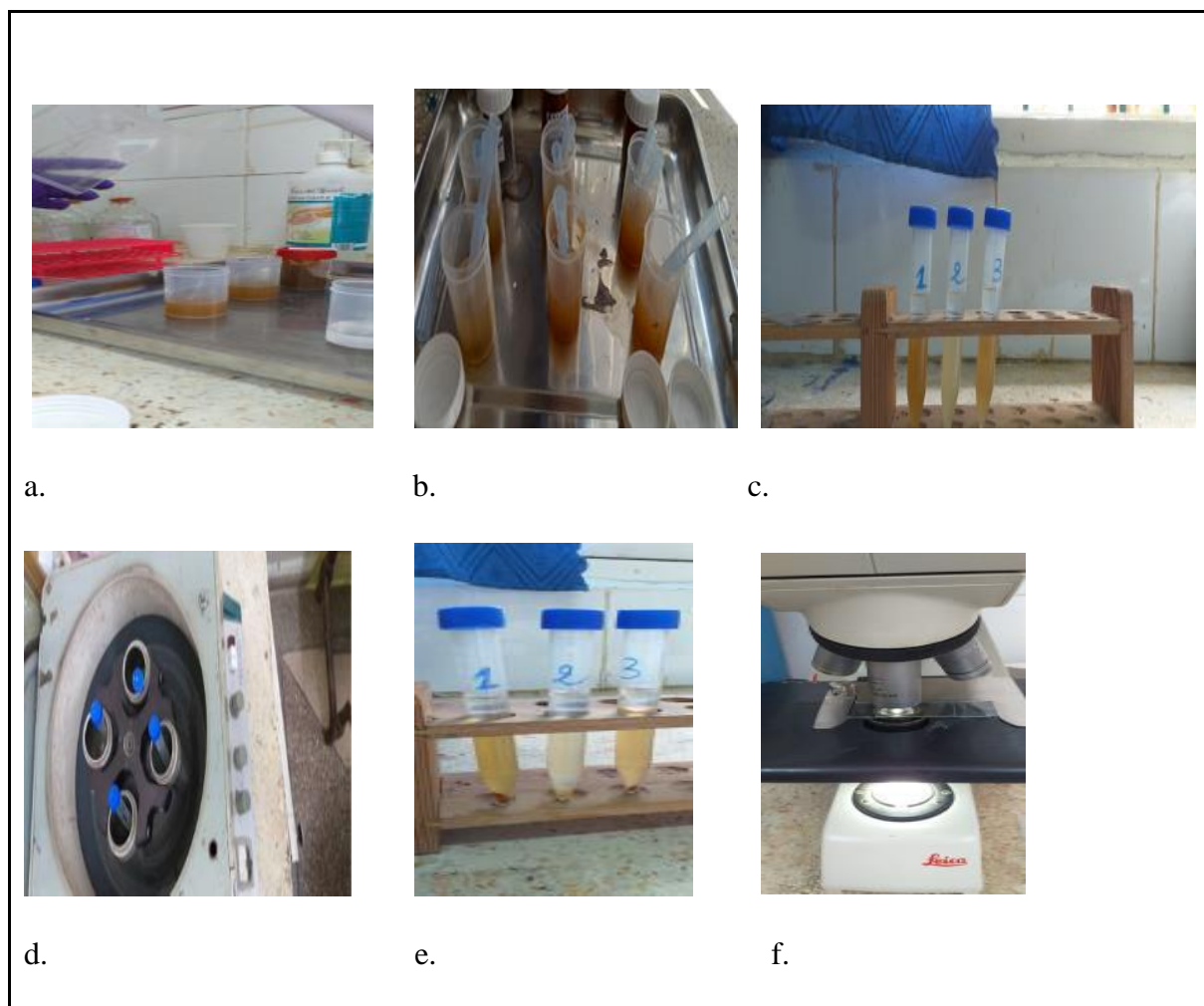


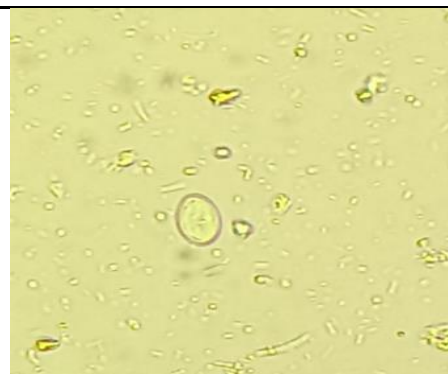
Figure 10: mode opératoire de la technique de Ritchie

2.1.3. Lecture

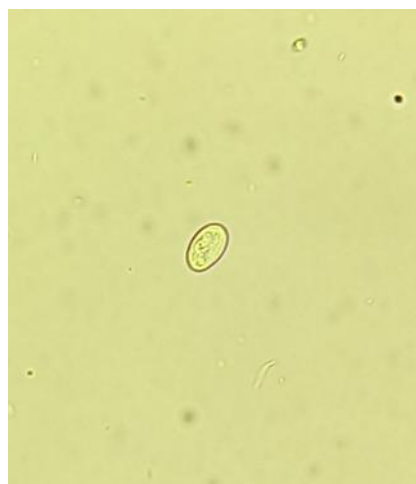
La lecture se fait au grossissement x 10 puis x 40 la forme kystique est visualisée dans les selles alors que la forme végétative est moins retrouvée du fait de sa sensibilité dans le milieu extérieur (figure 11).



a. Kyste de Giardia Gx40.



b. kyste de Giardia après coloration par le Lugol Gx40.



c. Kyste de Giardia après concentration par Ritchie Gx40.

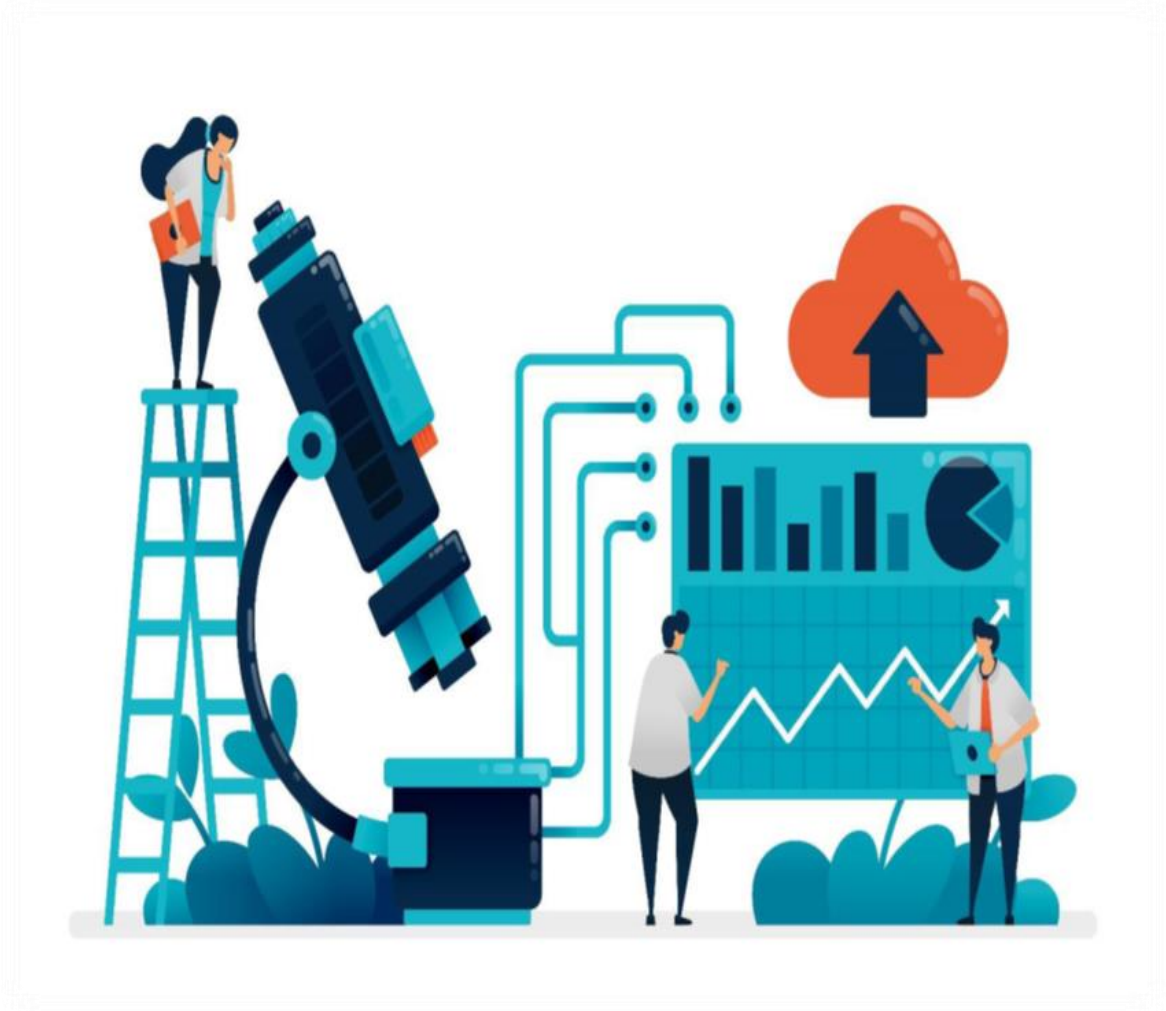
Figure 11: kystes de *Giardia* après lecture sous microscope optique

3. Analyse statistiques des données

La méthodologie statistique s'est basée sur les caractéristiques démographiques (Age, sexe, origine....) et les symptômes cliniques. Les données ont été analysées par le logiciel SPSS version 23 (Statistical Package for the Social Sciences).

4. Aspect éthique

Toutes les données recueillies ont été rendues anonymes pour leur exploitation. Un consentement éclairé du patient ou de ses proches a été utilisé avant l'administration de fiche de renseignement (loi Helsinki).



Résultats

Chapitre V : Résultats et Interprétation

1. Caractérisation générale de la population d'étude

Notre échantillon d'étude est composé de 133 patients qui se sont présentés au sein du laboratoire de parasitologie mycologie de CHU de Tlemcen, pour la réalisation d'un examen parasitologique des selles.

1.1.1. Répartition de la population en fonction du sexe

Sur les 133 prélèvements examinés le sexe ratio est de 0,7 avec fréquence de 41% (n= 55) de sexe masculin et une fréquence de 59% (n=78) de sexe féminin (figure 12).

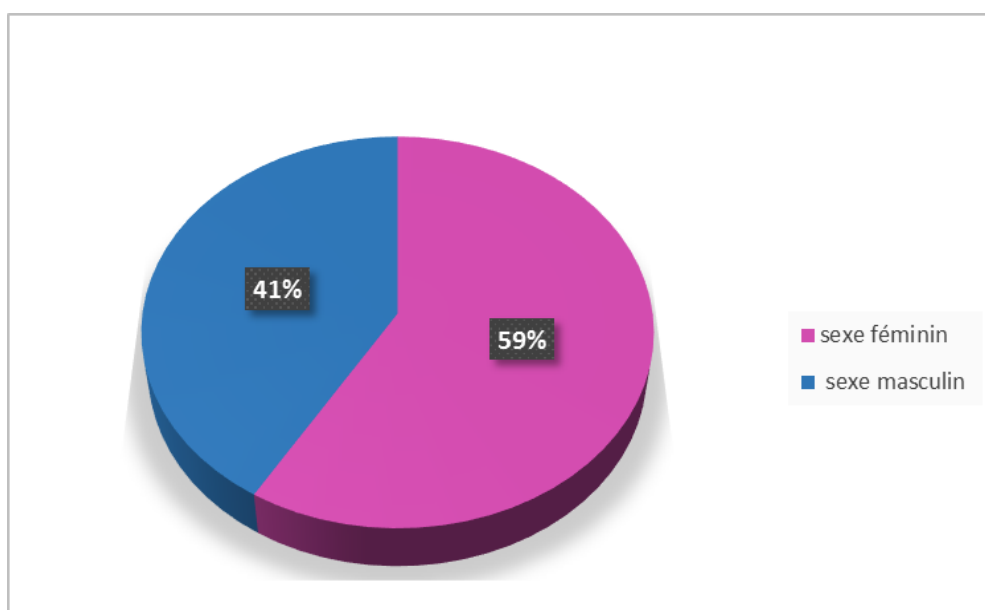


Figure 12: répartition de la population d'étude selon le sexe

1.2. Répartition de la population selon l'âge

Sur 133 patients examinés, on remarque que l'âge moyen est de $20,37 \pm 19,174$ ans et la tranche d'âge la plus touchée est de 1 - 10 ans (48,4%) (tableau X).

Tableau X: repartition de la population selon l'age.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage %
1 - 10 ans	61	48,4
10 - 20 ans	18	14,3
20 - 30 ans	11	8,7
30 - 40 ans	12	9,5
40 - 50 ans	12	9,5
50 - 60 ans	5	4,0
60 -70 ans	6	4,8
70 - 80 ans	1	0,8
Manquants	7	
Totale	126	100

1.3.Répartition de la population selon la fréquence des signes cliniques

D'après les résultats montrés dans la figure ci- dessous, on remarque que les symptômes les plus observés sont les crampes abdominales (50%), la perte du poids est de (44,1%), la perte d'appétit (26,5%) et la fréquence des autres signes (64,8%).

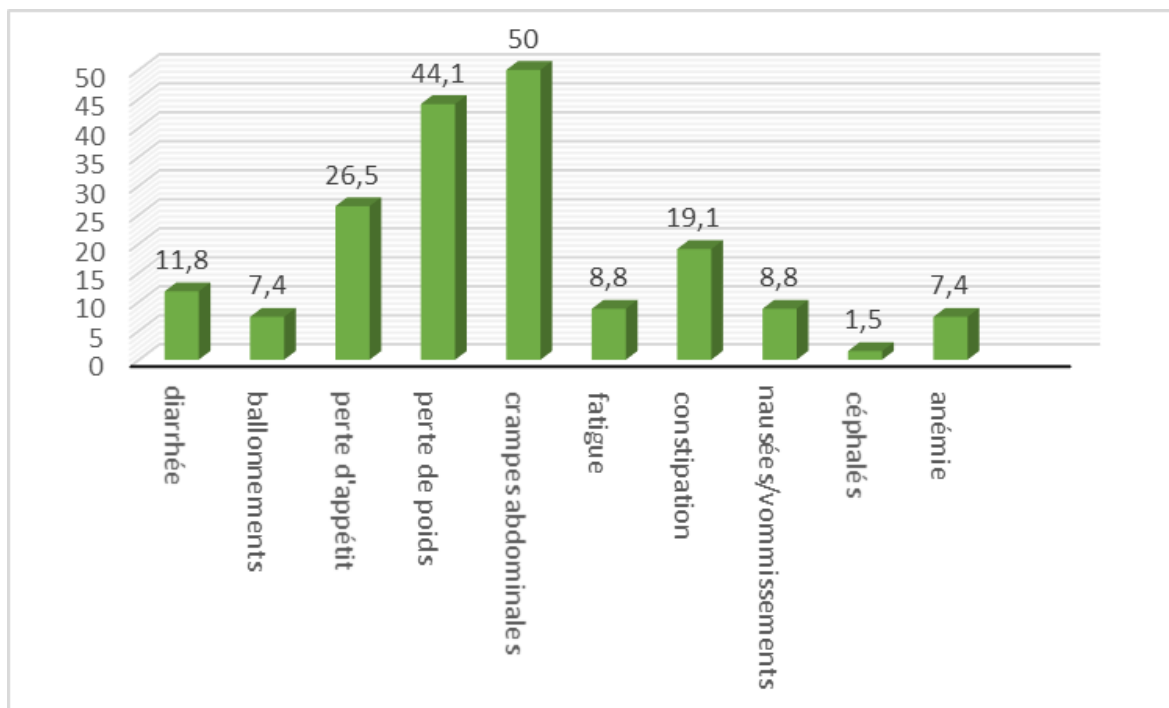


Figure 13: répartition de la population étudiée selon la fréquence des signes cliniques

1.4.Répartition de la population selon le début des signes cliniques

D'après les résultats montrés dans le tableau ci-dessous, on remarque que les symptômes remontent de plus de 6 mois.

Tableau XI: répartition de la population seln le début des signes cliniques

Début des symptômes	Effectif	Pourcentage %
1 jour - 2 semaines	13	19,11
2 semaines - 2 mois	13	19,11
2 mois - 6 mois	7	10,29
6 mois et plus	35	51,47
Manquants	65	
Total	133	100%

2. Caractérisation de la population selon le portage de parasites et la maladie cœliaque

2.1. Fréquence des parasitoses retrouvées chez la population d'étude selon l'âge

Dans la population d'étude, la fréquence des patients infectés par *le Giardia intestinalis* est de 3,1% (tableau XII).

Tableau XII: fréquence des parasitoses dans la population étudiée

Parasites	Effectif	Fréquence %
Rien à signaler	112	86,2
<i>Giardia intestinalis</i>	4	3,1
<i>Blastocystis sp</i>	7	5,4
<i>Entamoeba coli</i>	2	1,5
<i>Endolimax nanus</i>	5	3,8
Manquants	3	
Total	133	100

2.2. Répartition des parasitoses selon le sexe

Selon le tableau XIII, le sexe féminin a plus de parasitoses que le sexe masculin, néanmoins le portage de *Giardia intestinalis* est plus important dans le sexe masculin (75%).

Tableau XIII: répartition des parasitoses selon le sexe.

	Sexe masculin		Sexe féminin		Total %
	Effectif	Pourcentage %	Effectif	Pourcentage %	
Rien à signaler	44	39,3	68	60,71	100
<i>Giardia intestinalis</i>	3	75	1	25	100
<i>Endolimax nanus</i>	2	40	3	60	100
<i>Entamoeba coli</i>	1	50	2	50	100
<i>Blastocystis sp</i>	2	28,57	5	71,42	100
TOTAL Effectif	52		88		

2.3.La fréquence de la maladie cœliaque dans les différentes tranches d'âges

La maladie cœliaque est présente avec une fréquence de 50% dans les tranches d'âge 1 -10 ans et 10 - 20 ans ; tandis qu'elle est absente dans les autres (figure14).

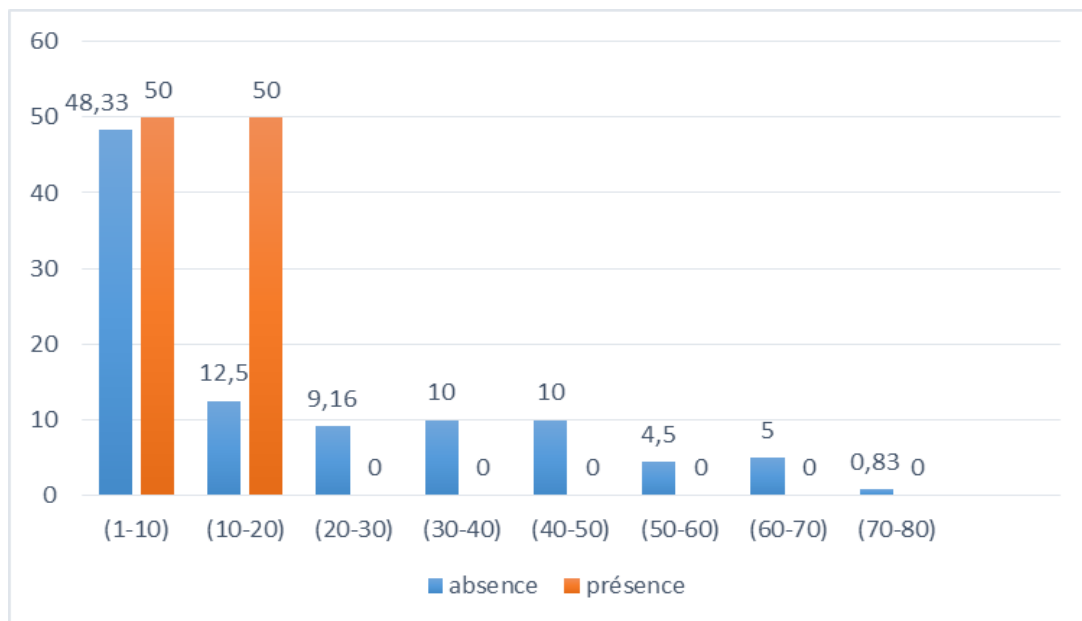


Figure 14: la fréquence de la MC selon les classes d'age.

2.4.Répartition de la maladie cœliaque selon le sexe

Parmi 133 patients examinés, 6 patients ont été diagnostiqués cœliaques dont 4 (66,7%) sont de sexe féminin et 2 (33,33%) de sexe masculin ; Concernant les non cœliaque on remarque que le sexe féminin est le plus fréquent (59,4 %) (figure15).

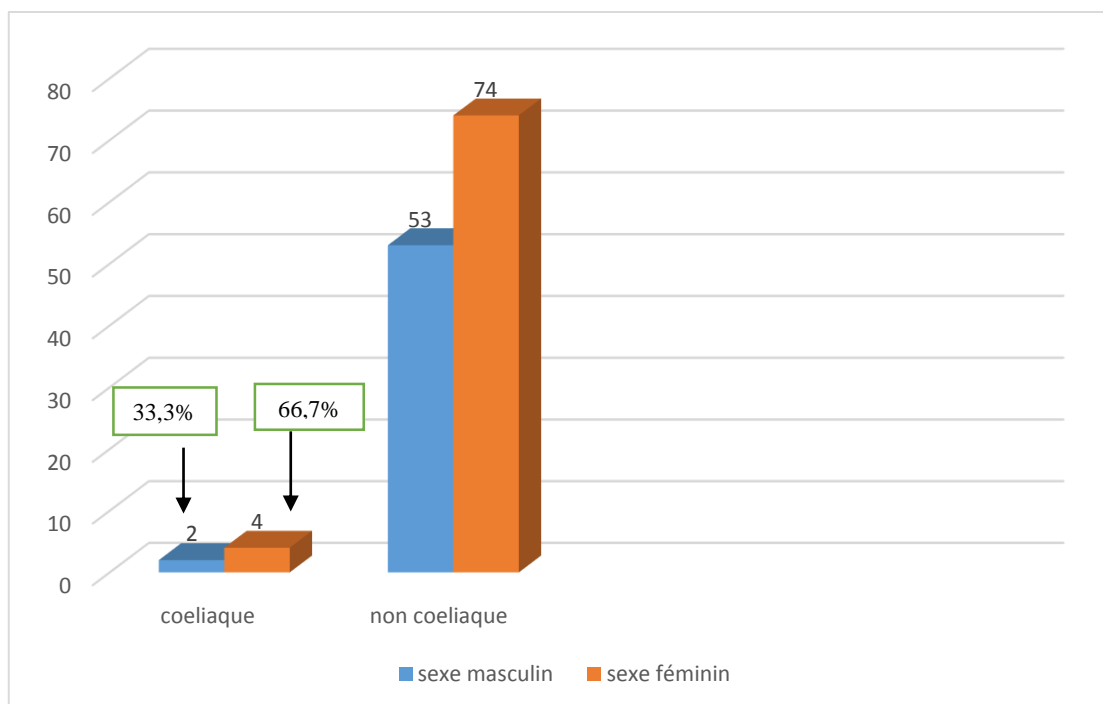


Figure 15: répartition de la MC selon le sexe

2.5.Fréquence de *Giardia intestinalis* chez les malades cœliaques

Selon les résultats montrés dans le tableau ci-dessous, le *Giardia intestinalis* n'est trouvé chez aucun patient atteint de MC dans la population d'étude et le test de khi-deux ne montre pas de relation significative.

Tableau XIV : répartition de Giardia chez les patients cœliaques

<i>Giardia intestinalis</i>	Maladie cœliaque (%)	
	non	oui
Présent	4,7	0
Absent	95,3	100
Total	100	100

2.6.Fréquence des autres parasitoses chez les patients cœliaques

On remarque que il y a pas une grande différence de fréquences entre les patients atteints de la MC et les non atteints, le test khi-deux est revenu non significatif (figure16).

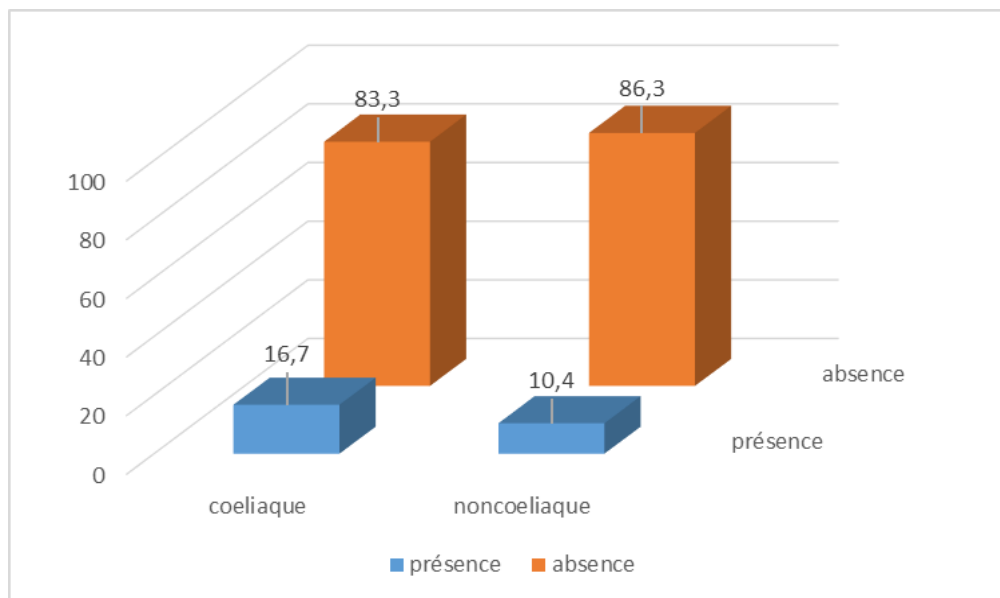


Figure 16: répartition des autres parasitoses chez les coeliaques.



Discussion

DICUSSION

La maladie cœliaque est une maladie chronique immuno-médiée, secondaire à l'ingestion du gluten, dont sa présentation clinique est similaire à l'infection par le *Giardia intestinalis*.

Ce travail vise à évaluer la relation entre la giardiose et la maladie coeliaque, dans une étude considérée comme étant la première en Algérie, vu qu'aucun article sur ce sujet n'a été publié.

C'est une étude de type transversale à visée analytique réalisée au niveau du laboratoire de parasitologie et mycologie médicales en contact direct avec les malades.

- Le recrutement des sujets était prospectif.
- Les manipulations ainsi que la détection des différents parasites dans les selles ont été réalisées sous l'assistance des assistants et maitres-assistants spécialistes en parasitologie-mycologie médicales.
- Les méthodes utilisées au laboratoire sont considérées comme étant les méthodes de référence universelles.
- Les selles examinées étaient fraîchement émises ce qui augmente la probabilité de détecter le *Giardia intestinalis*.

Malgré ces points forts, cette étude a été marquée par certaines limites dont on cite :

- La population étudiée ne représente pas la population générale du fait de la présence des autres établissements qui font l'examen parasitologique des selles.
- Absence de données statistiques sur la maladie cœliaque en Algérie ce qui a pour conséquence, la difficulté de comparer les résultats obtenues dans notre population.
- La pandémie du COVID 19 a constitué un véritable problème de collecte de nombre suffisant des patients (les patients avaient peur de s'adresser à l'hôpital pour éviter la contamination par la COVID19).
- Données manquantes concernant certains prélèvements émanant des patients avec des fiches non ou insuffisamment renseignées.

- l'impossibilité de rejoindre quelques patients orientés chez nous par l'équipe d'immunologie (numéro de téléphone absent ou faux).
- certains patients non pas répondu à nos appels et d'autres ne venaient pas au rendez-vous.
- Les patients ont fait l'objet d'un seul prélèvement (3 prélèvements espacés de 3 jours), ceci pourrait influencer sur le taux de détection de ce parasite (les patients ne ramènent pas un 2eme/3eme prélèvements).
- l'épuisement de quelques matériels (eau physiologique, tubes coniques).
- l'absence de certaines techniques de diagnostic de la maladie cœliaque tel que le dosage des autres anticorps, la biopsie duodénale (les patients sont obligés à les faire au privé et ils coûtent chers).
- la période d'étude courte (l'infection par *Giardia intestinalis* est favorisée dans les périodes tempérées).

Ce travail nous a permis de comparer 4 groupes :

Groupe 1 : MC négatif et *Giardia intestinalis* négatif.

Groupe 2 : MC négatif et *Giardia intestinalis* positif.

Groupe 3 : MC positif et *Giardia intestinalis* négatif.

Groupe 4 : MC positif et *Giardia intestinalis* positif.

L'échantillon de cette étude comporte 133 patients avec un sex-ratio de 0,7.

La fourchette d'âge s'étale de 1 à 80 ans. L'âge moyen de notre population est de $20,37 \pm 19,174$ ans.

L'étude montre que la fréquence de *Giardia intestinalis* dans la population est de 3,1% soit 4 cas positifs sur 133 patients, ce qui est inférieur à la fréquence retrouvée par OURAIBA. I et SEGHIRR. N dans l'étude faite au niveau de CHU de Tlemcen en 2014 (26.67%) (167 patients) (39), cette différence peut être expliqué par le choix de la période d'étude (Novembre 2013 à Avril 2014) et la population étudiée (les enfants scolarisés) ; et proche de la fréquence retrouvée dans l'étude faite au niveau de CHU d'Oran en 2016

par MAHDANI. M (5,1%) (332 cas) (4) et elle est supérieure à celle faite au niveau de l'établissement public hospitalier de Frère Maghlaoui-Mila (2018-2020) par KENNOUCHE. F, LAMRI SAHRAOUI. C et SOUKEHAL. A (0,88%) (4592 patients), car cette étude était basée sur l'analyse documentaire des registres (manque de données), et le manque de spécialiste en parasitologie et mycologie médicales (40).

La fréquence de notre étude est nettement inférieure comparablement aux résultats des autres études effectuées dans le monde : Maroc (22,7%) (AYADI 2006), Tunisie (17%) (GUAMRI 2005) et Mali (10,6%) (Macinanke, 2010). Ces études se sont intéressées aux écoliers en milieu rural de bas niveau socio-économique et des conditions environnementales précaires (40, 41).

La fréquence de *Giardia intestinalis* selon l'âge et le sexe est revenue statistiquement non significative, le même résultat était démontré dans l'étude de KENNOUCHE. F, LAMRI SAHRAOUI. C et SOUKEHAL. A, à Mila (2018-2020) (40) et de OURAIBA. I et SEGHIRR. N à Tlemcen en 2014 (39).

La fréquence de la MC dans la population est de 4,51% avec prédominance féminine (66,6%) et un sexe ratio de 0,5, qui est similaire à celui trouvé par LOUIZIM.H et NEGADLI.S dans une étude faite au niveau de CHU de Tlemcen en 2013 (la fréquence de sexe féminin est de 18,75%). Le résultat rejoint celui de HAMD AOUI.I faite au Maroc au niveau de CHU Hassen II en 2019 (la fréquence de sexe féminin 79,22%) (30, 42).

Association de la giardiose avec la maladie cœliaque

La combinaison entre les arguments cliniques, sérologiques et histologiques en faveur de la maladie cœliaque.

Ainsi que, Farrell et Kelly ont suggéré un algorithme inclus dans la déclaration de conférence de développement de consensus sur la maladie cœliaque, dont les patients présentent des symptômes typiques, sérologie positive (EMA ou anti-tTG) et une histopathologie caractéristique devraient être diagnostiqués comme malades cœliaque, si d'autres causes probables sont exclues (4, 43). Parmi ces causes, on note la giardiose, *Giardia intestinalis* peut donner une atrophie villositaire, l'aspect de la muqueuse duodénale peut être décrit par trois manières (4) :

- Aucun changement significatif
- Architecture villositaire normale avec augmentation du nombre de lymphocytes intraépithélial
- Une atrophie des villosités partielle ou complète associée à une hyperplasie des cryptes, ressemblant étroitement à la MC.

Malheureusement les résultats de cette étude exprimés dans le tableau XIV ne montrent aucun cas de giardiose parmi les patients diagnostiqués cœliaques.

L'absence d'association d'après les résultats de notre travail ne reflète pas les données de la littérature.

Dans le travail fait en 2013 par LOUZIM.H et NEGADIS au niveau de CHU de Tlemcen portant sur le profil sérologique de la maladie cœliaque, une patiente sur 80 cas étudiés avait le *Giardia intestinalis* (une augmentation des taux d'anticorps AGA IgA et

anti-t-TG résulte probablement de l'altération de la muqueuse intestinale suite à la fixation de parasites de *Giardia intestinalis* sur les villosités intestinales). On note que cette étude était étalée sur 6 mois (Octobre- Mars) et l'EPS n'était pas systématique pour tous les patients (30).

Dans le même contexte, l'étude de BIJYNLB et coll a montré que les anticorps anti gliadines IgA et anti-tTG peuvent se positiver dans le cas d'infection par le *Giardia intestinalis* seul (4). Donc on peut dire que le *Giardia intestinalis* est en faveur de la présence des anticorps anti gliadines, mais on n'a pas dosé ces anticorps chez la population d'étude.

Une étude faite au Maroc (2006-2007) à l'hôpital des enfants IBN SINA Rabat par KHADIRI.F, dont le but est de faire un dépistage de la giardiose chez les enfants hospitalisés à l'Hôpital d'enfants de Rabat présentant un retard staturo-pondéral ; chez 63 enfants hospitalisés, le parasite était présent chez 10 entre eux (15,87%) dont 4 avaient un retard staturo-pondéral (10).

Une autre étude conduite en Malaisie sur 281 enfants a révélé une prévalence de 56,5% de retard pondéral chez les enfants parasités par le *Giardia intestinalis* (10).

Dans ce travail on n'a pas trouvé un retard staturo-pondéral chez les enfants atteints du *Giardia intestinalis* du fait de la période d'étude courte et l'échantillonnage étroit (la population étudiée contenait toutes les tranches d'âges)

Une revue de la littérature a été réalisée via différentes bases de données (Medline, Pubmed et Google Scholar) pour la période de 1975 à 2015, le but était de démontrer l'association de la giardiose intestinale à des divers dermatoses par l'intermédiaire des mécanismes inflammatoires, allergiques ou d'hyperperméabilité intestinale (38).

Une étude portant sur 110 patients (âgés de 5 à 15 ans) a montré un taux d'infestation de 45% par *Giardia intestinalis*, avec des taux élevés d'IgE associés à une hyperréactivité cutanée aux antigènes environnementaux. Pour confirmer ce résultat, une étude épidémiologique a été réalisée sur un groupe d'enfants a montré que 70% des enfants infectés par ce parasite présentaient des symptômes d'allergie, contre 43% des enfants non infectés. De plus, les enfants parasités par *Giardia intestinalis* avaient un taux significativement plus élevé d'IgE spécifiques dirigées contre des allergènes alimentaires (la prolifération parasitaire entraîne une fragilité des membranes des entérocytes, d'où une perméabilité accrue à de nombreux antigènes présents dans la lumière intestinale y compris les allergènes alimentaires), comparés au groupe non parasité. Les auteurs ont pu ainsi démontrer une corrélation entre la giardiose et phénomènes allergiques (38).

Dans notre cas, aucun patient n'a présenté des dermatoses et le dosage des IgE n'était pas effectué.

CONCLUSION

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par le gluten alimentaire chez les sujets génétiquement prédisposés, présentant un HLA DQ2 ou HLA DQ8.

Les manifestations cliniques de la maladie sont polymorphes avec beaucoup de formes cliniques silencieuses ce qui lui rend un véritable problème de santé publique dans divers pays.

La prévalence de la MC a longtemps été sous-estimée, en raison des formes cliniques atypiques ou silencieuses qui sont actuellement majoritaires.

La démarche diagnostique de cette maladie repose sur des critères sérologiques, histologiques et cliniques. Néanmoins, la biopsie intestinale est considérée comme le gold standard à la recherche de stade d'altération de la muqueuse intestinale.

La diète sans gluten reste le traitement sûr et efficace qui peut servir à éviter les complications à long terme.

Le *Giardia intestinalis* est le parasite le plus fréquemment rencontré dans les parasitoses intestinales, notamment chez les enfants.

Il est cosmopolite mais il est plus commun dans les zones géographiques aux conditions sanitaires défavorables. Ce protozoaire flagellé parasite l'intestin grêle par l'intermédiaire de trophozoïtes qui se lient à la muqueuse intestinale causant une variété de symptomatologie pouvant aller jusqu'à la mal absorption.

Dans la giardiose chronique, une atrophie villositaire peut s'installer suite à l'implantation du trophozoïtes dans la paroi intestinale simulant une maladie cœliaque.

En tant que première étude faite en Algérie sur la relation entre le *Giardia intestinalis* et la maladie cœliaque, ce travail a pour but d'évaluer l'existence de cette relation au sein de la population d'étude.

La fréquence de *Giardia intestinalis* a été déterminée par l'EPS et elle était de l'ordre de 3,1% et celle de la MC par tTG est de 4,51%.

La fréquence de *Giardia intestinalis* chez les sujets MC négative est de 4,7%.

On n'a pas trouvé une fréquence de *Giardia intestinalis* chez les MC positifs ; de ce fait, statistiquement la relation entre la giardiose et la maladie cœliaque est non significative.

En conclusion, la giardiose reste est l'infection humaine à protozoaire la plus commune dans le monde et ses symptômes ressemblent à ceux présents au cours de la maladie cœliaque. Sa présence constitue un défi pour le diagnostic de cette entéropathie induite par le gluten.

Les données de la littérature sur la relation entre la maladie cœliaque et ce parasite sont rares ; certains ont considérés que la giardiose est un facteur de confusion dans le diagnostic de la MC, et l'histologie compatible entre les deux affections.

Nous espérons que d'autres études plus approfondies à l'échelle nationale vont prendre en compte ce sujet.

Suite à cette étude, plusieurs pistes de recherche peuvent être envisagées comme perspectives :

- Les résultats obtenus sont préliminaires et cette analyse doit être approfondie en augmentant l'échantillonnage et la durée d'étude en visant plusieurs régions et plusieurs villes algériennes pour tracer un profil épidémiologique plus précis de cette infestation par ce parasite qui reste très négligée. Aussi en collaboration avec les immunologistes, ces résultats seront plus concluants et donneront une meilleure appréciation sur la situation exacte de ce parasite et son incrimination dans cette maladie
- Des études complémentaires cliniques et épidémiologiques sur le *Giardia intestinalis* et sur la maladie cœliaque sont nécessaires pour une meilleure compréhension du rôle physiopathologique de ce parasite dans cette pathologie.
- L'utilisation de méthodes de diagnostic (La fibroscopie oeso-gastro-duodénale, d'autres méthodes d'enrichissements) afin d'identifier les différentes formes de *Giardia intestinalis* va permettre d'enrichir les connaissances sur ce parasite.

Annexes

Fiche de renseignements

N° d'enregistrement.....

Nature de prélèvement

Date

Nom /prénom

Profession

Age.....

Sexe

Adresse

Renseignements cliniques

Début des symptômes :

Diarrhées (aigues/ chroniques/ intermittentes)

constipation

Ballonnements

N /V

Perte d'appétit

arthralgie

Perte du poids

céphalées

Crampes abdominales

dépression

Fatigue

anémie

Connu comme MC

Prise médicamenteuse

Régime alimentaire

Antécédents familiaux

Examens réalisés

Biopsie

Sérologie

Autres examens parasitologiques

Résultat d'examen parasitologique :

Aspect macroscopiques des selles :

Grasses	<input type="checkbox"/>	dures	<input type="checkbox"/>
Pales	<input type="checkbox"/>	molles	<input type="checkbox"/>
Nauséabondes	<input type="checkbox"/>	liquides	<input type="checkbox"/>

Résultat de prélèvement

Prélèvement N°1

Prélèvement N°2

Prélèvement N°3

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie : Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1997.
2. Magne D, Chochillon C, Savel J, Gobert J. *Giardia intestinalis* et giardiose. Journal de Pédiatrie et de puériculture. 1996 ; 9(2) : 74-83.
3. Boutrid N, Amrane M, Bioud B, Rahmoune H. Diagnostic de la Maladie Cœliaque : Nouveaux paradigmes.
4. Mohamed M. intérêt de dosage des anticorps anti-gliadines dans le diagnostic et le suivi de giardiose chronique [memoire de fin d'etude pour obtention de diplôme d'etudes medicales specialisés en parasitologie]: université d'Oran 2016.
5. Idir KA. Épidémiologie de la maladie cœliaque dans le monde Epidemiology of Celiac Disease worldwide. Med Sci. 2020 ; 7 : 1-5.
6. Roujon P, Sarrat A, Contin-Bordes C, Pellegrin I, Guidicelli G, Taupin J-L, et al. Diagnostic sérologique de la maladie cœliaque. Pathologie Biologie. 2013 ; 61(3) : e39-e46.
7. ANOFEL. Giardiose : université medicale virtuelle de francophone ; 2014 [Available from: compus.cerime.fr/parasitologie/enseignement/giardiose/site/html/cours.pdf].
8. Bekhbekh N, Hennache S. Etude épidémiologique de la giardiose humaine au niveau de la région de Mila, corrélation avec les paramètres météorologiques : Abdelhafid boussouf university Centre mila ; 2019.
9. Bertrand I. detection et genotypage des kystes de *Giardia lamblia* à partir des matrices environnementales et d'échantillons biologiques université de herne poincare _nancy 1 ; 2005.
10. Khadiri F. *Giardia intestinalis* et retard staturo-ponderal chez l'enfant hospitalisé à l'hôpital d'enfants (IBN SINA) de Rabat (Etude prospective) [Mémoire fin d'étude] 2008.
11. Masson E. parasitologie et mycologie medicales guide des analyses et pratiques diagnostiques ANOFEL ; janvier 2018.
12. Peters W, Pasvol G. Médecine tropicale et parasitologie medecine-sciences FM 4564-04-1 Flammarion 1 er éd : P 337-338 Disponible : www.elsevier-masson.fr
13. Menu E. Étude épidémiologique portant sur la détection moléculaire d'un panel de dix parasites gastro-intestinaux, à Marseille. 2019.
14. Mohamed M. intérêt de dosage des anticorps anti gliadines dans le diagnostic et le suivie de la giardiose chronique [memoire de fin d'etude pour obtention de diplôme d'etudes medicales specialisés en parasitologie] 2016.
15. Belkessa S. *Giardia intestinalis* : Prévalence et caractérisation moléculaire à partir de populations infantiles et adultes dans deux régions différentes de l'Algérie : Universite Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou ; [memoire de fin d'etude] 2021.

16. Luca L, Beuvon C, Puyade M, Roblot P, Martin M. Le déficit sélectif en IgA. La Revue de Médecine Interne. 2021; 42 (11):764-71.
17. Chabasse D, Danis M, Guiguen C, Richard-Lenoble D, Chartier-Botterel F, Miegerville M. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales : Elsevier-Masson ; 2010.
18. Mouri K, Saib N. Etude des protozoaires intestinaux humains dans la région de Tizi-Ouzou : Université Mouloud Mammeri ; [memoire de fin d'etude] 2018.
19. Houert P. Sensibilité au parasitisme d'intérieur (cryptosporides, coccidies, *giardia, duodenalis*) des agnelles filles de béliers résistants ou sensibles aux strongles gastro-intestinaux 2018.
20. Kiki PJS, Bankole H, Atchade P, Dougnon V, Gnonlonfoun CS. Etude de la performance diagnostique des méthodes de Willis et de Bailenger en coprologie parasitaire au centre de santé de la commune de boukoumbe. EPAC/UAC, 2016.
21. MARTIN CM, SECLONDE H, ATCHADE P, AIKOU N, MEDETON JN. Contribution à l'introduction d'une méthode de concentration en coprologie parasitaire à l'Hôpital de Zone d'Aplahoué. EPAC/UAC, 2013.
22. Bailenger J. Les méthodes diphasiques de concentration parasitaire en coprologie : Explication de leurs divergences par l'énoncé de leur principe. Annales de Parasitologie Humaine et Comparée. 1966; 41 (6):607-22.
23. Louzim H, Negadi S. Profil sérologique de la maladie coeliaque : intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, diagnostic et le suivie de la maladie coeliaque [mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie] : Abou Bakr Belkaid Tlemcen ; 2013.
24. Mohamed M. intérêt du dosage des anticorps anti D gliadines dans le diagnostic et le suivie de la giardiose chronique [mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'études médicales spécialisées en parasitologie] : Ahmed Ben Bella Oran ; (118) 2016.
25. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. Journal of clinical gastroenterology. 2013 ; 47 (2) :121-6.
26. Lamireau T, Clouzeau H. Épidémiologie de la maladie cœliaque. Pathologie Biologie. 2013 ; 61 (2):e1-e4.
27. Ayoub MH. MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE DU CHU HASSAN II DE FES (à propos de 77 cas). 2019.
28. Bruneau J, Cheminant M, Khater S, Canioni D, Sibon D, Trinquand A, et al. Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. Revue Francophone des Laboratoires ; 2018 (498) : 30-8.
29. Weber A-L. The coliac disease : physiopathology and treatment. "Guide" of advice for the pharmacist La maladie coeliaque : physiopathologie et traitement. "Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine : Université de Lorraine ; 2012.

30. Habiba L, Sihem N. profil serologique de la maladie ceolique : interet des marqueurs serologiques dans le depistage, diagnostic et suivie de la maladie [memoire de fin d'etude] : faculté de medecine tlemcen (123) 2013.
31. Belanteur K, ATTAL N. Etude immunogénétique de la maladie coeliaque dans une population algérienne : Etude Cas-Témoins [memoire de fin d'etude pour obtention de diplôme de docteur en pharmacie] 2019.
32. Dupuis R. 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 [journal article].
33. Y. PJS. Ac anti-réticuline amestrdem lab-cerba.com; 1996.
34. Sakly W, Bienvenu F, Ghedira I, Fabien N. Diagnostic sérologique de la maladie cœliaque. Bio Tribune Magazine. 2003 ; 5(1):XII-XIV.
35. Boutrid N, Amrane M, Bioud B, Rahmoune H. Rôle du microbiote Intestinal dans la maladie cœliaque : Mise au point [journal article] 2014.
36. Lamireau T, Enaud R. Diarrhées chroniques du nourrisson et de l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2017 ; 30(3):122-31.
37. Louis E. Diagnostic différentiel d'une diarrhee chronique. Revue Médicale de Liège. 2014 ; 69(1) : 51-6.
38. Humbert P, Guichard A, Bennani I, editors. *Giardia duodenalis* and its involvement in skin diseases [*Giardia duodenalis* et son implication dans diverses dermatoses] 2017 : Annales de Dermatologie et de Vénérologie [conference proceeding] ; 2017.
39. Seghirr N, Ouraiba I. Evaluation de la fréquence des parasitoses intestinales chez les enfants scolarisés : Université Abou Bekr Belkaid ; faculté de medecine tlemcen 2014.
40. Kennouche A, sahraoui L. Étude comparative de la répartition de la giardiose et l'amoebiose au niveau de la région de Mila au cours de la période de 2018-2020 corrélation avec les paramètres climatiques : university center of abdalhafid boussouf-MILA ; [memoire de fin d'etude] 2021.
41. Belhamri. N, Moutaj. R. Profil épidémiologique des parasitoses intestinales au service de parasitologie mycologie à l'hôpital militaire Avicenne. [Journal article] 2014.
42. Ayoub H. MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE : EXPERIENCE DU SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE DU CHU HASSAN II DE FES : université sidi mohamed benabdelah; 2019.
43. Admou B, Sbihi M, Bienvenu F, Chabaa L. Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant. Mise au point. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2009 ; 24(4):217-22.

Résumé

Notre étude a été réalisée dans le laboratoire de parasitologie et mycologie médicales au niveau du CHU de Tlemcen.

La giardiose est une infection intestinale causée par un protozoaire flagellé le *Giardia intestinalis* qui est un parasite facilement transmissible surtout par voie oro-fécale touchant toutes les tranches d'âges principalement les enfants dans les pays dont les conditions d'hygiène sont défavorables.

Le parasite se multiplie dans la partie haute de l'intestin (duodénum et jéjunum), causant une symptomatologie vaste ressemble à celle de la maladie coeliaque (syndrome de mal absorption, atrophie villositaire)

Ce travail vise à évaluer la relation entre ces deux pathologies et la fréquence de chacune dans la population étudiée.

133 patients ont été examinés à la recherche de *Giardia intestinalis* à l'aide d'un examen parasitologique des selles ; Les patients ont été classés en 4 groupes et une étude transversale analytique a été menée. La fréquence de la giardiose trouvée était de 3,1% et celle de la maladie coeliaque était de 4,51%, tandis qu'on n'a pas trouvé une relation significative entre les deux pathologies.

Mots clés : maladie coeliaque, *Giardia intestinalis*, atrophie villositaire, CHU.

Summary

Our study was carried out in the laboratory of medical parasitology and mycology at the Tlemcen CHU level.

giardiosis is an intestinal infection caused by a flagellated protozoan *Giardia intestinalis* which is a parasite that is easily transmissible especially by the oro-fecal affecting all age groups mainly children in countries where hygienic conditions are unfavourables.

The parasite multiplies in the upper part of the intestine (duodenum and jejunum), causing a broad symptomatology resemble to that of celiac disease (absorption syndrome, villus atrophy).

This work aims to evaluate the relationship between these two pathologies and the frequency of each in the study population.

133 patients were examined for *Giardia intestinalis* using a parasitological examination of the stool ; patients were classified into 4 groups and an analytical cross-sectional study was conducted. The frequency of giardiasis found was 3,1% and that of celiac disease was 4,51%, while a significant relationship between the two pathologies has not been found.

Keywords : celiac disease, *Giardia intestinalis*, villus atrophy, CHU.

المخلص

أجريت دراستنا في مختبر علم الطفيليات والفطريات الطبية على مستوى المستشفى الجامعي لولاية تلمسان.

الجيارديا هي عدوى معوية ناجمة عن طفيلي معوي يسهل انتقاله خاصة عن طريق البراز

يؤثر على جميع الفئات العمرية بشكل أساسي على الأطفال في البلدان التي تكون فيها الظروف الصحية غير مواتية.

يتكاثر الطفيلي في الجزء العلوي من الأمعاء (الاثني عشر والصباغ)، مما يؤدي إلى ظهور أعراض واسعة لمرض الاضطرابات الهضمية (السيلياك) (متلازمة الامتصاص وضمور الزغابات المعوية)

يهدف هذا العمل إلى تقييم العلاقة بين هذين المرضين وتواتر كل منهما في مجموعة الدراسة

تم فحص 133 مريضاً بحثاً عن الجيارديا باستخدام فحص طفيلي للبراز؛ تم تصنيف المرضى إلى 4 مجموعات وأجريت دراسة تحليلية شاملة. كان معدل الإصابة بالجيارديا 3,1% وكان معدل الإصابة بمرض السيلياك 4,51%، بينما لم يتم العثور على علاقة ملموسة بين المرضين.

الكلمات المفتاحية: مرض الاضطرابات الهضمية، جيارديا، ضمور الزغابات المعوية، المستشفى الجامعي لولاية تلمسان.