



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⵝⴷⵓⵏⵉⵜ | +ⵝⵉⵔⵉⵙⵉⵜ | +ⵝⵓⵔⵓⵔⵉⵜ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 211/19

# LA MALADIE CŒLIAQUE ET SYSTEME HLA CHEZ L'ENFANT (A propos de 06 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/12/2019

PAR

Mlle. CHENOUNI SALMA

Née le 29 juillet 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Maladie cœliaque – Système HLA – Ac anti transglutaminase - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. EL AZAMI EL IDRISSE MOHAMMED.....	
Professeur d'immunologie	
Mme . ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	

## Figures :

**Figure 1** : Coupe histologique montrant les différentes tuniques de la paroi intestinale [2]

**Figure 2**: Aspect des villosités en ME à balayage [2]

**Figure 3**: Aspect des villosités intestinales en ME à balayage : plus fort grossissement [2]

**Figure 4**: Coupe histologique de la muqueuse duodénale montrant les glandes de Lieberkühn [5]

**Figure 5**: Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 6**: HLA DQ de la classe II. Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 7** : Application clinique des essais de HLA. Celiac Disease Pathophysiology, Gastrointest Endosc N Am; 22(4) (2012).

**Figure 8** : Céréales non consommables par les cœliaques. D'après le dossier de presse A.F.D.I.A.G. [www.afgiag.fr](http://www.afgiag.fr) Association française des intolérants au gluten (2014).

**Figure 9** : schéma montrant les processus physiopathologiques (27B)

**Figure 10** : Le modèle de l'iceberg (75)

**Figure 11** : Les manifestations intestinales et extra intestinales de la maladie cœliaque par Volta et al, the changing clinical profile of celiac disease a 15 year experience in an Italian center BMC Gastroenterol 2014 : (80)

**Figure 12 :** Caractéristiques histologiques de la maladie coeliaque. A: Exemple de tissu classé Marsh 2 caractérisé par une entérite lymphocytaire avec hyperplasie de la crypte: Lymphocytose intraépithéliale et allongement et ramification de cryptes dans lesquelles la prolifération des cellules épithéliales est accrue; B: Exemple de tissu classé Marsh 3A caractérisé par une atrophie villositaire partielle, les villosités sont émoussées et raccourcies. De manière arbitraire, les échantillons sont classés comme une atrophie villositaire partielle si le rapport villosités–cryptes était inférieur à 1: 1 (grossissement objectif  $\times 4$ , incrustation  $\times 10$ ).

**Figure 13 :** Aspects endoscopiques évocateurs de maladie cœliaque, avec aspect festonné, fissuré et en mosaïque (A), atrophie villositaire focale en air (B, C) et en immersion (D)

**Figure 14:** Diagnostic procedure regarding Asymptomatic celiac disease risk patients according to the ESPGHAN criteria of 2012 and the S2k guideline of 2014.

**Figure 15 :** le rôle de HLA DQ2/ DQ8 selon Espagnan 2012

## Tableaux :

**Tableau 1 :** Prévalence de la maladie cœliaque (A) chez la population générale, (B) dans des cohortes à risques (44).

**Tableau 2 :** Pathologies associées à la maladie cœliaque (68)

**Tableau 3:** Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (79).

**Tableau 4 :** Sensibilité et spécificité dans anticorps de la maladie cœliaque (90)

**Tableau 5 :** Classification de Marsh des résultats histologiques dans la maladie cœliaque (96)

**Tableau 6 :** Algorithme proposé par ESPGHAN pour des enfants symptomatiques

**Tableau 7 :** Algorithme proposé par ESPGHAN pour les patients asymptomatique avec une prédisposition de la maladie cœliaque

# PLAN

## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
<b>HISTORIQUE DE LA MALADIE CŒLIAQUE .....</b>	<b>10</b>
<b>RAPPEL .....</b>	<b>13</b>
I. Rappel histologique et histopathologie : .....	14
II. Physiopathologie de la maladie cœliaque .....	21
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>31</b>
I. Type et population d'étude : .....	32
II. Données recueillies : .....	32
<b>Résultats .....</b>	<b>37</b>
I. Observations : .....	38
II. Aspects épidémiologies .....	50
III. Les Antécédents .....	52
IV. Motif de consultation : signes d'appels .....	53
V. Les manifestations cliniques .....	53
VI. L'examen clinique .....	55
VII. Les examens complémentaires .....	55
VIII. sérologie .....	55
IX. Biopsie intestinale .....	56
X. Les marqueurs de prédisposition génétique .....	57
XI. Le traitement et l'évolution .....	57
XII. Tableaux récapitulatifs des données de nos patients : .....	58
<b>Discussion .....</b>	<b>63</b>
I. Aspects épidémiologique : .....	64
II. Aspects cliniques.....	69
1. Antécédents .....	69

---

2. Manifestations cliniques : .....	73
III.Diagnostic positif.....	81
1. les signes cliniques.....	81
2. Sérologie de la maladie cœliaque : .....	81
3. Biopsie jéjunale: .....	84
4. Tests génétiques HLA DQ2 /DQ8 .....	88
5. Critères diagnostique : .....	90
6. Le traitement :.....	96
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>100</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>102</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>106</b>

# INTRODUCTION



La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique, secondaire à l'ingestion du gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, d'orge et d'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée par une inflammation chronique du grêle, qui aboutit à une atrophie villositaire totale ou subtotale, régressive après un régime sans gluten.

Cette maladie représente un problème de santé publique dans beaucoup de pays. Sa prévalence est estimée à environ 1 /300 en Europe et aux USA.

Une prévalence élevée a été décrite au moyen orient et également en Afrique du Nord.

Au Maroc, la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques et pauci-symptomatique de la maladie.

Elle se manifeste dans sa forme typique par des diarrhées chroniques avec un syndrome carenciel et un retard staturo-pondéral induit par l'altération des fonctions de digestion et d'absorption intestinale. Cependant la majorité des sujets atteints sont peu symptomatiques ou présentent une symptomatologie atypique extradiigestive.

Le diagnostic est posé grâce à l'association d'arguments cliniques, biologiques ainsi que la biopsie intestinale.

La recherche des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque est une étape importante du diagnostic. Lorsqu'ils sont positifs, une biopsie intestinale est indiquée. Elle permet de confirmer le diagnostic, de définir le stade de la maladie, et de commencer un régime sans gluten.

Cependant, dans certains cas il y a une discordance entre les signes cliniques, les tests sérologiques et la biopsie intestinale. C'est dans ces cas qu'on a recours aux tests génétiques HLA DQ2/DQ8 pour identifier la prédisposition ou non de ces patients.

La maladie cœliaque est une pathologie multigénique qui représente un modèle d'association avec le système HLA puisque plus de 90 % des patients expriment la molécule HLA DQ2 et 5 à 10% expriment la molécule HLA DQ8. D'autres études évoquent la contribution de gènes non HLA qui n'est pas encore clairement identifiée dans le développement de la maladie.

Le but de notre travail est d'identifier le rôle du test génétique HLA DQ2/DQ8 chez les enfants ayant une discordance entre la clinique, les tests sérologiques et la biopsie intestinale, et discuter les difficultés diagnostiques

Notre travail repose sur une étude rétrospective d'une série de 6 cas de maladie cœliaque et HLA dans l'unité de gastro-entérologie du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fès, s'étalant janvier 2010 à décembre 2018.

# HISTORIQUE DE LA MALADIE COËLIAQUE

Au 2<sup>ème</sup> siècle après Jésus-Christ, un médecin grec Aratée de Cappadocce, évoque « un syndrome chronique de malabsorption » suite aux manifestations cliniques dont souffre une partie de la population pédiatrique faite de diarrhées chroniques, de la distension abdominale et de la cachexie progressive (30). Il reconnaît l'origine intestinale de la maladie et lui donne le nom de « maladie cœliaque » du grec « koeliakos » . (31) Mais ce n'est qu'en 1887 que le médecin britannique Samuel Gee, décrit de nouveau l'affection dont souffre l'un de ses jeunes patients.

Il faudra attendre le XX<sup>ème</sup> siècle pour que Willem-Karel Dicke reconnaisse en 1940 le caractère auto-immun de la maladie, le rôle du gluten et ainsi les auto-anticorps spécifiques.

La localisation au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954 par John W Paulley ainsi qu'une description de l'inflammation de la muqueuse de l'hyperplasie des cryptes et de l'atrophie villositaire. En 1957, Margot Shiner, effectue des biopsies duodénales de patients atteints confirmant les observations précédentes, elle explique les symptômes cliniques de malnutrition et fournit le premier test diagnostique de la maladie, qui reste à ce jour nécessaire pour affirmer le diagnostic et aider au suivi des patients. (30) Au début des années 1960, les études familiales suggèrent la contribution de facteurs génétiques de prédisposition. Une relation avec la dermatite herpétiforme fut suggérée par Samman en 1955 et établie par Shuster et Marks en 1965. Puis la description histologique de la maladie cœliaque est complétée en 1971 par Ann Ferguson qui met en lumière l'augmentation massive des lymphocytes intraépithéliaux. La détection d'anticorps sériques contre le gluten dans les années 1970 et l'identification d'auto-anticorps associés à cette pathologie dont la cible principale, la transglutaminase de type II (Tg2), ne sera identifiée qu'en 1997 fournit de nouveaux outils diagnostics. Le

développement de ces tests sérologiques et leur utilisation dans des études épidémiologiques de criblage au cours des années 1990 révèlent la prévalence inattendue de la maladie cœliaque (0,3 à 1 % en Europe et aux États-Unis) et transforment cette pathologie longtemps considérée comme une affection rare de l'enfant en une maladie fréquente susceptible de se révéler à tout âge (30).

En 1990 un lien entre la maladie cœliaque et le système HLA1 de classe II type DQ2 ou DQ8 est établi et en 1991 Richard Logan publie son idée de l'iceberg cœliaque aujourd'hui adopté par tous les scientifiques.

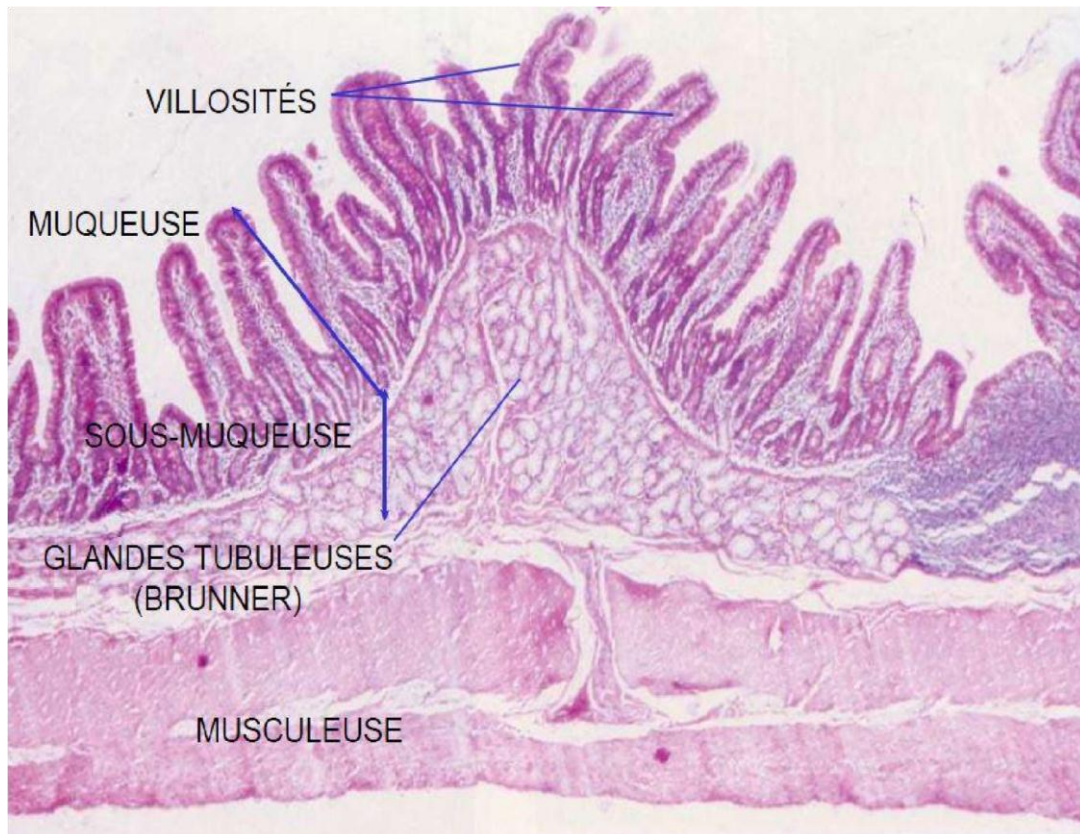
# RAPPEL

## I. Rappel histologique et histopathologie :

### 1. Rappel histologique

#### a) La muqueuse intestinale

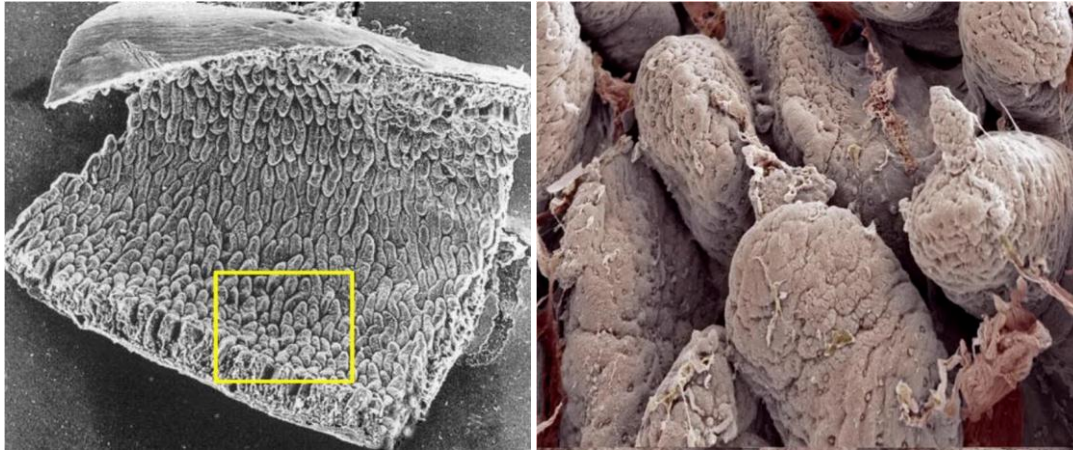
Elle peut être décrite en deux étages : un étage des villosités et celui des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn.(1)



**Figure 1 :** Coupe histologique montrant les différentes tuniques de la paroi intestinale (2)

#### b) L'étage des villosités

Elles sont tapissées par un revêtement cylindrique simple, reposant sur une membrane basale. L'observation à un plus fort grossissement en microscopie électronique à balayage permet d'apprécier l'aspect des villosités (figure2, 3). Ces dernières, disparaissent totalement en cas de maladie cœliaque, La muqueuse perd son relief et devient plate (atrophique) (2).



**Figure 2 :** Aspect des villosités en ME à balayage

**Figure 3 :** Aspect des villosités intestinales en ME à balayage : plus fort grossissement

L'étage villositaire comporte quatre types cellulaires :

- Les entérocytes : sont les cellules les plus nombreuses et sont responsables de la fonction d'absorption intestinale. En MO, on observe au pôle apical de ces cellules prismatiques un plateau strié qui correspond en ME à des microvillosités rectilignes de même calibre ( $0,1 \mu\text{m}$ ), de même longueur (1 à  $2 \mu\text{m}$ ), disposées parallèlement de façon très ordonnée. A la face externe de leur membrane plasmique, le feutrage du glycocalyx (ou cell coat ou revêtement cellulaire) est bien visible en ME. La cohésion cellulaire est assurée par les interdigitations des desmosomes et au pôle apical par des complexes de jonctions assurant l'obturation de l'espace inter cellulaire. Le noyau ovoïde et les organites classiques occupent le tiers basal (3).
- Les cellules caliciformes : cellules à mucus dites à pôle ouvert. Les grains de sécrétion sont accumulés au pôle apical et refoulent le noyau dans la région basale qui est plus étroite (4).



- Les cellules M : sont les cellules présentatrices d'antigènes, elles sont en contact avec les cellules immunocompétentes (3).
- Les cellules neuroendocrines : sont responsables de plusieurs types de sécrétion hormonale :

La sécrétion de cholécystokinine (CCK) est stimulée par le contact des peptides et des acides gras du bol alimentaire ; elle active la sécrétion pancréatique et la contraction vésiculaire et elle potentialise l'action de la sécrétine la sécrétion du «gastric inhibiting peptid» (GIP) est stimulée par le glucose et les lipides intestinaux ; elle inhibe la sécrétion d'HCl par les cellules bordantes mais stimule la sécrétion d'insuline pancréatique. Elle est absente sur l'iléon, la sécrétine est produite au niveau du duodénum et est stimulée par le pH acide qui peut régner dans la lumière ; en retour, elle freine la sécrétion d'HCl par les cellules bordantes et active la sécrétion des bicarbonates pancréatiques (1).

Le chorion de la villosité est un tissu conjonctif lâche, il renferme des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. L'axe de la villosité est parcouru par de petits faisceaux de fibres musculaires lisses issus de la muscularis mucosae formant les muscles de Brücke qui viennent s'insérer sur la lame basale de l'épithélium [4]. Les cellules du chorion sont : les macrophages, les polynucléaires, les plasmocytes à IgA, les lymphocytes (CD3+ CD4+) et les éosinophiles (3).

c) L'étage des glandes de Lieberkühn :

Ce sont des glandes tubuleuses simples qui s'ouvrent à la base des villosités. Une vingtaine de glandes débouchent autour d'une villosité (figure 4). L'épithélium des glandes est constitué de cinq types cellulaires :

- les **cellules caliciformes** et des **entérocytes**, bien qu'un peu moins hautes sont du même type que celles des villosités.
- Les **cellules** dites « **intermédiaires** » sont des cellules immatures encore capables de se diviser et situées vers le fond des cryptes ; elles se différencient ensuite en un des deux types précédents.
- Les **cellules neuro-endocrines** intestinales sont rencontrées en plus grand nombre dans les cryptes qu'au niveau des villosités (poussée migratoire) ; elles sont responsables de plusieurs types de sécrétion hormonale.
- Les **cellules de Paneth** sont situées au fond des cryptes : ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes, elles déversent leurs produits de sécrétion dans la lumière des cryptes. Elles contribuent donc au rôle de défense de la barrière muqueuse intestinale. (1)

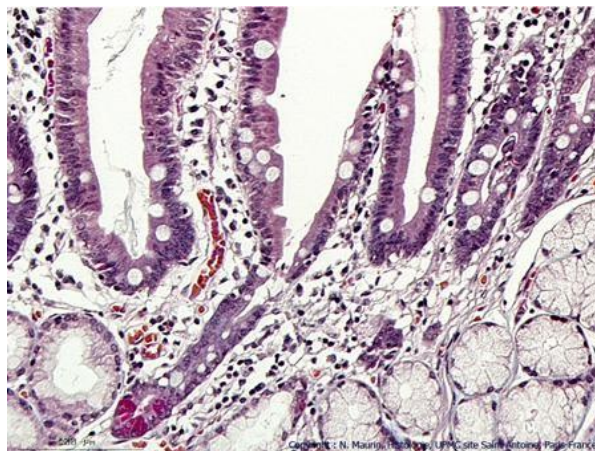


Figure 4: Coupe histologique de la muqueuse duodénale montrant les glandes de Lieberkühn(5)

## 2. Histopathologie de la maladie cœliaque :

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la nécessité de réaliser des biopsies intestinales avant de débiter le régime sans gluten

Il est recommandé de pratiquer 4 à 6 prélèvements de muqueuse duodénale par biopsie, répartis sur le 2ème et le 3ème, voir le 4ème duodénum (6), du fait que la sévérité des lésions varie chez un même patient en fonction du site de la biopsie. La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Les différents signes endoscopiques observés sont :

- L'atrophie villositaire, l'altération de l'épithélium par infiltration de lymphocytes T, l'hyperplasie des cryptes, et l'augmentation de la densité du chorion.
- La classification de Marsh tient compte de :
- L'infiltration lymphocytaire intraépithéliale (plus de 30 lymphocytes par 100 entérocytes),
- l'index mitotique des lymphocytes intraépithéliaux (sup à 0,2%), des modifications structurales (élongation des cryptes, atrophie villositaires).
- La lymphocytose intraépithéliale semble être un marqueur plus sensible et plus précoce de la maladie (7)

**Marsh 1** : infiltration lymphocytaire intraépithéliale.

**Marsh2** : Marsh 1 + cryptes hyperplasiques.

**Marsh 3** : Marsh2 + degré variable d'atrophie villositaire.

**Marsh 4**: atrophie villositaire totale et hypoplasie des cryptes.

Les lésions histologiques ne sont pas pathognomoniques et le diagnostic doit être corrélé à la clinique.

**Tableau 1 : classification de Marsh (8)**

Stades	Lésions	cryptes	villosités	Lymphocytes intra-épithéliaux /100 cellules épithéliales
<b>0</b>	Préinfiltratives : muqueuse normale	normales	normales	<40 Evolution possible vers stade I si charge orale en gluten
<b>I</b>	Infiltratives: muqueuse quasi normale	normales	normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
<b>II</b>	Hyperplasiques	hypertrophie	normales	>40 Hyperlymphocytose intraépithéliale
<b>III</b>	Atrophies hyperplasiques destructives	hypertrophie	Atrophie partielle	>40
			Atrophie subtotale	
			absentes	
<b>IV</b>	Hypoplasiques : muqueuse plate	normales	absentes	<40

La classification internationale élaborée par Marsh, a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes(9). Elle prend en compte le nombre de lymphocytes intraépithéliaux, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire.

**Tableau 2: La classification Marsh–Oberhuber**

Marsh Type	IEL / 100 entérocytes - jéjunum	IEL / 100 entérocytes - duodénum	Hyperplasie Cryptes	Villosités
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	hypertrophie	Normal
3a	>40	>30	hypertrophie	Atrophie partielle
3b	>40	>30	hypertrophie	Atrophie subtotale
3c	>40	>30	hypertrophie	Atrophie totale

IEL/100 entérocytes : nombre des lymphocytes intraépithéliales par 100 entérocytes

**Type 0:** normal

**Type1:** vu chez les patients sous régime sans gluten (suggérant que des quantités minimales de gluten ou de la gliadine sont ingérées), les patients atteints de dermatite herpétiforme, les membres de la famille de patients atteints de maladie cœliaque, non spécifique, peuvent être observés dans des infections.

**Type2:** très rare, vu occasionnellement dans la dermatite herpétiforme.

**Type 3:** spectre de changements observés dans la maladie cœliaque symptomatique.

Une classification plus simple fut récemment proposée par Ensari. Elle repose sur trois morphologies villositaires associées à un décompte des lymphocytes intraépithéliaux supérieur à 25/100 entérocytes. Les trois morphologies sont :

**Type 1 :** aucune atrophie.

**Type2 :** atrophie villositaire modérée.

**Type3 :** atrophie où les villosités ne sont pas décelables.

Cette classification de l'atteinte duodénale dans la MC engendre une meilleure concordance entre les observateurs comparativement à la classification Marsh-Oberhuber qui est plus encombrante. Elle contribue à la validité du diagnostic de maladie cœliaque.

## II. Physiopathologie de la maladie cœliaque

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque même si cette dernière n'est pas totalement comprise.

On note l'interaction de ces facteurs qui sont : génétique, environnementaux et immunologique (Figure 5).

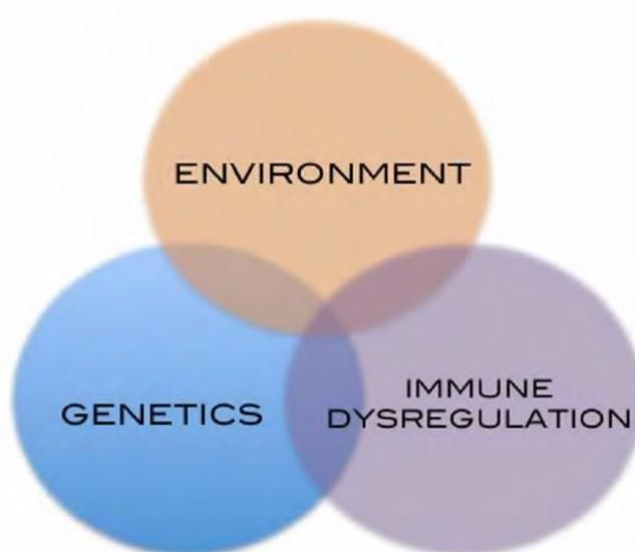


Figure 5: Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque

### 1. Les facteurs génétiques : HLA DQ2/DQ8

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie cœliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très

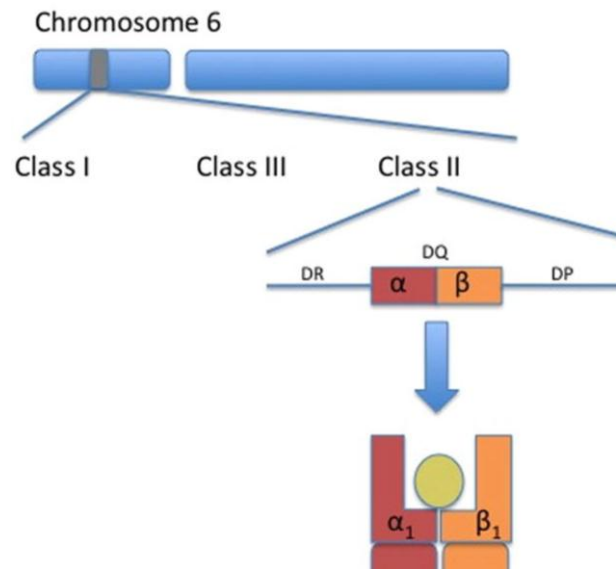
élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10–30%) (20).

Les antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe II appelés HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont les facteurs génétiques les plus importants. Cependant, des études ont montré qu'environ 25 à 30 % des personnes de population générale possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1 % de ces personnes développeront la maladie cœliaque dans leur vie, soulignant le rôle de facteurs supplémentaires.

D'autre part, des études génétiques d'association pan génomique (GWAS), ont identifié des facteurs génétiques non-HLA (beaucoup de gènes impliqués dans l'immunité) contribuent au risque. Ceci, représente un grand potentiel dans la découverte des voies nouvelles impliquées dans la pathogenèse de la maladie.

–HLA DQ2 et DQ8 :

HLA est le nom du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois classes (I–III) (**Figure 6**). HLA-DQ est une molécule de classe II sur le chromosome 6 responsable de la présentation de peptides à partir de l'extérieur des cellules (par rapport aux molécules de la classe I qui présentent les peptides au niveau intracellulaire et les molécules de classe III qui codent pour des protéines du complément). HLA-DQ est composé d'un hétéro dimère  $\alpha/\beta$  codé par des gènes HLA- DQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétéro dimère  $\alpha\beta$  est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA).



**Figure 6:** HLA-DQ de la classe II.

L'association des gènes HLA de classe II avec la maladie cœliaque est bien connue. Environ 90 % des patients sont porteurs de l'hétéro dimère DQ2. Parmi les non porteurs de l'hétérodimère DQ2, de nombreuses études ont montré une association avec l'hétérodimère DQ8, porteur de l'allèle DR4.(21)

En ce qui concerne la pertinence clinique et diagnostique, le test de DQ2 / DQ8 a une excellente valeur prédictive négative de 99%: un test négatif exclut pratiquement la MC (22), tandis qu'un test positif indique simplement une susceptibilité génétique (Figure 7). Un des avantages des tests HLA est qu'un régime sans gluten n'est pas nécessaire pour obtenir un diagnostic concluant optimal, contrairement aux tests d'autoanticorps et à l'histologie (23)Selon les directives de la Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques, le diagnostic de HLA-DQ2 / DQ8 pour le dépistage de la maladie cœliaque devrait être inclus dans le bilan diagnostique de la maladie cœliaque chez les enfants.

Par contre, les guidelives américaines ne recommandent pas le test HLA-DQ2 / 8 dans le bilan diagnostique de routine de la MC, mais cela peut être utile dans certaines situations cliniques, telles qu'une divergence entre les résultats



histologiques et sérologiques (24). Les tests HLA peuvent également être utiles pour exclure la MC chez les personnes à haut risque, telles que les parents au premier degré de patients atteints de MC, les patients atteints de diabète auto-immune, de déficit sélectif en IgA, de syndrome de Down, de Turner, de Williams ou de thyroïdite auto-immune. Des tests pourraient également être envisagés en cas d'anémie ferriprive inexpliquée ou de début d'ostéoporose (25,26). Avec l'aide du test HLA, le nombre de procédures de diagnostic invasives peut être réduit dans cette population à haut risque.

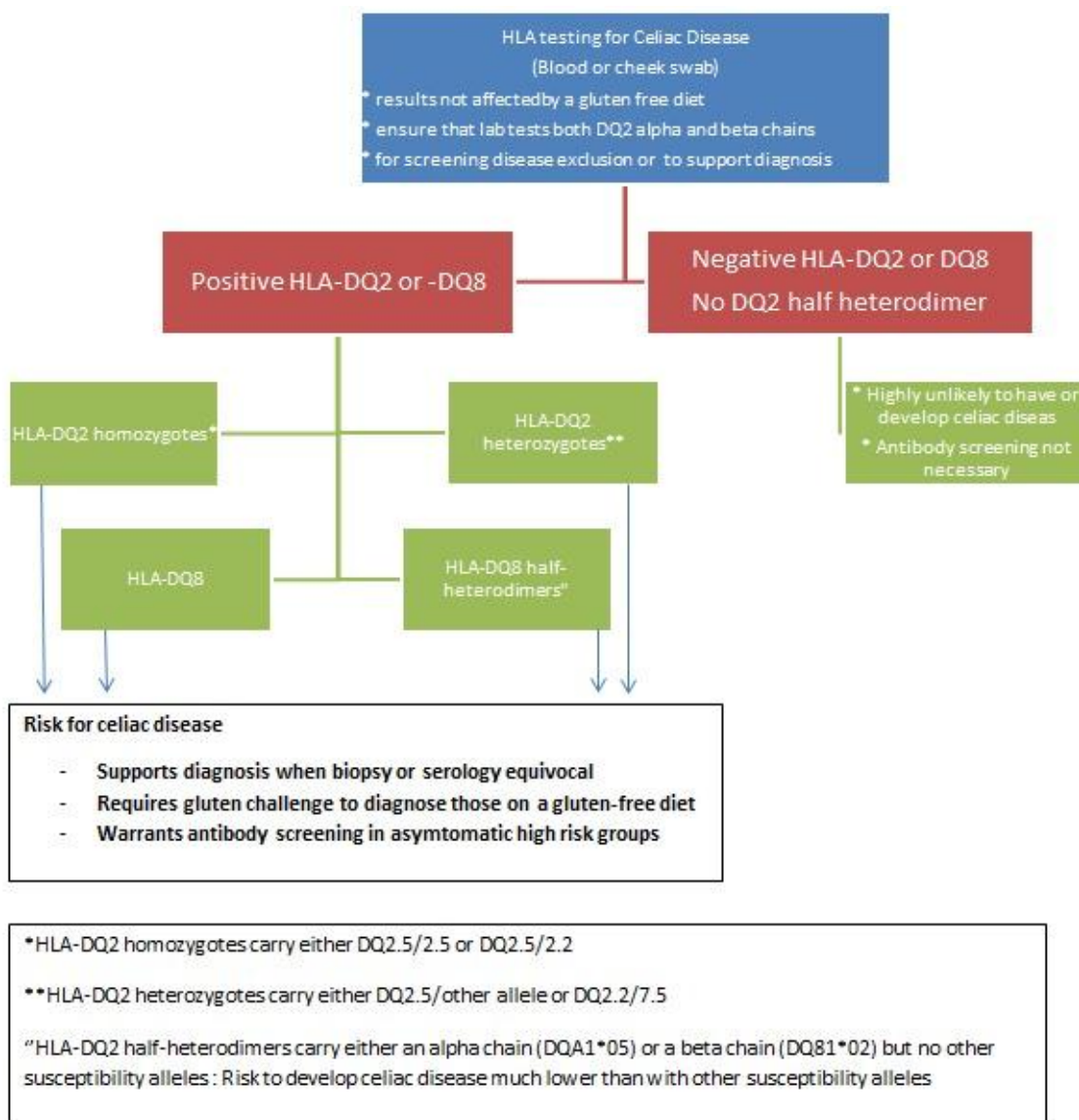


Figure 7 : Application clinique des essais de HLA.

## 2. Facteurs environnementaux :

### a) Le gluten

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon. Il représente environ 80% des 9 à 10 g de protéines pour 100 g que contiennent les farines. Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticale : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten.

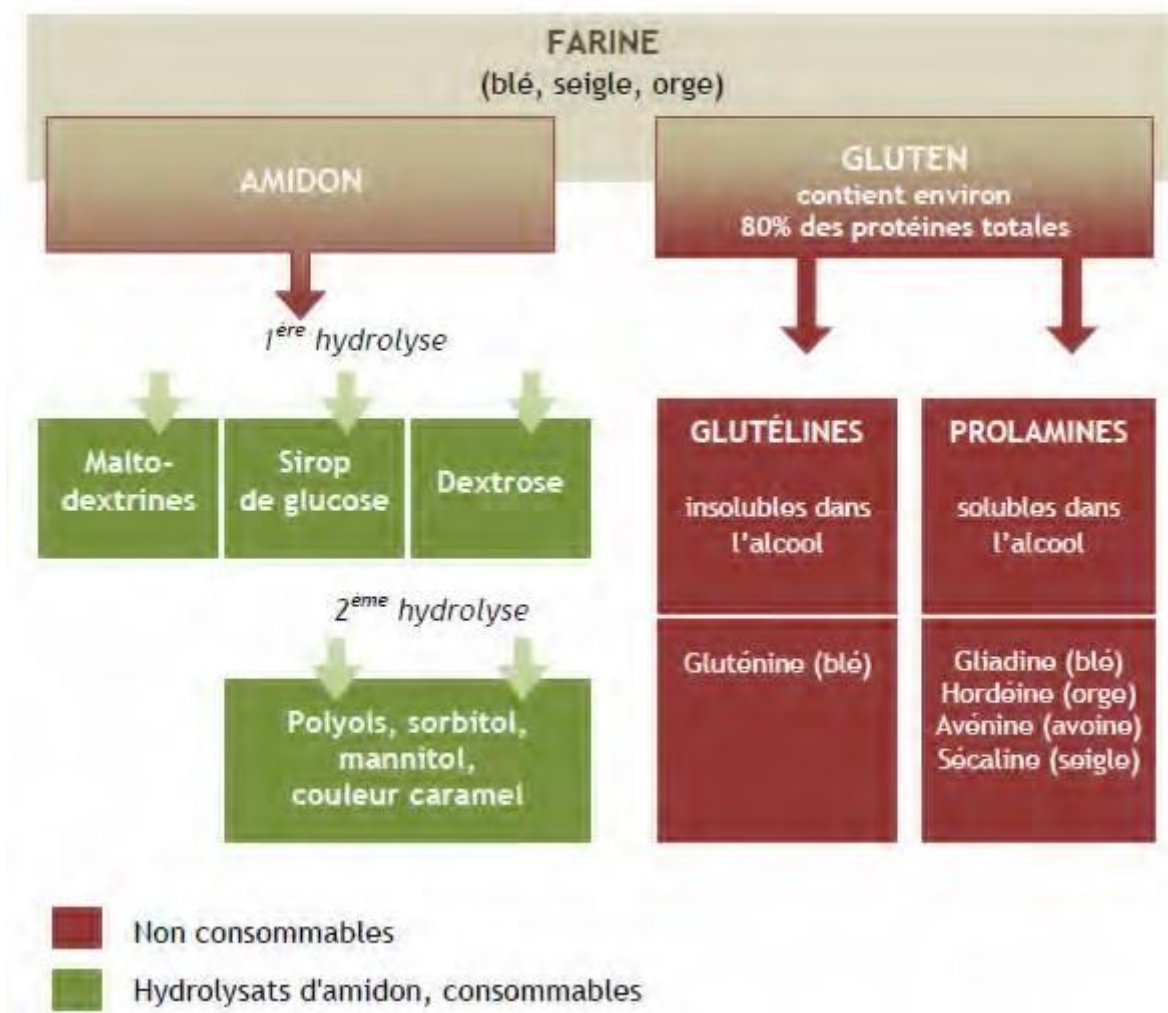


Figure 8 : les différents types de la Farine

Le gluten est composé de 2 fractions (Figure 8) que nous pouvons distinguer par leur caractère soluble ou non dans l'alcool :

- la fraction la plus toxique du gluten est représentée par les prolamines, solubles dans l'alcool (gliadines pour le blé). Beaucoup plus petites, elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain.
- l'autre fraction, moins toxique, les glutélines, solubles uniquement dans les solutés basiques. Ce sont des protéines agrégées, de haut poids moléculaire, qui apportent le caractère élastique à la pâte à pain.

Les gliadines, prolamines du blé, ont été les plus étudiées. Il a été montré que ce qui était le plus toxique pour les patients atteints de la maladie cœliaque était le taux de prolamines, non seulement par leur teneur en acides aminés porteurs de fonctions amides (glutamate et aspartate), mais également par leur teneur en proline (27 A)

Les prolamines toxiques dans les autres céréales sont les sécalines pour le seigle et les hordéines pour l'orge. Le blé, le seigle et l'orge ont, dans leurs prolamines, les mêmes séquences d'acides aminés, donc il faudra exclure de façon systématique ces céréales de l'alimentation. On ne retrouve pas ces séquences dans les céréales comme le maïs ou le riz qui sont bien tolérées.

Ces acides aminés en forte proportion empêchent une protéolyse complète du gluten par les enzymes gastriques et pancréatiques, laissant de très longs peptides à l'origine de l'inflammation et de la réponse auto-immune chez les intolérants au gluten.

b) Allaitement maternel :

Des études portant sur l'évaluation du lien entre allaitement maternel et développement de la maladie cœliaque ont été publiées par les chercheurs (28) Tony Akobeng, du Manchester Children's University Hospitals (Royaume-Uni) et ses

collègues .Ces études suggèrent que l'allaitement maternel pouvait prévenir le développement de cette maladie.

Ils ont conclut que l'allongement de la durée de la période d'allaitement de l'enfant est associé à une réduction du risque d'apparition d'une maladie cœliaque.

Ainsi , que ces chercheurs indiquent que le risque de maladie cœliaque est réduit de manière significative (d'environ 50%) chez les nouveau-nés encore allaités au moment de l'introduction du gluten dans leur alimentation, par rapport aux nouveau-nés qui ne sont plus nourris au sein à ce moment-là.

Un allaitement maternel prolongé constituerait donc un moyen de protection efficace contre le développement d'une maladie cœliaque. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de conclure si l'allaitement maternel prolongé permet simplement de retarder l'apparition des symptômes ou s'il offre véritablement une protection permanente contre la maladie.

### **3. Dérèglement immunitaire**

Le déclenchement la maladie cœliaque et l'inflammation de l'intestin grêle ne peuvent être expliquer par la susceptibilité génétique (HLA -DQ2 principalement ou -DQ8) et des facteurs environnementales (liées à l'ingestion de gluten principalement).La dérégulation immunitaire est ,par conséquent une caractéristique de base de la pathogenèse de la maladie cœliaque .Elle a fait l'objet d'intenses recherches au cours des dernières décennies. Le rôle de la transglutaminase tissulaire dans la désamidation des épitopes toxiques spécifiques ainsi que la mise place de la réponse immunitaire adaptative des lymphocytes T spécifiques du gluten ont été élucidés. En outre, le rôle des réponses immunitaires innées dans la pathogenèse de la maladie a récemment été étudié, en particulier dans les dommages de l'épithélium de l'intestin grêle, via les lymphocytes intra-épithéliaux CD8+CD4-.

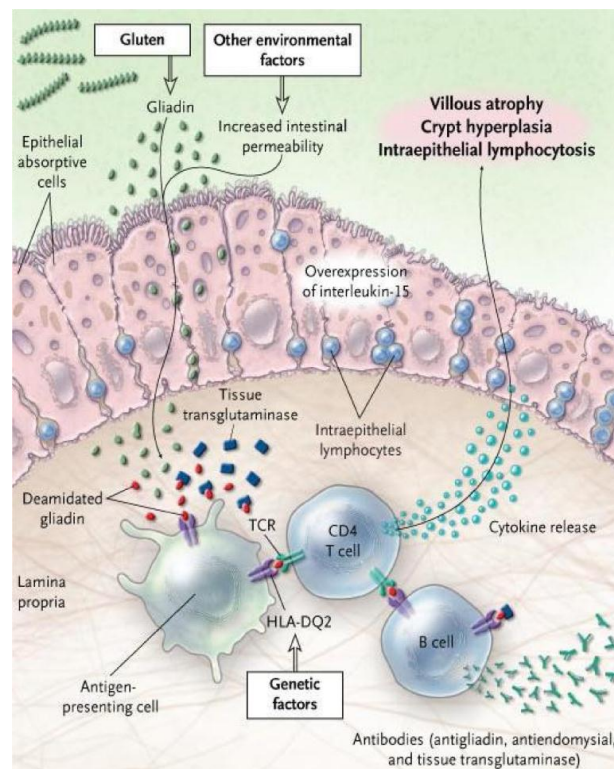


Figure 9 : schéma montrant ces processus physiopathologiques (27B)

#### 4. Mécanismes de la physiopathologie

Les phénomènes responsables des lésions intestinales sont principalement dus à la rencontre entre un antigène alimentaire, le gluten et les prolamines apparentées, chez un individu génétiquement prédisposé.

Lors de la digestion, la gliadine passe la barrière épithéliale. Cet antigène est reconnu par les anticorps anti-endomysium. Ces derniers sont aussi dirigés contre une protéine de la matrice extra-cellulaire qui est la transglutaminase tissulaire. Celle-ci est une enzyme ubiquitaire libérée par les macrophages et les entérocytes.

Dans la lamina propria, la gliadine forme donc un complexe avec la transglutaminase qui diamide certains résidus glutamine de la gliadine. L'activation cellulaire T, première lésion immunopathologique, siège dans le chorion et non pas dans l'épithélium. Les complexes transglutaminase-gliadine déamidée sont captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

Le complexe transglutaminase–gliadine déamidée–antigènes de classe II du HLA 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)  $\alpha/\beta$  et induire une réponse en cytokines de type Th2 avec sécrétion d'interleukines. Cette réponse entraîne la production d'anticorps anti–gliadine et anti–transglutaminase par stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes.

Des cytokines pro–inflammatoires telles que TNF– $\alpha$  et interférons sont produites par les lymphocytes CD4+. Elles peuvent activer des lymphocytes intra–épithéliaux cytotoxiques CD8+ et recruter des cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages ou les monocytes. Les lésions entérocytaires en sont la conséquence.

Les macrophages vont synthétiser des métalloprotéines qui vont déstructurer la matrice extracellulaire. Les fibroblastes permettent l'augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA–DR par amplification de la production de transglutaminases. L'architecture de la muqueuse entérocytaire est modifiée, il s'en suit l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. (29)

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

En résumé : les différentes étapes du mécanisme de physiopathologie de la maladie :

- franchissement de la barrière épithéliale par la gliadine
- formation du complexe gliadine–transglutaminase dans la lamina propria : déamination de la gliadine et augmentation de son immunogénicité

- formation du complexe gliadine-transglutaminase-HLA II et présentation par les macrophages aux lymphocytes T CD4+
- activation des lymphocytes T CD4+
- activation des plasmocytes à immunoglobuline A de la muqueuse : formation d'anticorps anti-endomysium et sécrétion de cytokines (dont les interleukines IL 8)
- activation par les IL 8 des macrophages qui synthétisent les métalloprotéines
- déstructuration de la matrice extra-cellulaire par les métalloprotéines : hypertrophies des cryptes

# MATERIELS ET METHODES



## **I. Type et population d'étude :**

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de 6 cas à propos de la maladie cœliaque avec étude du système HLA au sein de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès depuis Avril 2010 jusqu'à juin 2019.

Ces patients ont été suivis ou hospitalisés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès ou adressés par des médecins pédiatres ou généralistes de la Région, pour suivi devant la suspicion de maladie cœliaque.

## **II. Données recueillies :**

Pour chaque patient, une fiche d'exploitation a été établie pour répertorier les paramètres épidémiologiques, cliniques, Para cliniques, ainsi que évolutifs.

Ces données ont été recueillies à partir du registre de l'hospitalisation ainsi que des dossiers médicaux de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II .

**FICHE D'EXPLOITATION**

IP :

Année :

I- IDENTITE :

a- Nom et prénom :

b- Age :

c- Sexe : M  F 

d- Adresse :

e- Téléphone :

II- ANTECEDENTS :

a- Allaitement maternel exclusif : oui  non b- Allaitement mixte : oui  non 

c- Age d'introduction du glutène:

d- Age de dentition en mois :

e- Antécédents Personnels :

1- Fracture

2- Syndrome hémorragique

3- Retard psychomoteur

4- Parasitose intestinale

5- Aphtose buccal

6- Diarrhée chronique

f- Familiaux :

1- Consanguinité : oui  non 2- Cas similaires dans la famille : oui  non 

III- Signes d'appel: Motif de consultation

- Trouble du transit :

- Diarrhée chronique

- Constipation

- Alternance diarrhée constipation

- Ballonnement abdominal

- Douleur abdominale chronique

- Anorexie
- Vomissement
- Syndrome œdémateux
- Retard statural
- Retard pondéral
- Stagnation pondérale
- Ralentissement de la croissance
- Cassure de la courbe pondérale
- Refus d'alimentation
- Douleur abdominale chronique
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Découverte fortuite

I- Histoire de la maladie

a- Age de début

b- Manifestations cliniques

- Trouble du transit :
  - Diarrhée chronique
  - Constipation
  - Alternance diarrhée constipation
  - Selles pâteuses
  - Ballonnement abdominal
  - Douleur abdominale
  - Anorexie
  - vomissement
  - Retard staturo-ponderal
  - Perte de poids
  - Pâleur cutanéomuqueuse
  - Prurit
  - Trouble de l'humeur
  - Œdème
  - Apathie
  - Dermite herpétiforme

## II- EXAMEN PHYSIQUE

- a- Poids :.....kg DS :.....
  - b- Taille :.....cm DS :.....
  - c- Etat hémodynamique : Stable Instable
  - d- Syndrome œdémateux
  - e- Distension abdominale
  - f- Pâleur cutanéomuqueuse
  - g- Dénutrition
  - h- Signe de déshydratation
  - i- Troubles des phanères
  - j- Troubles neurologiques
  - k- Signes articulaires
  - g- Autres
- V-Examens complémentaires
- a- NFS : - Hb :.....g/dl VGM :.....fl - CCMH :.....
    - GB :...../mm<sup>3</sup>
    - Plq :...../mm<sup>3</sup>
  - b- Ionogramme : - Calcémie :.....mg/l
    - Natrémie :.....mmol/l
    - Phosphorémie :.....mg/l
    - Kaliémie :.....mmol/l
  - c- Urée :..... g/l
  - d-Créatinémie :.....mg/l
  - e-VS:..... ms
  - f-Protidémie:.....g/l
  - g-Lipidémie:.....g/l
  - h-Férritinémie
  - i-TP
  - j-TCK
  - k-Radio thorax
  - l-Age osseux
- VI -Sérologie :

- a- Ac antigliadine: IgA                      IgG  
b- Ac anti-transglutaminase: Ig A        IgG  
c- Ac anti-endomysium: Ig A                IgG  
d- Ac antiréticuline : IgA                    IgG

## VII-Biopsie jéjunale:

Grade de l'atrophie villositaire : -Totale

-Subtotale

-Partielle

Lymphocytes intra épithéliales : - Supérieur à 40%

-Inférieur à 40%

Hyperplasie cryptique: oui  non

## VIII -Les marqueurs à prédisposition génétique :

HLA DQ2        HLA DQ8

## IX - TRAITEMENT :

- Régime sans gluten depuis

- Transfusion : oui  non

- Fer : oui  non

## X- EVOLUTION :

- Normalisation du transit : oui  non

- Amélioration de comportement : oui  non

- Rattrapage staturo-pondéral : oui  non

- négativation de la sérologie : oui  non

- Réparation histologique : oui  non

-Mauvaise observance thérapeutique: oui  non

- Rechute : oui  non

-A long terme :

-Apparition d'une pathologie maligne : oui  non

-Apparition d'une maladie auto-immune : oui  non

-Ostéopénie : oui  non

# RESULTATS

## **I. Observations :**

Ci-dessus les observations concertants 6 patients :

### **- Observation n°1**

#### **Identité :**

Il s'agit de L.K, de sexe féminin âgée de 8 ans, ainée d'une fratrie de 2, issue d'un mariage consanguin (2ème degrés).

#### **Motif de consultation :**

Retard staturo pondéral

#### **Antécédents :**

- Grossesse bien suivie
- Accouchement par voie basse simple médicalisée
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement mixte dès la naissance
- Diversification à l'âge de 6 mois
- Vaccinée selon le PNI
- Grand-père paternel hypertendu
- Grande mère paternelle opérée pour Cancer gastrique
- Grand-père maternel suivi pour coronaropathie
- Traiter pour infection urinaire basse

#### **Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 5 ans par la constatation d'un retard staturo pondéral, sans diarrhée ni constipation ni ballonnement abdominal.

Notion de parasitoses intestinales a répétitions traitées

#### **L'examen clinique :**

Enfant pâle, conjonctives décolorées, apnéique

Poids : 20kg (-1ds) , Taille : 115cm (-2ds)

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

**Bilan biologique :**

NFS : Hb 11,2g/dl , GB : 5000/mm<sup>3</sup> , PLQ : 221 000/mm<sup>3</sup>

Urée : 0.44g /l , créat : 4.7 mg/l

Calcémie : 92mg/l , Phosphorémie : 47mg/l

Ferritinémie : 24,47mg/l

**Sérologie :**

Ac anti gliadine: IgA: +, IgG: +

Ac anti endomysium : IgA: +

Ac anti glutaminase : +

**Age osseux :**

Age osseux = âge chronologique

**Biopsie jéjunale :**

Atrophie villositaire totale

Stade 3d de Marsh avec hyperplasie des cryptes

**HLA DQ2/DQ8 :**

Négatif

Maladie cœliaque exclue



**- Observation n°2 :****Identité :**

Il s'agit de S.A, de sexe masculin , âgé de 4 ans, issu d'un mariage non consanguin

**Motif de consultation :**

Refus d'alimentation, et perte de poids

**Antécédents :**

- Grossesse bien suivie
- Accouchement par voie basse simple médicalisée
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement maternel jusqu'à l'âge de 2 ans
- Diversification à l'âge de 6 mois
- Vaccinée selon le PNI

**Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à 3 mois par l'installation d'une satiété précoce avec vomissements post prandiaux et amaigrissement ce qui a motivé la famille a consulté

**L'examen clinique :**

Enfant pâle, conjonctives décolorées

Poids : 13kg (-2.5ds) , Taille :91cm(-3.5)

Pas de signes fonctionnels de malabsorption

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

**Bilan biologique :**

NFS :Hb 12g/dl , GB : 5000/mm<sup>3</sup> ,PLQ : 300 000/mm<sup>3</sup>

Ferritinémie : 2.57ng/ml

**Sérologie :**

Ac anti gliadine :IgA: +,IgG:+

Ac anti endomysium :IgA:+

**Age osseux :**

Age osseux = âge chronologique

**Biopsie jéjunale :**

Pas d'anomalies

**HLA DQ2/DQ8 :**

Négatif

Maladie cœliaque exclue.

## - Observation n°3

### Identité :

Il s'agit de M.M, de sexe masculin, âgé de 2ans et demi, unique dans sa famille, issue d'un mariage non consanguin

### Motif de consultation :

Troubles du transit : diarrhée chronique

### Antécédents :

- Grossesse bien suivie
- Accouchement par voie basse simple médicalisée
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement mixte dès la naissance
- Diversification à l'âge de 6 mois
- Vaccinée selon le PNI

### Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 1 ans par l'installation d'une diarrhée chronique non sanglante, avec parfois aspect de nourriture non digérées, accompagnée de douleurs et ballonnement abdominale.

### L'examen clinique :

Enfant apyrétique, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

Poids : 10kg(-3ds) , Taille : 86cm(-2ds)

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

### Bilan biologique :

NFS : Hb 11,4g/dl , GB : 4000/mm<sup>3</sup> , PLQ : 310 000/mm<sup>3</sup>

Urée : 0.21g /l

Calcémie : 105mg/l

**Sérologie :**

Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -

**Age osseux :**

Age osseux = 1 an , retardé

**Biopsie jéjunale :**

Atrophie villositaire modérée

Stade 3d de Marsh avec hyperplasie des cryptes

**HLA DQ2/DQ8 :**

HLA DQB1 Allèle 1 \*02

HLA DQB1 Allèle 2 \*03

HLA DRB1 Allèle 1 \* 03

HLA DRB2 Allèle 2 \* 04

Et Donc HLA DQ2 positif

Le régime sans gluten a débuté avec une bonne observance, un rattrapage staturo pondérale, une normalisation du transit

## **-Observation n°4**

### **Identité :**

Il s'agit de H.H, de sexe masculin, âgé de 11 ans, ainée d'une fratrie de 3 ,issue d'un mariage non consanguin

### **Motif de consultation :**

Retard staturo pondéral et pâleur cutanéomuqueuse

### **Antécédents :**

- Bon développement psychomoteur
- Régime alimentaire normal, diversification de type adulte
- Vaccinée selon le PNI
- Ictère néonatal

### **Histoire de la maladie :**

Découverte fortuite lors d'une consultation chez un médecin généraliste pour un retard staturo pondéral avec anémie, le médecin a demandé un bilan pour maladie cœliaque revenu positif, d'où l'indication de la biopsie jéjunale

### **L'examen clinique :**

Enfant en assez bon état général, avec les conjonctives colorées

Poids : 21 kg (-2.5ds) , Taille : 126cm(-2.5ds)

Mauvais état buccodentaire

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

### **Bilan biologique :**

NFS :Hb 14.1g/dl , GB : 7300/mm3 ,PLQ :163 000/mm3

Calcémie : 95mg/l , Phosphorémie :51mg/l

Ferritinémie : 14.92mg/l

**Sérologie :**

Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : - , Ac anti gliadine : -

**Age osseux :**

Age osseux = 8 ans , retardé

**Biopsie jéjunale :**

Pas d'anomalies

**HLA DQ2/DQ8 :**

HLA DQB1 Allèle 1 \*03

HLA DQB1 Allèle 2 \*03

HLA DRB1 Allèle 1 \* 04

HLA DRB2 Allèle 2 \* 11

Donc HLA DQ8 positif

Le régime sans gluten a débuté avec une bonne observance, un rattrapage staturo pondérale, une normalisation du transit

**- Observation n°5 :****Identité :**

Il s'agit de H.M, de sexe féminin, âgé de 3 ans et demi, unique de sa famille, issue d'un mariage non consanguin.

**Motif de consultation :**

Retard staturo pondéral, anorexie, et constipation

**Antécédents :**

- Grossesse bien suivie
- Accouchement par voie basse simple médicalisée
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois
- Diversification à l'âge de 6 mois
- Vaccinée selon le PNI

**Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à 5 mois par la constatation d'un retard staturo pondéral, avec une anorexie et une constipation 1 selle /2 j

**L'examen clinique :**

Enfant en assez bon état général, conjonctives bien colorées

Poids : 10kg(-3ds) , Taille : 89cm(-2ds)

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

**Bilan biologique :**

NFS :Hb 12,6g/dl , GB : 7800/mm3 ,PLQ : 312 000/mm3

Urée : 0.3g /l , créat : 4 mg/l

Calcémie : 102mg/l

Ferritinémie : 16.7mg/l

**Sérologie :**

Ac anti gliadine: IgA: - ,IgG:+

Ac anti endomysium:-

Ac anti transglutaminase : -

**Age osseux :**

Age osseux = âge chronologique

**Biopsie jéjunale :**

Pas d'anomalie

**HLA DQ2/DQ8 :**

Négatif

Maladie cœliaque exclue



## - Observation n°6

### Identité :

Il s'agit de A.A, de sexe masculin, âgé de 15 mois, issue d'un mariage non consanguin.

### Motif de consultation :

Stagnation pondérale

### Antécédents :

- Grossesse bien suivie
- Accouchement par voie basse simple
- Bonne adaptation à la vie extra utérine
- Allaitement mixte dès la naissance
- Diversification à l'âge de 6 mois
- Vaccinée selon le PNI
- Notion d'hypotrophie à la naissance

### Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 8 mois par la constatation d'une stagnation pondérale, avec des épisodes d'alternance entre diarrhée et constipation et une douleur abdominale.

### L'examen clinique :

Enfant bien portant, conjonctives colorées.

Poids : 8kg(-3ds) , Taille : 75cm(-1ds)

Le reste de l'examen somatique est sans particularité

### Bilan biologique :

NFS : Hb 10,9g/dl , GB : 7370/mm<sup>3</sup> , PLQ : 345 000/mm<sup>3</sup>

Calcémie : 100mg/l , Phosphorémie : 37mg/l

Ferritinémie : 34mg/l

**Sérologie :**

Ac anti transglutaminase : IgA : - , IgG : -

Ac anti gliadine : IgA: - IgG:-

Ac anti endomysium:-

**Age osseux :**

Age osseux = âge chronologique

**Biopsie jéjunale :**

Atrophie villositaire total

Stade 3d de Marsh avec hyperplasie des cryptes

**HLA DQ2/DQ8 :**

HLA DQB1 Allèle 1 \*02

HLA DQB1 Allèle 2 \*03

HLA DRB1 Allèle 1 \* 07

HLA DRB2 Allèle 2 \* 12

Et Donc HLA DQ2 positif

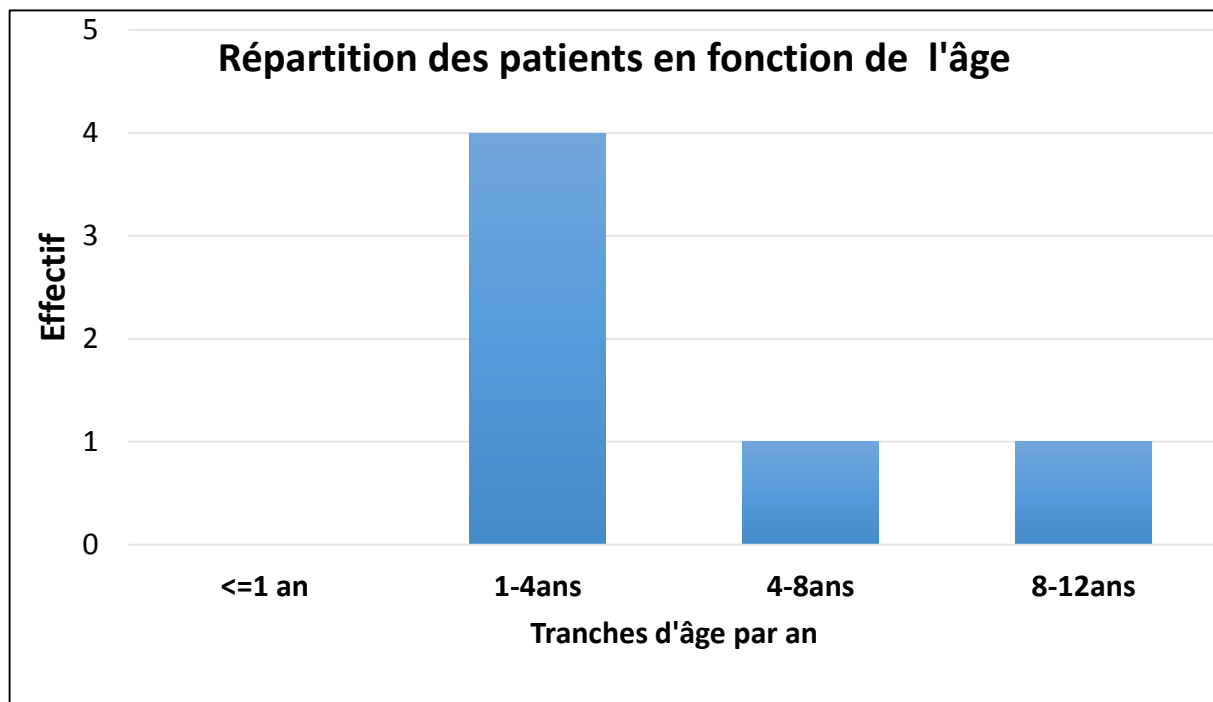
Le régime sans gluten a débuté avec une bonne observance, un rattrapage staturo pondérale, une normalisation du transit

## II. Aspects épidémiologies

### 1. L'âge :

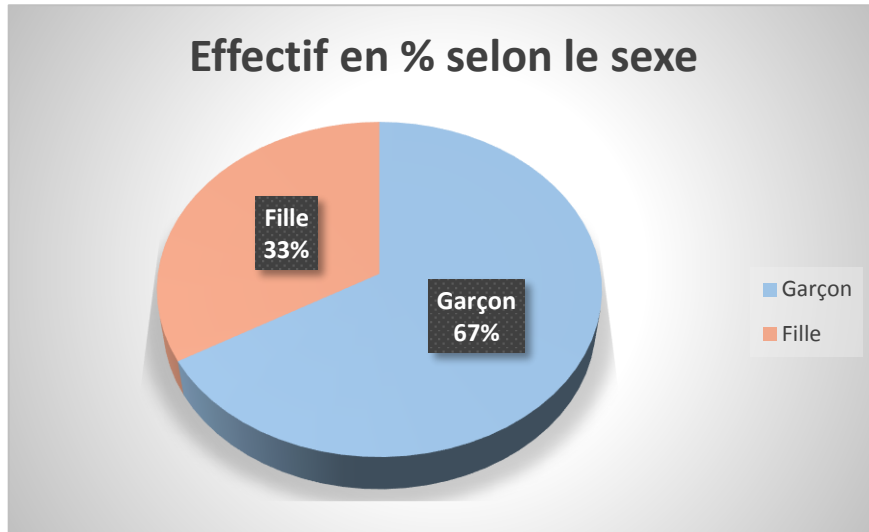
L'âge de nos patients varie entre 15 mois et 11 ans avec une moyenne de 4.95 ans.

On retrouve le pic de l'âge au niveau de la tranche 1-4 ans



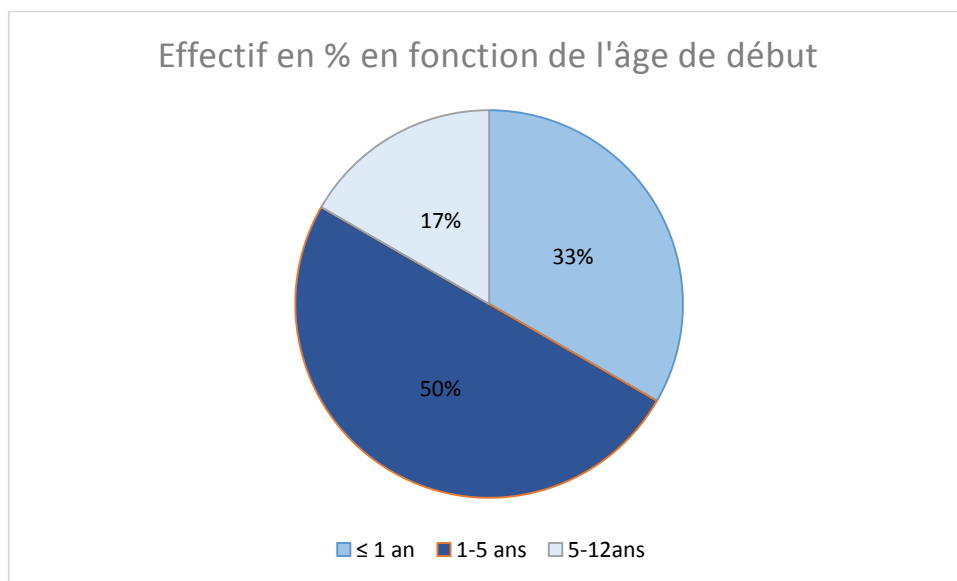
## 2. Sexe

Le pourcentage des filles atteintes dans notre série était de 33% (2 cas), les garçons 67 % (4 cas) Le sex-ratio F/H : 1/2



## 3. Age de début de la maladie cœliaque

L'âge de début chez nos patients varie entre 8 mois et 11 ans avec une moyenne de 4.2 ans.



### III. Les Antécédents

#### 1. Les antécédents personnels des patients

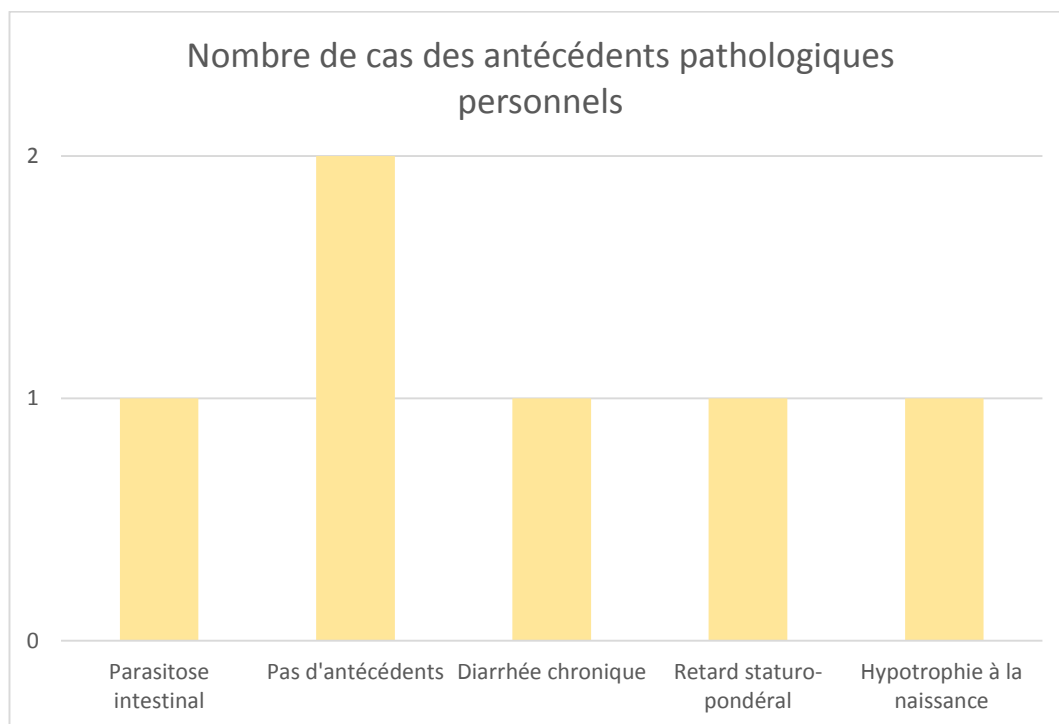
##### a) L'allaitement maternel

Pour nos patients tous ont été allaités au sein pendant au moins 6 mois.

##### b) L'âge d'introduction du gluten

L'introduction du gluten dans l'alimentation des patients a été aux alentours de l'âge de 6 mois

##### c) Les antécédents pathologiques personnels



#### 2. Les antécédents familiaux :

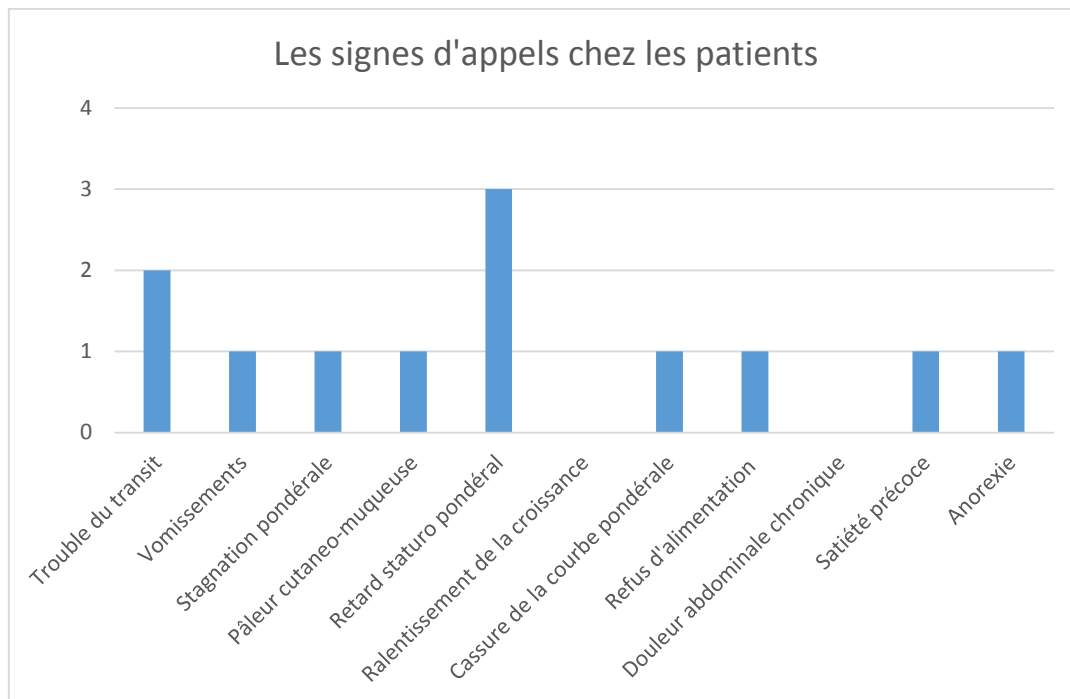
##### a) La consanguinité

Elle était retrouvée dans un seul cas.

##### b) Cas similaire dans la famille

Chez ces patients, on n'a pas retrouvé de cas similaire dans leurs familles

#### IV. Motif de consultation : signes d'appels



#### V. Les manifestations cliniques

##### 1. Trouble du transit :

- Diarrhée chronique : un enfant a présenté une diarrhée
- Constipation : un patient souffrait d'une constipation
- Alternance diarrhée constipation : un cas a connu une alternance diarrhée constipation

##### 2. Selles pâteuse :

Les selles pâteuses ont été remarquées chez un seul patient.

##### 3. Ballonnement abdominal :

Le ballonnement abdominal a été retrouvé dans un seul cas .

#### **4. Douleur abdominale :**

Deux enfants ont rapporté une douleur abdominale

#### **5. Anorexie :**

L'anorexie a été signalée dans un seul cas

#### **6. vomissement :**

Un enfant a présenté des vomissements

#### **7. Retard staturo-pondéral :**

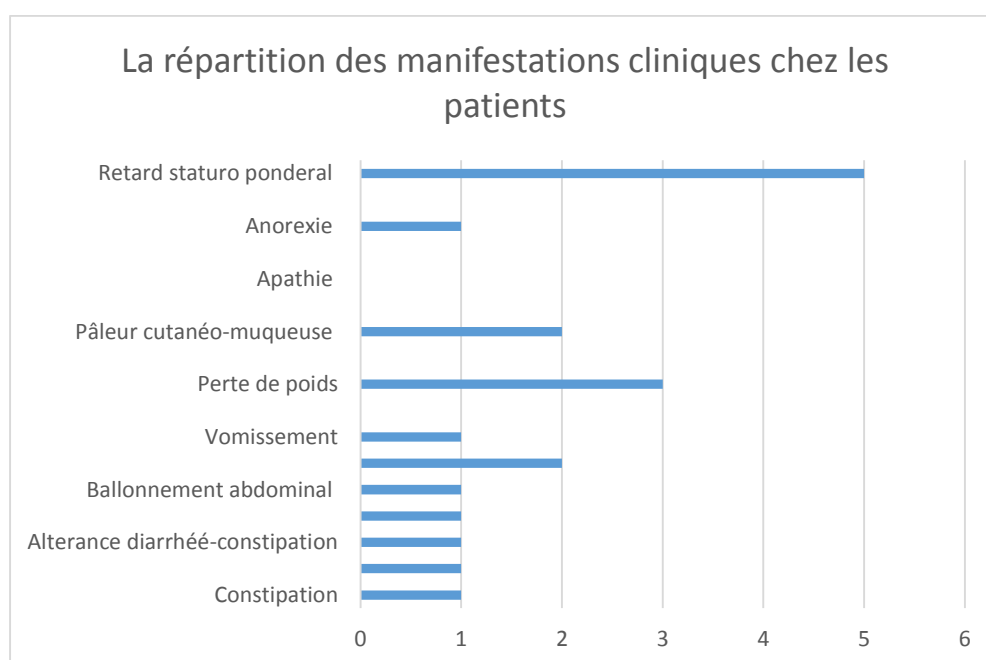
On a constaté que cinq patients présentaient un retard staturo-pondéral

#### **8. Perte de poids :**

Trois patients sur 6 souffraient d'une perte de poids

#### **9. Pâleur cutanéomuqueuse :**

La pâleur cutanéomuqueuse était remarquée chez deux enfants



## VI. L'examen clinique

Les signes à l'examen clinique sont dominés par :

- Retard staturo-pondéral :5 cas
- Distension abdominale :1 cas
- Pâleur cutanéomuqueuse : 1 cas

## VII. Les examens complémentaires

Les bilans biologiques étaient normaux pour ces patients

-L'âge osseux :

Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été pratiquée chez 3 patients. On a trouvé deux cas qui présentaient un retard par rapport à l'âge chronologique avec une différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique variait entre 19 et 38 mois.

## VIII. sérologie

	Ac anti-gliadine	Ac anti-endomysium	Ac anti-transglutaminase
Positivité	3 cas	3 cas	1 cas
Négativité	1 cas	2 cas	4 cas

Les patients n'ont pas tous fait les mêmes tests sérologiques



## IX. Biopsie intestinale

l'étude histologique a été porté sur les éléments suivants

- Grade de l'atrophie villositaire : -Totale
  - Subtotale
  - Partielle
- Lymphocytes intra épithéliales : - Supérieur à 40%
  - Inférieur à 40%
- Hyperplasie cryptique

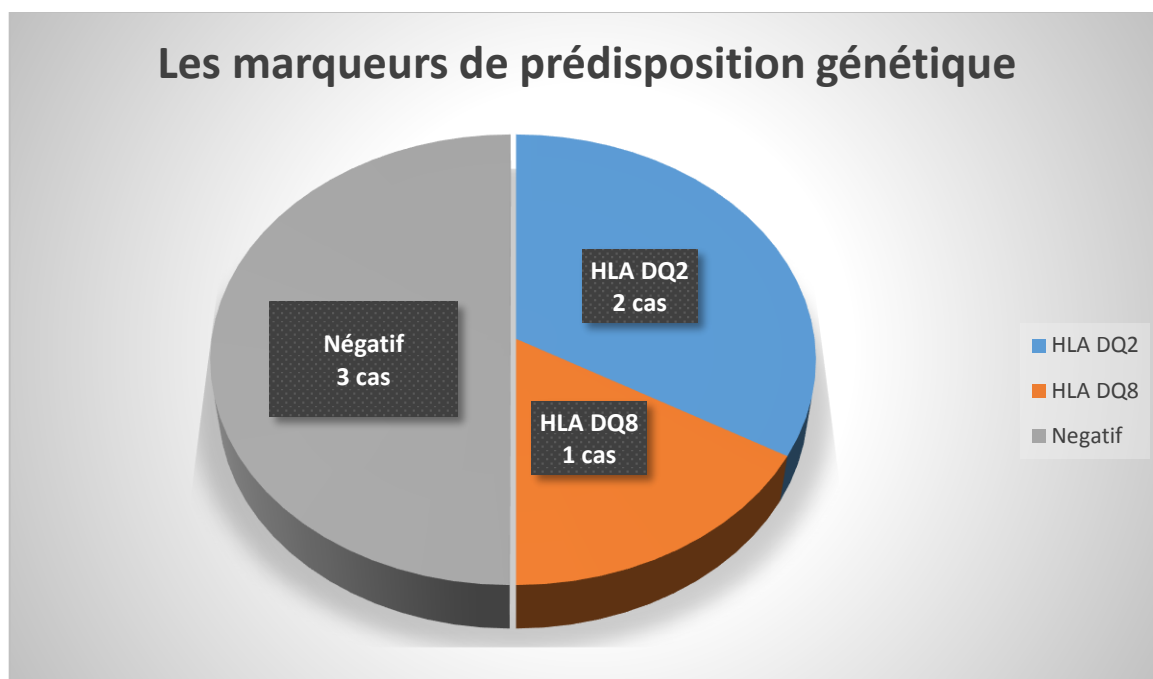
Selon la classification de marsh on a trouvé les résultats suivants :

Stade	Nombres de cas
Stade 0	3
Stade 1	0
Stade 2	0
Stade 3	3
Stade 4	0

## X. Les marqueurs de prédisposition génétique

Sur l'étude réalisée chez ces patients trois cas sur 6 n'ont pas de prédisposition génétique et donc HLA négatif.

En ce qui concerne les autres enfants, le marqueur HLA DQ2 prédomine



## XI. Le traitement et l'évolution

Selon les dossiers étudiés, les patients ayant HLA négatif n'ont pas été soumis à un régime sans gluten. Par contre, les autres enfants HLA positif ont suivis un régime sans gluten bien respecté.

Pendant le suivis des patients sous régime, on a constaté un rattrapage staturo-pondéral, une normalisation du transit malgré quelques épisodes de diarrhée et de douleur abdominale, une négativation des Ac antérieurement positifs

Sur le long terme, aucune pathologie maligne ou auto immune n'a été observée, de même il n'y pas eu de rechute.

I. Tableaux récapitulatifs des données de nos patients :

	<i>Age (année)</i>	<i>Sexe</i>	<i>Antécédents personnels</i>	<i>Consanguinité</i>	<i>Cas similaire dans la famille</i>	<i>Age de début (année)</i>
<i>Patient 1</i>	8	Fille	Parasitoses intestinales	Oui	Non	5
<i>Patient 2</i>	4	Garçon	Aucun	Non	Non	4
<i>Patient 3</i>	2	Garçon	Diarrhée chronique	Non	Non	1
<i>Patient 4</i>	11	Garçon	Ictère néonatal	Non	Non	11
<i>Patient 5</i>	3 ans et 6 mois	Fille	Aucun	Non	Non	3 ans et 6 mois
<i>Patient 6</i>	1 an et 3 mois	Garçon	Hypotrophie à la naissance	Non	Non	8 mois

	<i>Age d'introduction du gluten (mois)</i>	<i>Allaitement maternel</i>	<i>Motif d'hospitalisation</i>	<i>Signes cliniques</i>	<i>*Bilan de malabsorption</i>
<i>Patient 1</i>	6	Mixte	Retard staturo pondéral	Retard staturo pondéral	Pas d'anomalie
<i>Patient 2</i>	6	Exclusif	Vomissement Satiété précoce Refus d'alimentation Cassure de la courbe pondérale	Vomissement post prondial Pâleur cutanéomuqueuse Retard staturo pondéral	Pas d'anomalie
<i>Patient 3</i>	6	Mixte	Diarrhée chronique	Diarrhée glaireuse Ballonnement abdominal Douleur abdominale	Pas d'anomalie
<i>aqsPatient 4</i>	6	Mixte	Retard staturo pondéral Pâleur cutanéomuqueuse	Retard staturo pondéral Pâleur cutanéomuqueuse	Pas d'anomalie
<i>Patient 5</i>	6	Exclusif	Retard staturo pondéral Constipation Anorexie	Retard staturo pondéral Constipation Anorexie	Pas d'anomalie
<i>Patient 6</i>	6	Mixte	Stagnation pondérale dès 8 mois	Retard staturo pondéral Douleurs abdominales Alternance diarrhée constipation	Pas d'anomalie

\*Bilan de malabsorption comporte :

- Hémogramme à la recherche d'une anémie
- Calcémie
- Protidémie
- Taux de prothrombine

	<i>Tests sérologiques</i>	<i>L'âge osseux</i>	<i>Biopsie jéjunale</i>	<i>HLA DQ2/DQ8</i>	<i>Régime sans gluten</i>
<b>Patient 1</b>	Ac anti gliadine: IgA: +, IgG: + Ac anti endomysium : IgA: + Ac anti glutaminase : +	Age chronologique	Stade 3d de Marsh Hyperplasie des cryptes	Négatif	
<b>Patient 2</b>	Ac anti gliadine : IgA: +, IgG: + Ac anti endomysium : IgA: +	Age chronologique	Pas d'anomalie	Négatif	
<b>Patient 3</b>	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium: - Ac anti tran glutaminase : -	Retardé Age osseux : 1 ans	Stade 3d de Marsh Hyperplasie des cryptes	HLA DQ2	Oui
<b>Patient 4</b>	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium: - Ac anti tran glutaminase : -	Retardé Age osseux : 8 ans	Pas d'anomalie	HLA DQ8	Oui
<b>Patient 5</b>	Ac anti gliadine: IgA: - , IgG: + Ac anti endomysium: - Ac anti transglutaminase : -	Retardé Age osseux : 2 ans	Pas d'anomalie	Négatif	
<b>Patient 6</b>	Ac anti gliadine : IgA: - IgG: - Ac anti endomysium: - Ac anti tran glutaminase : -	Age chronologique	Stade 3b de Marsh Hyperplasie des cryptes	HLA DQ2	Oui

	<i>Normalisation du transit</i>	<i>Rattrapage statur pondéral</i>	<i>Négatation des AC</i>	<i>Rechute</i>	<i>Apparition d'une pathologie maligne</i>	<i>Apparition d'une maladie auto immune</i>
<i>Patient 1</i>						
<i>Patient 2</i>						
<i>Patient 3</i>	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
<i>Patient 4</i>	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
<i>Patient 5</i>						
<i>Patient 6</i>	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non

## - Tableau récapitulatif de diagnostic :

## Corrélation entre la clinique, sérologie, biopsie et HLA

	<i>Clinique</i>	<i>Sérologie</i>	<i>Biopsie jéjunale</i>	<i>HLA DQ2 /DQ8</i>	<i>Diagnostic de la maladie cœliaque</i>
<b><i>Patient 1</i></b>	Retard staturo pondéral	Ac anti gliadine:IgA: +,IgG:+ Ac anti endomysium :IgA:+ Ac anti glutaminase :+	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	Négatif	NON
<b><i>Patient 2</i></b>	Vomissement post prondial Pâleur cutané muqueuse Retard staturo podéral	Ac anti gliadine :IgA: +,IgG:+ Ac anti endomysium :IgA:+	Pas d'anomalie	Négatif	NON
<b><i>Patient 3</i></b>	Diarrhée glaireuse Ballonnement abdominal Douleur abdominale	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	HLA DQ2	OUI
<b><i>Patient 4</i></b>	Retard staturo pondéral Pâleur cutané muqueuse	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Pas d'anomalie	HLA DQ8	OUI
<b><i>Patient 5</i></b>	Retard staturo pondéral Constipation Anorexie	Ac anti gliadine: IgA: - ,IgG:+ Ac anti endomysium:- Ac anti transglumatinase : -	Pas d'anomalie	Négatif	NON
<b><i>Patient 6</i></b>	Retard staturo pondéral Douleurs abdominales Alternance diarrhée constipation	Ac anti gliadine :IgA: - IgG:- Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	HLA DQ2	OUI

# DISCUSSION



## I. Aspects épidémiologique :

### 1. La prévalence :

La maladie cœliaque est considérée comme la plus fréquente des Maladies inflammatoires intestinales avec une prévalence de 1% dans la population générale et augmente jusqu'à 30% chez les populations à risque (Tableau 1) (32,33)

Les diagnostics de CD sont en augmentation aux États-Unis et dans le monde. Dans une étude de population réalisée dans le comté d'Olmsted, dans le Minnesota, l'incidence annuelle de la maladie de cœliaque a considérablement augmenté, passant de 0,9 pour 100 000 individus au cours des années précédant la disponibilité des tests sérologiques (1950–1989) à 9,1 pour 100 000 en 2000–2001. 2001(34) L'analyse des données de réclamations d'une compagnie d'assurance nationale a révélé que le nombre de diagnostics de MC avait continué à augmenter tout au long de l'année 2003, dernière année de l'analyse (35)

Malgré des preuves de taux de diagnostic en augmentation, la majorité des patients aux États-Unis restent non diagnostiqués. Les données basées sur la population sont rares, mais on peut tirer des conclusions sur le ratio d'individus non diagnostiqués / diagnostiqués sur la base de ce que l'on sait de la séroprévalence de la MC dans la population générale (0,8 à 1%) (36–37).

En 2001, le point La prévalence de la MC diagnostiquée dans le comté d'Olmsted était de 0,04% (34). Si la séroprévalence de la MC était de 0,8%, environ 95% des patients atteints de MC n'étaient pas diagnostiqués à ce moment-là. Pendant le diagnostic les taux augmentent, le fait que la séroprévalence de la MC augmente également (38–39) peut entraîner un ratio toujours élevé non diagnostiqué / diagnostiqué. Aux États-Unis, la fraction élevée de patients non diagnostiqués contraste avec certaines régions d'Europe, notamment l'Italie et la Finlande, dans

lesquelles le seuil de dépistage de la MC est plus bas, de sorte que la fraction des patients diagnostiqués est nettement plus élevée (40–41)

Ainsi des études séro-épidémiologiques font état d'une prévalence d'environ 1% en Europe mais avec de grandes variabilités entre les pays avec 2% en Finlande, 1,2% en Italie et 0.3% en Allemagne. (42) La maladie cœliaque affecte essentiellement les sujets de type caucasien. Elle reste exceptionnelle chez les Noirs Africains, les Chinois et les Japonais. En revanche, la prévalence de la maladie cœliaque en Afrique du Nord et au Moyen-Orient est proche de celle observée en Europe. Le plus haut taux au monde connu selon Catassi et al. (2001) s'élève à 5,6% chez la population Sahraouie en Afrique du nord, cette forte prévalence pourra être expliquée potentiellement par la consanguinité, typage HLA-DQ2 et par l'ingestion de gluten (43)

Tableau 1. Prévalence de la maladie cœliaque (A) chez la population générale, (B) dans des cohortes à risques (44).

Tableau A :

Pays	Test de détection durant l'étude	Echantillon	Prévalence	Année
Amérique	IgA et IgG AGA et IgA AEM, IgA AtTG, génotypage HLA	Population générale	1 :133	2003
Argentine	IgA AEM , IgA et IgG AGA	Population générale	1 :167	2001
Brésil	IgA A AtTG	Population générale	1 :214	2007
Egypte	IgA et IgG A AtTG , IgA AEM	Enfants	1 :187	2008
Estonie	IgA A AtTG	Enfants scolarisés	1 :288	2006
Finlande	IgA AEM, IgA A AtTG	Enfants scolarisés	1 :99	2003
Inde du Nord	IgA AtTG	Enfants	1 :100	2009
Iran	IgA AGA,IgA AEM	Population générale	1 :166	2003
Islande	IgA AtTG	Population générale	1 :136	2009
Portugal	IgA AEM, IgA A AtTG	Adolescents	1 :134	2006
Royaume-Unis	IgA AEM, IgA A AtTG IgA AEM	Enfants scolarisés	1 :100	2004
		Adultes	1 :100	2003
Suisse	IgA AEM, IgA AtTG , IgA et IgG AGA	Adolescents	1 :132	2002
Syrie		Population générale	1 :150	2004
Tunisie	IgA AEM, IgA A AtTG	Enfants scolarisés	1 :157	2007
Turquie	IgA AtTG	Enfants scolarisés	1 :115	2005

Tableau B

Pays	Etude	Echantillon	Prévalence	année
Amérique	IgA et IgG AGA et IgA	Famille au 1 <sup>er</sup> degrés *	1 :22	2003
	AEM, IgA	Famille au 2 <sup>ème</sup>		
	AtTG, génotypage HLA	dégrés**	1 :39	
Inde du nord	IgA AtTG	Famille au 1 <sup>er</sup> degrés*	1 :12	2007
Italie	IgA AEM, IgA AtTG, génotypage HLA	Famille au 1 <sup>er</sup> degrés*	Jusqu'à 1 :3	2007
Suède	IgA et IgG AtTG	Enfants nés en 1993	3 :100	2009

IgA AGA : Immunoglobuline A Anti-gliadine

IgG AGA : Immunoglobuline G Anti-gliadine

IgA AtTG :Immunoglobuline A anti-transglutaminase

IgG AtTG :Immunoglobuline G anti-transglutaminase

IgA AEM :Imuunoglobuline A anti-endomysium

IgG AEM :Imuunoglobuline G anti-endomysium

\*1<sup>er</sup> degré d'une personne atteinte de la maladie coeliaque :

Parents,fraterie,descendance

\*\*2<sup>ème</sup> degré d'une personne attenite de la maladie ceoliaque :

Grand-parents,petits enfants,oncle/tante,demi frère/sœur

Au Maroc, la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie.

Différentes études ont été réalisées à partir de l'expérience des CHU, notamment CHU Hassan II Fès (3 travaux).

On note les thèses réalisées par : Dr El Yaouti Siham (45), Dr El Hannach Souad (46) et Dr Chafai El Alaoui Asmae (47) au sein de l'unité de gastro pédiatrie dirigée par le Professeur Hida Moustapha.

Dans notre série, on note que 6 cas, à savoir que dans notre étude on n'a retenu que les patients avec difficultés diagnostiques ayant bénéficiés de tests génétiques HLA

## **2. Sexe ratio :**

Selon plusieurs études, la maladie cœliaque est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme (48,49, 50)

Dans notre série, on a trouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio de ½.

## **3. L'âge d'installation de la maladie :**

L'âge de nos patients varie entre 8 mois et 11 ans avec une moyenne de 4.2ans

D'après plusieurs études, l'âge de l'installation de la maladie cœliaque a varié ces derniers temps.

Une cohorte galloise avait un âge moyen du diagnostic passant de 4 ans (intervalle de 1 à 10 ans) entre 1981 et 1990 à 7,6 ans (1,7-14,9) ans entre 1991 et 1995, puis à 9,1 ans (0,8-16 ans) en 2013 (51). L'âge médian est maintenant de 7,5 ans dans une cohorte écossaise de 2015 et seulement 7,7% de la cohorte étaient âgés de moins de 2 ans.(52) Une présentation tardive pourrait entraîner un risque accru d'oubli du diagnostic car les enfants plus âgés (> 6 ans) sont significativement plus susceptibles de présenter des symptômes non classiques.(52) Cette présentation retardée peut être due à des facteurs spécifiques à l'enfance ou à une confusion avec d'autres diagnostics.

## II. Aspects cliniques

### 1. Antécédents

#### a) Antécédents familiaux

##### i. Formes familiales :

La pathogenèse de la MC repose sur des interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. La génétique joue un rôle important dans l'expression du CD. Des études ont montré que le risque de développer une MC au premier degré chez des parents varie entre 5% et 20% (53,54). Le rôle de la génétique est également mis en évidence par le degré élevé de concordance chez les jumeaux monozygotes, qui approche les 70% (55). Les patients CD doivent être porteurs du génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, à l'exception très rare de la maladie CD HLA négative (56).

Dans notre étude, on a trouvé aucun cas similaire dans la famille

##### ii. La consanguinité :

Dans notre étude, on a retrouvé la consanguinité dans un seul cas.

La prévalence mondiale de la maladie est estimée à 1 % (57,58) et augmente jusqu'à 33 % chez les populations dites « à risque ».

Comme on a mentionné précédemment, le peuple Sahraouie reste une particularité, car 5,6 % de la population est atteinte de la maladie cœliaque (43)

#### b) Antécédents personnels

##### i. L'âge d'introduction du gluten :

En 2008, le Comité de nutrition de l'ESPGHAN (Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique) a recommandé d'éviter d'introduire le gluten avant 4 mois et après 7 mois, et de l'introduire en augmentant la quantité graduellement et en poursuivant l'allaitement (59).

Elle contredit les recommandations de l'OMS d'un allaitement exclusif d'environ 6 mois, et va à l'encontre de l'expérience des mères qui depuis longtemps ont constaté que leur enfant est rarement prêt à manger des solides avant l'âge d'environ 6 mois

Une étude publiée dans le « New England Journal of Medicine », (60) a conclu que la période d'introduction du gluten n'influe pas le développement de la maladie mais ne fait que la retarder, ainsi réduit les effets néfastes de la maladie sur l'organisme de l'enfant, son cerveau notamment.

C'est le bagage génétique qui est de loin le plus important pour déterminer quels enfants développeront une condition auto-immune.

Dans notre série, la majorité des enfants ont débuté l'alimentation au gluten à partir de 6 mois .

#### ii. L'allaitement maternel :

L'équipe de la Revue systématique des preuves en matière de nutrition (NESR) de l'USDA (anciennement Bibliothèque des bases factuelles en nutrition) a collaboré avec une série d'experts appelé «Technical Expert Collaborative» (TEC), pour mener à bien une série de revues systématiques (RS) portant sur la relation entre les pratiques de l'allaitement maternel et la maladie cœliaque chez l'enfant (61).

D'après leurs investigations, ils ont mis en évidence des associations significatives entre le fait d'allaiter un enfant pendant au moins 3 à 7 mois et une probabilité faible de contracter la maladie cœliaque (62,63)

Ainsi que fait de ne jamais être nourri au lait maternel était associé à une augmentation significative du risque de maladie cœliaque (64)

Et comme mentionné précédemment, le Comité de nutrition de l'ESPGHAN (Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique) a conseillé d'introduire le gluten de façon progressive en maintenant l'allaitement maternel tout au long entre 4 mois et 7 mois cela réduira le risque de maladie cœliaque (59)

Dans notre études, on n'a pas pu établir une relation entre l'allaitement maternel , sa durée et l'apparition des symptômes puisqu'on n'a pas les données suffisantes

iii. Antécédents pathologiques :

Plusieurs études ont établi une relation entre un certain nombre de maladies auto-immunes, inflammatoires et le risque de développer la maladie cœliaque, sans que l'on puisse l'expliquer de façon précise (65).

Le terme «conditions associées» fait référence à des états plus fréquents chez les patients atteints de maladie cœliaque (66)

Le taux de 30% de maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque a été rapporté dans l'étude de *Ventura et al* après un suivi de plusieurs années(67). Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment associées à la maladie cœliaque probablement en raison de la même susceptibilité génétique.

Parmi ces pathologies on peut citer les suivant présents dans le tableau ci-dessous:



**Tableau 2** : Pathologies associées à la maladie cœliaque (68)

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

Le diabète de type 1 est un des troubles les plus reconnus et les plus largement étudiés associés à la maladie cœliaque (69). Ludvigsson et al. (70) ont rapporté que le diabète de type 1 constituait une augmentation du risque de maladie cœliaque de 5 à 10 fois, qui peut en partie s'expliquer par le risque génétique partagé représenté par HLA.

Les patients atteints de maladie cœliaque, ont une prévalence accrue (près de 2% à 5%) pour des troubles auto-immuns de la thyroïde, diagnostiquée avant ou après le diagnostic d'entéropathie au gluten (71), puisqu'ils partagent les mêmes facteurs de risque génétiques HLA DQ2 et HLA DQ8, mais aussi par une absorption anormale avec un déficit en sélénium (72)

De ce fait, un dépistage des anomalies de la thyroïde a été suggéré dans certains cas [61], de même qu'en cas de maladie thyroïdienne auto-immune, il convient d'être attentif au marqueur de la maladie cœliaque et de surveiller la croissance et l'état de la puberté(66)

La dermatite herpétiforme (DH) est une maladie auto-immune bulleuse qui représente la manifestation cutanée de l'hypersensibilité au gluten, dans le contexte de la maladie cœliaque (73).

La dermatite herpétiforme classique se caractérise par de multiples vésicules sur une base érythémateuse, mais les lésions primaires sont souvent absentes en raison du prurit intense responsable de nombreuses excoriations sus-jacentes, le plus souvent sans manifestations digestives, mais on peut trouver dans 60% des cas une atrophie villositaire subtotale. Le régime sans gluten réduit l'atteinte cutanée

Les maladies auto-immunes du foie ont une prévalence de 13,5% pour les patients atteints de la maladie cœliaque.

Le syndrome de Down et celui de Turner ont une prévalence de 5,5%,6.6% respectivement pour les patients cœliaques.

La prévalence de la maladie cœliaque est autant plus élevée (9.9%) pour les patients ayant le syndrome de Williams (74)

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a présenté l'un des pathologies précédemment cités.

## **2. Manifestations cliniques :**

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant toutes les catégories d'âge. La représentation des différents cas de maladies cœliaques rencontrées se fait sous forme d'un iceberg dont la partie émergée correspond aux formes symptomatiques. Sous l'eau est représenté le nombre total de cas non diagnostiqués à un temps donné pour une population donnée. Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 par Richard Logan (75A).

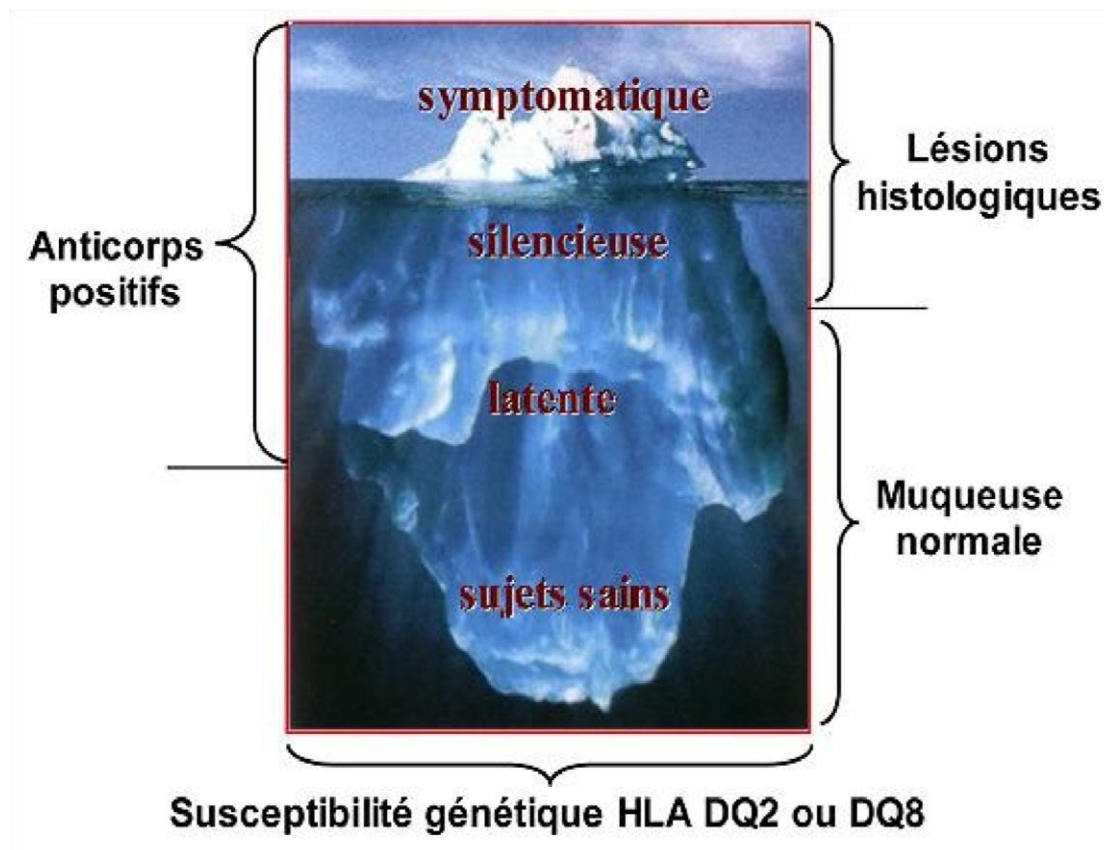


Figure 10 : Le modèle de l'iceberg (75A)

Il existe différentes situations pour décrire la maladie cœliaque (75B)

a) La forme classique

S'observe surtout chez le nourrisson de plus de 6 mois, quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation

Elle se manifeste par une diarrhée chronique avec des selles abondantes typiquement en « bouse de vache », fétide, homogène, abondante, parfois franchement liquide, c'est le symptôme digestif majeur. Cependant les caractères des selles peuvent être, chez certains enfants cœliaques presque normales voire une constipation, accompagnée d'une anorexie et d'une apathie.

L'examen clinique montre un météorisme abdominal et des signes de dénutrition, avec une fonte de la masse musculaire et du tissu adipeux. Le

retentissement nutritionnel est confirmé par la cassure de la courbe de poids ou stagnation de cette dernière, parfois associée à un ralentissement secondaire de la vitesse de croissance staturale (76).

Chez l'adulte le tableau est à peu près identique, le signe de diarrhée chronique de malabsorption est un signe commun dans toute tranche d'âge, mais il est moins fréquent comme signe révélateur de la maladie chez l'adulte que chez le nourrisson et l'enfant, parfois il peut être même absent. On observe également dans le tableau classique un amaigrissement et une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales.

b) La forme pauci symptomatique ou atypique

Les deux dernières décennies ont révélé l'existence de formes atypiques ou frustes qui s'avèrent plus fréquentes que la forme classique (77). Elles peuvent correspondre à des symptômes digestifs modérés, ou à des signes extra-digestifs :

i. Les signes digestifs :

Parmi eux, on compte des symptômes identiques à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux, comme le trouble de transit (alternance diarrhée-constipation), une constipation chronique, des nausées voir des vomissements, douleurs abdominales récidivantes ou un ballonnement abdominal.

ii. Les signes extra digestifs :

La physio pathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée.

Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns. Le plus fréquent des signes révélant la maladie est le syndrome anémique (par carence martiale ou par carence en folates ou en vitamine B12 (78).

**Tableau 3:** Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque (79).

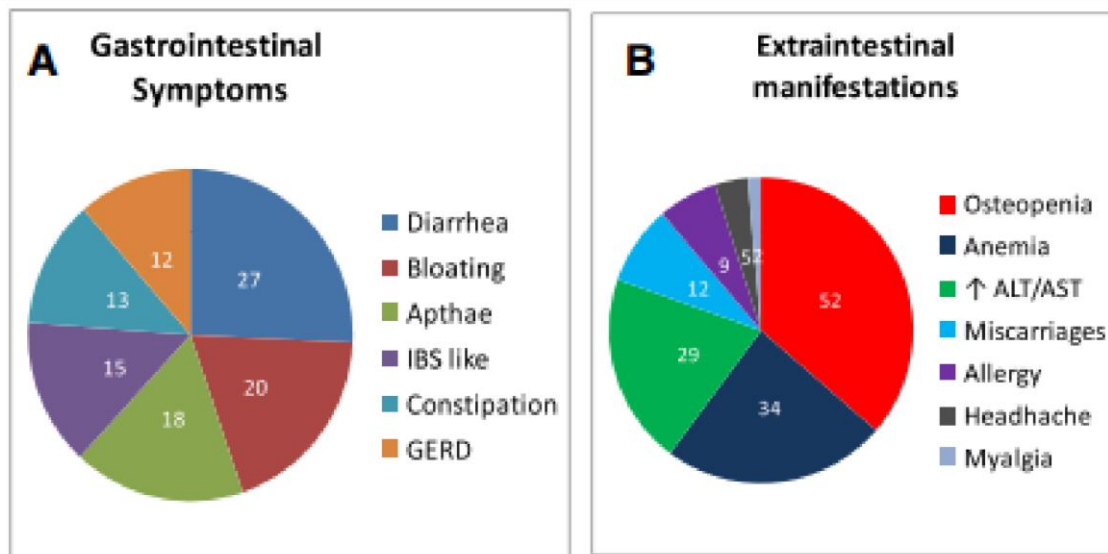
Liées à la malabsorption	Indépendante de la malabsorption
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard staturo-pondéral</li> <li>• Ostéopénie</li> <li>• Douleurs osseuses</li> <li>• Fausse-couches récidivantes</li> <li>• Stéatose hépatique</li> <li>• Anémie ferriprive</li> <li>• Crampes musculaires Crises de tétanie</li> <li>• Alopécie</li> <li>• Syndrome hémorragique</li> <li>• Neuropathie périphérique mixte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoplasie de l'email dentaire</li> <li>• Cytolyse hépatique voire hépatopathie sévère inexplicée</li> <li>• Aftose buccale récidivantes</li> <li>• Myasthénie</li> <li>• Eruption herpétiforme</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Retard pubertaire</li> <li>• Aménorrhée</li> <li>• Polyneuropathie</li> <li>• Troubles neurologiques (dépression, épilepsie, migraine, ataxie)</li> </ul>

Dans notre étude, on a trouvé les résultats suivants :

- Cinq patients ont présenté un retard staturo pondéral
- Trois patients ont connu un amaigrissement
- Deux enfants souffraient de douleurs abdominales
- La pâleur cutanée muqueuse a été retrouvée dans deux cas
- La constipation, des selles pâteuses ou encore une alternance diarrhée constipation, ont été remarqué dans un cas chacune
- Les vomissements ont été signalés dans un seul cas
- Un patient se plaignait de ballonnement abdominal
- On trouve l'anorexie chez un enfant

A noter que nous n'avons pas pris tous les cas de la maladie cœliaque du service : notre travail est focalisé essentiellement sur les cas ayant bénéficiés de tests HLA

Dans l'étude de Volta portant sur l'évolution du profil clinique de la maladie cœliaque durant les 15 dernières années, 34 % des patients symptomatiques présentent des formes gastro-intestinales avec en majorité des diarrhées (à noter que 13% des patients présentant des troubles gastro-intestinaux présentaient une constipation). Les formes symptomatiques extra intestinales sont majoritaires et représentent 66% des cas.(80)



**Figure 11:** Les manifestations intestinales et extra intestinales de la maladie cœliaque par Volta et al, the changing clinical profile of celiac disease a 15 year experience in an Italian center BMC Gastroenterol 2014 : (80)

c) La forme silencieuse ou asymptomatique :

Dans les formes silencieuses, on observe des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase, alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive. Ces formes peuvent être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire ou inflammatoire (81).

d) La forme latente :

Elle est suspectée chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA positive pour DQ2 et DQ 8) qui présentent des sérologies positives (Ac anti-endomysium et Ac anti-réticuline) avec une biopsie intestinale normale ou seulement discrètement altérée. Ce groupe de patients est à risque de développer une maladie cœliaque plus tard dans la vie.

e) La crise de la maladie cœliaque :

Elle a été décrite au XIX ème siècle, n'est observée qu'exceptionnellement aujourd'hui grâce au diagnostic précoce. Il s'agit d'une urgence médicale caractérisée par une diarrhée aqueuse profuse, une distension abdominale marquée, une déshydratation, des troubles électrolytiques, une hypotension et un état léthargique avancé.

f) Complications malignes de la maladie cœliaque :

Les patients atteints de maladie cœliaque ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité. Le pronostic de la maladie cœliaque résistante est surtout lié à celui de ses complications et en particulier, de la sprue réfractaire et du lymphome T intestinal. (82)

Ces complications sont exceptionnelles chez l'enfant

i. La sprue réfractaire

La sprue réfractaire se définit cliniquement par la persistance ou l'aggravation des symptômes et par la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten strict et bien suivi pendant au moins douze mois. Ceci impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T. La sprue réfractaire serait observée dans 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte. Cependant, la majorité des maladies cœliaques dites

réfractaires sont en réalité des malades qui suivent imparfaitement le régime sans gluten.

Il existe deux types :

La sprue réfractaire de type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des lymphocytes intra-épithéliaux. Son pronostic avoisine celui des maladies cœliaques non compliquées avec un risque faible de lymphome et un taux de survie de 93% à 5 ans. (83)

La sprue cœliaque réfractaire de type II, quant à elle, est caractérisée par une diffusion digestive et extra-digestive fréquente. Un très fort taux intestinal de LIE anormaux (environ 90%) au diagnostic doit faire rechercher des localisations extra-digestives. (84) Il s'agit d'un type II lorsque les lymphocytes intra-épithéliaux sont de phénotype anormal avec perte du récepteur TCR1 du CD8 et du CD3 de surface mais avec la conservation de la partie intra-cytoplasmique du CD3. Son pronostic est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie à cinq ans de 44%. (83)

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié et repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs, d'anticorps monoclonaux et plus récemment sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les sprues réfractaires de type II.

TCR : T cell Receptor, il s'agit du récepteur se trouvant sur la membrane des lymphocytes T qui reconnaît le complexe CMH-peptide.

## ii. La jéjunite ulcéreuse

La jéjunite ulcéreuse est aussi un mode évolutif possible de la maladie cœliaque, retrouvée chez 28 à 67% des patients cœliaques ayant une sprue réfractaire respectivement de type I ou de type II. Elle se caractérise par la présence d'ulcérations muqueuses inférieures à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type I et supérieur à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type II. Les biopsies ou pièces de résection montrent



un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique. Il n'existe pas de signe histologique ni cytologique de malignité visible. La jéjunite ulcéreuse est également considérée, au même titre que la sprue réfractaire de type II, comme un lymphome T intraépithélial et peut se compliquer aussi d'un lymphome T associé à une entéropathie (EATL) ou s'y associer d'emblée. (85)

### iii. Le lymphome T associé à une entéropathie (EATL)

Il s'agit de la complication ultime de la maladie cœliaque, éventuellement favorisée par une mauvaise observance au régime sans gluten. Il s'agit d'un lymphome de phénotype T exprimant en surface le marqueur CD103, spécifique des lymphocytes intra-épithéliaux dont il est issu. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Ces lymphomes T intestinaux sont très rares et représentent moins de 5% des lymphomes primitifs digestifs. La quasi-totalité des cas d'EATL a été décrite chez des adultes entre 50 et 70 ans. Le diagnostic peut être difficile et parfois nécessiter une cœlioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire du grêle. Le pronostic de ce lymphome reste sombre, aggravé par la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente. Il a été évalué que moins de 20% des patients étaient encore en vie 30 mois après le diagnostic. (82)

### iv. Les cancers digestifs

Le risque de cancer est multiplié par 2. Il s'agit de carcinomes de la bouche, du pharynx et de l'œsophage, d'adénocarcinomes du grêle, de cancers du côlon, de carcinomes hépatocellulaires et d'adénocarcinomes du pancréas. En revanche le risque de cancer du sein est diminué. (83) Néanmoins quand la maladie cœliaque est diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer très probablement en raison de l'instauration précoce du régime sans gluten. Chez l'adulte, le régime sans gluten diminue de façon significative le risque global de cancer mais surtout de lymphome.

### **III. Diagnostic positif**

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la combinaison d'arguments cliniques, sérologique, biologiques, histologiques et génétiques.

#### **1. les signes cliniques**

Suspecter une maladie cœliaque doit faire rechercher en premier lieu les symptômes cliniques ou biologiques évocateurs comme décrits ci-dessus. Devant la prédominance de formes atypiques l'interrogatoire et l'examen médical minutieux sont indispensables.

#### **2. Sérologie de la maladie cœliaque :**

La maladie cœliaque est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à la gliadine alimentaire dans laquelle des auto-anticorps auraient un rôle pathogénique important. De ce fait, les tests sérologiques ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la MC proposés depuis 1990 (86)

Ils ont trois rôles principaux dans la pratique clinique :

- Le dépistage : identifier les individus nécessitant une biopsie intestinale pour le diagnostic de la Maladie cœliaque
- Le diagnostic de la MC.
- La surveillance des malades cœliaques sous RSG.

Il s'agit essentiellement (87):

- Des anticorps anti-endomysium (EMA), particulièrement de type IgA.
- Des anticorps anti-transglutaminase(ATG) de type IgA.

a) Anticorps anti-endomysium :

L'endomysium est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe. La présence d'EMA de type Ig A est parfaitement corrélée à la maladie puisque sa spécificité est estimée à environ 99 % et sa sensibilité dépasse 90 %. Sa détection nécessite l'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat ; l'œsophage du singe ou le cordon ombilical humain. Ce test de réalisation relativement délicate requiert une certaine expertise et demeure coûteux. De plus ,il a été démontré que la cible antigénique principale(ou unique) des EMA n'est autre que la transglutaminase tissulaire( tTG) dont la découverte a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie cœliaque et de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la recherche d'Anticorps anti-Transglutaminase.

b) Anticorps anti-transglutaminase :

La transglutaminase tissulaire, une enzyme intracellulaire ubiquitaire est la cible des auto anticorps caractéristiques de la maladie cœliaque, initialement appelés anti endomysium ou antiréticuline. Le développement de tests immunoenzymatiques de type Elisa, utilisant comme antigène une tTG recombinante d'origine humaine ou animale, permet de détecter et de quantifier les Ac anti TG de type Ig A avec une sensibilité et une spécificité comparables à celles des EMA.

Certains auteurs ont montré que les tests basés sur la t TG recombinante d'origine humaine(t TG rh) sont plus performants que ceux utilisant la t TG d'origine animale (guinea-pig t TG), considérée moins spécifique que la première.

c) Anticorps antigliadine

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamidation par la t TG forment des complexes antigéniques, à l' origine de la

formation d'AGA et anti tTG, de classes IgG et Ig A. Les IgA AG sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG. Les AGA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique ELISA. La fiabilité de ce test varie avec l'âge de l'enfant et le degré d'activité de la maladie : chez les enfants plus âgés, surtout quand la maladie est cliniquement muette, les résultats de ce test sont moins fiables

**Tableau 4:** Sensibilité et spécificité des anticorps de la maladie cœliaque (90)

Test	Sensibilité %	Spécificité %
EMA	74-100	99-100
IgA ATG	81-100	97-99
IgG ATG	27-100	77-95
IgA AGA	46-87	70-98
IgG AGA	42-93	84-97

d) Anticorps antiréticuline :

Les anticorps antiréticuline ont été décrits en 1971 (88). Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre (89). Actuellement ils sont abandonnés car leur performance diagnostique est inférieure à celle des autres tests (88).

Dans notre étude, la recherche a été focalisée sur 3 anticorps différents d'un patient à l'autre

	Ac anti-gliadine	Ac anti-endomysium	Ac anti-transglutaminase
Positivité	3 cas	3 cas	1 cas
Négativité	1 cas	2 cas	4 cas

### **3. Biopsie jéjunale:**

L'endoscopie avec biopsie de l'intestin grêle demeure un élément essentiel pour confirmer un diagnostic de MC dans la grande majorité des cas (91)

Les lésions de la muqueuse sont généralement plus prononcées dans l'intestin proximal et légères ou absentes au niveau distal. Il est important de noter que l'emplacement, le nombre et la qualité (taille et orientation) des biopsies peuvent affecter le rendement du diagnostic. Donc, Pour optimiser la précision du diagnostic, il faudrait collecter au moins cinq biopsies duodénales, avec des échantillons de bulbe duodéal étiquetés et soumis séparément(92),ainsi l'utilisation de carmin indigo ou de bleu de méthylène et l'immersion dans l'eau ont permis d'améliorer les marqueurs endoscopiques, permettant de visualiser les villosités et d'identifier les zones atrophiques éparses.(93)

Des aspects endoscopiques ont été décrits comme des marqueurs endoscopiques de MC :

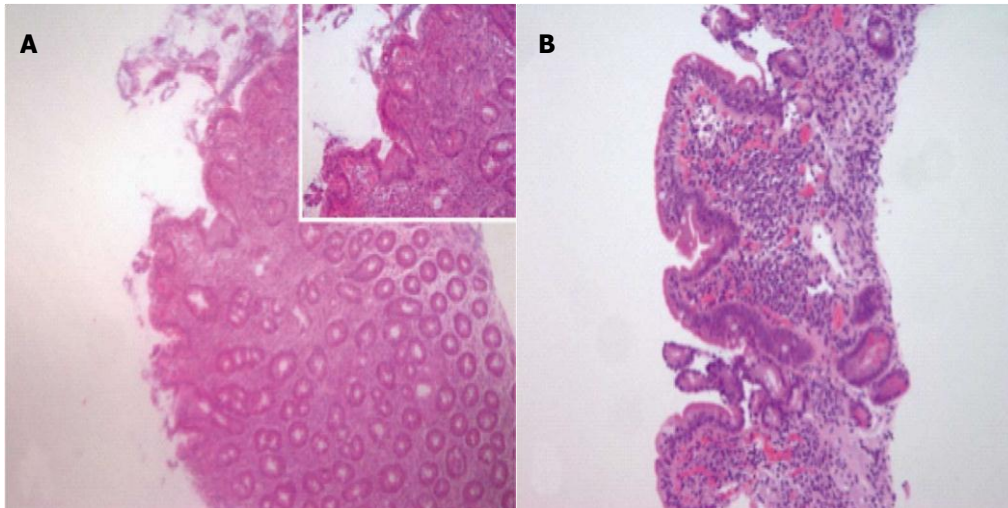
- la réduction des plis duodénaux avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 83 % (94)
- l'aspect festonné (ou « scalloping ») de la muqueuse, correspondant à un aspect cranté et nodulaire de la muqueuse duodénale (95)
- L'histologie de la maladie cœliaque consiste en une évaluation intégrée de différentes entités: atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes, diminution de la hauteur de l'entérocyte, infiltrations inflammatoires dans les biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle. Sur la base d'une ou de plusieurs de ces
- lésions élémentaires, l'histopathologie de la maladie cœliaque est subdivisée en différentes catégories de diagnostic selon la classification de Marsh (96) (tableau 1)

**Tableau 5** : Classification de Marsh des résultats histologiques dans la maladie cœliaque (96)

<b>Marsh 0</b>	Architecture muqueuse normale sans infiltration lymphocytaire intraépithéliale significative
<b>Marsh I</b>	Entérite lymphocytaire: architecture muqueuse normale avec une infiltration marquée de l'épithélium villositaire par des lymphocytes; défini arbitrairement comme marqué plus de 30 lymphocytes pour 100 entérocytes
<b>Marsh II</b>	Entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes: lymphocytose intraépithéliale et allongement et ramification des cryptes dans lesquelles la prolifération des cellules épithéliales est accrue
<b>Marsh III</b>	Lymphocytose intraépithéliale, hyperplasie des cryptes et atrophie des villosités. Il y a 3 étapes distinctes de l'atrophie villositaire :
<b>Marsh IIIA</b>	Atrophie villositaire partielle, les villosités sont émoussées et raccourcies. Arbitrairement, les échantillons sont classés comme une atrophie villositaire partielle si le rapport villosités-crypte est inférieur à 1: 1
<b>Marsh IIIB</b>	Atrophie villositaire subtotale, les villosités sont clairement atrophiques, mais toujours reconnaissables
<b>Marsh IIIC</b>	Atrophie villositaire totale, les villosités sont rudimentaires ou absentes, et la muqueuse ressemble à une muqueuse colique.

Des modifications à ce système de notation ont été proposées (97,98). Oberhuber et al. (99) ont suggéré d'inclure les lésions de Marsh III dans les catégories a, b et c. Cependant, Marsh et al. (100) ont examiné ces subdivisions au moyen d'une microscopie corrélative à la lumière et au microscope électronique à balayage, et ils ont démontré que la classification d'Oberhuber était intenable. À leur avis, cette catégorisation reflète des interprétations erronées des contours architecturaux réels des muqueuses plates.

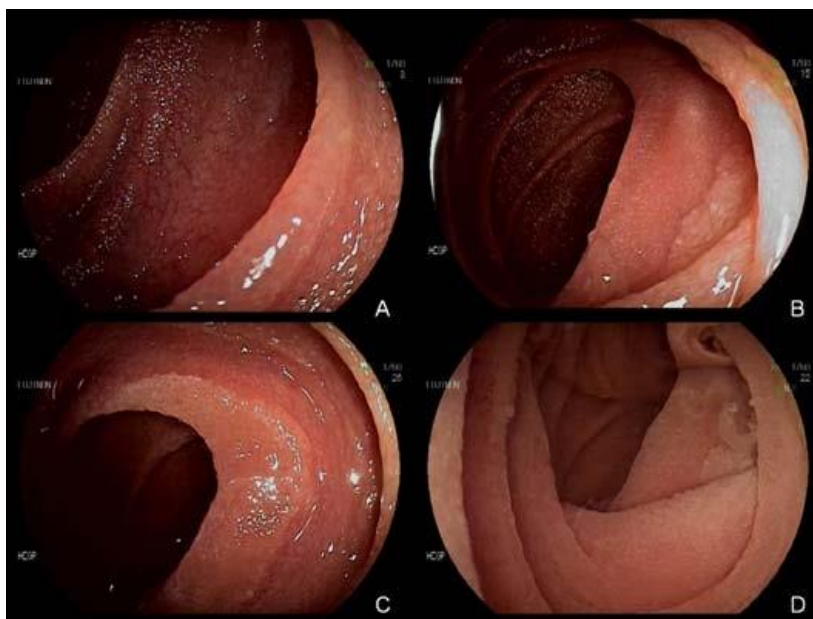
Les modifications histologiques, observées notamment l'augmentation du nombre d'IEL et l'atrophie villose, ne sont pas spécifiques à la maladie cœliaque, trois conditions méritaient une mention particulière: les maladies inflammatoires de l'intestin, les dommages causés par des médicaments: en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquant des modifications morphologiques susceptibles de ressembler à celles de la maladie cœliaque; et la co-infection par *Helicobacter pylori* dans l'estomac (96).



**Figure 12** : Caractéristiques histologiques de la maladie cœliaque.

- A:** Exemple de tissu classé Marsh 2 caractérisé par une entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes :Lymphocytose intraépithéliale et allongement et ramification de cryptes dans lesquelles la prolifération des cellules épithéliales est accrue;
- B:** Exemple de tissu classé Marsh 3A caractérisé par une atrophie villositaire partielle, les villosités sont émoussées et raccourcies. De manière arbitraire, les échantillons sont classés comme une atrophie villositaire partielle si le rapport villosités–cryptes était inférieur à 1: 1 (grossissement objectif  $\times 4$ , incrustation  $\times 10$ ).





**Figure 13** : Aspects endoscopiques évocateurs de maladie cœliaque, avec aspect festonné, fissuré et en mosaïque (A), atrophie villositaire focale en air (B, C) et en immersion ( D )

Au niveau de notre série :

- Chez 3 des enfants, la biopsie n'a pas présenté d'anomalies
- Selon la classification de Marsh, le stade 3b a été retrouvé chez les trois autres patients

#### **4. Tests génétiques HLA DQ2 /DQ8**

Les types HLA de classe II DQ2 et / ou DQ8 sont présents chez presque tous les patients atteints de maladie cœliaque, mais également dans 30% à 40% de la population, donc la maladie cœliaque ne représente que 3% des personnes atteintes de ces haplotypes (101A)

Les tests HLA ne doivent pas être systématiquement pratiqués dans tous les cas de maladie cœliaque, mais ils ne sont indiqués que lorsque le diagnostic est controversé. Leur principal objectif est d'exclure la maladie cœliaque (101B)

Deux situations, ou le test HLA DQ2/DQ8 est utile (102)

- Lorsque le patient a déjà commencé un régime sans gluten :
  - o Si le test de génotype est négatif, la maladie cœliaque peut être exclue avec assurance
  - o Au contraire si le test positif, il faudra alors la réalisation d'un test formel après une provocation au gluten
- En cas de doute sur le diagnostic de la maladie cœliaque, comme lorsque l'histologie de l'intestin grêle ou le test des anticorps est équivoque ainsi un test de génotype positif dans le cadre d'une biopsie de l'intestin grêle négatif et une sérologie négative avec un régime équilibré indiquent que le patient présente une susceptibilité génétique, mais n'a pas de maladie cœliaque actuelle

De grandes études multicentriques ont montré que seulement 0,4% des patients atteints de maladie cœliaque sont à la fois DQ2 et DQ8 négatifs (103). En l'absence de HLA DQ2 / 8, il est convenu d'éliminer la prédisposition à la maladie cœliaque chez les membres de la famille de patients cœliaques (104) Donc un test négatif exclut efficacement la maladie cœliaque, il a une valeur prédictive négative élevée (> 99%)

Dans notre étude, 50 % de nos patients n'ont pas de prédisposition génétique et donc HLA négatif. On a alors éliminé la possibilité de la maladie cœliaque et on les a dirigés vers d'autres investigations pour trouver le diagnostic adéquat

En ce qui concerne les autres enfants, le marqueur HLA DQ2 prédomine.

Un patient a présenté :

HLA DQB1 Allèle 1 \*02  
HLA DQB1 Allèle 2 \*03  
HLA DRB1 Allèle 1 \* 03  
HLA DRB2 Allèle 2 \* 04

Le 2<sup>ème</sup> patient a présenté :

HLA DQB1 Allèle 1 \*03  
HLA DQB1 Allèle 2 \*03  
HLA DRB1 Allèle 1 \* 04  
HLA DRB2 Allèle 2 \* 11

Un autre enfant a présenté :

HLA DQB1 Allèle 1 \*02  
HLA DQB1 Allèle 2 \*03  
HLA DRB1 Allèle 1 \* 07  
HLA DRB2 Allèle 2 \* 12

## **5. Critères diagnostique :**

En 1990 le groupe ESPGHAN a proposé des critères de diagnostic de la maladie cœliaque basé sur la réalisation d'une sérologie et d'une endoscopie avec biopsie jéjunale ainsi la confirmation histologique de lésions muqueuses en tant que phase décisive du processus de diagnostic. Ces critères n'indiquaient pas quels tests sérologiques devaient être positifs, ne s'appliquaient pas aux enfants âgés de moins de 2 ans et nécessitaient d'exclure d'autres conditions cliniques. Par conséquent, en 2010, le groupe de travail ESPGHAN a jugé opportun de définir de nouveaux critères basés sur les nouvelles connaissances et les outils de diagnostic développés au cours des dernières années(105)

Ces critères reposent sur deux éléments majeurs :

- le rôle crucial des tests sérologiques dans le processus de diagnostic des sujets symptomatiques
- la détection de HLA DQ2 / DQ8 dans le diagnostic des sujets asymptomatiques appartenant aux groupes à risque de MC.

En ce qui concerne le diagnostic des enfants présentant des symptômes évocateurs de MC, ESPGHAN (Tableau3 ) recommande, comme première approche

pour les patients symptomatiques, de rechercher les anticorps anti-IgG anti-TG ainsi que les IgA sériques totaux afin d'exclure le déficit en IgA.

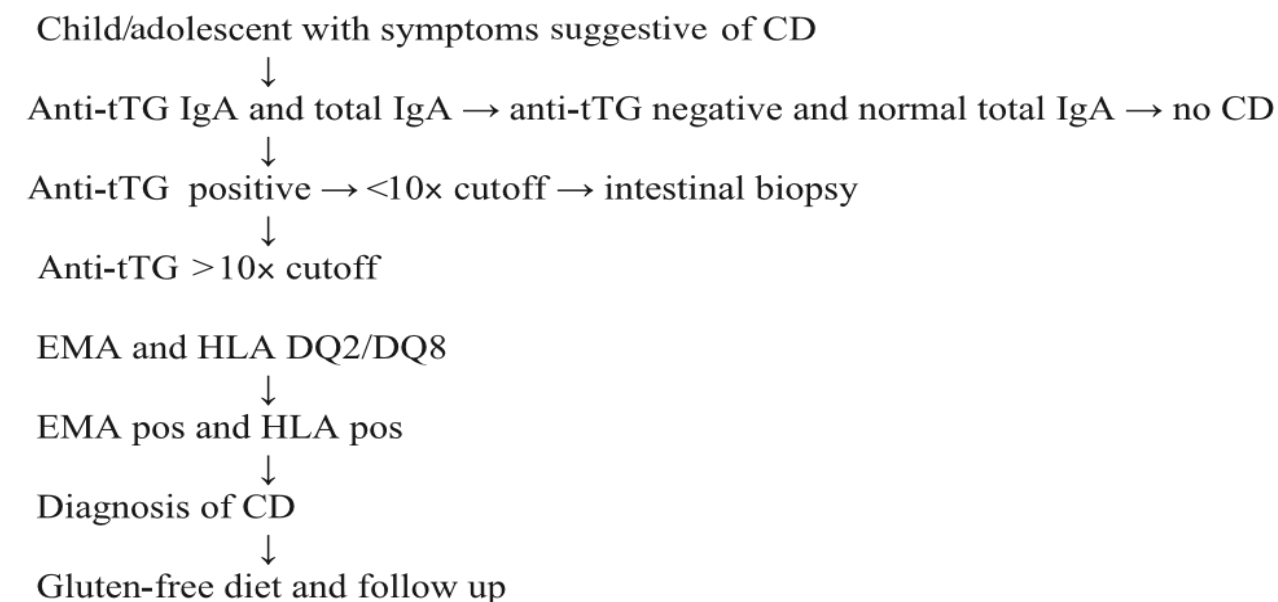
La décision de réaliser l'IgA anti-tTG comme test initial dans cette population est basée sur la sensibilité et la spécificité élevées du test, sa disponibilité étendue et ses faibles coûts par rapport au test EMA IgA.

Un aspect fondamental des nouvelles lignes directrices concerne la possibilité de ne pas nécessairement effectuer de biopsie intestinale si les taux d'anticorps anti-tTG sont très élevés, car dans ces cas, la spécificité de l'anticorps est absolue.

En effet, les gastro-entérologues pédiatriques devraient discuter avec les parents du patient positif pour les niveaux d'anticorps anti-tTG N10 fois la LSN (selon l'âge) de la possibilité d'omettre les biopsies et de ses conséquences. Si les parents acceptent cette option, il faudra prélever du sang pour le test HLA et EMA. Comme les tests EMA dépendent de la qualité et de l'expérience du laboratoire, le clinicien doit collaborer avec un laboratoire possédant une expérience documentée et des normes élevées en immunohistochimie. Si le patient présente des résultats positifs pour les anticorps anti-EMA et pour HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, alors le diagnostic de CD est confirmé, et un régime sans gluten est démarré, un suivi doit être réalisé .

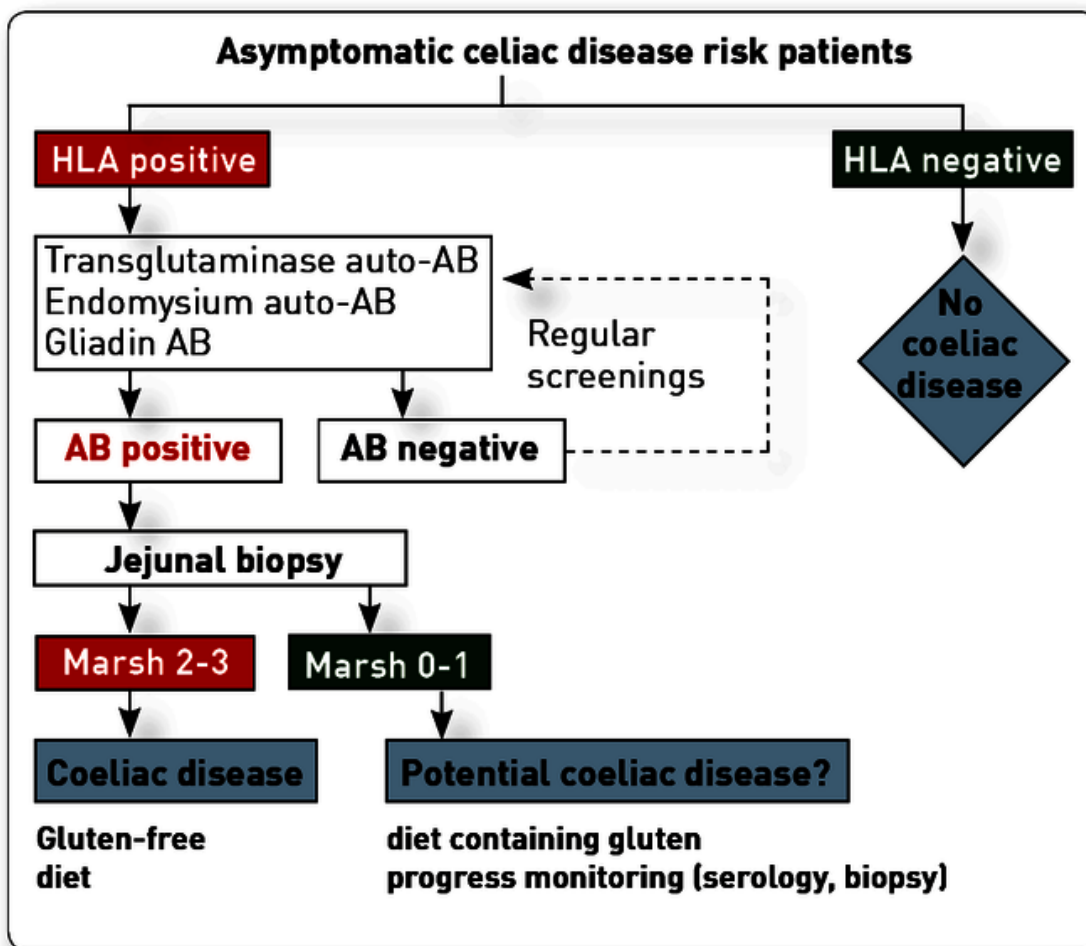
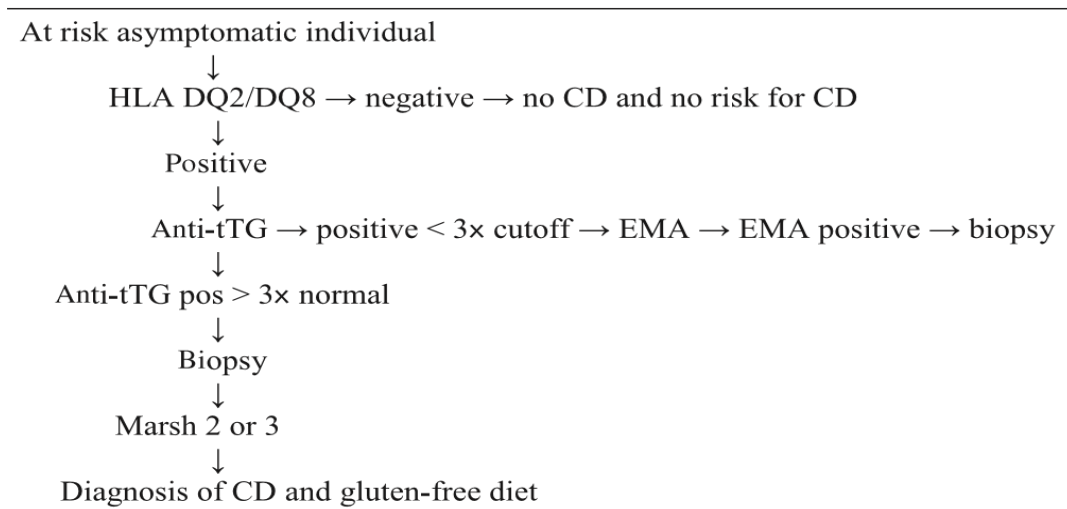
D'un autre côté, les patients dont les taux d'anticorps anti-tTG positifs sont inférieurs à 10 fois la limite supérieure de la population normale (LSN) donnée par le fabricant de ce test particulier doivent subir une endoscopie supérieure avec plusieurs biopsies.

**Tableau 6** : Algorithme proposé par ESPGHAN pour des enfants symptomatiques  
 Algorithm proposed by the ESPGHAN to diagnose CD in symptomatic children (modified).



Pour le diagnostic des enfants asymptomatiques appartenant aux groupes à risque, les directives ESPGHAN suggèrent une procédure différente. Chez ces patients, Les tests HLA-DQ2 et HLA-DQ8, en tant que première action( tableau 4), sont probablement rentables car une proportion significative des patients peut être exclue d'autres études car ils n'hébergent ni DQ2 ni DQ8 (106). Chez les personnes présentant une positivité DQ2 ou DQ8, une détermination des IgA anti-tTG et des IgA sériques totales doit être effectuée. Si les IgA anti-tTG sont négatives et que le déficit en IgA est exclu, la MC est peu probable; Cependant, la maladie peut encore se développer plus tard dans la vie. Par conséquent, les tests sérologiques doivent être répétés à intervalles réguliers. Si les anticorps anti-tTG sont positifs, il convient de rechercher les signes liés à la MC (par exemple, anémie, élévation des enzymes hépatiques).

**Tableau 7:** Algorithme proposé par ESPGHAN pour les patients asymptomatique avec une prédisposition de la maladie cœliaque.



**Figure 14:** Diagnostic procedure regarding Asymptomatic celiac disease risk patients according to the ESPGHAN criteria of 2012 and the S2k guideline of 2014.

**Dans notre étude :**

Après l'analyse des différents cas, on a constaté une discordance entre la clinique, la sérologie et la biopsie

Nos 6 patients, présentent des formes pauci symptomatiques avec des signes digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhée chronique et des signes extra digestifs comme le retard staturo pondéral, pâleur cutanéomuqueuse

D'autre part, après réalisation de la sérologie et la biopsie, on a retrouvé toutes les situations possibles :

- Sérologie + et biopsie -
- Sérologie + et biopsie + avec symptômes atypiques
- Sérologie - et biopsie -
- Sérologie - et biopsie +

Le diagnostic de la maladie cœliaque ne peut être posé, d'où la réalisation des tests génétiques HLA DQ2 et HLA DQ8.

Grâce à ces tests, on a pu confirmer le diagnostic de la maladie cœliaque dans 3 cas chez qui HLA DQ2 et HLA DQ8 était positif, ainsi on a commencé le traitement chez ces patients.

Pour les 3 autres cas, la maladie cœliaque est écartée, et doivent réaliser d'autres investigations pour savoir le diagnostic adéquat.

## Tableau récapitulatif de diagnostic :

## Corrélation entre la clinique, sérologie, biopsie et HLA

	<i>Clinique</i>	<i>Sérologie</i>	<i>Biopsie jéjunale</i>	<i>HLA DQ2 /DQ8</i>	<i>Diagnostic de la maladie cœliaque</i>
<b><i>Patient 1</i></b>	Retard staturo pondéral	Ac anti gliadine:IgA: +,IgG:+ Ac anti endomysium :IgA:+ Ac anti glutaminase :+	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	Négatif	NON
<b><i>Patient 2</i></b>	Vomissement post prondial Pâleur cutané muqueuse Retard staturo podéral	Ac anti gliadine :IgA: +,IgG:+ Ac anti endomysium :IgA:+	Pas d'anomalie	Négatif	NON
<b><i>Patient 3</i></b>	Diarrhée glaireuse Ballonnement abdominal Douleur abdominale	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	HLA DQ2	OUI
<b><i>Patient 4</i></b>	Retard staturo pondéral Pâleur cutané muqueuse	Ac anti gliadine : - Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Pas d'anomalie	HLA DQ8	OUI
<b><i>Patient 5</i></b>	Retard staturo pondéral Constipation Anorexie	Ac anti gliadine: IgA: - ,IgG:+ Ac anti endomysium:- Ac anti transglumatinase : -	Pas d'anomalie	Négatif	NON
<b><i>Patient 6</i></b>	Retard staturo pondéral Douleurs abdominales Alternance diarrhée constipation	Ac anti gliadine :IgA: - IgG:- Ac anti endomysium:- Ac anti tran glutaminase : -	Stade 3d de marsh En faveur de la maladie cœliaque	HLA DQ2	OUI



## ESPGHAN 2012 chez qui faire le HLA?

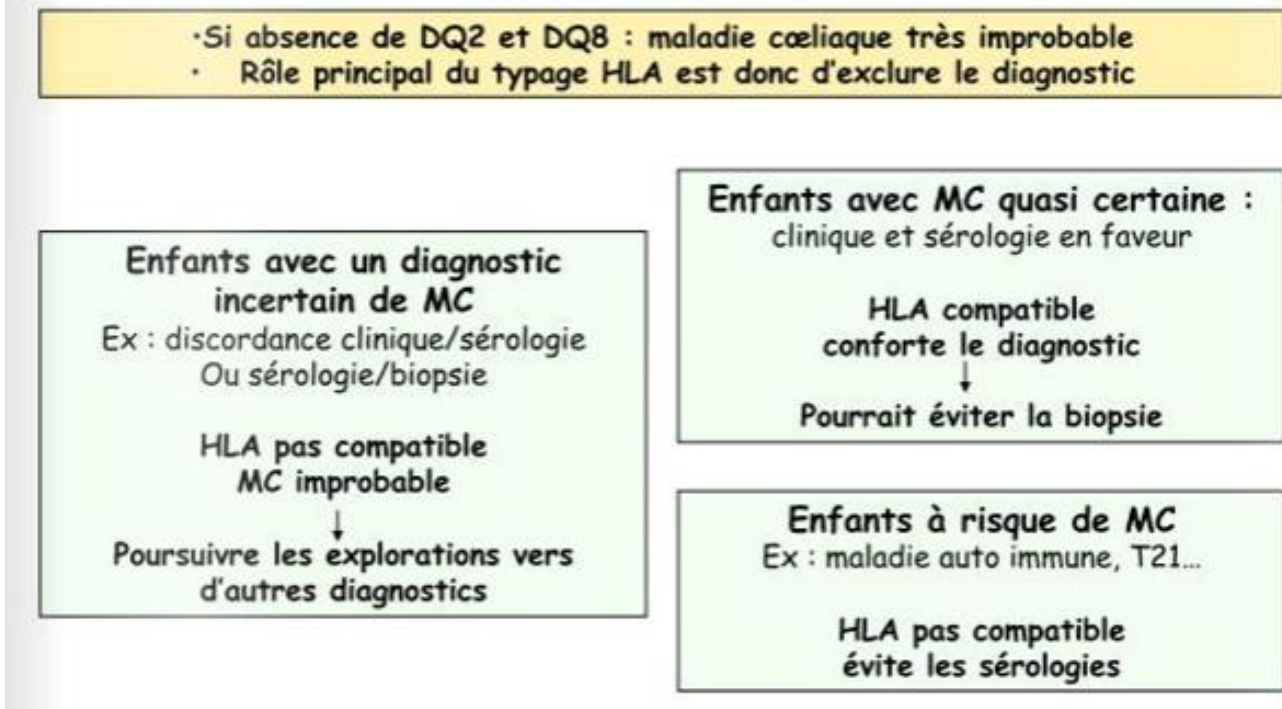


Figure 15 : le rôle de HLA DQ2/ DQ8 selon Espagnan 2012

### 6. Le traitement :

Jusqu'à présent, Il n'existe aucun traitement médical disponible ou approuvé pour la MC. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés temporairement dans les cas de MC sévère ou réfractaire, ainsi ils induisent une amélioration symptomatique, mais leur utilisation comme traitement de la MC non compliquée n'est pas recommandée en raison d'effets secondaires à long terme et d'une rechute des symptômes après l'arrêt du traitement.

le seul traitement recommandé actuellement implique l'élimination du gluten par un régime alimentaire tout au long de la vie.

Ce régime implique la suppression du blé, du seigle et de l'orge. En ce qui concerne l'avoine pure, de nombreuses études cliniques ont montré qu'une consommation maximale de 100 g par jour d'avoine non contrôlée était tolérée par la plupart des patients atteints de MC et qu'elle pouvait améliorer le contenu nutritionnel du régime ainsi que son acceptabilité et son observance.(107 \_\_109)

Un régime sans gluten stricte est souvent difficile à atteindre en raison de sources de gluten peu visibles, en particulier dans les aliments transformés(110,111).

Ce régime peut être déficient en certaines vitamines et en certains minéraux, notamment le fer, le calcium, qui doivent tous être complétés (112)

Donc, dès le moment du diagnostic, toute carence nutritionnelle doit être évaluée et traitée. Les carences en minéraux et en vitamines les plus couramment observées sont celles en fer, acide folique, vitamine D et autres vitamines liposolubles. En cas de carence en fer, une supplémentation doit être administrée pendant 4 mois. La vitamine D doit être systématiquement administrée par voie orale une ou deux fois par an, et plus souvent en cas de déficit prouvé biologiquement ou d'ostéopénie

Au moment du diagnostic, les patients et leur parents doivent être informés que la MC est une maladie à longue durée de vie et qu'un régime sans gluten doit donc être poursuivi toute la vie. Le défi au gluten qui était auparavant pratiqué vers l'âge de six ans n'est plus recommandé. En effet, même si environ 50% des enfants atteints de MC tolèrent cliniquement la réintroduction de gluten après un régime sans gluten de longue durée, la plupart d'entre eux développeront une atrophie villositaire, une perte de densité minérale osseuse et un risque accru de développer d'autres maladies auto-immunes (113,114)

Le succès d'un régime sans gluten dépend fortement de l'éducation et de la motivation du patient. La majorité des patients atteints de MC notent une amélioration symptomatique quelques semaines après le régime (115). En effet une amélioration clinique rapide (en quelques jours ou quelques semaines), alors que la récupération histologique peut prendre des mois, voire des années (116), ainsi qu'une diminution du taux d'anti-TGt (117).

Un suivi est nécessaire pour assurer l'adhésion et l'amélioration du régime sans gluten. Les composantes de la surveillance comprennent une visite clinique chez un médecin / diététicien, des tests sérologiques à répétition et des biopsies duodénales. Les tests sérologiques avec TTG-IgA ou DGP-IgA doivent être comparés avec les valeurs initiales et devraient se normaliser dans les 3 à 12 mois. En revanche, le délai moyen pour la normalisation histologique peut aller jusqu'à 3 ans (118)

Nos patients, qui ont été diagnostiqués comme porteurs de la maladie coeliaque, ont suivi un régime sans gluten avec une bonne observance, ainsi une amélioration des symptômes, un rattrapage du retard staturo pondéral, et une négativation des anticorps.

A moyen terme, on n'a pas eu de rechute pour ces patients, ni d'apparition de maladie auto immune.

A long terme, aucune complication maligne n'a été observé.

Pour les enfants, chez qui on a exclue la maladie cœliaque, ils n'ont pas suivi de régime sans gluten, et subissent d'autres investigations pour trouver un diagnostic exact.

### - Perspectives thérapeutiques

Une meilleure compréhension de la base moléculaire de la maladie cœliaque a permis aux chercheurs de proposer des alternatives au régime sans gluten (119). Etant donné que le régime sans gluten est un traitement efficace et sans effets secondaires, l'utilisation de thérapies alternatives a pour but de se concentrer en particulier sur les formes compliquées et sur les formes à réponse incomplète au régime.(120) Ces thérapies alternatives consiste à l'inhibition des molécules de transglutaminase et de HLA tissulaires, ainsi que des immunosuppresseurs et des immunomodulateurs [106].Une autre piste thérapeutique innovante dans la MC pourrait être la diminution de l'immunogénicité du gluten, en créant des variétés de blé non toxiques (121).

# CONCLUSION

Notre travail montre l'importance des tests génétiques HLA DQ2 /HLA DQ8 dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

Ces tests ont été utilisés dans des cas de doute du diagnostic : des manifestations pauci symptomatique, une discordance entre la sérologie et le résultat de l'histologie et la biopsie jéjunale.

Lorsque ces tests sont réalisés on distingue deux situations :

**HLA DQ2 / DQ8 négatif** : le diagnostic de la maladie cœliaque est écarté, et donc les investigations doivent être orienté vers une autre pathologie.

**HLA DQ2/DQ8 positif**, il existe deux cas :

- Si la biopsie de l'intestin grêle est négatif et une sérologie est négative avec un régime équilibré indiquent que le patient présente une susceptibilité génétique, mais n'a pas de maladie cœliaque actuellement.
- Par contre si il y a des manifestations évocatrices et une discordance entre la sérologie et la biopsie, alors le diagnostic de la maladie cœliaque est confirmé ainsi il faut commencer le régime sans gluten.

Les tests HLA peuvent également être utiles pour exclure la MC chez les personnes à haut risque, telles que les parents au premier degré de patients atteints de MC, les patients atteints de diabète auto-immune, de déficit sélectif en IgA, de syndrome de Down, de Turner, de Williams ou de thyroïdite auto-immune. Des tests pourraient également être envisagés en cas d'anémie ferriprive inexpliquée ou de début d'ostéoporose.

Nous pensons qu'à l'aide de ces tests, le nombre de procédures de diagnostic invasives peut être réduit chez une population à haut risque, mais il reste un test très couteux pour notre population

# RESUME

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune chronique, secondaire à l'ingestion du gluten, chez les sujets génétiquement prédisposés. Elle est caractérisée par une inflammation chronique du grêle, aboutissant à une atrophie villositaire totale ou subtotale, régressive après un régime sans gluten.

Le diagnostic est posé grâce à l'association d'arguments cliniques, biologiques ainsi que la biopsie intestinale.

La recherche des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque est une étape importante du diagnostic. Lorsqu'ils sont positifs, une biopsie intestinale est indiquée. Elle permet de confirmer le diagnostic, de définir le stade de la maladie, et de commencer un régime sans gluten.

Cependant, dans certains cas il y a une discordance entre les signes cliniques, les tests sérologiques et la biopsie intestinale. C'est dans ces cas qu'on a recours aux tests génétiques HLA DQ2/DQ8 pour identifier la prédisposition ou non de ces patients, à développer une maladie cœliaque.

L'objectif de notre étude, est d'identifier le rôle des tests génétiques HLA DQ2 / DQ8 en cas de doute diagnostique.

Nous avons mené une étude rétrospective entre janvier 2010 et décembre 2018 sur 6 patients, suivis au niveau de l'unité de gastro-entéro-pédiatrie au sein du CHU Hassan II de Fès et ayant bénéficié des tests génétiques HLA DQ2 /DQ8.

Ces tests nous ont permis de confirmer ou d'éliminer le diagnostic de la maladie cœliaque, selon que les résultats sont positifs ou négatifs respectivement.

Grâce à ces derniers et dans les cas où ils sont négatifs, les investigations sont rapidement orientées vers d'autres pathologies ainsi un gain de temps pour le patient et le clinicien. Chez la population à haut risque de la maladie cœliaque, les tests génétiques vont permettre de réduire le nombre de procédures invasives, et leurs effets secondaires.



## Abstract

Celiac disease is a chronic autoimmune enteropathy secondary to gluten ingestion. It is characterized by chronic inflammation of the small intestine, resulting in total or subtotal villous atrophy, regressive after a gluten-free diet (GFD).

The diagnosis is made according to the combination of clinical and biological arguments as well as the intestinal biopsy.

The search for antibodies specific for celiac disease is an important step in diagnosis. When positive, an intestinal biopsy is indicated. It can confirm the diagnosis, define the stage of the disease, and start a GFD.

However, in some cases there is a discrepancy between clinical signs, serological tests and intestinal biopsy. It is in these cases that HLA DQ2 / DQ8 genetic tests are used to identify the predisposition or not of these patients. , to devolve a celiac disease.

The objective of our study, is to identify the role of HLA DQ2 / DQ8 genetic tests in case of doubt diagnosis.

We conducted a retrospective study between January 2010 and December 2018 on 6 patients, followed at the level of the pediatric gastroenterology unit in the CHU Hassan II of Fez and having benefited from HLA DQ2 / DQ8 genetic tests.

These tests us confirm or eliminate the diagnosis of celiac disease, depending on whether the results are positive or negative respectively.

According to these latter ones and in cases where they are negative, the investigations are quickly directed towards other pathologies, thus saving time for the patient and the clinician. In the population at high risk of celiac disease, genetic testing will reduce the number of invasive procedures, and their side effects.

## ملخص

مرض الزلاقي هو اعتلال المناعة الذاتية للأمعاء الناتجة عن تناول الغلوتين عند الأفراد المهيئين جينيا، وهو يتميز بالتهاب الأمعاء الدقيقة، مما يؤدي إلى ضمور زغبي كلي أو جزئي، تراجع بعد اتباع نظام غذائي خالٍ من الغلوتين.

يتم التشخيص بفضل مزيج من الحجج السريرية والبيولوجية وكذلك الخزعة النسيجية.

يعد البحث عن الأجسام المضادة الخاصة بمرض الزلاقي خطوة مهمة في التشخيص. عندما تكون موجبة، يشار إلى

الخزعة النسيجية، التي تمكنه من تأكيد التشخيص وتحديد مرحلة المرض وبدء نظام غذائي خالٍ من الغلوتين.

لكن، يوجد في بعض الحالات اختلاف بين العلامات السريرية والاختبارات المصلية والخزعة النسيجية، وفي هذه الحالة

تستخدم الاختبارات الجينية HLA DQ2 / DQ8 لتحديد تهيؤ هؤلاء المرضى أو عدمه، لتطور مرض الزلاق.

الهدف من دراستنا هو تحديد دور الاختبارات الجينية HLA DQ2 / DQ8 في حالة الشك في التشخيص.

أجرينا دراسة استعادية بين يناير 2010 وديسمبر 2018 على تتبع 6 مرضى، على مستوى وحدة طب الاطفال في

المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس واستفادوا من الاختبارات الجينية HLA DQ2 / DQ8.

سمحت لنا هذه الاختبارات بتأكيد أو إقصاء تشخيص مرض الزلاقي، وهذا يتوقف على ما إذا كانت النتائج إيجابية أو

سلبية على التوالي.

بفضل هذه الاختبارات الجينية وفي الحالات التي تكون فيها سلبية، يتم توجيه التحقيقات بسرعة نحو أمراض أخرى،

وبالتالي توفير الوقت للمريض والطبيب. بالنسبة للحالات المعرضة لخطر كبير من مرض الزلاق، فإن الاختبارات الجينية تقلل من

عدد الإجراءات المجتاحة، وآثارها الجانبية

# BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANDRE J.M. , CATALA M. , POIRIEN J. Histologie : organe, système et appareil.  
Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE
- (2) ABADJIAN G. Histologie du tube digestif. St.Joseph University Beirut Lebanon
- (3) KUTLU T., BROUSSE N., RAMBAUD C., LE DEIST F., SCHMITZ J., CERFBENSUSSAN N. Numbers of T cell receptor TCR  $\alpha\beta$ + but not of TCR  $\gamma\delta$ + intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. Gut 1993;34:208–14.
- (4) KOHLER C. Histologie de l'appareil digestif. Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). campus numérique de Université Numérique Francophone des Sciences de la Santé. Available on <http://campus.cerimes.fr>
- (5) UPMC sorbonne universités. Available on <http://www.edu.upmc.fr/histologie/P/paneth/pages/paneth01.htm>>
- (6) Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie, doineéditeurs-paris
- (7) Marsh N.M., Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity: Gastroenterology, 1992. 102: 330–354.
- (8) Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie, doineéditeurs-paris
- (9) Oberhuberg . Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother 2000; 54 (7)368–372 .
- (10) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') Gastroenterology. 1992;102:330–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- (11) Marsh MN. Defining 'coeliac': Oslo Accord--or not? *Gut*. 2013;62:1669-70.  
[\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (12) Shahraki T, Rostami K, Shahraki M, Bold J, Danciu M, Al Dulaimi D, et al. Microscopic Enteritis; clinical features and correlations with symptoms. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012;5:146-54. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)  
[\[Google Scholar\]](#)
- (13) Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, Johnson MW, Robert M, Srivastava A, et al. Microscopic enteritis: Bucharest consensus. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2593-604. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (14) Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg BM, Meijer JW, Wahab P, Mulder CJ. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. *Neth J Med*. 1998;53:15-19. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (15) Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:888-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (16) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1185-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (17) Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease Some considerations on the histological diagnosis. *J Clin Pathol*. 2005;58:573-4. [\[PMC free article\]](#)  
[\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- (18) Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:826-36.  
[\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- (19) Fernández-Bañares F, Mariné M, Rosinach M, Carrasco AME. Type 1 Marsh celiac disease: diagnosis and response. In: Rodrigo L, Peña AS, editors. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Barcelona, Spain: OmniaScience; 2014. pp. 289-302. [[Google Scholar](#)]
- (20) Greco L., Romino R., Coto I., Di Cosmo N., Percopo S., Maglio M.  
The first large population based twin study of celiac disease. *Gut*, 2002; 50: 624-628
- (21) Meresse B., Malamut G., Cellier C., Cerf -Bensussan N. La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagénèse T. *Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 : 223-235 .
- (22) Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:843-51.
- (23) Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-98.
- (24) Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-76.
- (25) Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.
- (26) Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.

- (27A) FICHE PRATIQUE Sérologie de la maladie cœliaque, Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale du CHRU de Lille, [en ligne]. Disponible sur : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/actus/CELIAC.pdf>
- (27B) Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D. Celiac Disease. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2007; Volume 357:1731–1743, N (17) 19. André C. Anticorps anti-transglutaminase tissulaire. Spectra biologie 2001 ; 20 (115) : 39– 43.
- (28) [www.maladiecoeliaque.com](http://www.maladiecoeliaque.com), site du GERM C (groupe d'étude et de recherche sur la maladie coeliaque).
- (29) Schuppan D., Current concepts of celiac disease pathogenesis. Gastroenterology. 2000. 119 : 234–42.
- (30) MALAMUT G, MERESSE B, CELLIER C et al, Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet, Gastroenterologie Clinique et Biologique, Août 2009, Volume 33, Pages 635–647
- (31) FICHE PRATIQUE Sérologie de la maladie cœliaque, Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale du CHRU de Lille, [en ligne]. Disponible sur : <http://biologiepathologie.chru-lille.fr/actus/CELIAC.pdf>
- (32) Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. Gastroenterology. 2005 Apr; 128(4 Suppl 1):S57–67.
- (33) Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. Gut. 2006 Jul; 55(7):1037–46
- (34) Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950– 2001. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003; 1:19–27. [PubMed: 15017513]

- (35) Green PH, Neugut AI, Naiyer AJ, Edwards ZC, Gabinelle S, Chinburapa V. Economic benefits of increased diagnosis of celiac disease in a national managed care population in the United States. *J Insur Med.* 2008; 40:218–28. [PubMed: 19317331]
- (36) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163:286–92. [PubMed: 12578508]
- (37) Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:1333–9. [PubMed: 21364545]
- (38) Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology.* 2009; 137:88–93. [PubMed: 19362553]
- (39) Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010; 42:530–8. [PubMed: 20868314] Lebowitz et al. Page 12 *Gastrointest Endosc Clin N Am.* Author manuscript; available in PMC 2014 May 01. NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript NIH-PA Author Manuscript
- (40) Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412:29–35. [PubMed: 8783752]
- (41) Virta LJ, Kaukinen K, Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:933–8. [PubMed: 19492246]
- (42) LIONETTI E, GATTI S, PULVIRENTI A et al, Celiac disease from a global perspective, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, June 2015, Volume 29, Issue 3, Pages 365–379



- (43) Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001 Dec; 58(6):402–6.
- (44) Maud P. Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie cœliaque basée sur les polymères séquestrants. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Montréal. 2010. p 189.
- (45) Siham Elyyouti S. La maladie cœliaque chez l'enfant. A propos de 266 cas. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2010; N°065/10
- (46) El Hannach S. L'intérêt de la biopsie jéjunale dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2010 ; N°87/10.
- (47) Chafai El Alaoui A La maladie cœliaque : nouvelles recommandations et corrélation entre les sérologies et l'histologie N112 /14
- (48) Farrel RJ, KELLY CP. CELIAC SPRUE. *Engl J Med* 2002; 346: 180–188.
- (49) Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–391
- (50) Green PHR, Cellier C et al. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–1743.
- (51) Whyte LA, Jenkins HR. The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective. *Arch Dis Child* 2013;98:405–7. 10.1136/archdischild-2012-303113 23543224
- (52) White LE, Bannerman E, McGrogan P, Kastner-Cole D, Carnegie E, Gillett PM. Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009–2010: the SPSU project. *Arch Dis Child* 2013;98:52–6. 10.1136/archdischild-2012-302056 23184350
- (53) Dogan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH (2012) Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55(2):205–208. doi:10.1097/MPG. 0b013e318249378c
- (54) Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. (2008) Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(9):983–987. doi:10.1016/j.cgh.2008.04.008

- (55) Greco L, Romino R, Coto I, et al. (2002) The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 50(5):624–628
- (56) Karelk K, Louka AS, Moodie SJ, et al. (2003) HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05–DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 64(4):469–477
- (57) Dubé C, Rostom A, Sy R et al. The prevalence of celiac disease in average–risk and at–risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S57–67. 103
- (58) Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–46.
- (59) Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* ; 46(1) : 99–110.
- (60) E Lionetti S, Castellana F, Ruggiero Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014(371)
- (61) Obbagy JE, Spahn JM, Wong YP, Psota TL, Spill MK, Dreibelbis C, Güngör D, Nadaud P, Raghavan R, Callahan EH, et al. Systematic
- (62) Auricchio S, Follo D, de Riti G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, Ansaldi N, Levi P, Dall'Olio D, Bossi A, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2(3): 428–33
- (63) Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A casecontrol study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001;45(4):135–42
- (64) Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laass M, Ney D, Posovszky C, Hoy L, Hornef MW. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433–40

- (65) DENHAM J.M., HILL I.D. Celiac disease and autoimmunity: Review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13: 347–53
- (66) Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55: 349–365 [PMID: 19048738]
- (67) VENTURA A., MAGAZZU G., GRECO L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology.* 1999 ; 117 : 297–303
- (68) WEBER A.L. La maladie cœliaque : physiopathologie et traitement.  
Thèse de doctorat en pharmacie publié le 16-03-2012 à Thionville
- (69) Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015; 6: 707–714 [PMID: 26069719 DOI: 10.4239/wjd.v6.i5.707]
- (70) Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2483–2488 [PMID: 17065689 DOI: 10.2337/dc06-0794]
- (71) Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5: 184–192 [PMID: 18056028 DOI: 10.3121/cmr.2007.738]
- (72) Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46: 389–399 [PMID: 21169670 DOI: 10.4415/ ANN\_10\_04\_06]
- (73) Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 13–20.
- (74) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac

Disease Diagnosis, ESPGHAN Gastroenterology Committee, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(1):136–160

(75A) CERF BENSUSSAN N., JABRI B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences*. 2001. 17: 1129–1138.

(75B) M. Hida ,M. Lakhsar Idrissi .Maladie cœliaque : mise au point, *Revue marocaine des maladies de l'enfants*.2016,37 :9–17

(76) MOUTERDE O., BEN HARIZ, DUMANT C.

Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Arch Pediatr* 2008;15:501–3.

(77) DESREUMAUXP.. la maladie cœliaque. *digest science; fondation de recherche des maladies de l'appareil digestif et nutrition*.

(78) MALAMUT G., CELLIER C. Maladie cœliaque de l'adulte. *Encycl Med Chir. Gastro-entérologie* 2008; 9-053-A-20.

(79) VAHEDI K., BOUHNİK Y., MATUCHANSKY C. Maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol.Clin. Biol*. 2001. 25: 485–494.

Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15 year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:194.

(81) WEBER A.L. La maladie cœliaque : physiopathologie et traitement.

Thèse de doctorat en pharmacie publié le 16-03-2012 à Thionville

(82) MALAMUT G, CELLIER C, Maladie cœliaque, *La Revue de Médecine Interne*, 2010.

(83) NION-LARMURIER.I, COSNES.J, Maladie cœliaque, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009, Volume 33, Pages 508–517.

(84) CLOT J, SANY J, Introduction à l'immunologie, EMC – Appareil locomoteur, 1994

- (85) VERKARRE V, BROUSSE N, Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque, Pathologie Biologie, 2013, Volume 61, p13–19
- (86) WALKER–SMITH J., GUANDALINI S., SCHMITZ J. ET AL. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). Arch Dis Child 1990; 65: 909–911.
- (87) LEPERS S., COUIGNOUX S., COLOMBEL J.F. ET AL. La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux. Rev Med Interne 2004; 25: 22–34.
- (88) DE SAUSSURE P., JOLY F., BOUHNİK Y. Les autoanticorps dans la maladie coeliaque de l'adulte: quelle aide au diagnostic? Rev Rhum 2005; 72: 593–596.
- (89) BOIGE V., BOUHNİK Y., DELCHIER J.C. ET AL. Anti–endomysium and anti–reticulin antibodies in adults with celiac disease followed–up in the Paris area. Gastroenterol Clin Biol 1996; 20 (11): 931–937
- (90) HILL ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology 2005; 128: 25–32.
- (91) Rubio–Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:656–676, quiz 77
- (92) Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. Gastrointest Endosc. 2011; 74:103–9. [PubMed: 21601201]
- (93) Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. Gastrointest Endosc. 1998; 47:223–9. [PubMed: 9580349]

- (94) Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G.  
Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988;319:741–744.[PubMedCrossRefGoogle Scholar](#)
- (95) Jabbari M, Wild G, Goresky CA, Daly DS, Lough JO, Cleland DP, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988;95:1518–1522.[PubMedGoogle Scholar](#)
- (96) Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 Suppl 4: S385–S395 [PMID: 21459344 DOI: 10.1016/S1590–8658(11)60594–X]
- (97) Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368–372 [PMID: 10989975 DOI: 10.1016/ S0753–3322(01)80003–2]
- (98) Mills JR, Murray JA. Contemporary celiac disease diagnosis: is a biopsy avoidable? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32: 80–85 [PMID: 26784474 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000245]
- (99) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194 [PMID: 10524652]
- (100) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354 [PMID: 1727768]
- (101A) Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63:1210–28. [PubMed: 24917550]
- (101B) H.Rahmoune , N.Bourid,B.Bioud Pédiatrics, setif university hospital,Algeria.10ème Moroccan congress 5–7 october 2017
- (102) Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease

and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med* 2013;11:188.

<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-188>

- (103) Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691–693 [PMID: 20670718 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.019]
- (104) Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 Suppl 4: S385–S395 [PMID: 21459344 DOI: 10.1016/S1590-8658(11)60594-X]
- (105) Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.
- (106) Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756–61.
- (107) Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, et al. Effect of a oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:27–31.
- (108) Thies F, Masson LF, Boffetta P, Kris-Etherton P. Oats and bowel disease: a systematic literature review. *Br J Nutr* 2014;112(Suppl.2):S31–43, <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114514002293>.
- (109) Gatti S, Caporelli N, Galeazzi T, Francavilla R, Barbato , Roggero P, et al. Oats in the diet of children with celiac disease: preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter Italian study. *Nutrients* 2013;5:4653–64, <http://dx.doi.org/10.3390/nu5114653>.

- (110) Akobeng AK, Thomas AG (2008) Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 27(11):1044-1052. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x
- (111) Catassi C, Rossini M, Raatsch IM, et al. (1993) Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 34(11):1515-1519
- (112) Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK (2005) Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 18(3):163-169. doi:10.1111/j.1365277X.2005.00607.x
- (113) Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP-M, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution to ward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007;56:1379-86, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.100511>.
- (114) Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J-F, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753-8, <http://dx.doi.org/10.1016/>
- (115) Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ (2007) Survival in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single centre experience. *Gut* 56(10):1373-1378
- (116) Lee SK, Lo W, Memeo L, Rotterdam H, Green PHR. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003;57:187-91, <http://dx.doi.org/10.1067/mge.2003.54>.
- (117) Candou S, Mauvais F-X, Garnier-Lengliné H, Chatenoud L, Schmitz J. Monitoring of anti-transglutaminase auto antibodies in pediatric celiac disease



- using a sensitive radiobinding assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:392—6, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318232c4597>
- (118) Costantino G, della Torre A, LoPresti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 74—7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.10.017>.
- (119) Vanga RR, Kelly CP. Novel therapeutic approaches for celiac disease. *Discov Med* 2014;17:285—93.
- (120) Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001;31:1317—23 [doi:10.1002/1521-4141(200105)31:5<1317:AID-IMMU1317>3.0.CO;2-I].
- (121) Van Herpen TWJM, Goryunova SV, van der Schoot J, Mitreva M, Salentijn E, Vorst O, et al. Alpha-gliadin genes from the A, B, and D genomes of wheat contain different sets of celiac disease epitopes. *BMC Genomics* 2006;7:1, <http://dx.doi.org/>



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+024401+ | +015115+ 8 +060X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 19/211

سنة 2019

# المرض الزلاقي والنظام HLA عند الطفل ( بصدد 06 حالات )

## الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/12/03

من طرف

الآنسة شنوني سلمى

المزداة في 1993/07 /29 بفاس

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

مرض الزلاقي - نظام HLA - الأجسام المضادة لمكافحة ناقلة الغلوتامين - طفل

### اللجنة

الرئيس والمشرف	..... السيد المصطفى حيدة أستاذ في علم أمراض الأطفال
أعضاء	..... السيدة لخضر ادريسي منية أستاذة في علم أمراض الأطفال
	..... السيد محمد الأزمي الإدريسي أستاذ في علم المناعة
	..... السيدة سناء أبورزاق أستاذة في علم أمراض الأطفال