

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 087/10

**L'INTERET DE LA BIOPSIE JEJUNALE DANS LE
DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE
CHEZ L'ENFANT
(A propos de 265 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/05/2010

PAR

Mlle. SOUAD EI-HANNACH

Née le 10 Septembre 1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie coeliaque - Enfant - Biopsie jéjunale - Atrophie villositaire

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. HIDA MOUSTAPHA.....	RAPPORTEUR
Professeur de pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	} JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. BENAJAH DAFR-ALLAH.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

Introduction	6
Historique	9
Histologie normale de l'intestin grêle	11
Patients et méthodes	17
Résultats	27
I- Caractéristiques épidémiologiques	28
1. Fréquence	28
2. répartition selon l'âge	29
3. Répartition selon le sexe	30
II- Caractéristiques cliniques	30
1. Antécédents	30
2. Circonstances du diagnostic	32
3. Examen clinique	35
III- caractéristiques paracliniques	36
1. Bilan biologique	36
2. Bilan sérologique	37
3. Résultats de la biopsie jéjunale	38
4. Aspects endoscopiques	39
IV- Corrélation clinique, sérologique et histologique	40
1. Corrélation clinique et histologique	40
2. Corrélation sérologique et histologique	41
3. Corrélation de la sérologie avec le degré de l'atrophie villositaire.....	41
Discussion et analyse	42
I- Analyse épidémiologique	43
II- Présentation clinique de la maladie coeliaque chez l'enfant.....	44
1. Maladie coeliaque avec symptômes classiques	44
a. Maladie coeliaque avec symptômes atypiques	44
b. Maladie coeliaque avec symptômes atypiques	44
c. La forme silencieuse	44
d. La forme latente	44
2. Désordres associés à la maladie coeliaque	46
3. Les facteurs prédisposant à la maladie coeliaque	46
III- Résultats paracliniques	49
A- Bilan étiologique	49
1. Marqueurs sérologiques	49
2. Aspects endoscopiques	55
3. Biopsie jéjunale	55
B- Bilan de retentissement	74

1. Syndrome de malabsorption	74
2. Evaluation de l'anémie au diagnostic	74
IV- Corrélation clinique sérologique et histologique	75
V- Place du phénotypage HLA dans le diagnostic de la maladie coeliaque	77
1. Rappel sur le système HLA	77
2. Place de la détermination groupe HLA et notion des tests génétique dans la maladie coeliaque	77
VI- Intérêt de la vidéocapsule dans le diagnostic de la maladie coeliaque	78
VII- Peut on réduire le nombre des biopsies diagnostiques	81
VIII- Protocole diagnostic dans la maladie coeliaque.....	82
Conclusion	84
Résumés	87
Bibliographie	93

Lexique des abréviations

AC	: anticorps
EMA	: anticorps anti-endomysium
AGA	: anticorps anti-gliadine
ATG	: anticorps anti-transglutaminase
AV	: atrophie villositaire
AVP	: atrophie villositaire partielle
AVST	: atrophie villositaire subtotal
AVT	: atrophie villositaire totale
BJ	: biopsie jéjunale.
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité (HLA).
CCMH	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
C/V	: Rapport entre les cryptes et les villosités intestinales
DS	: déviation standard
ELISA	: enzyme linked immunosorbent assay
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition
HLA	: human leukocyte antigen
HC	: hyperplasie cryptique.
IgA	: immunoglobuline A
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: interleukine
INF	: interféron
LIE	: lymphocyte intra-épithéliale
LT	: Lymphocyte T
MC	: Maladie Coeliaque
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCM	: Pâleur cutanéomuqueuse
RSG	: régime sans gluten
RSP	: retard staturo pondéral
TP	: taux de prothrombine
tTGA	: anticorps antitransglutaminase tissulaire
TGF	: transforming growth factor
VCE	: vidéo capsule endoscopique.
VGM	: volume globulaire moyen.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma général de la paroi de l'intestin grêle	12
Figure 2 : Coupe schématique d'une villosité	14
Figure 3 : Architecture histologique de la muqueuse de l'intestin grêle	15
Figure 4: Aspect histologique normal de la muqueuse de l'intestin grêle	16
Figure 5: Vidéo endoscope oeso-gastro-duodéal	19
Figure 6: Pince à biopsie	24
Figure 7 : Biopsie jéjunale per-endoscopique.....	25
Figure 8: Atrophie villositaire totale avec hyperplasie des cryptes (D'après CHU HASSAN II FES	26
Figure 9: Atrophie villositaire subtotale (D'après CHU HASSAN II FES)	26
Figure 10 : Effectif annuel des biopsies	28
Figure 11: Répartition des biopsies jéjunales par tranche d'âge	29
Figure 12 : Répartition selon le sexe	30
Figure 13: Age d'introduction de la farine	31
Figure 14: Motifs cliniques de la biopsie jéjunale	33
Figure 15: Répartition des troubles du transit	34
Figure 16: Répartition de l'atrophie villositaire par tranche d'âge	39
Figure 17: Iceberg de la maladie coeliaque	45
Figure 18 : Physiopathologie de la maladie coeliaque	50
Figure 19 : Protocole diagnostique de la maladie coeliaque (selon Bienvenu)	54
Figure 20 : Capsule de la biopsie endoscopique	59
Figure 21 : Désinfection manuelle	62
Figure 22 : Désinfection automatique	63
Figure 23 : Aspects endoscopiques normal et atrophié de la muqueuse intestinal	65
Figure 24 : Aspect histologique d'AV subtotale avec et sans hyperplasie cryptique	67
Figure 25 : Classifications histologiques de l'atrophie villositaire	71
Figure 26 : Degré d'atrophie villositaire selon l'âge	72
Figure 27 : Vidéocapsule dans son étui magnétique	79
Figure 28 : Image d'atrophie villositaire par vidéocapsule endoscopique	80
Figure 29 : Protocole diagnostic de la maladie coeliaque	81
Tableau 1 : Antécédents des malades bénéficiant de la BJ	32
Tableau 2 : Effectif retard staturo pondéral	35
Tableau 3: Résultats de l'examen clinique	35
Tableau 4: Evaluation du syndrome de malabsorption	36
Tableau 5: Positivité des AC spécifiques	37

Tableau 6: Sensibilité spécificité des AC sériques	38
Tableau 7 : Atrophie villositaire au diagnostic et son importance	38
Tableau 8 : Corrélation clinique et histologique	40
Tableau 9 : Corrélation sérologique et histologique	41
Tableau 10: Corrélation de la sérologie avec le degré de l'atrophie villositaire	41
Tableau 11 : Manifestations cliniques de la maladie coeliaque (d'après FASANO).....	48
Tableau 12: Sensibilité spécificité des tests sérologiques	53
Tableau 13: Tableau comparatif de l'atrophie villositaire	68
Tableau 14: Tableau comparatif des grades de l'atrophie villositaire.....	71
Tableau 15: Répartition de l'AV et ses grades selon les tranches d'âge	72

INTRODUCTION

La maladie coeliaque est une maladie auto-immune, résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé, avec un antigène alimentaire très répandu, le gluten. Cliniquement, elle est évoquée essentiellement devant des symptômes digestifs, dominés par la diarrhée chronique, et d'autres extradiigestifs, dominés par le retard staturo pondéral et l'anémie. Cette forme symptomatique ne représente que la partie émergente de l'iceberg, puisque une grande majorité des cas reste infra-clinique. [1]

La mise au point et l'utilisation généralisée depuis les années 1990, de tests sérologiques, de plus en plus spécifiques et sensibles ont complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie.

L'« étalon or » du diagnostic demeure la biopsie intestinale, qui le confirme en mettant en évidence l'atrophie villositaire, de moins en moins souvent sévère, en particulier chez les malades dépistés.

Dans certains cas le typage HLA apporte une aide au diagnostic en excluant un malade qui n'est ni DQ2 ni DQ8.

La confrontation des données cliniques, biologiques et histologiques est nécessaire pour affirmer la maladie coeliaque. [2]

Notre travail consiste en une étude rétrospective des biopsies jéjunales de 265 cas, s'étalant du 23/10/2002 au 26/12/2007, et dont le but est d'établir le profil histologique de la maladie coeliaque, de mettre en évidence la valeur diagnostique des biopsies jéjunales, colligées à l'unité des explorations digestives du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fés et de faire une mise au point sur les indications et les limites de la réalisation d'une biopsie jéjunale chez l'enfant. Nous avons également fait une mise au point sur le profil épidémiologique, clinique et sérologique de la maladie coeliaque.

RAPPELS

I- Historique

La biopsie intestinale à l'aveugle, utilisant un tube biopsique, a été faite avec succès au cours des années 40 [3]. Néanmoins, jusqu'à la seconde moitié des années 50, le diagnostic histologique des maladies de l'intestin grêle était uniquement fondé sur le matériel d'autopsie, et dans de rares cas, sur prélèvement au cours de laparotomie [4]. Des modifications du tube biopsique gastrique ont permis la réalisation de biopsies de l'intestin grêle sous contrôle radioscopique [5,6]. Et ce mode d'investigation est resté un des plus importants procédés de diagnostic en pathologie de l'intestin grêle.

En 1957, MARGOT Shiner a introduit la biopsie intestinale en pratique pédiatrique [7]. Au cours des dernières années 50 et au début des années 60, l'amélioration des capsules, pour biopsie de l'intestin grêle, tel les modèles de Crosby et Waston [8,9] ont connu une diffusion universelle.

Ultérieurement, on a disposé d'instruments permettant des biopsies à différents niveaux du tractus digestif : œsophage, estomac, intestin grêle et même le colon [10]. Néanmoins, le succès de l'opérateur n'était connu qu'après retrait de la capsule. Afin d'éviter des intubations répétées, des capsules biopsiques hydrauliques ont été mise au point, permettant d'obtenir de multiples échantillons de muqueuse de l'intestin grêle sans devoir retirer la sonde déjà introduite [11,12]. Toutes ces techniques ont connu une large diffusion dans un but de diagnostic et de recherche. Les échecs techniques variaient de 6 à 20 % [13,14], et en générale 75% des échantillons de muqueuse intestinale recueillis par biopsie convenaient à l'interprétation histologique [15]. Néanmoins, tous les instruments précités présentaient l'inconvénient de progresser sous l'influence de péristaltisme et la difficulté d'introduire la capsule dans le duodénum, en outre, la technique

nécessitait des contrôles radioscopiques répétés de la position de la sonde, l'exploration prenait du temps et était gênante pour les patients.

Dans le but de réduire la durée de la biopsie, un instrument à biopsie de l'intestin grêle dirigeable, comportant une commande manuelle susceptible de mouvoir l'extrémité distale du tube, a été utilisé chez l'adulte au cours des années 70, afin de faciliter l'introduction de la capsule à travers le pylore dans le duodénum [16]. En 1974, une technique combinée, plaçant une capsule à biopsie de l'intestin grêle sur un fibroscope gastro-intestinal, a été proposée comme technique rapide d'obtention de biopsies jéjunale chez l'adulte [17].

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

II- Histologie normale de l'intestin grêle

A- Généralités

Cette partie du tube digestif a un diamètre de 4,5cm pour une longueur de 6m; ses différentes parties anatomiques sont le duodénum(0,25m), le jéjunum(2,5m) et l'iléon(3,5m).

L'intestin grêle joue un rôle prépondérant dans la dégradation enzymatique des aliments et dans l'absorption des produits de la digestion. On va donc trouver :

- une sécrétion enzymatique
- une surface d'absorption considérablement augmentée

Il présente plusieurs dispositifs de niveau d'amplification de surface :

- anatomique : les anses intestinales et les valvules conniventes.
- histologique : les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires.

Cet étage du tube digestif a des caractéristiques histologiques spécifiques, notables au niveau des 5 tuniques constitutives du tube : la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous muqueuse, la musculaire et la séreuse.

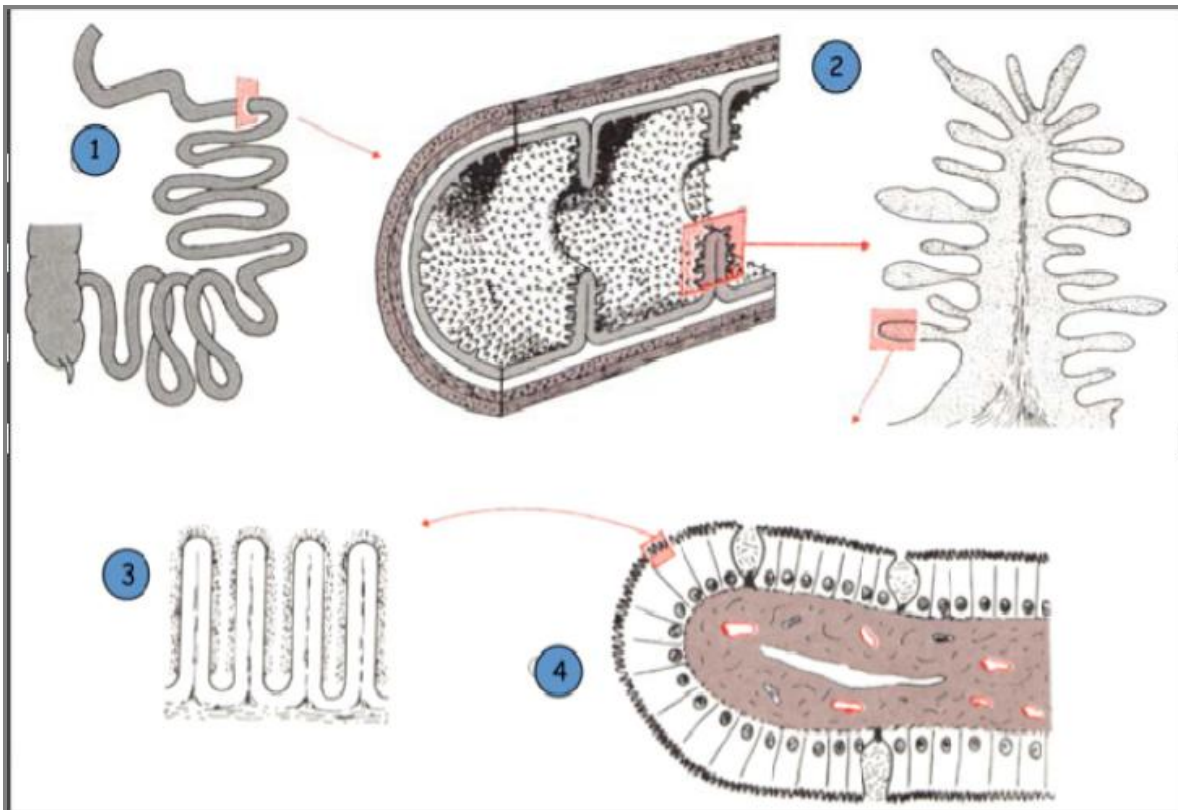


Figure 1: Schéma général de la paroi de l'intestin grêle [90]

1: anse intestinale, 2: valvules conniventes, 3: villosités intestinales,
4: microvillosités

1- muqueuse :

Peut être décrite en deux étages, un étage des villosités et un étage des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn.

a- L'étage des villosités intestinales

Comporte les villosités intestinales, expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface.

L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires. On y rencontre 4 types cellulaires : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines et au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique, des cellules « M ».

- Les entérocytes sont les cellules les plus nombreuses et sont responsables de la fonction d'absorption intestinale. En microscopie optique, on observe au pôle apical de ces cellules prismatiques un plateau strié qui correspond

en microscopie électronique à des microvillosités rectilignes de même calibre (0,1µm), de même longueur (1 à 2µm), disposées parallèlement de façon très ordonnée. La microvillosité du plateau strié des entérocytes est formée par un axe enraciné dans un plateau terminal.

- Les cellules caliciformes sont des cellules à mucus, moins nombreuses que les entérocytes, en forme de calice évasé vers le haut, les 2/3 apicaux sont occupés par des grains de mucus. Le noyau triangulaire est refoulé au pôle basal

- Les cellules M : Il s'agit de cellules présentatrices d'antigènes, captant les antigènes dans la lumière du tube digestif et les transmettant aux cellules immunocompétentes : les macrophages et les lymphocytes. Le tube digestif est en contact permanent avec des antigènes apportés par l'alimentation. Elles ont un noyau basal et de nombreuses vésicules qui renferment les antigènes captés dans la lumière intestinale. Ces antigènes sont présentés aux cellules immunocompétentes, situés dans des replis cytoplasmiques, les nombreuses invaginations de la membrane plasmique des cellules M.

- Les cellules neuroendocrines sont dispersées tout le long du tube digestif mais aussi dans les glandes annexes et les canaux excréteurs.

- L'axe des villosités comporte un tissu conjonctif lâche, avec des fibres réticulées, un muscle de Brücke : expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse, un vaisseau lymphatique en cul de sac : le chylifère central, un réseau de capillaires sanguins en position sous épithéliale et de nombreux lymphocytes libres.

(figure10)

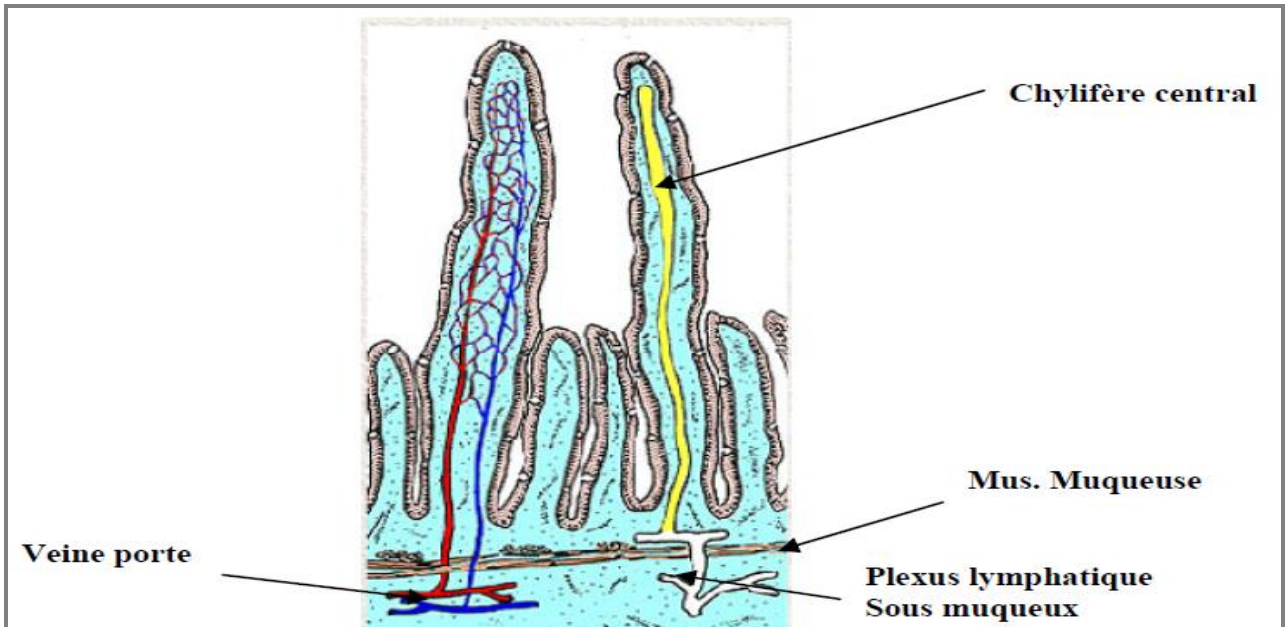


Figure 2 : Coupe schématisique d'une villosité [91]

b- L'étage des glandes

Comporte des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn invaginées en doigt de gant.

On y observe cinq types cellulaires : des cellules caliciformes, des entérocytes, des cellules « intermédiaires », des cellules neuroendocrines et au fond des cryptes, des cellules de Paneth.

- 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).
- Les cellules de Paneth sont situées au fond des cryptes : ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes.

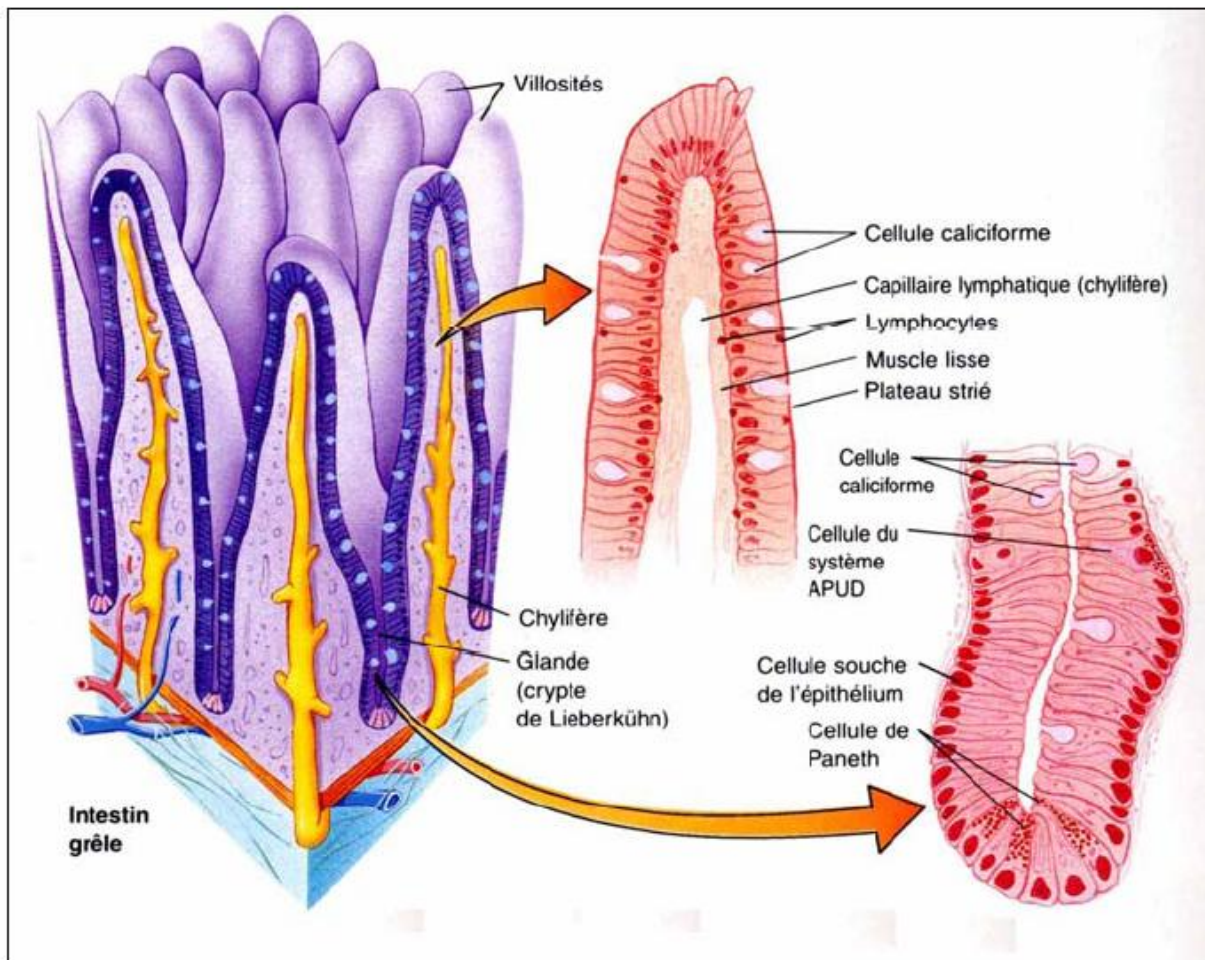


Figure 3: Architecture histologique de la muqueuse de l'intestin grêle [92]

2- La musculaire muqueuse

Deux couches de fibres musculaires lisses: circulaire interne et longitudinale externe. Elles donnent des émergences vers le sommet des villosités et forment le muscle de "Brücke" qui joue un rôle dans l'absorption.

3- La sous-muqueuse

Possède des soulèvements macroscopiques permanents (de l'ordre du centimètre) qui constituent les « valvules conniventes ». La tunique conjonctive de la sous-muqueuse est banale sauf au niveau du duodénum où elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brunner ». Par un canal excréteur, le mucus s'évacue au fond des cryptes de Lieberkühn après traversée de la musculaire-muqueuse.

4- La musculieuse

Deux plans de fibres musculaire lisses: circulaires internes et longitudinales externes. La couche circulaire interne est épaisse. Entre ces couches, se trouve le plexus d'Auerbach.

5-La séreuse

Correspond au feuillet viscéral du péritoine. Au niveau du duodénum, pas de séreuse mais une adventice.

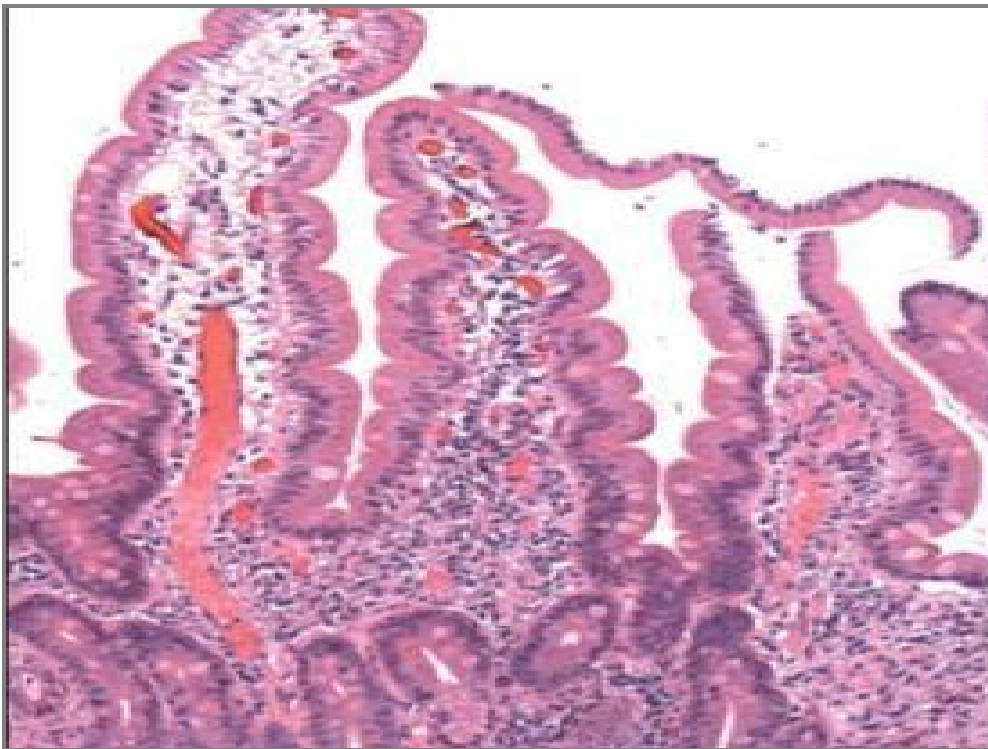


Figure 4 : aspect histologique d'une muqueuse intestinale normale [89]

PATIENTS ET METHODES

I- Type d'étude et population étudiée

C'est une étude rétrospective concernant 265 biopsies jéjunales, effectuées durant une période de 5 ans 2 mois, s'étalant de 2002 à 2007, chez des enfant suspects d'être atteint de la maladie coeliaque, colligées à l'unité des explorations de gastro-entérologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès.

Les patients ayant bénéficié de biopsie jéjunale sont soit :

- § Hospitalisés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès.
- § Adressés par des médecins pédiatres ou généralistes, pour suspicion de la maladie coeliaque nécessitant une preuve histologique.

II- Méthode d'étude

1. Recueil des données

Les renseignements de cette étude sont recueillis à partir du registre de fibroscopie et des dossiers médicaux.

Pour l'exploration de ces différents dossiers, une fiche d'exploitation est établie (Voir fiche d'exploitation), comportant les éléments d'analyse descriptive des caractères épidémiologiques et cliniques des patients, ainsi les données paracliniques (biologiques, sérologiques et histologiques) et aussi modalités de sédation et les complications de la biopsie jéjunale. Les résultats ont été présenté sous formes de pourcentage et moyens \pm écart type. Ensuite une analyse univariée a été faite pour rechercher la corrélation entre les signes cliniques, sérologiques et histologiques. Ainsi des comparaisons des données a été faite à l'aide des tests paramétriques classiques (test de CHI2) en utilisant le logiciel Epi Info. Un seuil de signification « $p < 0,05$ » a été retenu.

L'indication de la biopsie jéjunale a été posée par le médecin traitant, et la biopsie jéjunale a été effectuée par la même équipe d'endoscopie pour tous les patients, par un fibroscope pédiatrique type Olympus GIF XP 20 et vidéo endoscope Olympus EVIS EXERA160 (Figure5).



Figure 5 : Vidéoendoscope oeso-gastro-duodéal
(Service de pédiatrie CHU HASSAN II)

FICHE D'EXPLOITATION

N° d'ordre :

Date :/...../20...

I- IDENTITE

@ Nom et prénom :

@ Age :

@ Sexe M F

@ Origine :

@ Date de la réalisation de la biopsie jéjunale :/...../.....

II- MOTIF DE LA BIOPSIE JEJUNALE

@ Trouble du transit : {
 - Diarrhée
 - Constipation
 - Alternance diarrhée constipation

@ Ballonnement abdominal :

@ Anorexie :

@ Vomissement :

@ Syndrome oedémateux :

@ Stagnation pondérale :

@ Retard staturo-pondéral :

@ Cassure de la courbe pondérale :

@ Pâleur cutanéomuqueuse :

@ Anémie réfractaire :

@ Asymptomatique : - Maladies auto-immunes

- Atteinte dans la fratrie

@ Autres :

III- ANTECEDENTS

@ Personnel {
- Allaitement maternel { Exclusif
- Age d'introduction de farine : { Mixte
- Age de dentition : mois
- Fracture
- Diarrhée chronique
- Syndrome hémorragique
- Retard psychomoteur
- Parasitose intestinale

@ Familiaux : { Consanguinité
Cas similaires dans la famille

IV- EXAMEN PHYSIQUE

@ Poids :kg DS :

@ Taille :cm DS :

@ EHD : Stable Instable Normale

@ Syndrome oedemateux :

@ Distension abdominale :

@ Denutrition : Oui Non

@ Paleure cutanéomuqueuse : Oui Non

@ Autres :

V- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

@ NFS : - Hb :g/dl - VGM :fl - CCMH :
- GB :/mm³ - Plq :/mm³

@ Ionogramme : { - Calcémie :mg/l - Natrémie :mmol/l
- Phosphoremie :mg/l - Kaliémie :mmol/l
- Urée :g/l - Créat :mg/l

@ Ac anti IgA :
IgG

@ Ac antitransglutaminase:

@ Ac antiendomysium:

@ VS:.....ms

@ Protidemie:.....g/l -Lipidimie:.....g/l

@ Ferritinémie:.....

@ TP:..... -TCK:.....

@ Radio thorax:

@ Age osseux :

@ Echo abdominale :

VI- PREPARATION ET CONDITIONS DE LA BIOPSIE**JEJUNALE**

@ Anesthésie générale :

@ Sédation :

@ Aucune sédation :

VII- COMPLICATIONS

@ Perforation :

@ Hémorragie :

@ Bactériémie :

@ Inhalation :

@ Cardio-respiratoire :

VIII- RESULTATS

@ Muqueuse normale : Oui Non

@ Atrophie villositaire : Oui Non

Si oui : Grade : Totale Subtotale

Partielle Absente

@ Lymphocytes intra-épithéliaux :

@ Glandes cryptiques :

2- La technique de la biopsie jéjunale

a- Préparation du matériel

Chaque patient bénéficiant d'une biopsie jéjunale, doit être exploré avec un matériel propre et désinfecté, afin d'éviter la transmission de l'infection par le matériel endoscopique et biopsique. Dans notre service la décontamination du matériel se fait par la procédure automatique, en utilisant la machine à laver « ENDO THERMO DESINFECTION SYSTEM ».

b- Préparation des malades

Tous les patients :

- Doivent être à jeun pendant 8 heures au minimum avant la réalisation de la biopsie jéjunale.
- Ont été sédatisés, soit par une injection intraveineuse de Midazolam (Hypnovel) à la dose de 0,08 à 0,2 mg/kg ou de Propofol (Diprivan) à la dose de 2,5 à 5 mg/kg selon l'âge des patients.
- Ont bénéficié d'une préparation psychologique, permettant ainsi un déroulement satisfaisant et réussi de la biopsie jéjunale.
- On note que Les modalités de sédation non été précisées que chez 98 malades, et qui ont tous bénéficié d'une sédation simple.
- Dans notre étude aucune complication n'a été observée.

c- Déroulement de la biopsie

Le patient est placé en décubitus latéral gauche, sur la table d'examen à une hauteur confortable pour l'opérateur, qui est placé à la tête du patient l'endoscope en main.

On fait introduire l'endoscope à travers la canule mise en intra buccale, le passage de la bouche oesophagienne se fait sous contrôle de la vue. La progression de l'endoscope se fait prudemment jusqu'au jéjunum, en y arrivant et après avoir bien

visualisé la lumière jéjunale, l'endoscopiste demande à l'aide d'introduire la pince à biopsie (figure6) à travers l'endoscope, une fois la pince est mise en contact avec la lumière jéjunale en une zone bien visualisée, elle est fermée pour obtenir un fragment de la muqueuse (figure7), l'opération est répétée plusieurs fois pour obtenir 3 à 4 prélèvements.

Les prélèvements obtenus sont étalés sur une lame avec précaution, et fixés au formol 10% avant d'être envoyé pour une étude anatomopathologique.

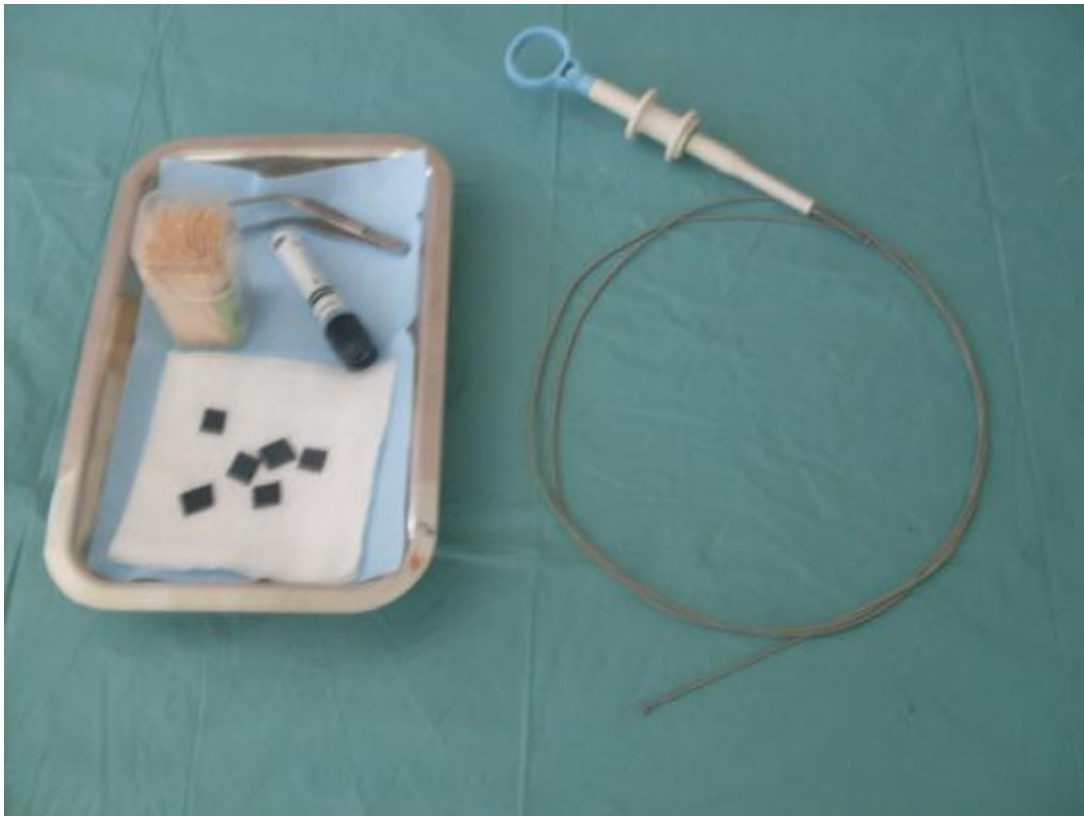


Figure 6: Pince à biopsie avec des lames d'étalonnage des prélèvements

(Service de pédiatrie CHU HASSAN II)

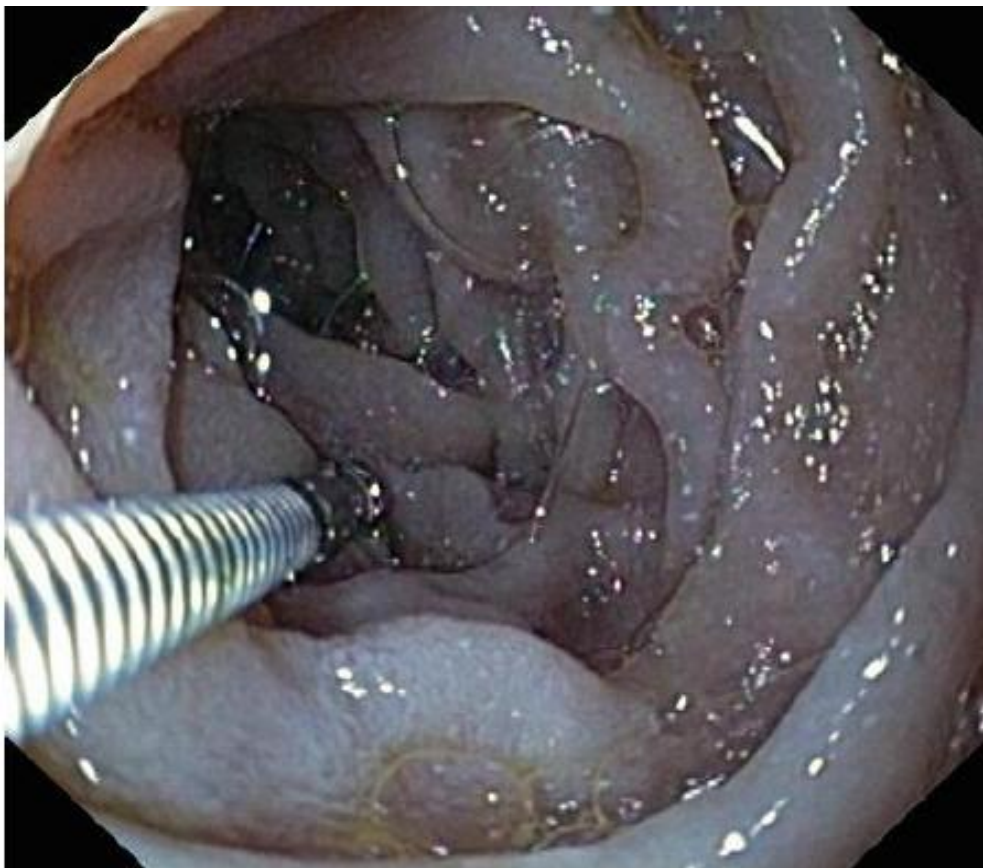


Figure 7 : Biopsie jéjunale perendoscopique
(Service de pédiatrie CHU HASSAN II)

L'aspect endoscopique de la muqueuse jéjunale peut montrer certaines lésions : œdème, ulcération, aspect en mosaïque, mais une muqueuse endoscopiquement normale n'élimine nullement l'atteinte histologique.

Les résultats histologiques sont exprimés en grade selon la classification de MARSCH pour les différents types d'atrophie villositaire (figure 8 et 9):

- type 1 : muqueuse normale.
- type 2 : atrophie villositaire partielle.
- type 3 : atrophie villositaire subtotale.
- type 4 : atrophie villositaire totale.

Nous n'avons pas marqué l'état de la lymphocytose intra épithéliale (LIE) et l'hyperplasie cryptique (HC), Ces données étant trop souvent manquantes dans la période de notre étude.

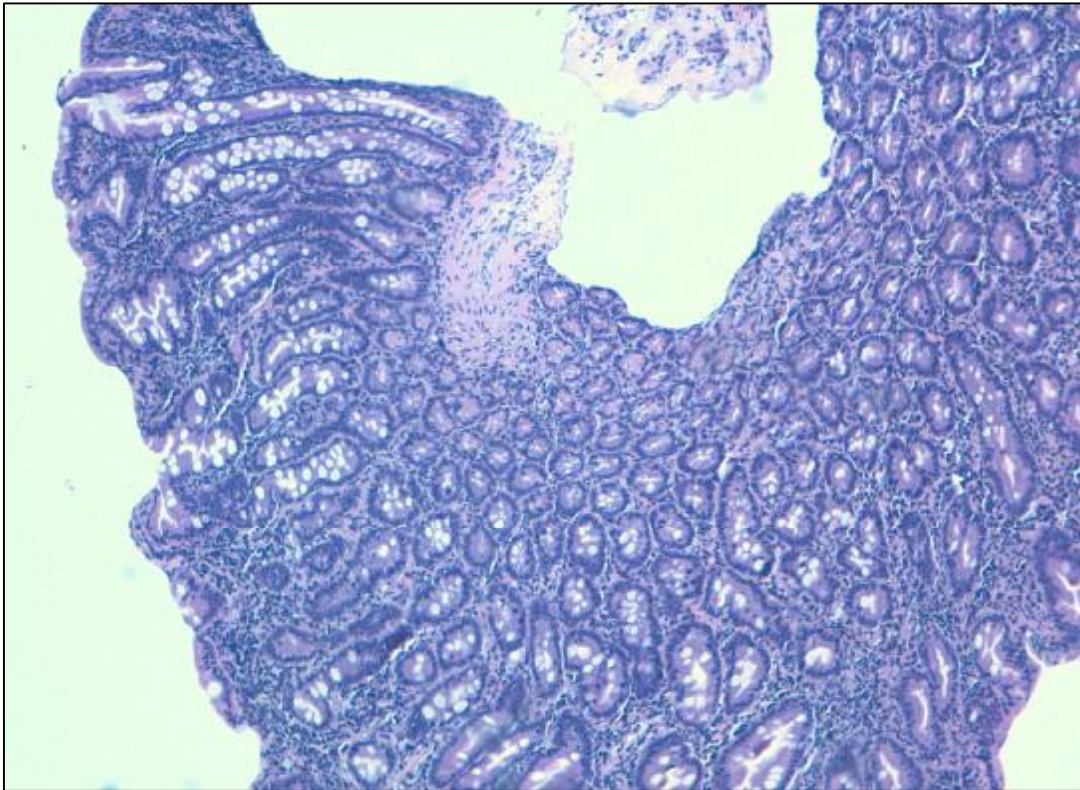


Figure 8: Atrophie villositaire totale avec Hyperplasie cryptique
(D'après le service d'anatomo-pathologie du CHU de Fés)

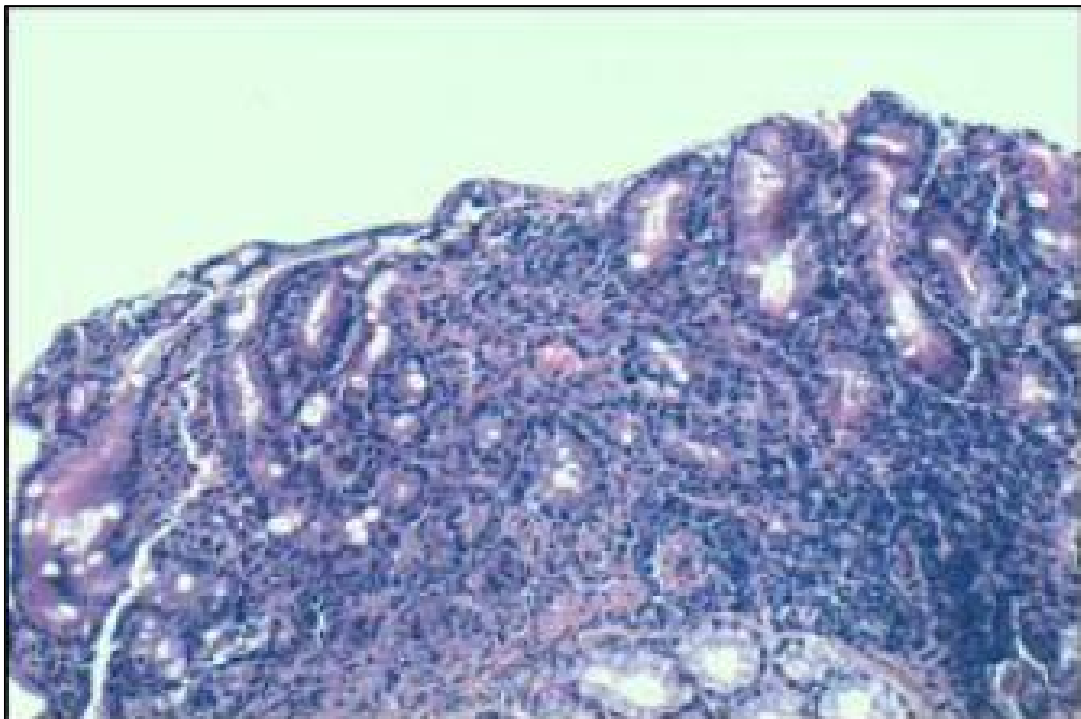


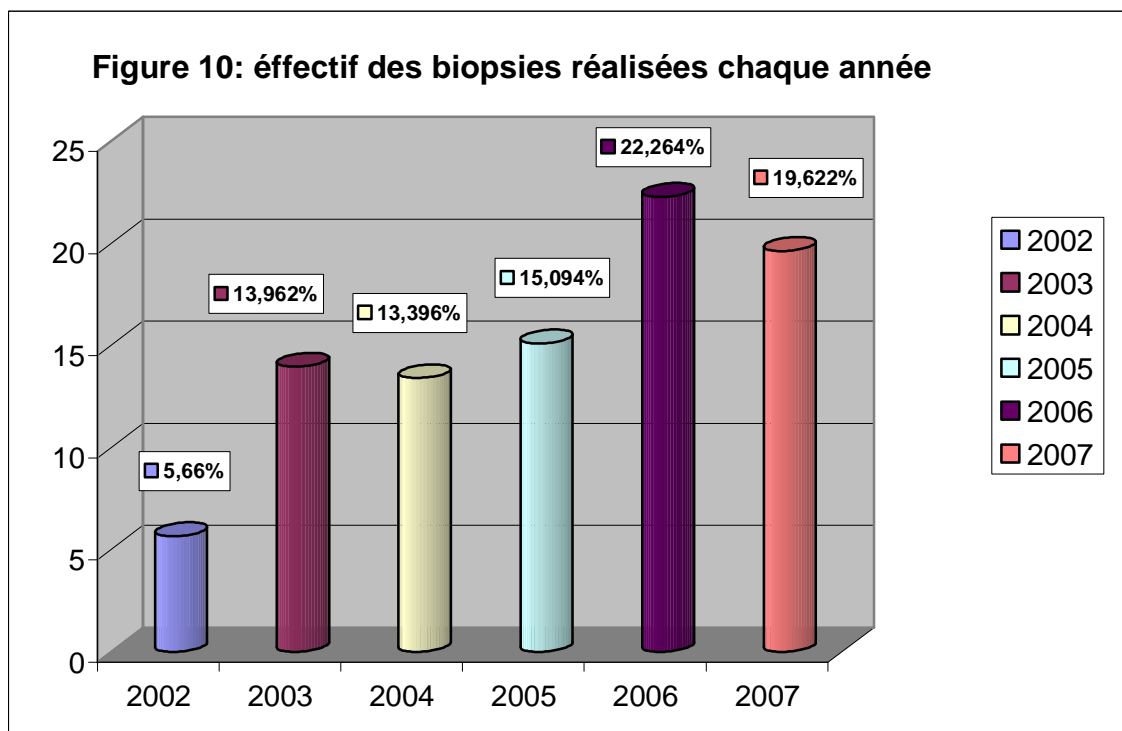
Figure 9: Atrophie villositaire subtotale
(D'après le service d'anatomo-pathologie du CHU de Fés)

RESULTATS

I- Caractéristiques épidémiologiques :

1. Fréquence :

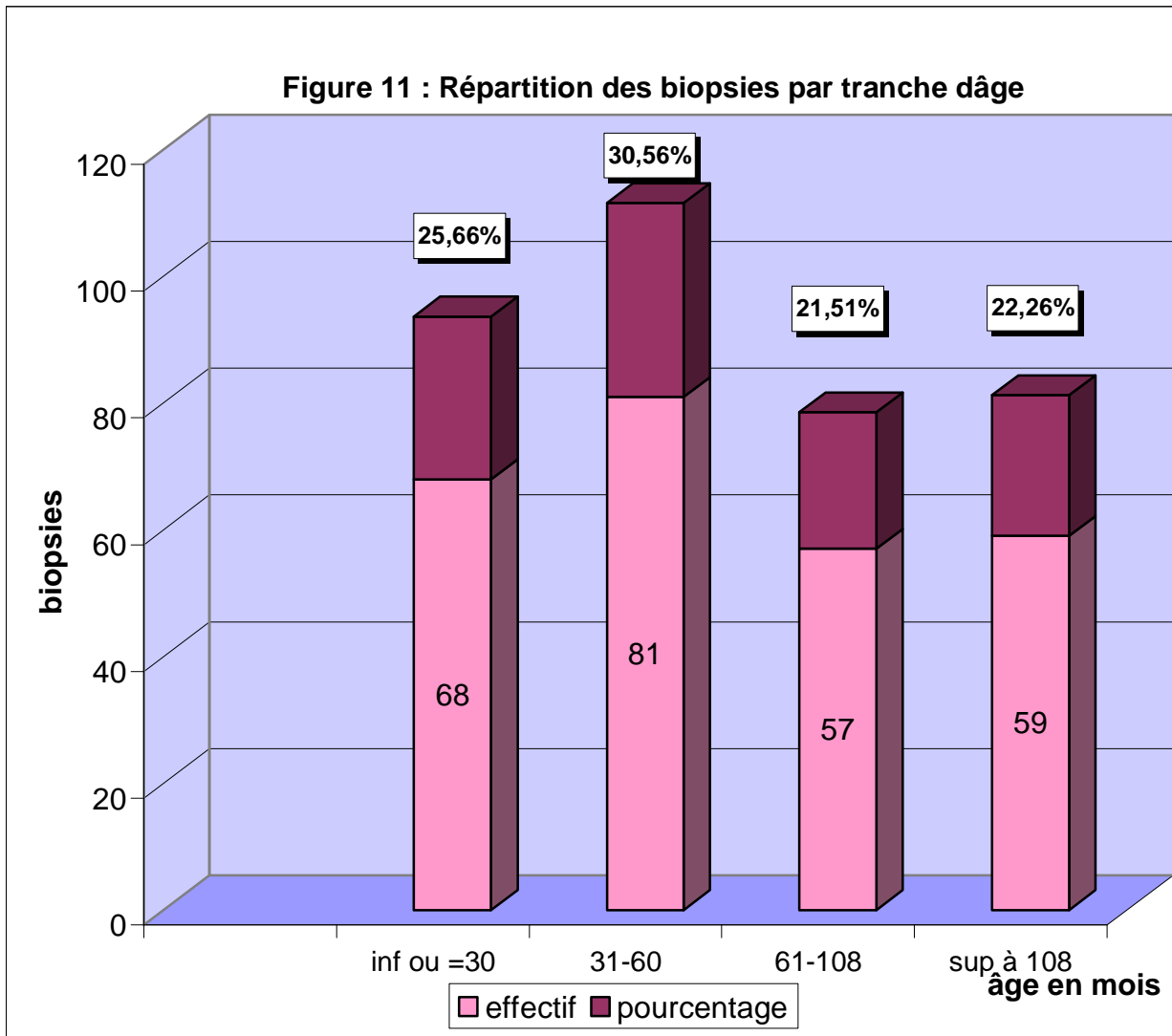
Durant une période de 5ans et 2mois s'étalant de 2002 à 2007, on a pratiqué 265 biopsies jéjunales, dans le but de confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque.



- En 2002 : 5,66% soit 15 biopsies jéjunales.
- En 2003 : 13,96% soit 37 biopsies jéjunales.
- En 2004 : 13,39% soit 62 biopsies jéjunales.
- En 2005 : 15,09% soit 40 biopsies jéjunales.
- En 2006 : 22,26% soit 59 biopsies jéjunales.
- En 2007 : 19,62% soit 52 biopsies jéjunales.

2. Répartition selon l'âge :

On a fait une répartition par tranche d'âge



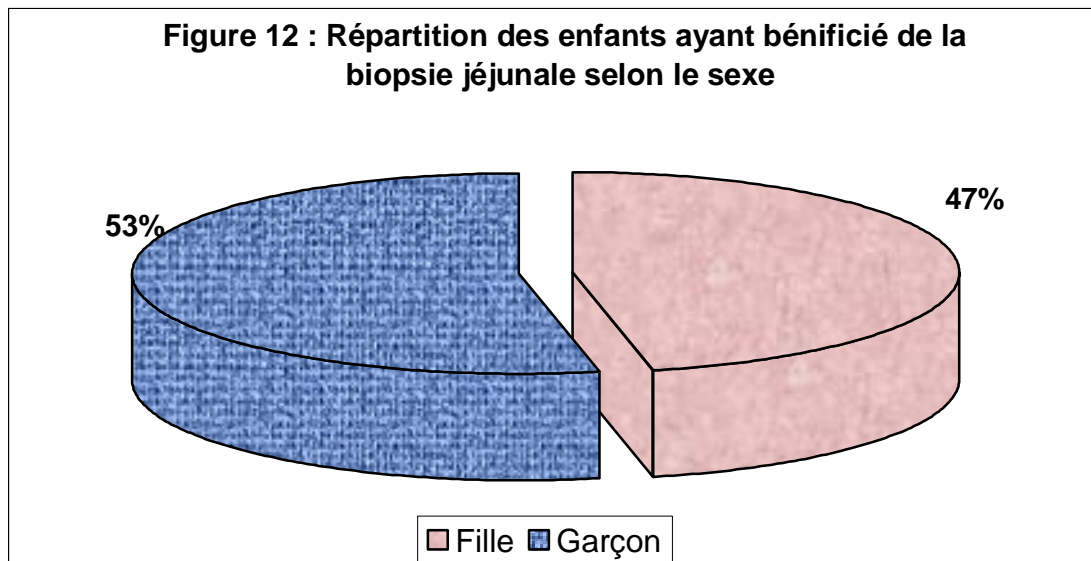
L'âge de nos malades varie entre 3 mois et 16 ans avec une moyenne d'âge de 70 mois et un écart type de 49,32.

La répartition par tranche d'âge note :

- < ou = 30 mois (2 ans 6 mois) : 25,66% soit 68 cas.
- entre 31 mois (2 ans 7 mois) et 60 mois (5 ans) : 30,56% soit 81 cas.
- entre 61 mois (5 ans 1 mois) et 108 mois (9 ans) : 21,51% soit 57 cas.
- >108 mois (9 ans) : 22,26% soit 59 cas.

3. répartition selon le sexe :

Nous avons noté une prédominance masculine : 141 garçons soit 53% et 124 filles soit 47% avec un sex ratio de 1,13.



II- Caractéristiques cliniques

1. Antécédents

a. Allaitement maternel

- L'allaitement maternel n'a pas été mentionné dans 82 dossiers.
- 131 patients ont bénéficié d'un l'allaitement maternel soit 61,50% ; dont 71 cas est un allaitement exclusif soit 54,20%, et 60 cas allaitement mixte soit 45,80%.
- 82 patients n'ont pas bénéficié d'allaitement maternel soit 38,49%.

b. L'âge d'introduction de la farine

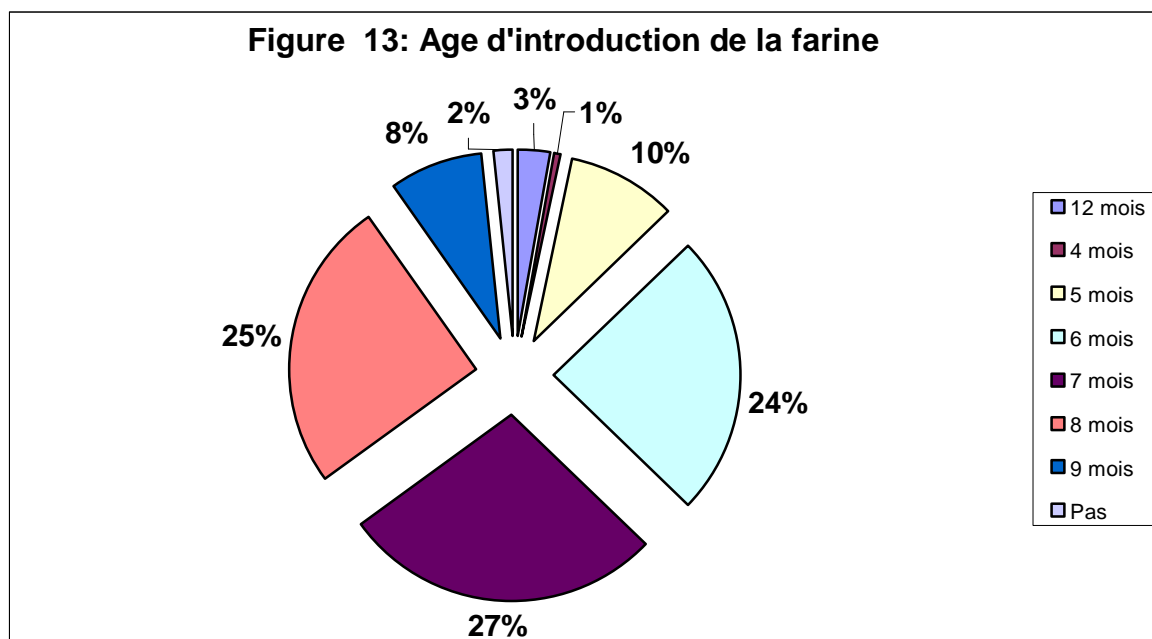
- Le gluten a été introduit chez la plupart des patients entre l'âge de 6 mois et 9 mois :

§ 6 mois chez 45cas soit 17%

§ 7 mois chez 52cas soit 20%

§ 8 mois chez 47 cas soit 18%

- On note qu'on a trouvé l'âge d'introduction de la farine à 4 mois chez 2 malades, et chez 6 d'autres à 5 mois.



c. L'âge de la dentition

Chez 39% malades l'âge de la dentition n'a pas été marqué.

Le retard de la dentition a été marqué chez 20% des cas, entre l'âge de 9 mois et 12 mois :

- 9 mois chez 6%.
- 10 mois chez 11%.
- 2 mois chez 4%.

d. Les autres antécédents :

Tableau 1: Incidence des antécédents trouvés chez les malades
bénéficiant de la BJ

Antécédents	Fréquence (cas)	Pourcentage (%)
Consanguinité	29	11
Cas similaire dans la fratrie	14	5,3
Fracture	4	1,5
Syndrome hémorragique	14	5,3
Retard psychomoteur	5	2
Parasitose intestinale	5	2

Les autres antécédents ont été dominés essentiellement par le syndrome hémorragique à 5,3%. La parasitose intestinale et le retard psychomoteur n'ont été trouvés que chez 5 cas soit 2%, et puis notion de fracture post traumatique chez 4 malades de sexe masculin.

La prédisposition génétique est étudiée par la consanguinité et l'atteinte dans la fratrie :

§ Consanguinité chez 29 personnes soit 11%.

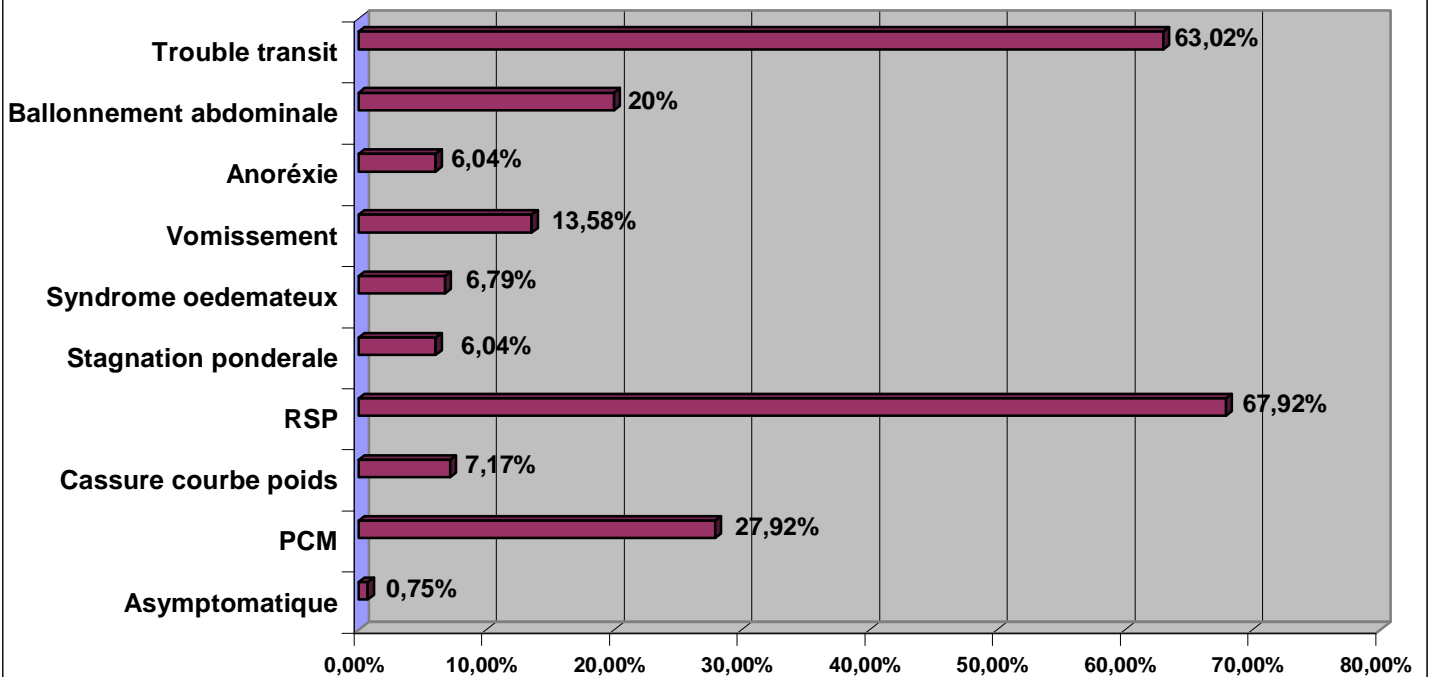
§ Atteinte dans la fratrie chez 14 cas soit 5,3% .

2. Circonstances du diagnostic

a- Les signes fonctionnels

Les modalités cliniques révélatrices de la maladie coeliaques, motivant la réalisation d'une biopsie jéjunale sont rapportés par la figure suivante :

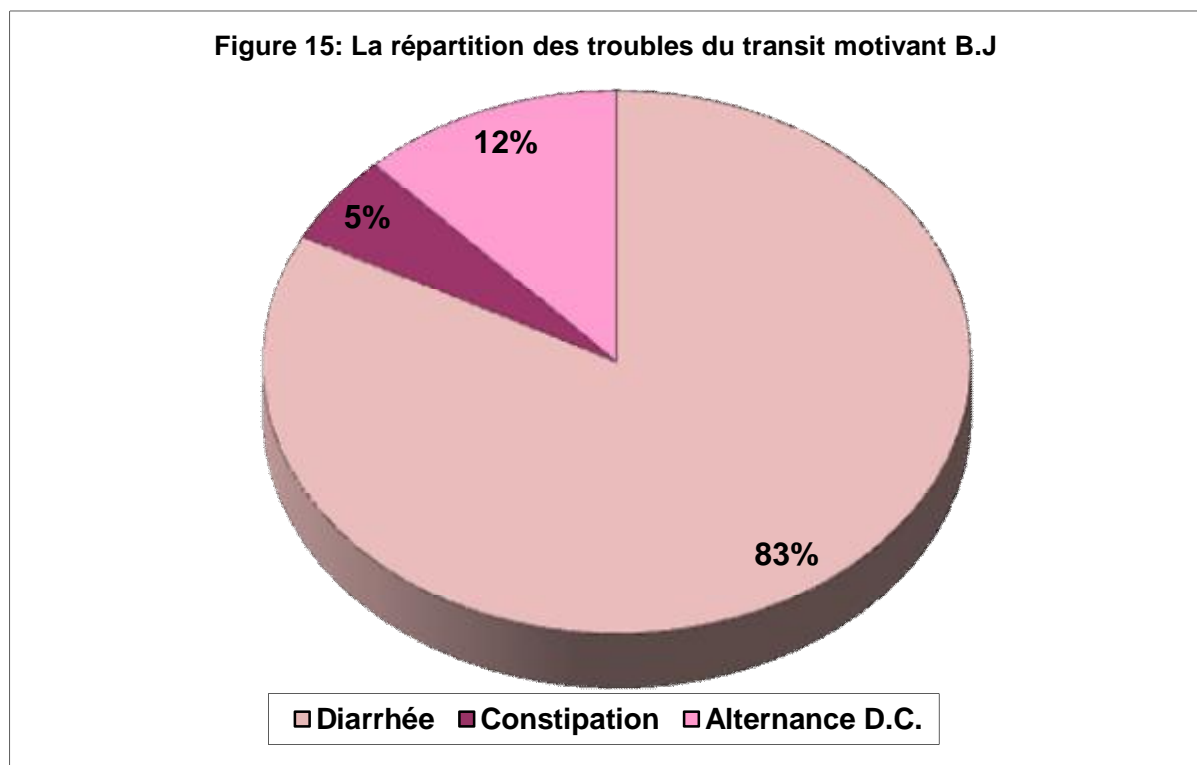
Figure 14: pourcentage des motifs cliniques de la BJ



- Dans notre série le principal motif de la BJ est le retard staturo pondéral, avec un pourcentage de 63,92 % soit 180 cas.
- Puis le trouble du transit à 67,02% soit 167 cas.
- Suivi par la pâleur cutanéomuqueuse en 3eme lieu par une incidence de 27,92% soit 94 cas.
- L'incidence des autres signes évocateurs est dans l'ordre suivant : ballonnement abdominal 20%, vomissement 13,58%, cassure de la courbe du poids 17%, syndrome oedémateux 6,79%, l'anorexie et la stagnation pondérale ont une même incidence à 6,04%.
- On note 2 cas dans notre série ne présentent aucune symptomatologie, et ont bénéficié d'une BJ suite à une atteinte dans la fratrie, l'un d'eux la maladie a été révélé chez son frère jumeau.

b- troubles du transit

La figure ci dessous montre que le trouble du transit est dominé principalement par la diarrhée chez les malades ayant bénéficié de la BJ, avec un pourcentage de 83%.



c- autres signes associés

- ü Diabète type I: trouvé chez 10 patients
- ü Trisomie 21 : trouvée chez 1 malade

3. Examen clinique

a- Retard staturo pondéral :

Tableau 2: effectif du retard staturo pondéral

variables	< ou = -2	> -2
Poids en DS (%)	79.6	20.4
Taille en DS (%)	69.4	30.6
Taille et poids en DS (%)	66.8	43.2

On parle d'un retard pondéral lorsque le poids est < ou = -2 DS, et du retard statural lorsque la taille est < ou = -2DS.

Dans notre population d'étude : 12,8% présente un retard pondéral isolé ; 2,6% présente un retard statural isolé, cependant 66,8% des malades ont un retard staturo pondéral.

b- Données de l'examen clinique

Tableau 3: Résultats de l'examen clinique

	effectif	pourcentage
Etat hémodynamique instable	19	7.2%
Syndrome oedémateux	14	5.3%
Distension abdominale	80	30.2%
Dénutrition	67	25.3%
Pâleur cutanéomuqueuse	135	50.9%

- La pâleur cutanéomuqueuse est le signe le plus trouvé à l'examen clinique avec un pourcentage de 50,9% soit 135 cas, puis la distension abdominale chez 30,2% soit chez 80 cas.
- Dans 25,3% soit chez 67 enfants, l'examen trouve une dénutrition.

- Dans de rares cas, on trouve un syndrome oedémateux 5,3% soit 14 cas, et l'instabilité hémodynamique n'a été marquée que chez 7,2% soit 19 cas, nécessitant ainsi une prise en charge initiale et la réalisation de la biopsie n'a été faite qu'après leur stabilisation.

III- Caractéristiques paracliniques

1. Bilan biologique :

Tableau 4: évaluation du syndrome de malabsorption

Examens	normes	disponibilité	Normale (%)	Basse (%)
Hémoglobine	10-15g/dl	265	57,74	42,26
VGM	76-90fl	265	38,49	58,11
CCMH	32-36	264	22,35	75,38
Protéine	basse si <50g/l	169	70.4	29.6
TP	100%-70%	258	99,22	0,78
Calcémie	88-104mg/l	152	86,41	13,6

- Une anémie nette, soit un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl existe chez 42,26% malades au diagnostic soit 153 cas, c'est une anémie hypochrome microcytaire chez 39,62% des patients.
- Pour parler d'une origine par malabsorption digestive on a besoin du dosage du fer sérique et de la ferritinémie, cependant il n'est trouvé que dans 12 dossiers, ce qui n'a pas de valeur significative
- Une hypoprotidémie soit un taux de protéine inférieur à 50g/l est trouvé chez 29,6% des malades, sachant qu'on l'a trouvé que dans 169 dossiers.
- Dans le bilan de la coagulation, le TP est trouvé dans 258 dossiers, considéré bas si < 70%, on trouve alors un TP bas dans 0,78%.

- une hypocalcémie est trouvée chez 13,6%, sachant que dans 113 cas on l'a pas trouvé dans les dossiers.

2. Bilan sérologique

a. positivité des anticorps sériques :

Tableau 5: positivité des AC spécifiques

Types d'AC	disponibilité	positivité
IgA antigliadine	N= 167	47.9%
IgG antigliadine	N= 100	54.0%
AC antiendomysium	N= 139	69.8%
AC antitransglutaminase	N=9	7 (le % n'a pas de sens puisqu'il y a que 9 résultats)

- AC antigliadines IgG sont positifs dans 47,9%
- AC antigliadines IgA sont positifs dans 54%
- AC antiendomysiums sont positifs dans 69,8%
- Le dosage des AC antitransglutaminases n'est trouvé que dans 9 dossiers, n'a pas de valeur significative dans notre étude.

b. Sensibilité et spécificité des anticorps sériques

On a calculé la sensibilité et la spécificité des anticorps antigliadine IgA et IgG et antiendomysium par la coopération du service d'épidémiologie, les résultats sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6: Sensibilité et spécificité des AC

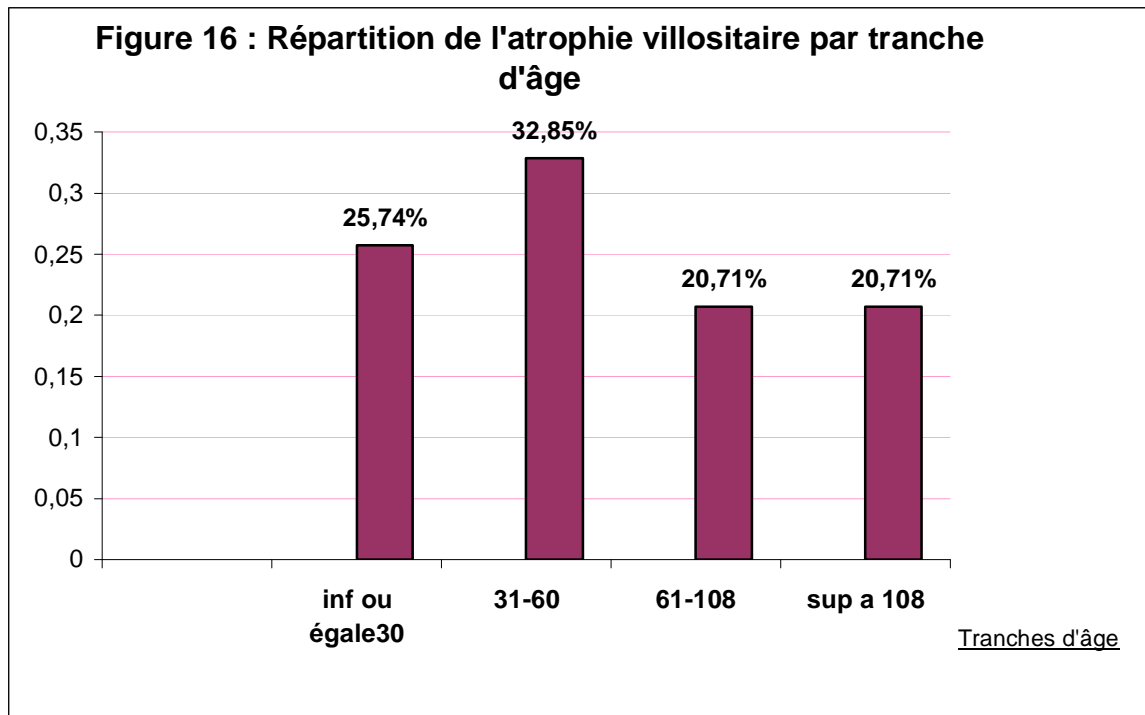
	Sensibilité	Spécificité
AC antigliadine IgA	58,4%	64%
AC antigliadine IgG	67,3%	58,8%
AC antiendomysium	82%	46%

3. Résultats de la biopsie

Tableau 7 : atrophie villositaire au diagnostic et son importance

	Positivité (%)	Importance de AV		
AV	50.9%	AVT	AVST	AVP
		52.6%	32.6%	14.8%

- L'atrophie villositaire est trouvée dans 50,9% des biopsies réalisées
- Dans 52,6% des cas c'est une atrophie villositaire totale, puis dans 32,6% des cas c'est une atrophie villositaire subtotale et en dernier lieu à 14,8% l'atrophie villositaire partielle.
- On ne trouve pas de LIE dans nos résultats histologiques, car durant la période de notre étude on manquait de moyens et de techniques pour les chercher.
- 8 biopsies de contrôle : 3 ont montré une muqueuse normale après un régime sans gluten bien conduit.



- Tranche d'âge <ou=30 mois : 25,74% soit 36 AV.
- Tranche d'âge 31-60 mois : 32,85% soit 46 AV.
- Tranche d'âge 61-108 mois : 20,71% soit 29 AV.
- Tranche d'âge >108 mois : 20,71% soit 29 AV.

4. Aspects endoscopiques

La fibroscopie oesogastroduodénale réalisée pour tous les patients a trouvé un aspect normal dans tous les cas.

IV- Corrélation clinique, sérologique et histologique

1. corrélation clinique et histologique

Tableau 8 : corrélation entre les signes cliniques et l'AV

		Atrophie villositaire		P
		oui	non	
Diarrhée (%)	oui	57,2	42,8	0,03
	non	44,1	55,9	
RSP (%)	oui	56,1	43,9	0,014
	non	40	60	
PCM (%)	oui	56,8	43,2	0,23
	non	48,7	51,3	

- On a trouvé une corrélation statistiquement significative entre d'une part le retard staturo pondéral et l'atrophie villositaire ($p=0,03 < 0,05$) et d'autre part la diarrhée et l'atrophie villositaire ($p < 0,05$). Cependant la corrélation est non significative entre la pâleur cutanéomuqueuse et l'atrophie villositaire ($p > 0,05$).
- On n'a pas étudié la corrélation entre l'atrophie villositaire et les autres signes (vomissement, anorexie, constipation..) vu leur faible incidence dans notre série.

2. Corrélation sérologique et histologique

Tableau 9: corrélation des résultats sérologiques et histologiques

		Atrophie villositaire		P
		oui	non	
AC antigladine IgA (%)	positif	65	35	0,003
	négatif	42,5	57,5	
AC angliadine IgG (%)	positif	61,1	38,9	0,008
	négatif	34,8	65,2	
AC antiendomysium (%)	positif	66	34	0,0003
	négatif	33,3	66,7	

On trouve une corrélation statistiquement significative entre la positivité sérologique (AC antigladine IgA et IgG, AC antiendomysium) et l'atrophie villositaire à la biopsie jéjunale.

3. Corrélation de la sérologie avec le degré de l'atrophie villositaire

Tableau 10: effectif des AC positifs selon le grade l'atrophie villositaire

	Grade de l'AV		
	Totale	subtotale	partielle
AC antigliadine IgA	53,8	34,6	11,5
AC antigliadine IgG	48,5	31,3	25
AC antiendomysium	59,4	31,3	9,4

- Lorsque les AC antigliadines IgA sont positifs, ils correspondent dans 53,8% à une AV totale, puis subtotale dans 34,6% des cas, et enfin à une AV partielle dans 11,5% cas.
- La positivité des AC antigliadines IgG révèle dans 48,5% une AV totale, dans 31,3% une AV subtotale et dans 25% une AV partielle.
- Les AC antiendomysiums correspondent essentiellement à une AV totale dans 59,4%, puis subtotale dans 31,3% et ce n'est que dans 9,3% qu'ils révèlent d'une AV partielle.

DISCUSSION

I- Analyse épidémiologique

1- Fréquence

265 patients ont bénéficié d'une biopsie jéjunale à visée diagnostique de la maladie coeliaque.

L'effectif le plus important des biopsies faites est en 2007 (22,26%) et puis en 2006 (19,62%), cela peut être expliqué par le déménagement en 2006 du service de pédiatrie de l'hôpital IBN LKHATIB à l'hôpital GHASSANI où on recevait plus de malades. On n'observe pas une importante différence d'effectif entre ces deux années, vu que les biopsies ont été faites par la même technique et la même équipe.

En 2002 on n'a intégré dans notre étude que 2 mois, ce qui explique le faible effectif (5,66%) de biopsie par rapport aux autres années.

2- Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 5 ans 10 mois (70 mois), avec des âges extrêmes de 3 mois à 16 ans, avec un écart type de 49,32, cela est dû à la variabilité de notre population étudiée. La tranche d'âge la plus représentée est celle entre 31-60 mois (30,56%).

3- Répartition selon le sexe

141 garçons contre 124 filles ont bénéficié de cet examen. Le sex ratio est de 1,13.

Il n'existe pas de variation importante de ce ratio au cours des années de notre étude.

II- Présentation clinique de la maladie coeliaque chez l'enfant

1- Les formes cliniques de la maladie coeliaque :

a. Maladie coeliaque avec symptômes classiques :

Classiquement, le tableau typique comprend, après introduction du gluten, chez l'enfant entre 4 et 24 mois, un syndrome de malabsorption caractérisé par une diarrhée chronique faite de selles en aspect « bouse de vache », un retard de croissance staturo-pondéral, et une anémie ferriprive. On note également une distension abdominale et une amyotrophie [18].

b. Maladie coeliaque avec symptômes atypiques :

Chez les enfants plus âgés, il s'agit de symptômes digestifs à type de douleurs abdominales récurrentes, nausées, vomissements ou constipation, ou bien des symptômes extra intestinaux tel qu'une tristesse [21], une petite taille, un retard pubertaire, une hypoplasie de l'émail dentaire [22] ou des anomalies biologiques hépatiques.

c. La forme silencieuse :

Il s'agit de la découverte d'une atrophie villositaire chez des sujets apparemment sains qui ont bénéficié d'une recherche diagnostique, soit parce qu'ils sont sujets à risque (patients diabétiques de type 1, ou apparentés du 1^e degré de malades coeliaques) soit dans un programme de dépistage systématique par sérologie.

d. La forme latente :

Elle concerne les patients qui ont les anticorps antiendomysiums et antitransglutaminases positifs avec un typage HLA DQ2 ou DQ8 mais une muqueuse intestinale normale ; ces sujets sont à risque de développer ultérieurement une authentique maladie coeliaque.

Ces différentes présentations ont amené le Professeur Anne Ferguson [93] à comparer la maladie coeliaque à un iceberg : la faible population de patients symptomatiques correspond à la partie visible de l'iceberg, et les formes silencieuses et latentes correspondent à la partie immergée [17]. Ceci est illustré par la figure 17.



Figure17 : L'iceberg de la maladie coeliaque ; Les patients diagnostiqués représentent seulement la partie émergée de l'iceberg [93].

Dans notre étude les trois principaux signes cliniques révélateurs indiquant la réalisation d'une biopsie jéjunale sont : le retard staturo pondéral (67,92%), le trouble du transit (63,02%) dont 83% c'est une diarrhée chronique, et la pâleur cutanéomuqueuse (27,92%).

Les formes atypiques sont rares, trouvées chez 6 malades, 4 d'entre eux sont porteurs du diabète type1.

2- Désordres associés à la maladie coeliaque

Les maladies associées à la maladie coeliaque ont souvent été appréciées comme des données épidémiologiques. Mais une relation de cause à effet, si elle existe, n'a pas été démontrée. On ne sait pas s'il existe une simple association de maladies ou un terrain génétiquement commun. Les désordres associés à l'intolérance au gluten sont ils à l'origine de la maladie coeliaque, ou est ce que c'est la maladie coeliaque qui favorise le développement d'autres pathologies ? Ces pathologies sont à type de diabète type1, thyroïdite, épilepsie, trisomie 21... et d'autres d'ordre génétique à type du syndrome de Turner et déficit en IgA et syndrome de Williams....

14 de nos patients sont atteints du diabète de type1 depuis leur petite enfance, avec un diagnostic de MC à 10 ans, 12 ans 14 ans et 15,5 ans dans un contexte de vomissement, alternance diarrhée constipation et des fois ballonnement abdominal chez 4 d'entre eux, les autres ont un tableau typique fait de retard staturo pondéral, diarrhée chronique et de carence martiale. La biopsie jéjunale a trouvé une atrophie villositaire totale chez tous ces malades.

Un seul enfant dans notre série est signalé trisomique 21 et porteur de la maladie coeliaque, diagnostiquée à l'âge de 5ans, bénéficiant d'une biopsie jéjunale suite à un tableau typique, fait de retard staturo pondéral et de diarrhée chronique.

3- les facteurs prédisposant à la maladie coeliaque :

Plus de 90% des malades sont HLA-DQ2, les 5 à 10% restant sont DQ8. Cette prédisposition est toutefois fréquente, concernant 30 à 40% de la population, suggérant l'intervention d'autres facteurs déclenchants, tels les infections intestinales virales (adénovirus, rotavirus), le type d'allaitement, l'âge de l'introduction et la dose du gluten ingérée. L'allaitement maternel est considéré comme facteur protecteur, tandis que l'introduction du gluten avant l'âge de 4mois

et jusqu'à 6 mois est associée à une plus grande fréquence de la maladie coeliaque, il est donc actuellement conseillé d'introduire le gluten en faible dose entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel [94].

Dans notre étude 76,5% des enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel n'ont pas d'atrophie villositaire, cependant 78% des enfants n'ayant pas bénéficié de l'allaitement maternel ont une atrophie villositaire à la biopsie jéjunale.

Une atrophie villositaire est trouvée chez 58% des enfants qui ont l'âge d'introduction du gluten entre 4 mois et 7 mois, et chez 46% de ceux mis sous gluten au delà de l'âge de 7 mois.

Dans notre travail, tous les patients qui ont comme antécédent parents consanguin 1^{er} degré et sont au nombre de 29 cas (11%) présentent une atrophie villositaire; l'atteinte dans la fratrie est révélée chez 14 patients (5,3%), qui ont tous une atrophie villositaire à la biopsie jéjunale.

Tableau 11 : les manifestation cliniques d'après FASANO [33]

Manifestations secondaires à une maladie coeliaque non traitée	Pathologies associées	Pathologies génétiques associées
<p>MC avec symptômes typiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - distension abdominale - anorexie - diarrhée chronique ou récurrente - stagnation staturo pondérale - crise coeliaque (rare) 	<p>Pathologies auto immunes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diabète de type I - thyroïdite - syndrome de Sjögren 	<ul style="list-style-type: none"> -Syndrome de Down -Syndrome de Turner -Syndrome de Williams -Déficit en IgA
<p>Maladie coeliaque avec symptômes non classiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - arthrite - aphtose buccale - constipation - hypoplasie de l'email dentaire - dermatite herpétiforme - hépatite - anémie par carence martiale - retard pubertaire - douleurs abdominales chroniques - petite taille - vomissement 	<p>Troubles neurologiques et psychologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ataxie - autisme - dépression - épilepsie avec calcifications intracrâniennes 	
	<p>Néphropathie à IgA</p>	
	<p>Faible densité minérale osseuse</p>	

III- Résultats paracliniques

A- Bilan étiologique :

1- Marqueurs sérologiques

a- Auto anticorps et physiopathologie de la maladie coeliaque

La maladie coeliaque est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à la gliadine alimentaire, dans laquelle des auto AC auraient un rôle pathogénique important [24,25].

Les peptides de la gliadine subissent une désamination, grâce à une enzyme intracellulaire ubiquitaire, la transglutaminase tissulaire (tTG) qui crée des charges négatives au niveau des peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur ancrage dans les poches à peptides des molécules HLA DQ2 et DQ8, qui contiennent normalement des acides aminés chargés positivement [26,27]. Cela potentialise leur présentation au sein de ces molécules, aboutissant à l'activation des lymphocytes TCD4+ spécifiques de la gliadine [24].

La reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine, entraîne la production d'AGA et de tTGA grâce au signaux de costimulation fournis par les lymphocytes T (LT) antigliadines aux lymphocytes B (LB) [24,26,28,27]. L'AC anti-tTG peut inhiber les effets du transforming growth factor- β (TGF- β), élément indispensable à la formation des villosités intestinales, ce qui inhibe la différenciation des cellules épithéliales cryptiques de la muqueuse intestinale [25]. De plus, les LT (DQ2 et DQ8) produisent de l'IFN γ , ce qui active d'autres cellules T productrices de métalloprotéinases à l'origine d'une réaction inflammatoire [29]. Ces réactions inflammatoires ainsi induites, provoquent de plus la production d'auto-anticorps, mais aussi la destruction de la muqueuse intestinale [26, 28,27] (figure18).

Plusieurs AC spécifiques peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de la maladie coeliaque.

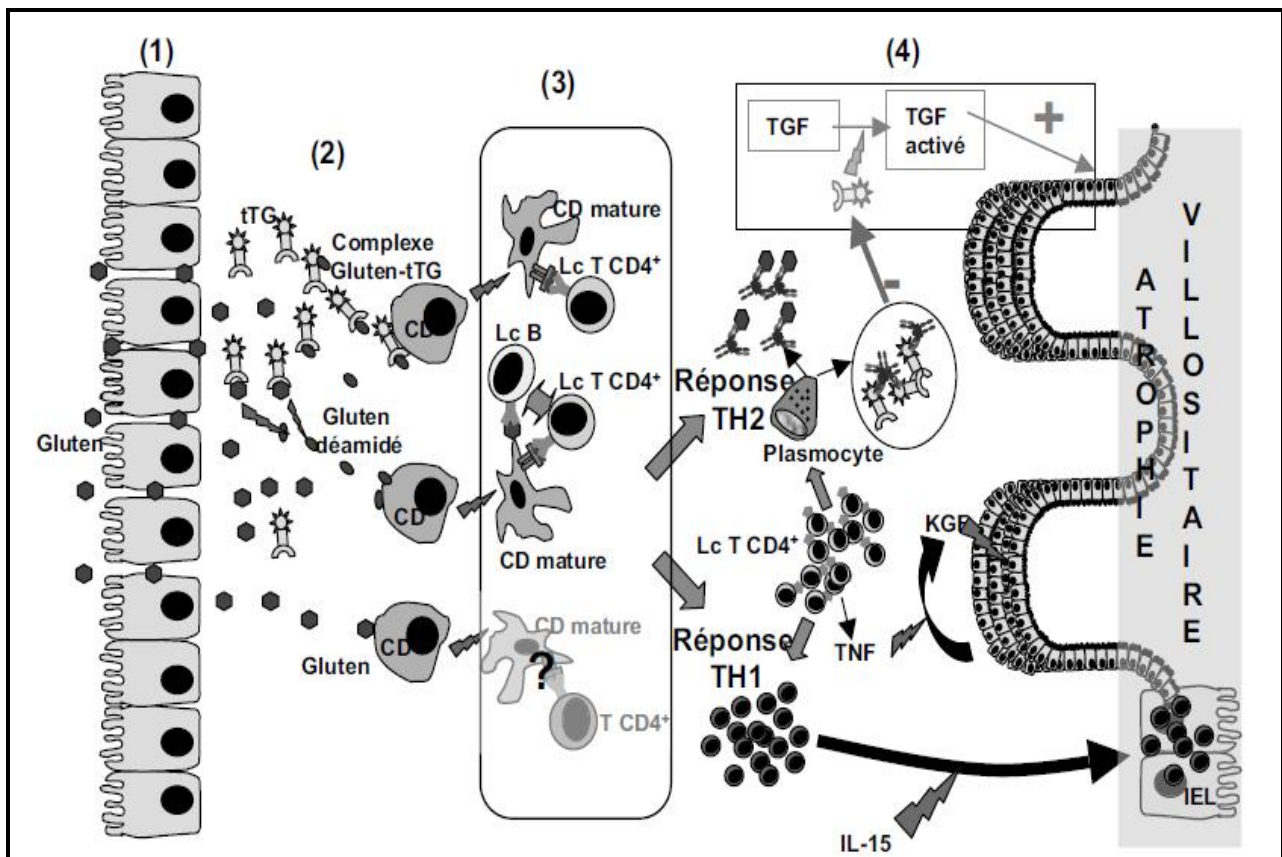


Figure 18 : Réponse immunitaire et mécanismes aboutissant à la destruction tissulaire dans la maladie coeliaque. [100]

b- Les anticorps antiendomysiums

L'endomysium est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage du singe [30]. La présence d'EMA de type IgA est parfaitement corrélée à la maladie, puisque sa spécificité est estimée à environ 99% et sa sensibilité dépasse 90% [30].

En effet le taux des IgA sériques doit être mesuré au moment du diagnostic, car les patients porteurs d'un déficit en IgA ont des EMA faussement négatifs [95-96]. Aussi, il y a des auteurs qui ont montré que la sensibilité des EMA est dépendante de l'âge, car certains patients qui avaient des EMA négatifs au moment

du diagnostic, les ont secondairement positifs [97], Ascher, en 1996 a publié des résultats similaires chez des patients symptomatiques, la spécificité des EMA était meilleure chez les enfants de plus de 5ans.

Dans notre étude, les enfants qui ont une sérologie EMA négative sont au nombre de 14 cas, 10 d'entre eux ont un âge entre 8 et 60 mois, et 4 seulement ont un âge entre 84 et 144 mois.

Cependant, Korponay Szabo [98] en 1997, a montré que 6 patients sur 7 ayant des EMA négatifs et étiquetés maladie coeliaque (atrophie villositaire totale à la biopsie intestinale) étaient en fait rétrospectivement porteurs d'une autre maladie (allergie aux protéines du lait de vache, atteinte duodénale post infectieuse ...). Le septième avait un déficit en IgA. C'est pourquoi nous pensons qu'un suivi de ces malades pourrait être intéressant.

Sa détection nécessite l'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat, l'œsophage du singe ou le cordon ombilicale humain [31,30]. Ce test de réalisation relativement délicate requiert une certaine expertise et demeure coûteux [34]. De plus elle a été démontré que la cible antigénique principale (ou unique) des EMA n'est autre que la tTG, dont la découverte a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie coeliaque, et de développer de nouveaux tests diagnostiques basés sur la recherche d'AC anti-transglutaminase [28].

c- Les anticorps anti-transglutaminases

La tTG, est une enzyme intracellulaire ubiquitaire est la cible des anticorps caractéristiques de la maladie coeliaque, initialement appelés anti-endomysiums ou antiréticulines [24,26]. Le développement de tests immunoenzymatiques de type Elisa, utilisant comme antigène une tTG recombinante d'origine humaine ou animal permet de détecter et de quantifier les AC anti-tTG de type IgA avec une sensibilité et une spécificité comparable à celles des EMG [34,30]. Certains auteurs ont montré que les tests basés sur tTG d'origine humaine (tTG_{rh}) sont plus performant que ceux

utilisant la tTG d'origine animale (guinea-pig tTG) considérée moins spécifique que la première [32].

On n'a pas étudié cet anticorps dans notre travail, car il n'est disponible que dans 8 cas, et cela dû à sa non disponibilité dans les années de notre étude. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats qui vont dans le sens de tests de plus en plus fiables.

d- Les anticorps antigliadines

Les peptides de la gliadine alimentaire ayant subi une catalyse et une désamidation par la tTG forment des complexes antigéniques, à l'origine de la formation d'AGA et anti-tTG, de classe IgG et IgA [26,27]. Les IgA-AGA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG [35]. Les AGA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique Elisa [34]. 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 muette, les résultats sont moins fiables [36].

Selon Ascher [101], la sensibilité et la spécificité des tests varient avec l'âge du patient. Ainsi les enfants de moins de 5ans, le test le plus performant est le dosage des IgA-AGA ; la sensibilité des AGA diminue après 5ans. Nos résultats montrent que chez les patients moins de 5ans, les IgG-AGA sont d'une sensibilité de 74% et les IgA-AGA sont d'une sensibilité de 58,3% ; après l'âge de 5ans la sensibilité des IgA-AGA et des IgG-AGA est de 58,5% et 61,5% respectivement.

Enfin, les valeurs seuils des AGA, propres à chaque test ELISA utilisé, influencent les résultats ; il serait important d'établir des références en mg/l plutôt qu'en unités arbitraires [99] et une standardisation inter laboratoire des tests sérologiques.

Tableau 12 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques chez l'enfant [39]:

Test Performance (%)	IgA-EMA	IgA-tTGA	IgA-AGA
Sensibilité	90	93	83
Spécificité	99	95	82

AGA: anticorps antigliadine; EMA: anticorps antiendomysium;

tTG: anticorps transglutaminase tissulaire.

La sensibilité et la spécificité des anticorps sériques de notre étude (AC antiendomysium, antigliadine), ne concordent pas avec celles de la littérature, elles sont plus basses que ces derniers. Car nos résultats sont biaisés par l'absence des marqueurs sérologiques pour tous les malades.

e- Approche du diagnostic immunologique

Les tests sérologiques ont en effet complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie coeliaque, en permettant aux pédiatres de rattacher facilement à la maladie coeliaque tant les formes cliniques classiques qu'une symptomatologie atypique ou extra digestive peu spécifique [40]. Elles permettent ainsi d'identifier les patients pour lesquels la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les patients à risque de la maladie coeliaque et d'évaluer l'adhésion du régime sans gluten [31]. Pour le dépistage de la maladie coeliaque, il est recommandé de combiner deux tests sérologiques. En raison de leur faible performance par rapport aux tests tTGA et EMA (tableau 12), les AGA ne peuvent pas être utilisés seuls à visée diagnostique [29]. En revanche, plusieurs auteurs recommandent actuellement de rechercher uniquement les IgA-tTGA et les IgA-EMA dont la corrélation semble excellente [40]. La facilité d'exécution, la fiabilité et le coût modéré du test tTGA justifient son utilisation comme test de dépistage de première intention [35,40]. Bienvenu [37] propose ainsi une démarche diagnostique

basée essentiellement sur le test tTGA (figure 19). Le diagnostic doit ensuite corroborer par la recherche d'AC IgA-EMA, marqueurs hautement spécifique de la maladie coeliaque [31,25]. L'utilisation du test tTGA ou EMA seuls peut sous estimer la prévalence de la maladie. En effet, le test tTG peut manquer de sensibilité chez les patients diabétiques [31] ou en cas d'hépathopathie chronique du fait d'un cross réactivité avec les antigènes du foie [42]. Les tests sérologiques peuvent cependant être pris en défaut en cas de déficit en IgA-tTGA. Le dosage des IgA totales doit donc être systématiquement demandé dans le bilan réalisé devant la suspicion de la maladie coeliaque [37, 35, 41]. En cas de discordance entre la sérologie et la clinique, vérifier la sérologie à distance, vérifier le groupe HLA.

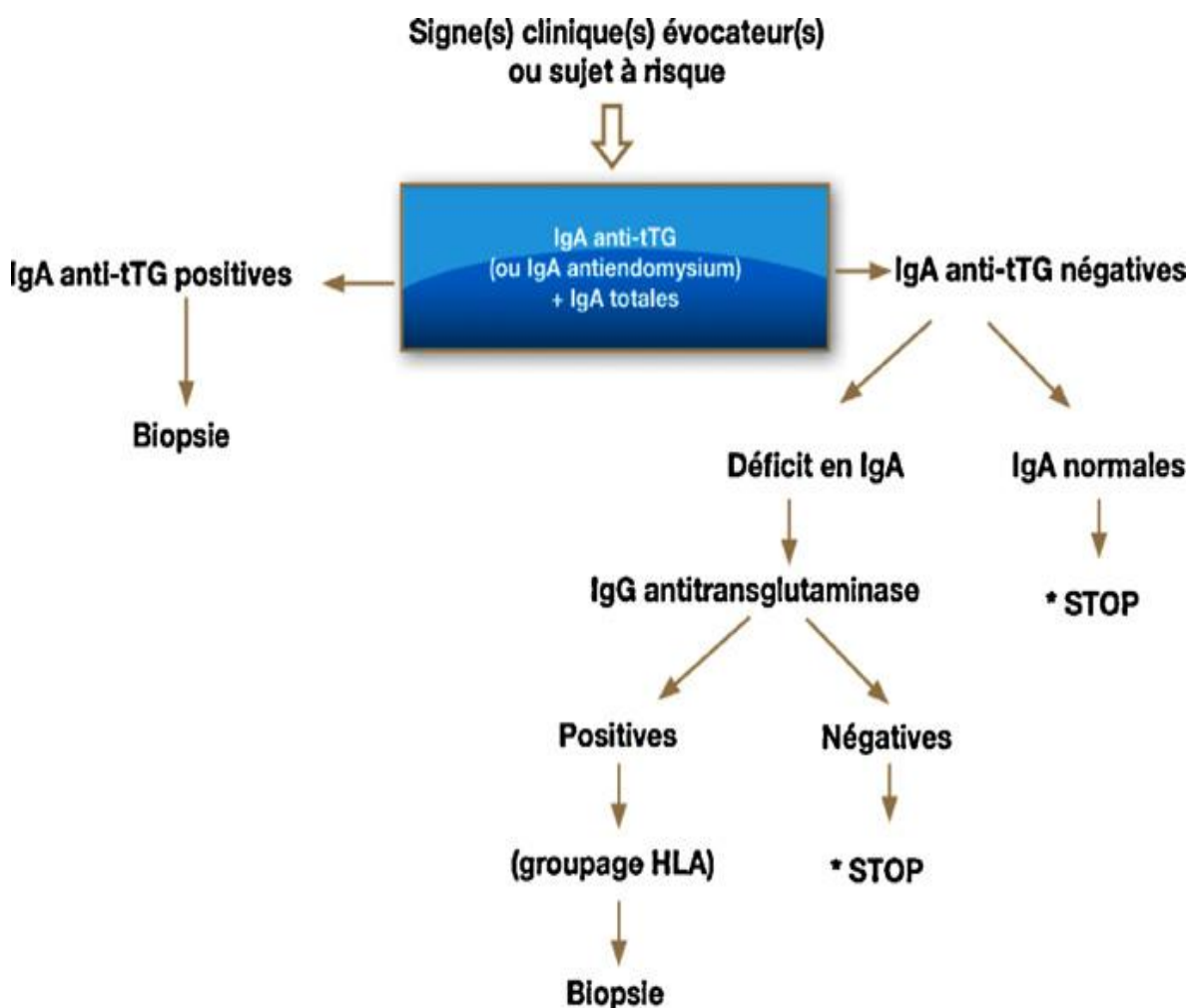


Figure 19: protocole diagnostique de la maladie coeliaque (selon Bienvenu) [37].

2- Aspects endoscopiques :

L'aspect endoscopique en mosaïque de la muqueuse jéjunale peut être révélateur d'une atrophie villositaire, l'appréciation des vaisseaux sous muqueux est aussi considérée comme un signe évoquant le diagnostic [102-103]. Ces signes endoscopiques sont surtout observés chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 10 ans, mais généralement absent chez les petits enfants [102].

Notre étude n'a trouvé aucun aspect de muqueuse endoscopiquement anormale.

3- La biopsie jéjunale :

a- Indications

Dans la maladie coeliaque, la biopsie jéjunale est considérée comme l'examen clé du diagnostic, se justifie alors plus, quand le résultat des tests sérologiques est positif, ou lorsque ceux-ci sont négatifs, mais le tableau clinique est très évocateur [43]. Mais cette maladie ne représente pas la seule indication de la biopsie jéjunale. Cet examen complémentaire, peut être également réalisé à la recherche d'une giardiose, d'une anguillulose, d'une lymphangiectasie, d'un lymphome, d'une hypogammaglobulinémie ou d'une abétalipoprotéïnémie [33].

Les principales indications pour une biopsie de l'intestin grêle sont :

- Recherche étiologique d'un syndrome de malabsorption.
- Enquête sur des patients présentant une anémie ferriprive.
- Diagnostic et/ou suivie de la maladie coeliaque.
- Enquête d'une maladie infectieuse.
- Recherche étiologique d'une hémorragie digestive [44].

Dans la série Sarrut et Coll [45], l'indication principale de la biopsie jéjunale est le diagnostic ou la surveillance d'une maladie coeliaque (28,9%), suivie par l'exploration d'un retard statural et/ou pondéral sans trouble digestif (26,4%), et

puis l'exploration de troubles digestifs chroniques isolés ou associés à une hypotrophie (22,1%).

Les motifs de la biopsie jéjunale sont variables et différents d'une série à une autre et même d'un pays à un autre selon le mode de vie [46]. La diarrhée chronique reste le trouble le plus habituel [47]. La maladie coeliaque semble être le diagnostic vers lequel les médecins sont le plus orientés en demandant la réalisation d'une biopsie jéjunale [48].

b- Incidents et complications

Les limites de la biopsie jéjunale sont ainsi ceux de l'endoscopie digestive haute, peuvent être rencontrés aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, mais sont exceptionnelles.

Ces complications peuvent résulter du geste endoscopique lui-même, mais aussi de problèmes liés au terrain ou à la réalisation de plus en plus fréquente d'une sédation, ou des problèmes de désinfection du matériel endoscopique [49,50].

- Risque infectieux: reste minime si les règles de désinfection du matériel sont rigoureusement respectées. Une incidence de bactériémies de 2% a été rapportée [54].
- Perforation: l'utilisation d'appareils de fin diamètre avec des qualités optiques et mécaniques permettant de garder contrôle permanent, a permis de quasiment faire disparaître les complications de cet examen.
- Hémorragies : Elles sont exceptionnelles et surviennent le plus souvent lors de biopsie à la pince sur une muqueuse fragilisée, ou sur une lésion vasculaire. quelques rares hématomes ont été décrits, en particulier au franchissement du premier duodénum, mais cela et surtout le fait de l'utilisation d'appareils de gros diamètre et surtout chez des patients présentant des troubles sévères d'hémostase ou de malnutrition sévère[51].

- Accidents respiratoires : Le risque d'inhalation bronchique peut être favorisé par le non-respect du jeûne ou parce qu'il existe une stase gastrique. Un reflux oesophagien important peut être également responsable d'un spasme trachéobronchite, particulièrement chez l'asthmatique. Enfin, les troubles de la déglutition favorisent les problèmes respiratoires [52].
- Les complications liées au terrain : Les risques de complications lors d'une biopsie endoscopique digestive peuvent être secondaires à d'autres pathologies que porte le patient, dont les principales sont d'origine cardiovasculaires, respiratoires ou neurologiques [53].
- Les complications liées à la sédation : Elles sont évaluées à 0,5% de l'ensemble des actes endoscopiques. Elles sont essentiellement d'ordre cardiorespiratoire, favorisées par l'association de benzodiazepine-morphinique, la distension gastrique, l'utilisation d'endoscope de gros diamètre, le jeune âge, et l'anesthésie pharyngée. Elles peuvent entraîner une hypoxie avec désaturation [55,56] accompagnées parfois de troubles de rythme cardiaque [57].

Dans notre étude aucune complication n'a été observée.

c- Techniques de la biopsie jéjunale

- Préparation et conditions

Généralement, un consentement des parents doit être obtenu avant le geste, en leur précisant son intérêt dans le diagnostic de la maladie suspectée. Un bilan biologique (numération de la formule sanguine, bilan de coagulation) est systématiquement demandé. Une consultation d'anesthésie est obligatoire en cas d'anesthésie générale ou sédation profonde.

L'examen est réalisé chez un enfant à jeun depuis au moins 6 heures (de 6 à 36 mois) à 8 heures (au-delà de 36 mois), dans une pièce dédiée à cette activité, suffisamment

chauffée, équipée en oxygène et matériel de réanimation. L'enfant est installé en décubitus latéral gauche, ou en décubitus dorsal en cas d'anesthésie générale [58].

Une antibioprophylaxie est justifiée chez les sujets à risque (cardiopathie, shunt ventriculo-péritonéale, cathéter central, immunodépression). Elle a pour but, la prévention des complications infectieuses générales et locales [59].

- sédation

Les différents modes de sédation demeurent controversés [58].le type de sédation (sédation consciente, sédation profonde, anesthésie générale) dépend de l'âge de l'enfant, et reste très variable d'un centre à l'autre en fonction de l'environnement anesthésique et des habitudes de l'équipe.

Le but de la sédation est de procurer le maximum de confort à l'enfant pendant l'examen, lui assurer une amnésie post biopsique, et faciliter la réalisation du geste par l'opérateur. Elle doit utiliser des produits rapidement efficaces, à demi-vie courte, avec un minimum d'effets secondaires [60,61]. Une anesthésie pharyngée par la Lidocaïne est parfois proposée chez l'enfant en complément de la sédation, mais son absorption muqueuse peut entraîner des effets secondaires cardiorespiratoire ou neurologique chez le nourrisson.

Les principaux produits utilisés, sont le midazolam, la mépéridine, le fentanyl et le propofol par voie veineuse. Pour prévenir les complications de la sédation, un monitoring de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire, et de la saturation en oxygène transcutanée doit être effectué pendant l'examen [62].

- Appareillage

Avant l'avènement de l'endoscopie souple, les biopsies intestinales étaient effectuées à l'aide des capsules de Watson et Crosby. Ces biopsies par aspiration donnent des fragments de volume appréciables, mais nécessitent un temps long et le recours à la radiologie. Elles sont effectuées à l'aveugle et ne ramènent qu'un

prélèvement unique. L'utilisation de ces sondes est actuellement abandonnée. Une technique combinée, plaçant une capsule à biopsie de l'intestin grêle sur un fibroscope gastro-intestinal a été proposée grâce à ses avantages indéniables :

- § biopsies multiples, étagées, sous contrôle de la vue
- § absence d'irradiation
- § durée de l'examen plus courte
- § risque d'échec minime
- § contrôle d'éventuelles complications [65].

Plusieurs équipes adaptent et privilégient l'utilisation de la biopsie endoscopique à la pince vis-à-vis celle à la capsule, et affirment qu'elle est suffisante [66, 67,68].

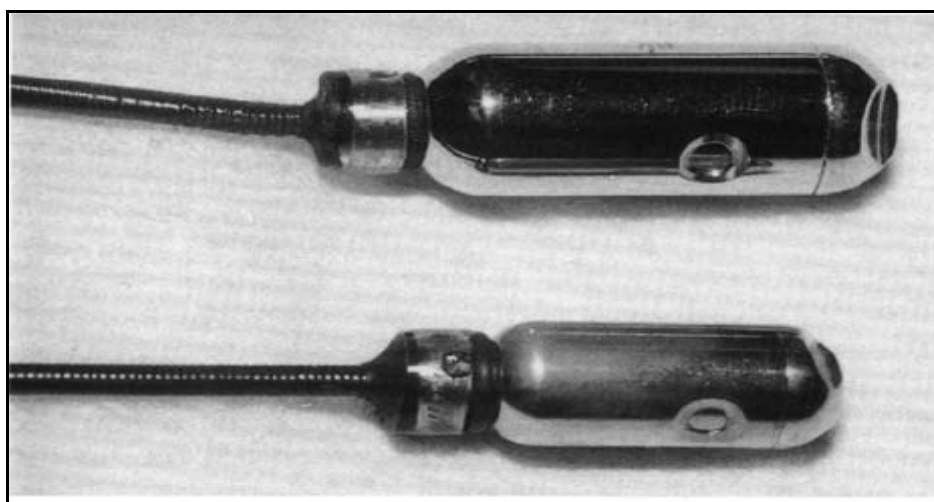


Figure 20 : Capsule de biopsie endoscopique de l'intestin grêle :
dimension des modèles pédiatriques et adulte.

Le type d'endoscope utilisé doit être adapté au poids de l'enfant. Les endoscopes d'un diamètre inférieur à 6mm sont utilisables chez le nourrisson de moins de 6mois. Les endoscopes d'un diamètre externe compris entre 7 et 9mm sont utilisés chez le petit enfant.

d- décontamination des appareils

- procédures manuelles

Le traitement manuelle des appareils doit être après chaque biopsie et comporte cinq étapes obligatoires (figure 21) :

§ Prétraitement : se fait en salle d'endoscopie, immédiatement après la fin du geste. Il vise à éviter que les canaux internes de l'endoscope sèchent et se bouchent, en le mettant dans un bac contenant une solution détergente.

§ Nettoyage : il se fait en deux étapes :

Ø le premier nettoyage, consiste à démonter les pistons et les valves de l'endoscope, immerger l'endoscope dans un bain contenant une solution détergente, écouvillonner soigneusement tous les canaux de l'endoscope, pratiquer un brossage soigneux des optiques, valves et pistons de l'endoscope avec une brosse souple en plastique débrancher ensuite le testeur d'étanchéité enfin d'irriguer l'ensemble des canaux avec la solution de nettoyage de manière à chasser toutes les bulles d'air et à faire circuler la solution dans toutes les parties internes. Après ce premier nettoyage, il faut purger systématiquement tous les canaux pour éliminer le maximum de salissure et de produits nettoyants avant de procéder au rinçage. Le temps total de ce premier nettoyage ne doit pas être inférieur à 10 minutes.

Ø Le deuxième nettoyage, est réalisé après préparation d'un nouveau bain dans un bac propre. Il comporte l'immersion complète de l'endoscope et l'irrigation de tous les canaux. Le temps dédié à cette phase ne doit pas être inférieur à 5minutes.

§ Rinçage intermédiaire

Il sert à éliminer les matières organiques ainsi que toute trace de produit détergent. Pour réaliser ce rinçage correctement, il faut rincer l'extérieur et

l'intérieur en irrigant soigneusement chaque canal avec au minimum 300 ml d'eau.
[105- 106, 107,108].

§ Désinfection

Il convient d'utiliser un produit désinfectant sans action détergente à base de glutaraldéhyde en solution à 20% ou d'aldéhyde succinique en solution à 10%.
[105,106]

§ Rinçage terminale

L'endoscope doit être rincé et immergé complètement dans le bac de rinçage final, avec les valves et les pistons. Tous les canaux doivent être irrigués abondamment, afin d'éviter les rares cas de colites toxiques au glutaraldéhyde. L'eau doit être renouveler après chaque utilisation [109, 110,111

§ Séchage

C'est une étape obligatoire afin d'éliminer toute trace d'humidité qui pourrait favoriser le développement des microorganisme en milieu humide. L'extérieur de l'endoscope doit être séché avec un champ stérile ou propre. L'intérieur doit être séché avec de l'air médical filtré et détendu. Le stockage doit permettre d'éviter toute recontamination ou altération aussi bien des endoscopes que des pinces à biopsie. [107, 108, 212,113].



Figure 21 : Désinfection manuelle (Service de pédiatrie CHU HASSAN II)

- Procédure automatique

Elle offre de nombreux avantages. Elle soulage le personnel d'un travail fastidieux, les différents temps sont parfaitement respectés, tous les conduits sont irrigués en continu, et le circuit fermé minimise le risque de toxicité des produits désinfectants. Les inconvénients de ces procédures sont liés à leur prix élevé, leur encombrement et la nécessité du contrôle bactériologique.

Actuellement les appareils OLYMPUS sont de loin les plus utilisés, deux machines à laver sont disponibles (Figure 22) :

- Le « KEY MED AUTO DESINFECTOR » qui traite un seul endoscope à la fois et assure dans un cycle de 9 minutes le nettoyage, la désinfection et le rinçage. La durée de chaque phase peut être modifiée. Le choix du produit est laissé à l'utilisateur. Les contrôles bactériologiques (avec comme désinfectant la glutaraldéhyde à 2%) sont très satisfaisant.

- L' « ENDO THERMO DESINFECTION SYSTEM », c'est une machine plus coûteuse, plus élaborée, qui traite deux appareils en même temps. Elle assure d'abord dans un cycle de 28 minutes le nettoyage, la désinfection, le rinçage puis le séchage en 30 minutes.

- Traitement des pinces à biopsie et des accessoires

Les pinces et les accessoires doivent être immergés immédiatement dans une solution après usage. Une unité de nettoyage à ultrasons avec ou sans irrigation d'une fréquence de plus de 30 kHz améliore l'efficacité du nettoyage. La température du bain de nettoyage ne doit pas excéder 45°C.



Figure 22: Endoscope dans « un laveur désinfecteur » (Endoscope Washer Merit 9000) (service de pédiatrie CHU HASSAN II)

e- Déroulement de la biopsie de l'intestin grêle à capsule guidée

Une fois le malade est bien préparé, installé, sédaté, l'endoscopiste introduit l'extrémité distale de l'endoscope au-delà des arcades dentaires, sur la langue, vers le dôme de la cavité buccale. La capsule maintenue face à l'extrémité de l'endoscope

est déviée de façon active de sorte qu'elle réalise une boucle sur le versant médian de la base de la langue, de manière à s'introduire dans ce sens au niveau du pharynx. La capsule est maintenue fermement contre l'extrémité distale de l'endoscope par une tension douce exercée sur la partie proximale du cathéter à l'endroit où celui-ci sort du canal biopsique [70]. Le passage généralement de la bouche oesophagienne, à travers l'estomac, et le pylore se fait sous contrôle de la vue, la progression de l'endoscope se fait prudemment. Au niveau l'estomac, une aspiration des gaz à la seringue de 5ml est nécessaire surtout chez les nourrissons, pour faciliter le passage à travers le pylore [71]. Dans le duodénum la capsule est poussée sous contrôle radioscopique en aval de l'extrémité distale de l'endoscope. La position de la capsule est vérifiée par contrôle radioscopique et sans retrait de l'endoscope, de multiples biopsies sont prélevées par aspiration répétée d'air à la seringue [70]. Toutefois, la multiplicité des biopsies est nécessaire, car les modifications villositaires peuvent être focales, et revêtir un aspect polymorphe selon leur localisation [72]. Les lésions d'atrophie villositaires étant souvent plus sévère au niveau du duodénum distal et du jéjunum proximal [72]. La muqueuse intestinale s'autolyse rapidement, les prélèvements doivent être manipulés avec précaution, et fixés immédiatement dans le formol à 10%. Lors de l'examen endoscopique, il est important de décrire les lésions endoscopiques observées dans la zone à biopsie (Figure23) : œdème, ulcération, aspect en mosaïque, et de préciser l'endroit exact du prélèvement, car l'aspect histologique doit être interpréter en fonction du lieu du prélèvement. L'absence de muqueuse en mosaïque, n'élimine aucunement une éventuelle atrophie villositaire [65].

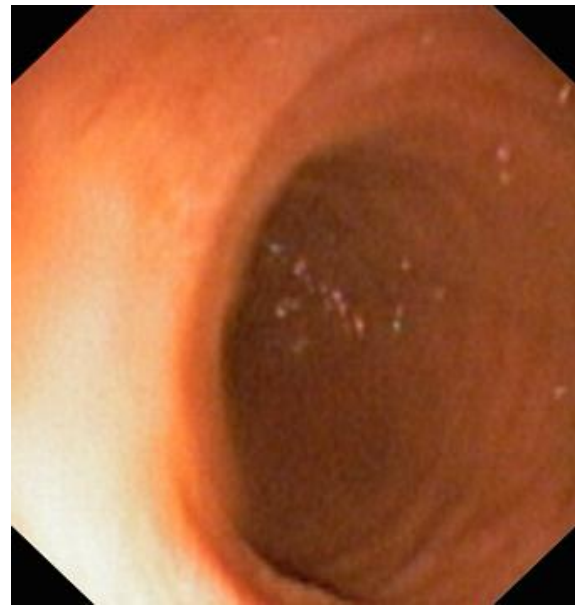


Figure 23 :

Aspect endoscopique d'une muqueuse jéjunale normale

Aspect endoscopique d'une muqueuse jéjunale atrophiée

(Service de pédiatrie CHU HASSAN II)

f- Surveillance post biopsique

L'examen achevé, le malade, en particulier l'enfant de bas âge, est laissé sous surveillance en salle de réveil en position de sécurité, jusqu'à récupération complète des fonctions vitales, pendant au moins 15 à 30 minutes.

Au décours du geste, la vérification des critères d'aptitude à la sortie avant de signer l'autorisation de sortie pour les patients ambulatoires et des critères de réveil anesthésiologiste pour les patients retournant dans le service hospitalier est primordiale [63,64].

g- Apports histologiques dans la maladie coeliaque

L'examen anatomopathologique de la muqueuse intestinale reste à l'heure actuelle l'examen de référence pour établir le diagnostic de la maladie coeliaque.

- Les aspects histologiques

Les aspects histologiques décrits dans la maladie coeliaque [73] sont les suivants :

- L'augmentation de la lymphocytose intra épithéliale (LIE) : il s'agit du premier et du plus sensible indice d'atteinte de la muqueuse par le gluten ; un nombre supérieur à 40 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales est un marqueur de processus immunologique, tel qu'une intolérance au gluten. La LIE seule n'est pas absolument spécifique de maladie coeliaque et peut être observée en cas de giardiase, d'allergie aux protéines de lait de vache, d'entéropathie auto-immune, de réaction de greffon contre l'hôte ou contre le sprue tropicale. Il est même possible de retrouver une augmentation de la LIE chez des patients indemnes de toute pathologie !

Durant les années de notre étude, la recherche des LIE n'était pas possible par non disponibilité.

- l'infiltrat inflammatoire de la lamina propria avec prédominance de cellules plasmocytaires, produisant les anticorps antigliadine et antiendomysium. Les lymphocytes T sont également augmentés, notamment les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T Helper. Cette infiltration cellulaire n'est pas spécifique de la maladie coeliaque.

- les entérocytes : on peut trouver une diminution de leur taille dans des stades avancés de la maladie coeliaque. En cas d'atrophie villositaire totale, les cellules de la surface épithéliale sont cuboïdes, basophiles avec un cytoplasme vacuolisé.

- l'hyperplasie cryptique (HC) : il s'agit de la première modification architecturale, induite par les facteurs de croissance tel que l'hépatocyte growth factor et le keratinocyte growth factor qui sont libérées par les cellules mésenchymateuses et par les lymphocytes intra épithéliales (figure24).

- l'atrophie villositaire : facilement et rapidement visualisable par un examen à la loupe ; son existence correspond aux lésions les plus sévères de la maladie coeliaque.

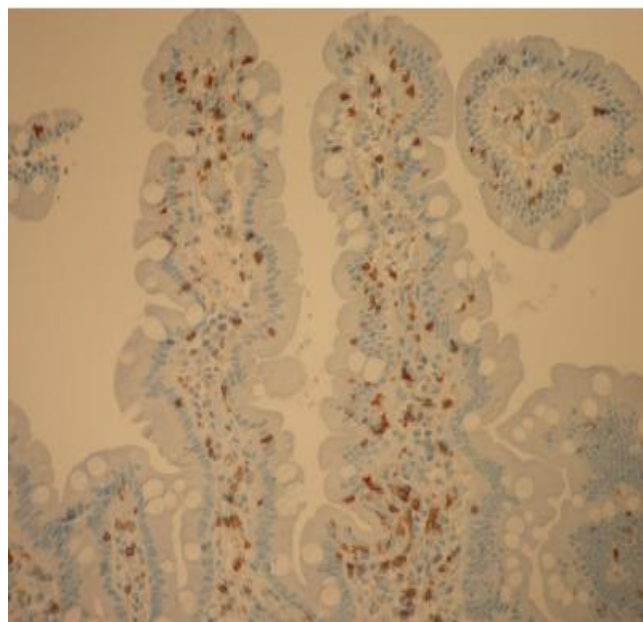
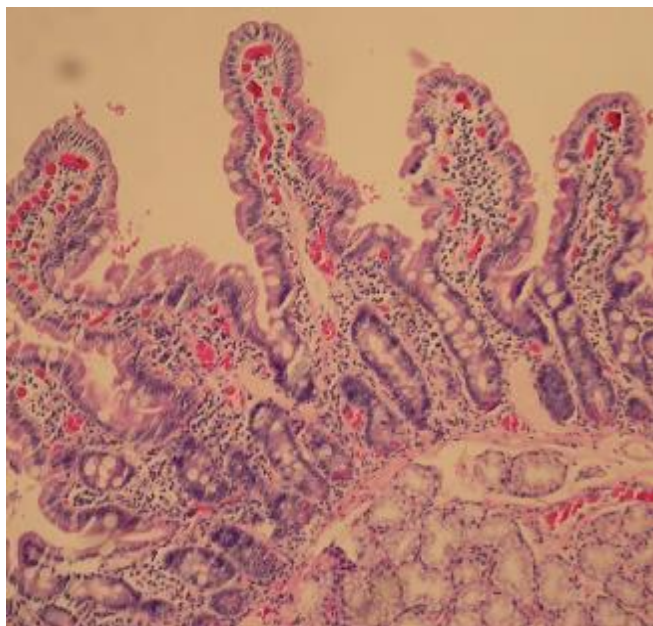


Figure 24 : [114]

Biopsie duodénale distale montrant AV grade II

Biopsie duodénale distale chez même patient montrant AV grade II avec LIE

Dans notre étude, les biopsies intestinales sont réalisées sous régime contenant du gluten, sauf 8 qui sont des biopsies de contrôles.

Concernant l'analyse histologique, trois degrés d'atrophie villositaire sont pris en compte :

- l'atrophie villositaire totale (AVT),
- l'atrophie villositaire sub-totale (AVST),
- l'atrophie villositaire partielle (AVP)

Nous n'avons pas relevé l'état de la lymphocytose intra-épithéliale et l'hyperplasie cryptique, ces données étant trop souvent manquantes.

Nos résultats montrent une atrophie villositaire différents grades dans 50,9% des cas, classée selon la classification de MARSH.

Tableau 13 : Comparaison d'effectif d'atrophie villositaire obtenu à la biopsie

jéjunale

AUTEURS	KALLEL [115]	BOUKTHIR [116]	Notre série
Nombre de biopsies	114	917	265
AV (nombre de cas et %)	98 (86%)	467 (51%)	135 (50,9%)

Les résultats de notre étude corèlent parfaitement avec ceux de BOUKTHIR. Ce pourcentage d'atrophie villositaire obtenu par les biopsies faites est sous estimé, du fait de :

- § L'existence de faux négatifs
 - § La non spécificité des lésions histologiques et le retard d'apparition de l'atrophie villositaire, d'où l'intérêt de rechercher les LIE.
 - § L'émergence des formes latentes qui présentent la partie immergée de l'iceberg, nécessitant une stricte surveillance.
 - § 3 biopsies de contrôles ont montré une normalisation de la muqueuse intestinale après un régime sans gluten.
- Les classifications

Les altérations de la muqueuse duodénale ou jéjunale sont regroupées au sein de différentes classifications, permettant une gradation des dégâts subits par la muqueuse.

La classification française de Marsh [75] est basée sur la hauteur des villosités (C/V), et le nombre de cellules à calices :

. Le grade I correspond à une muqueuse normale, les villosités mesurent alors 350 à 500 µ, le rapport C/V vaut 0,27.

. Le grade II correspond à une atrophie modérée : la hauteur des villosités varie de 300 à 350 µ, le nombre de cellules absorbantes s'abaisse.

. Le grade III représente une atrophie partielle: la hauteur des villosités varie de 150 à 300 μ et le rapport C/V de 0,27 à 1. Les cellules caliciformes tendent à augmenter, il peut exister des altérations des cellules absorbantes.

. Dans le grade IV, l'atrophie est subtotale : les villosités mesurent de 50 à 150 μ , le rapport C/V est supérieur à 1.les cellules absorbantes sont constamment anormales.

. Enfin le grade V correspond à une atrophie totale : la muqueuse est plate, les cellules caliciformes sont nombreuses, et les cellules absorbantes sont aplaties.

La classification internationale élaborée par Marsh [75], a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes [76]. Elle prend en compte le nombre de lymphocytes intra-épithéliales, la présence une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire.

Le type 0 correspond à une à une muqueuse normale comportant moins de 40 LIE pour 100 entérocytes.

Le type I représente la lésion histologique la plus précoce, il est infiltratif, caractérisé par une architecture villositaire normale avec une hauteur des cryptes normale mais qui est marquée par une hyper lymphocytose intra-épithéliale, supérieure à 40 lymphocytes pour 100 entérocytes. Ce stade ne permet pas de poser le diagnostic de la maladie coeliaque et n'impose donc pas la mise sous régime sans gluten. Toutefois, un suivi sur de nombreuses années devra être entrepris puisqu'une évolution vers une atrophie muqueuse est possible à tout moment.

Le type II, hyperplasique, est identifié dès lors que la lymphocytose intra-épithéliale dépasse 40%, et qu'il existe une hyperplasie des cryptes mais avec des villosités d'architecture normale. Ce type histologique est en pratique assez

rarement retrouvé et a surtout été observé dans des conditions expérimentales ou chez des patients atteints de dermatite herpétiforme.

Le type III, destructif, est caractérisé par une diminution de la hauteur des villosités. C'est ce stade qui permet de poser le diagnostic de la maladie coeliaque. On peut le subdiviser en sous groupes en fonction du degré d'atrophie observé : Le stade III A caractérise une atrophie villositaire partielle, le stade III B une atrophie subtotale, plus marquée, et le stade III C correspond à une muqueuse villositaire totalement plate, c'est l'atrophie villositaire totale. Tous ces sous-groupes sont de plus caractérisés par une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 40%.

Une des difficultés majeures de ces classifications histologiques est liée à l'orientation des fragments prélevés, qui, pour pouvoir rendre ces prélèvements exploitables doivent suivre l'axe villosité crypte. Lorsque les biopsies sont mal orientées, le piège principale est en effet de sous-estimer alors le degré d'atrophie de la muqueuse.

Ailleurs, la constatation d'une muqueuse normale ou peu modifiée alors que le contexte clinique et sérologique laisse présager une maladie coeliaque peut avoir plusieurs causes. Les lames doivent bien entendu, préférablement être interprétées par un anatomopathologiste expérimenté.

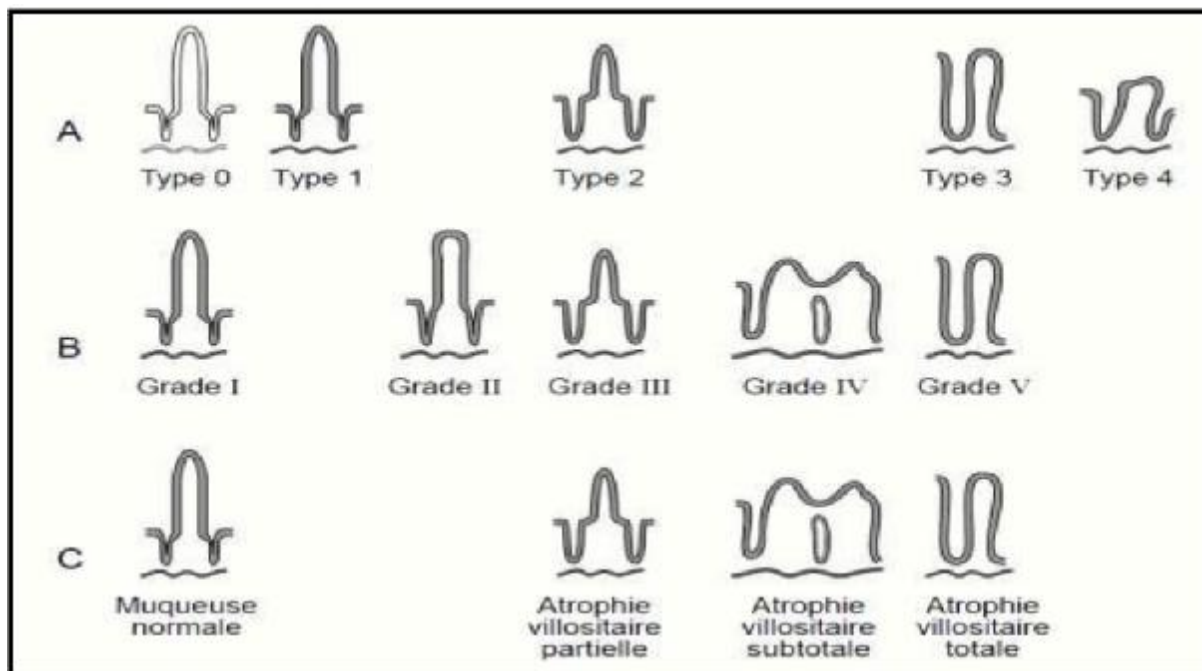


Figure 25: les différentes classifications histologiques de l'atrophie villositaire [104]

A : classification selon Marsh B : classification selon Marsh et Mtushanski

C : classification actuelle

Dans notre travail on a adopté la classification de Marsh, l'analyse des résultats histopatologiques de notre étude, montre que 52,6% des patients sont porteurs d'une atrophie villositaire totale, se qui concorde avec les données de l'étude de BOUKHTIR (53,6%) et FATHALLAH (52,4%)

Tableau 14 : Tableau comparatif du degré de l'AV

AUTEURS	AVT	AVST	AVP
BOUKHTIR [116]	(53,6%)	(13,2%)	(33,2%)
FATHALLAH [117]	481(52,4%)	131(14,3%)	306 (33,3%)
WATELET [118]	11 (39,3%)	15 (53,6%)	2 (7,1%)
Notre série	136 (52.6%)	88 (32.6%)	41 (14,8%)

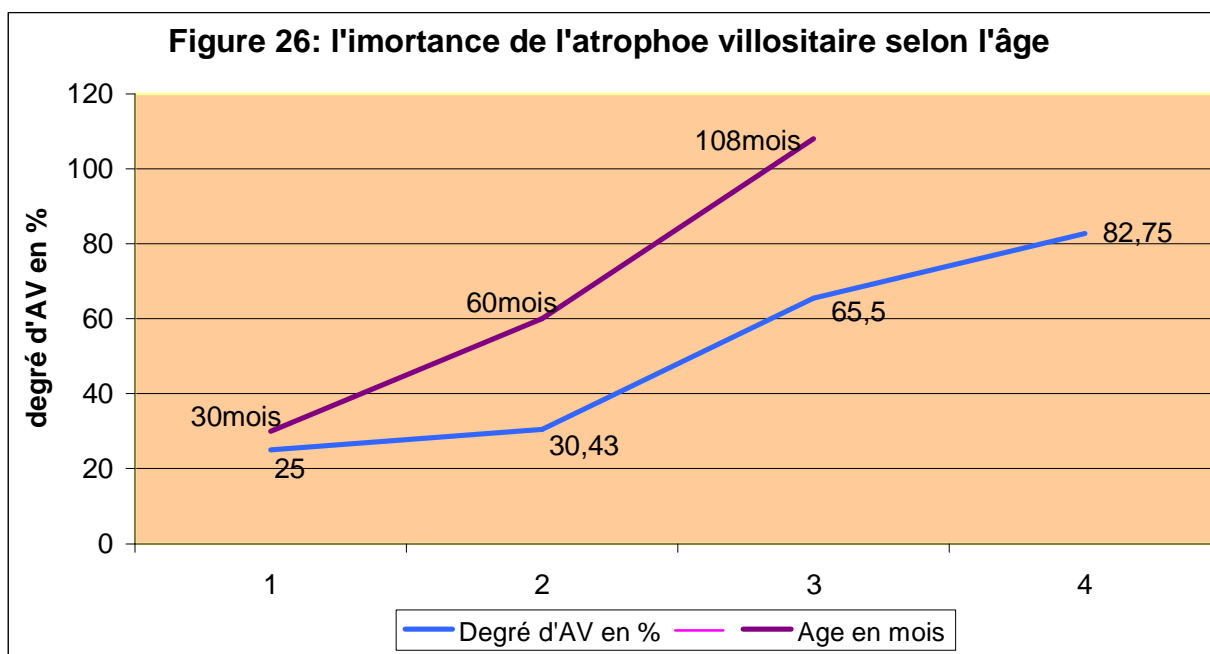
Cette prédominance de grade histologique (atrophie villositaire totale) est expliquée par le retard du diagnostic de la maladie coeliaque surtout.

- Dans la tranche d'âge (>108mois) l'atrophie villositaire totale est trouvé chez 82,75%.
- Dans la tranche d'âge (61-108mois) chez 65,5%.
- Alors que dans les tranches d'âge (31-60mois) et (<ou=30mois) l'atrophie villositaire ne se trouve que chez 30,4% et 25% des cas.

Tableau 15 : Répartition de l'AV et sa gravité selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	AV	AVT	AVS	AVP
<ou=30mois	32(19,39%)	25%	56,25%	18,75%
31-60mois	46(27,87%)	30,43%	63%	24%
61-108mois	58(35,15%)	65,5%	24,13%	10,34%
>108mois	29(17,57%)	82,75%	13,7%	3,44%

Plus le diagnostic est posé tardivement, plus l'atrophie villositaire est plus sévère, cela est illustré par la courbe ci-dessous.



- Suivi histologique

Pour qui ? quand ?

Si l'on s'en réfère aux critères diagnostiques de l'ESPGAN révisés de 1989, il n'est plus de mise de réaliser une deuxième biopsie si la première était typique, et que l'amélioration clinique et biologique sous traitement a été indiscutable.

Pourtant, il y a des cas où une deuxième biopsie est préférable : chez les patients asymptomatiques, dans le cas d'une première biopsie n'ayant pas tous les critères requis (hypertrophies des cryptes, hypercellularité du chorion, atrophie villositaire, infiltration lymphocytaire épithéliale), dans tous les cas où la clinique est équivoque et le diagnostic reste incertain (rare de nos jours) [77]. Certaines équipes recommandent la réalisation de cette deuxième biopsie à 1 an du diagnostic quoi qu'ils soient les résultats cliniques, sérologiques ou de la première biopsie [78].

Dans notre travail, on a trouvé 8 biopsies de contrôle, dont 3 seulement montrent une muqueuse jéjunale normale après un régime sans gluten suivi durant une année, cependant les autres montrent la persistance de l'atrophie villositaire, probablement en rapport avec un régime sans gluten défectueux.

- Extension des lésions

L'atrophie villositaire (AV) peut être plus ou moins étendue le long de l'intestin grêle, plus marquée le duodénum que dans le jéjunum, et donc souvent accessible à une endoscopie oesogastroduodénale classique [79]. La sévérité des symptômes ne semble pourtant pas être liée à l'extension des lésions [79]. L'infiltration par les LIE ne semble pas être limitée à l'intestin grêle et peut atteindre l'ensemble du tube digestif. Ainsi, plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation de la fréquence des gastrites et colites lymphocytaires chez les coeliaques [80,81].

B- Bilan de retentissement :

1- Syndrome de malabsorption :

Des perturbations biologiques orientent généralement, mais pas toujours vers un syndrome de malabsorption, il est fréquemment noté une anémie par carence en fer et ou en folates, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, une baisse du taux de prothrombine et des facteurs vitamines k dépendants, un cholestérol abaissé [36].

Dans notre série le syndrome de malabsorption est marqué par une anémie hypochrome microcytaire chez 39,62% des malades, et une hypoprotidémie chez 29,6% avec un taux de prothrombine bas chez 0,78%, et aussi une hypocalcémie est trouvé chez 13,6% des patients.

2-Evaluation de l'anémie au diagnostic :

Dans la littérature, la fréquence de l'anémie par carence martiale est très variable avec des proportions de 12 à 69 % [138]. L'anémie n'est pas expliquée seulement par un déficit nutritionnel, comme en témoigne une étude américaine où malgré un RSG, elle persiste après plusieurs années d'évolution, laissant évoquer la possibilité de l'étiologie inflammatoire [139]. De façon provocante, certains indiquent que la supplémentation martiale n'a pas d'intérêt, la carence persistant longtemps après le début du RSG et ce malgré la dite supplémentation [58].

La série de Claire Watelet [119] a mis en évidence une corrélation négative entre l'atrophie villositaire et l'anémie: cela signifie que plus l'atrophie villositaire est sévère, plus la carence martiale est importante.

Dans notre étude ; 24,2% des patients qui ont une atrophie villositaire totale ont une anémie hypochrome, dont 7 patients ont une anémie sévère avec une hémoglobine entre 5,5 et 4,1 g/dl.

IV- Corrélation clinique, sérologique et histologique

Certains auteurs rapportent une corrélation positive entre le taux sérique d'anticorps antitransglutaminase tissulaire et entre le résultat histologique d'une biopsie jéjunale pour des populations pédiatriques et adulte. Ils suggèrent alors la fiabilité des tests sérologiques autorisera de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevé d'AC tTGA [141], ainsi, Barker et al, ont proposé dans une étude récente, que la biopsie intestinale initiale devienne facultative, ayant remarqué que des taux élevés d'anticorps anti-transglutaminase (>100 UI) étaient liés, chez l'enfant, à la présence quasi-systématique d'une atrophie villositaire caractéristique [83]. L'histologie intestinale restera par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies atypiques ou associées à un déficit en IgA et les cas douteux. La haute valeur prédictive négative des gènes de susceptibilité HLA DQ2/DQ8 pourrait être utile pour écarter le risque d'une maladie coeliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux ou dans une population à risque (famille de sujets coeliaques) [88].

Pour beaucoup, la signature histologique reste à ce jour indispensable [84,85], en raison des conséquences à long terme du diagnostique (régime à vie, surveillance), et le temps du diagnostic non invasif de la maladie coeliaque n'est pas encore venu.

Diamanti et al [9], considèrent que les titres de tTGA supérieurs ou égaux à 20UI/ml sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez des patients symptomatiques, alors que les valeurs de tTGA inférieurs à 20U/ml doivent être corrélées à aux données histologiques et à l'études HLA, en vue d'éviter les faux positifs [9]. L'absence de molécules HLADQ2/DQ8 fortement liée à la maladie, permet d'éliminer avec une très forte probabilité, un résultat positif et en revanche moins informatif [17-28].

Dans notre étude, on trouve une corrélation significative entre diarrhée chronique-atrophie villositaire, et retard staturo pondéral-atrophie villositaire tant que deux signes cliniques majeurs évocateurs de la maladie coeliaque.

On trouve aussi une corrélation significative entre la positivité des AC IgA, IgG antigliadine atrophie villositaire, et AC antiendomysium atrophie villositaire. Pourtant, c'est dans 49,1% des biopsies faites qu'on n'a pas trouvé d'atrophie villositaire, d'où l'intérêt :

- De demander un test sérologique plus fiables : les AC antitransglutaminases tissulaires, et faire une étude des valeurs seuils des marqueurs sérologiques, il serait important d'établir des références en mg/l plutôt qu'en unités arbitraires avec une standardisation inter laboratoires de ces tests sérologiques.
- De demander le dosage des IgA pour éviter les faux négatifs en sérologie.
- De faire le dosage des lymphocytes intra épithéliales puisque leur taux élevé est un signe précoce de la maladie coeliaque
- De rechercher les molécules HLA DQ2/DQ8 toutes fois c'est possible.

Globalement, nos résultats confirment la nécessité d'adapter un protocole diagnostique bien conduit et de la maladie coeliaque pour pouvoir se dépasser des biopsies jéjunales faites par excès. Mais jusqu'au jour la biopsie jéjunale reste un élément indispensable pour le diagnostic de cette maladie en pédiatrie, car chez les enfants le diagnostic ne peut exiger des caractéristiques cliniques et sérologiques évitant ainsi cette procédure invasive et de commencer un régime sans gluten plus tôt.

V- Place du phénotypage HLA dans la stratégie diagnostic :

1-Rappel sur le system HLA (Human Leucocyte Antigen) [120]

Les molécules HLA ont pour fonction principale la présentation des antigènes aux lymphocytes T. En effet, pour être reconnus par les lymphocytes, des antigènes protéiques dérivés de peptides doivent être associés à des molécules du système HLA ou CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de type I (sur toutes les cellules nucléées de l'organisme) et de type II (sur les cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène, aux lymphocytes T, lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigène, monocytes/macrophages entérocytes.....).

Le système HLA est un système multigénique (présence de nombreux loci dans une même région : le bras court du chromosome 6), multiallélique (caractérisé par un très grand polymorphisme), et d'expression codominante (chaque allèle sur chaque haplotype est exprimé).

Les principaux gènes prédisposant à la maladie coeliaque sont localisés dans la région HLA. Se sont les génotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, mis en évidence chez plus de 95% des malades coeliaques [121].

2-Place de la détermination du groupe HLA et notion de test génétique dans la maladie coeliaque

La maladie coeliaque possède tous les critères de l'OMS justifiant un dépistage précoce, à ce titre, on pourrait imaginer réaliser un dépistage systématique chez l'enfant. Le problème étant que l'intolérance au gluten n'est pas présente à la naissance et que donc le dépistage néonatal ne serait que de peu d'utilité. Il faut en effet attendre la rencontre entre un terrain génétique propice et le gluten pour que puisse se déclarer l'affection (conditions nécessaire mais non suffisante). Certains

préconisent d'attendre l'âge de 2ans [122] d'autres l'âge de 3ans [123] pour rechercher des anticorps.

Pour le système HLA, il n'existe pas actuellement de consensus sur l'utilisation de ce marqueur de prédisposition. Une des propositions qui semblent intéressantes et qui peut être dans un court avenir deviendra réalité est celle de réaliser cette détermination chez les enfants à risque, pourquoi pas à la naissance, en attendant de réaliser des sérologies ultérieures chez des patients silencieux, certains auteurs proposent de réaliser alors ces dosages au début de la scolarisation [123]. On notant bien que le fait d'être HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ne signifie pas que ces patients seront coeliaque (3% de cette frange de la population seulement déclarera une intolérance au gluten) [124].

L'un des principaux avantages de réaliser cette prédétermination du groupe HLA est de pouvoir déterminer un groupe à risque et groupe sain (si l'on excepte quelques exceptions de maladie coeliaque HLA-DQ2 ou DQ8 négatives). On voit donc bien l'intérêt que pourrait avoir la détermination du groupage HLA dans l'algorithme diagnostique de la maladie coeliaque, pourtant, à ce jour il ne manque qu'un consensus pour pouvoir s'en servir comme tel.

VI- Intérêt de la vidéocapsule dans le diagnostic de la MC

1- Généralités

La vidéocapsule endoscopique (VCE) représente une avancée significative dans l'exploration de l'intestin grêle réputé « la boîte noire de l'endoscopie» [125] ou encore « la dernière frontière à conquérir» [126]. Elle est capable de visualiser la totalité de la muqueuse de l'intestin grêle de façon non invasive, sans douleur, en autorisant l'acquisition d'images détaillées même des zones non accessibles aux autres investigations radiologiques ou endoscopiques.

La VCE vient à son heure dans la mesure où les limites des autres procédures diagnostiques dans l'exploration de l'intestin grêle sont bien connues, qu'il s'agisse des investigations radiologiques [127] et endoscopiques [128], en particulier la vidéoentéroscopie poussée (VEP) [129] ou encore la vidéoentéroscopie poussée totale associée à la technique du double ballon proposée récemment mais dont l'efficacité en pratique clinique n'est pas encore démontrée et qui, de toute façon, reste une procédure longue et lourde . Comme toute nouvelle technique disponible en médecine, l'utilisation de la VCE nécessite de définir son utilisation précise d'un point de vue clinique.



Figure 27 : vidéocapsule dans son étui magnétique [130]

2-Intérêt dans la maladie coeliaque

Au cours de la maladie coeliaque des lésions sont observées telles que la présence de « scalloping », de fissures et un aspect en mosaïque caractéristique de l'atrophie villositaire [131] (Figure26). Par rapport à l'examen histologique des biopsies duodénales obtenues par fibroscopie, la VCE a une sensibilité de 85 à 87,5

% et une spécificité de 91 à 100 % [132,133]. L'absence de visualisation de villosités normales sur plusieurs plis successifs suggère également le diagnostic. Le recours à une VCE pour le diagnostic de maladie coeliaque est recommandé en cas de refus de la fibroscopie avec sérologie positive ou en cas de discordance entre la clinique et les résultats de la fibroscopie et de l'histologie [134]. Dans le cadre du suivi de la maladie, aucun contrôle endoscopique n'est recommandé en l'absence de symptômes. En cas de symptômes, malgré un régime sans gluten bien suivi, la VCE est préconisée en première intention, à la recherche de fissures, ulcérations jéjunales ou d'un lymphome intestinal [135]. Si des lésions sont découvertes, l'entéroscopie double ballon peut être utilisée pour réaliser des biopsies.

Sur la base du rapport de la Haute Autorité de santé, le remboursement en France de la VCE a été mis en place dans les indications suivantes : « Les saignements digestifs obscurs et/ou occultes, l'anémie ferriprive chronique d'origine digestive, le diagnostic positif de la maladie de Crohn chaque fois qu'elle est suspectée cliniquement et biologiquement alors que les examens morphologiques et endoscopiques sont négatifs ». (Journal Officiel de la République Française du 21 novembre 2008.



Figure 28 : image acquise par vidéocapsule endoscopique atrophie coeliaque [136]

VII- Peut on réduire le nombre des biopsies diagnostiques ?

Nous venons de déduire de notre étude, que l'heur du diagnostic non invasif n'est pas encore venue, et la biopsie initiale reste l'un des piliers diagnostic de la maladie coeliaque. Mais l'utilisation des différents outils diagnostic précités permet de mieux sélectionner les patients devant en bénéficier, et par la même de réduire le nombre de biopsies réalisées chez les patients non porteurs de l'intolérance au gluten.

De nombreuses équipes cherchent ainsi à développer des tests pré-endoscopiques de manière à optimiser le rendement des biopsies diagnostiques. On peut citer ici l'exemple du test proposé par Hopper et son équipe [137] dans une étude rétrospective portant sur un grand effectif. Il utilise pour se faire un système de gradation, des signes cliniques évoquant une maladie coeliaque : sujets à haut risque ayant comme symptôme un retard staturo pondéral, une anémie ou une diarrhée au moment du diagnostic ; les sujets à risque faible présentant des symptômes comme douleur abdominale, nausées et vomissement. Chaque groupe de patient a bénéficié d'un dosage des anticorps antitransglutaminases tissulaires. L'algorithme proposé est défini par la réalisation d'une biopsie intestinale chez tous les patients à haut risque et chez tous les patients à risque faible mais ayant des anticorps antitransglutaminase positives. L'utilisation de cet algorithme se révèle intéressante, car ayant une sensibilité diagnostic de 100% (aucun cas de maladie coeliaque n'a été oublié) mais aussi et surtout ayant permis de 60% de l'effectif d'être exempt de toute biopsie.

L'utilisation de ce type de test pré-endoscopique n'est pas un exemple isolé, et de nombreuses équipes ont ainsi cherché à définir des tests ou algorithmes pré-endoscopiques visant à diminuer le nombre de biopsies inutiles : être le moins invasif possible à défaut de ne pas l'être du tout.

VIII- Protocole diagnostique dans la maladie coeliaque :

La maladie coeliaque est avant tout suspectée en raison des signes cliniques évocateurs typiques ou atypiques. Deux situations cliniques peuvent se présenter :

- Tableau clinique complet :

L'enfant présente un tableau clinique typique, associant le retard staturo pondéral, la diarrhée chronique ou la pâleur cutanéomuqueuse, et les signes cliniques classiquement retrouvés dans la maladie coeliaque : dans cette situation, le dosage des anticorps n'est pas obligatoire et la biopsie intestinale doit être réalisée en première intention. Mais il reste intéressant de connaître le taux des marqueurs sérologiques au moment du diagnostic, pour réaliser des contrôles durant le régime sans gluten.

- Tableau clinique évocateur mais atypique :

La maladie coeliaque est suspectée en raison de l'existence d'un signe clinique classique isolé, d'un retard pubertaire, d'une petite taille, ou parce que l'enfant fait parti des sujets dits à risque : le dosage des anticorps antitransglutaminase tissulaires IgA doit précéder l'indication de la biopsie jéjunale et permettant de sélectionner les enfants pour celle-ci. La biopsie ne doit pas être réalisée si les anticorps sont indétectables. En revanche, cette attitude suppose un suivi clinique régulier de l'enfant, afin de surveiller sa situation clinique et son statut sérologique. Ce protocole diagnostique est schématisé par la figure ci-dessous.

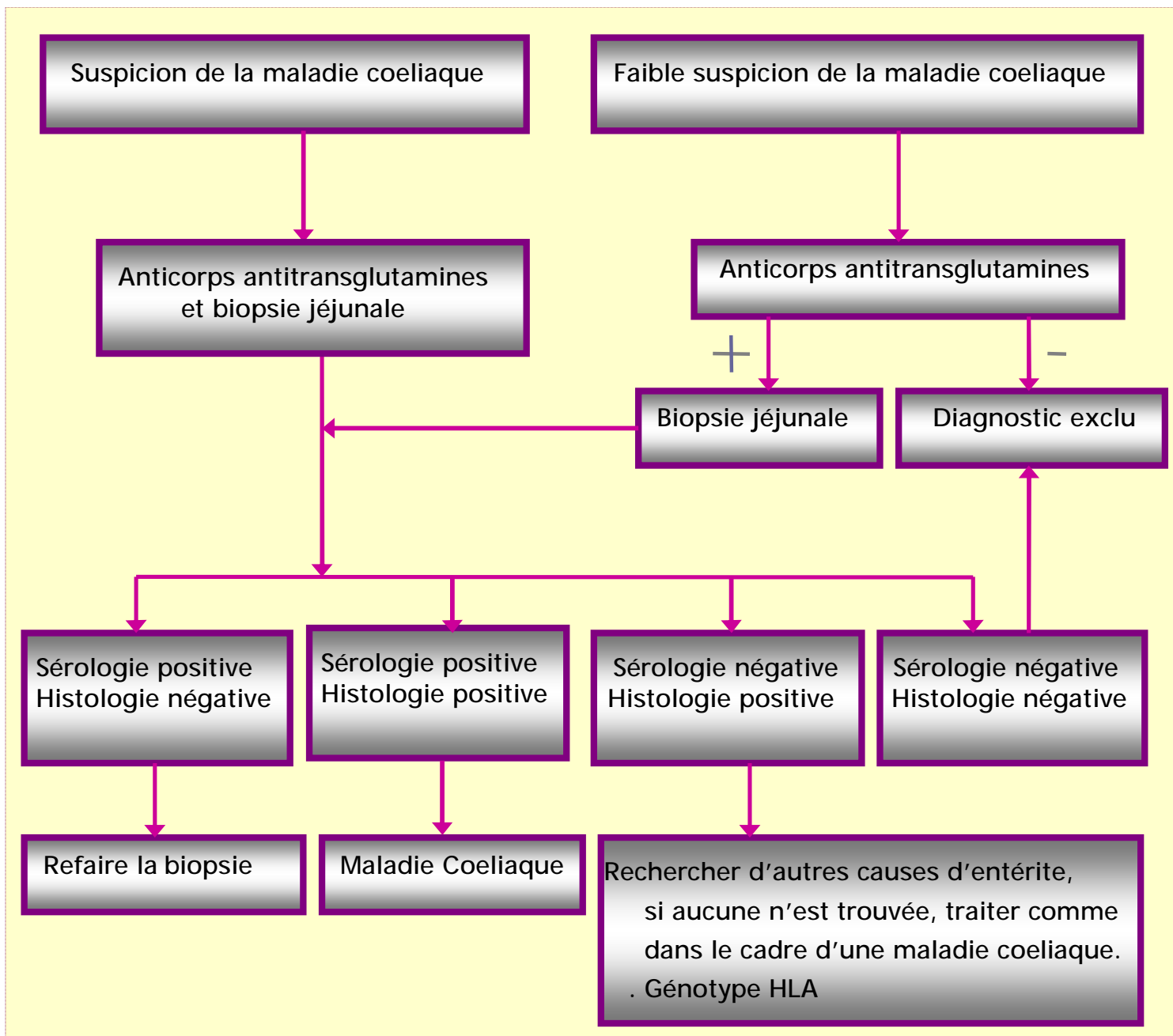


Figure 29 : Protocole diagnostique de la maladie coeliaque

Conclusion

L'heure du diagnostic non invasif n'est pas encore venue, et la biopsie initiale reste l'un des piliers diagnostic de la maladie coeliaque. Les dernières recommandations indiquent que le diagnostic de cette maladie repose toujours sur la réalisation de biopsies intestinales par voie endoscopique, avec mise en évidence d'une amélioration des symptômes sous RSG. Les récentes études réalisées, proposant des algorithmes utilisant la clinique et les anticorps antitransglutaminases sont prometteuses mais nécessitent d'être confirmées par des travaux incluant une plus grande population de patients.

La maladie coeliaque est avant tout suspectée en raison des signes cliniques évocateurs typiques ou atypiques. Dans cette étude, le tableau typique de la maladie coeliaque est fait de retard staturo pondéral, diarrhée chronique et pâleur cutanéomuqueuse.

Les marqueurs sérologiques, constituent actuellement la première étape du diagnostic, et sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie coeliaque devant des signes frustes ou atypiques. Les recommandations actuelles préconisent la recherche des anticorps antitransglutaminase tissulaires en raison de sa facilité, et son coût modéré sa fiabilité : c'est un outil sérologique performant, permettant de cibler au mieux les indications de biopsies.

Le diagnostic de certitude repose toujours sur la biopsie intestinale, qui doit être réalisée avant toute mise sous régime sans gluten. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale, subtotale ou partielle, associée à une hyperplasie des cryptes et à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

Nos résultats confirment que l'histologie intestinale reste un élément diagnostic incontournable pour le diagnostic de la maladie coeliaque, et l'adaptation d'un protocole diagnostique bien conduit avec des marqueurs sérologiques plus fiables (Anticorps antitransglutaminase) est une nécessité pour pouvoir se dépasser des biopsies faites par excès. Car chez les enfants le diagnostic ne peut exiger des

caractéristiques cliniques et sérologiques évitant ainsi cette procédure invasive et de commencer un régime sans gluten plus tôt.

Mais l'utilisation des différents outils diagnostique précités permet de mieux sélectionner les patients devant bénéficier d'un examen histologique, et par la même de réduire le nombre de biopsies réalisées chez les patients non porteurs de l'intolérance au gluten.

Le phénotypage HLA, à la recherche des groupes à risque (HLA-DQ2, HLA-DQ8), peut apporter une aide diagnostique précieuse du fait de sa haute valeur prédictive négative, et faire l'économie de biopsies inutiles.

Résumés

Résumé

La maladie coeliaque est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Son diagnostic repose sur un faisceau d'argument ; cependant la biopsie jéjunale constitue une étape primordiale pour retenir le diagnostic en mettant en évidence une atrophie villositaire différents grades.

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de biopsies jéjunales colligées dans l'unité des explorations digestives du service de pédiatrie CHU HASSAN II, sur une période s'étalant du 23/10/2002 au 26/12/2007, et dont le but est de démontrer l'intérêt de la biopsie jéjunale dans le diagnostic de la maladie coeliaque, et la corrélation des résultats histologiques avec ceux cliniques et sérologiques.

Ce travail comporte 265 cas, dont 141 garçons (53%) et 124 filles (47%), le sex-ratio est de 1,13 avec une moyenne d'âge à 70,32 mois et un écart type de 49,32.

Le retard staturo pondéral (67,92%) trouble du transit (63,02%) constitué essentiellement par la diarrhée chronique (83%) et la pâleur cutanéomuqueuse (27,92%), sont les principales indications cliniques motivant la réalisation de la biopsie jéjunale. Tous nos malades présentent l'un de ces trois signes ou plus en association avec d'autres moins typiques de la maladie coeliaque notamment, vomissement (13,58%), anorexie (6,04%), ballonnement abdominal (20%).

La production d'auto-anticorps au cours de la maladie coeliaque serait secondaire à la reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine, induisant des anticorps spécifiques de la maladie : anticorps antigliadines, antiendomysiums, et antitransglutaminases. Ces tests sérologiques constituent un outils de dépistage et de diagnostic de grande valeur.

Les résultats histologiques montrent une atrophie villositaire différents grades chez 50,9% des patient avec une prédominance nette de l'atrophie villositaire totale (52,6%).

Notre étude montre une corrélation significative entre la clinique la sérologie et les résultats histologiques.

Nous insistons dans notre étude sur l'intérêt du dosage des anticorps antitransglutaminase dans les situations cliniquement atypique avant la pratique d'une biopsie jéjunale, ainsi sur le dosage des IgA afin d'éviter les faux négatifs sérologiques et la recherche des lymphocytes intraépithéliales.

D'après la littérature, l'étude des signes cliniques, de l'importance de la biopsie jéjunale et de l'intérêt des tests immunologiques, comparée à notre étude, permet de proposer un protocole pour le diagnostic de la maladie coeliaque et permet d'envisager la surveillance de cette maladie.

Summary

Celiac disease is an autoimmune disease, associated with gluten intolerance occurring in genetically susceptible individuals. Its diagnosis is based on a series of arguments, but jejunal biopsy is a vital step to the diagnosis by demonstrating villous atrophy grades.

This is a retrospective study of a series of jejunal biopsies collected in the unit digestive explorations of Pediatrics University Hospital Hassan II, over a period of 23/10/2002 to 26/12/2007 spread, and whose purpose is to demonstrate the value of jejunal biopsy in the diagnosis of celiac disease, and correlation of histologic findings with those clinical and serological.

This work includes 265 cases, including 141 boys (53%) and 124 girls (47%), the sex ratio is 1.13 with an average age of 70.32 months and a standard deviation of 49.32.

The failure to thrive (67.92%) of transit disorders (63.02%) consisting mainly chronic diarrhea (83%), cutaneous and mucosal pallor (27.92%), are the main clinical indications justifying the implementation of jejunal biopsy. All our patients have one of these three or more signs in combination with other less typical of celiac disease including, vomiting (13.58%), anorexia (6.04%), abdominal distension (20%).

The production of auto-antibodies in celiac disease is secondary to the recognition by the immune system of transglutaminase complexed with gliadin, induces antibodies specific for the disease: antibodies to gliadin, antiendomysium and transglutaminase. These serological tests are a tool for screening and diagnostic value.

Histological results showed villous atrophy in different grades with 50.9% of patients with a clear predominance of villous atrophy (52.6%).

Our study shows a significant correlation between clinical data, serological and histological results.

We insist in our study on the interest of the measurement of transglutaminase antibodies in clinically atypical cases before the use of a jejunal biopsy, and the determination of IgA in order to avoid false negative serological and research intraepithelial lymphocytes.

The study in the literature of clinical signs of celiac disease, the importance of jejunal biopsy and interest immunological tests, compared to our study allows to propose a protocol for the diagnosis of celiac disease and highlights the possibility of monitoring the disease.

Bibliographie

1. Trier, J . S
Celiac sprue. N Engl J Med, 1991 ; 325 : 1709-19.
2. J.Schitzi; H.Garnier-Lengliné
Coeliac disease diagnostic in 2008. Gastroenterologie, Hépatologie et nutrition pédiatrique, Arch pediatr .2008 ;15 :456-461.
3. Wood I. J, Doig R.K.; MOTTERAMER, HUGHES A
Gastric biopsy. Lancet, 1949, i : 18-19.
4. PAULLEY J. w
Observation on the etiology of idiopathic stéatorrhoea. Brti. Med. J., 1951;
11: 1318-1321
5. Royer M., CROXATIO. O., BIEMPICA L., BALCAZAR MORISON A.J
Biopsia duodénaI par aspiration bojo control radioscopico. Prensa med.
Argent., 1955 ; 42 : 2515-2519.
6. SHINER M.
Duodenal biopsy. Lancet ; 1956; i : 17-19.
7. Walker-SMITH J.A
Techniques of investigation. In: diseases of the small intestine in child
houd. J.A.WALKER-SMITH ed. Butterworths and co., 1988; pp: 31-87.
8. CROSBY W.H., KUGLER H.W
Intraluminale biopsy capsule. AM.J.DIGEST.DIS. 1957 ; 2 : 236-241.
9. READ A.E, GOUGH K.R., BONES J.A MCARTHY C.F
An improvement to the Crosby per oral intestinal biopsy Capsule.Lancet,
1962; i: 894.

10. BRAND BORG L.L, RUBIN.C.E, QUNITON W.E.-A
Multipurpose instrument for suction biopsy of the oesophagus. Stomach, smallbawel and colon. *Gastroenterology*, 1959 ; 37 : 1-16.
11. FLICK A.L., QUINTON W.E., RUBIN C.E.-A
Peroral hydraulic biopsy tube for multiple sampling at any level of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1961; 40: 120-126.
12. ROSS J; R MOORE V.A
Small intestinal biopsy capsule utilizing hydrostatic and suction principales, *Gastroentérology*, 1961; 40: 113-119.
13. MARSH M.N
Gluten, Major histocompatibility complex, and small intestine, a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue) *gastroenterology*, 1992; 102: 330-354.
14. SHEEBY T.W
Intestinal biopsy. *LANCET*, 1944 ; i : 959-960.
15. SCOTT B.B., JENKINS D
ENDOSCOPIC small intestinal biopsy. *Gastrointestinal endoscopy*, 1981; 27: 162-167.
16. LINSHEER W.G., ABELE J.E.-A
New directable small bowel biopsy device. *Gastroenterology*, 1976; 71: 575-576.
17. PROUT B.J.-A
Rapid method of obtaining a jejune biopsy using a CROSBY capsule and gastrointestinal fiberscope. 1974; 15: 571,572.
18. Schmitz J.
In: Navarro J, Schmitz J, editors. *Maladie coeliaque*. Paris: Flammarion Medecine-science; 20002 : 303-24.

19. Fasano, A
Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population.
Gastroenterology, 2005; (4suppl1): 68-73.
20. Fasano, A. and Catassi
coeliac disease in children. *Best Pract Resclin. Gastroenterol*, 2005; 19: 467-78.
21. Halfdanarson, T.R., Lit ZOW, M.R., and MURRAY, J.A
hematologic manifestations of coeliac disease. *Blood*, 2007; 109: 412-21.
22. Wierink, C.D., VAN DIERMAN, D.E., Aartman, I.H., and HEYMANS, H.S
Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int. J Paediatr Dent*, 2007; 17: 163-8.
23. Ferguson, A., Arranz, E., and O'Mahony, S
Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150-1.
24. Cerf-Bensussan N, Jabri B.
La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med Sci Synth* 2001 ; 17 :1129-38.
25. Herzog D.
La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostique, l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire. *Paediatrica Erschieenen* 2000 ; 11 : 39.
26. Farrel RJ, Kelly CP.
Celiac sprue. *Nengl J Med* 2002; 346: 180-2.
27. Vahedi K, Bouhniky, Matuchonsky C.
MC de l'adulte *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 485-94.
28. Schuppan D.
Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.

29. Helms S.
Celiac disease and gluten-associated diseases. Review. Altern Med Rev 2005;
10:172-92.
30. Van Heel DA, West J.
Recent advances in celiac disease. Gut 2006; 55:1037-46.
31. Green PH, Jabri B.
Coeliac disease. N Engl J Med 2007; 357:1731-43.
32. Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, Järnerot G, Valdimarson T, Dahlbom,
et al.
Antibody levels, in adult patients with coeliac disease during gluten-
free diet: a rapid initial decrease of clinical importance J Intern Med
2004; 256: 519-24.
33. WALKER W.A., DURIE P.R., HAMILTON R., et al.
Pediatric Gastrointestinal Disease: -2nd éd-St Louis: Mosby, 1996; 1588-1589
34. Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V, Santon D, Trivisio C, et al.
Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody
assay. Arch Dis Child 2004; 89:512-5.
35. Lamireau T, Clouzeau H.
Comment confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque ? Arch Pediatr 2008 ;
15: 504-5.
36. Olives J P.
Nouvelles stratégies diagnostiques de la maladie coeliaque. Arch Pediatr 2001 ; 8:
403-4.
37. Bienvenu F.
Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. Rev Fr Lab
2008 ; 404 :31-6.

38. Fassano A.
Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population-
Gastroenterology 2005; 128:68-73.
39. Stern M.
Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative
toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:513-9.
40. Schmitz J-H, Garnier-Lengliné.
Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Arch Pediatr 2008;15:456-61.
41. Malamut G, Cellier C.
MC : Dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées ;
Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28: 863-7.
42. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP.
Coeliac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional
management, Review. Nutr Clin Care 2005; 8: 54-69.
43. Green PH, Jabri B, Jabri B
Celiac disease. Lancet 2003; 362: 383-91.
44. J. Clin
An approach to duodenal biopsies, Pathol 2006, 59:1133-1150.
45. Sarrut S, Desjeux J.F., Ben Abdellah ch, Peyrot M.
Biopsie intestinale et lambliaose en pédiatrie. Ann.pediatr. 1982 ; 29 :337-342.
46. Anderson ch. Burke V
Pédiatrie gastroentérologie. Black well scientific publication. Oxford1995.
47. Corte M., Bonfils S.
Syndrome de malabsorption digestive. Gastroentérologie, 1974 ; 1 :77-81.
48. Metoyer J., Larmonier R., Marsh C .L
Atrophie des villosités intestinales, étude quantitative. Press. Med., 1970 ;
78 :1095-8.

49. Enquête SFED 2 jours d'endoscopie en France. Journée francophone de pathologie digestive, Lyon. Mars.
50. Ginsburg L, Greenwald D, Cohen J
Complication of endoscope. *Gastro intest Endosc Clin N Am* 2007;
17:405-32.
51. Dumortier BJ, Ponchon T, Scozec JY, et al
Prospective evaluation of transnasal oesophagogastroduodenoscopy: feasibility and study on performance and tolerance gastrointestinal endosc 1999; 49:285-91.
52. KO, Riffle S, Shapiro JA, et al
Incidence of minor complications and time lost for normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointestinal endosco* 2007;65:648-56.
53. Clark GA, Jacobson BC, Hammett RJ, Carrlock DL.
Indications and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patient cohort. *Endoscopy* 2001; 33: 581-4.
54. Byrne WJ.
Bacteriéma in children following upper gastrointestinal endoscopy or colonoscopy *Pediatr Gastroenterology Nutr* 1982; 1:551-3.
55. Lamireau T, Dubreuil M, Daconceicao M.
Oxygen saturation during oesogastroduodenoscopy in children: general anesthesia versus intravenous sedation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 27:172-5.
56. Chuah S, Crowson C, Dronfield M.
Topical anesthesia in upper gastrointestinal endoscopy. *Br Med J* 1991; 303:695.

57. Gilger MA, Jeiven S, Barrish J, MC Carrol.
Oxygen desaturation and cardiac arrhythmias in children during oesophagogastroduodenoscopy using conscious sedation. *Gastrointestinal endosc* 1993; 39:392-5.
58. Belli D, Spahr-Schopfer I, Balderrama F, Corboz A, Harbe W, Rouge JC.
Sédation en endoscopie gastrointestinale pédiatrique. *Acta Endosc* 1994;24:109-18
59. R. Systechenkor
Actualités sur la désinfection en endoscopie digestive, état de l'art en endoscopie digestive. 7eme journée du Limousin, Limoges : 12 juin 2004.
60. Canfield M, Wyllie R, Sivak MV, Michener W, Steffen R.
Upper gastrointestinal tract endoscopy in the pediatric patient. *J Pediatr* 1989; 115:339-45.
61. Quak SH, Lam SK, Low PS.
Upper gastrointestinal endoscopy in children. *Singapore Med J*. 1990; 31:123-6.
62. Berdig DW.
pulse oximetry and upper intestinal endoscopy in infants and children. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 1991; 12:39-43.
63. JE Bazin.
Critères de sorties et recommandations aux opérés ambulatoires. In : *Conseiller C.Cousion M Téd. Les complications des anesthésies de courte durée. Paris. JE PU 1995 :111-114.*

64. P Duval destin, L Beydon.
Les impératifs de l'anesthésie ambulatoire. In : Conférence
d'actualisation XXXIe congrès national d'anesthésie-réanimation paris.
SFAR 1989 :17-23.
65. ML. Benhassine
Société Algérienne de pédiatrie, groupe de Gastroenterologie
pédiatrique. Actualités sur maladie coeliaque de l'enfant. Alger 9
Novembre 2000 ; 26.
66. GRANOT E., GOODMAN-WEILL M., PIZOVG.
Sull and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children .J.
Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1993; 16: 397-400.
67. MEE A.S., BURKE M., VALLON A.G., NEWMAN. J, COTTON P.B
Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic
adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. Brit.
Med, J, 1985; 291: 769-772.
68. SANFILIPPO G., PATANER., FUSTO A., PASSANISSI G., VALENTI R., RUSSO A.
Endoscopic approach to childhood celiac disease. Acta Gastroenterol.
Belg., 1986, 401-408.
69. Michaud L.
Sedation for diagnostic upper gastro intestinal endoscopy: a survey of
the Francophone Pediatric Hepatology.Gastroenterology, and nutrition
groupe. Endoscopy 2005; 37:167-70.
70. M. Luisa MEARIN.C.J.J. MULDER.
Hepatogastroenterology, Rijnstate hospital, Arnhem Departments of
paediatrics, university hospital, Leiden. Endoscopic small bowel biopsy
with a guided capsule. 1994; 24: 395-396.

71. TOWNLEY, R.R.W., and Barnes, G.L.
Intestinal biopsy in childhood. Archives of disease in childhood, 1973;
48: 480.
72. BONAMICO M, MARIANI P, MAZZILLI MC
Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac
children. J Pediatr Gastroenterol Nut 1996; 23: 159-163.
73. ROSTOM A, DUBE C, CRANNEY A, SALLOJE N, SYR, GARITTY C
The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease. Indian J
Pediatr 2006; 73: 703-709.
74. MARCHE C, LAUMONIER R, METAYER J.
LES ATROPHIES VILLOSITAIRES. Aspects histologiques, histochimiques
et ultra structuraux. Ann Gastroenterol Hepatol 1972; 8: 387-405.
75. MARSH MN.
Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. Baillières Clin
Gastroenterol 1995; 9: 273-293.
76. OBERHUBER G.
Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother 2000; 54: 368-372.
77. 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(2): 187-191.
78. MATYSIAK-BUDNIK T, CERF-BENSUSSAN N, CELLIER C.
Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. Hpatogastro (Montrouge)
2006; 13: 369-377.
79. PATEY-MARIAUD-DESERREN N, VERKARRE V, CELLIER C, CERF BENSUSSAN
N, SCHMITZ J, BROUSSE N.
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. Gastroenterol Clin Biol 2000 ;
24 : 436-446.

80. NIERELA S, KARTUNEN T, KEROLA T, KARTTUNEN R.
Ten years follow-up study of lymphocytic gastritis: further evidence on *Helicobacter pylori* as a cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 1111-1116.
81. WU TT, HAMILTON SR.
Lymphocytic gastritis: association with aetiology and topology. *Am J Pathol* 1999; 23: 153-158.
82. HOPPER AD, CROSS SS, HURLSTONE DP, et al.
Pre-endoscopy serological testing for celiac disease evaluation of clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
83. BARKER CC, MILTON C, JEVON G, MOCK T.
Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Paediatrics* 2005; 115: 1341-1346.
84. TURSI A, BRANDIMARTE G, GIOGRETTI GM.
Diagnostica non invasive nella pratica clinica della malattia celiaca. *Recenti Prog Med* 2001; 92: 696-701.
85. MOHSIN R.
Diagnosing celiac disease with a positive serological test and without an intestinal biopsy. *Pediatrics* 2005; 116:1054-1055.
86. Korponay-Szabo IR.
Population screening for celiac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335:1244-7.
87. Hill PG, Holmes GK.
Celiac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol ther* 2008; 27: 572-7.

88. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, et al.
Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of the first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 150-4.
89. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D.
Celiac Disease. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 2007; 357: 1731-1743
90. Franck PELLESTOR.
Histology de l'appareil digestif, université de Montpellier1. *PCEM2*. (1), 38.
91. Franck PELLESTOR.
Histology de l'appareil digestif, université de Montpellier1. *PCEM2*. (1), 41.
92. Franck PELLESTOR.
Histology de l'appareil digestif, université de Montpellier1. *PCEM2*. (1), 46.
93. OLIVES Jean-Pierre.
Maladie coeliaque : nouvelles perspectives 2006 ; 9 : 87-98
94. Cerf-Ben sussan N, Schmitz J.
La maladie coeliaque cinquante ans après certitude et espoirs. *Arch pediatr* 2003 ; 10 : 561-601.
95. Rittmeyer, C. and J. M. Rhoads,
IgA deficiency causes false-negative endomysial antibody results in celiac disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996 ; 23 : 504-6.
96. Meini, A. et al.
Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA deficient children
Ann Allergy Asthma Immunol, 1996 ; 77: 333-6.

97. Burgin-Wolff, A., et al.
Antigliadin and antiendomysium antibody determination for celiac disease. *Arch Dis Child*, 1991 ; 66: 941-7
98. Korponay-Szabo, I.R., et al.
Prospective significance of antiendomysium antibody positivity in subsequently verified celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997 ; 25: 56-63.
99. Ferfaglia, G., R. Pulitano, and C. Sategna-Guidetti,
Do dietary antibodies still play a role in the diagnosis and follow-up of celiac disease? A comparison among different serological tests. *Panminerva Med*, 1995 ; 37: 55-9.
100. S. Lepers, S. Couignoux, J.-F. Colombel, S. Dubucquoi,
Celiac disease in adults: New Aspects, *Rev de médecine interne*, 2004; 25: 22-34.
101. Ascher, H., et al.
Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*, 1996 ; 31: 61-7.
102. Rvellei A, bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V.
variability of histologic lesions in relatio to biopsy site in sensitive entéropathy. *An J Gastroenterol* 2005; 100: 177-85.
103. Hill ID, Diarks MH, Liptak GS et al.
Guideline for diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Paediatric Gastroenterology , Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Ntr*, 2005, 40: 8-18.

104. Miauri L., Ciacci C., Ricciardelli I., Vacca L., Raia V., Auricchio S.
Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic Tcells in celiac disease. *Lancet*, 2003; 362: 30-37
105. PH Benhamou, PX Vannerom, C Dupont.
Endoscopie digestive haute chez l'enfant et le nourrisson. *Acta endoscopica* 2000; 3 : 30.
106. J Mallaret, J Calop.
Protocole de désinfection manuelle des endoscopes. *EMC Dig* 1997; 5: 26.
107. F Bergheau et MC Veyre.
Endoscopie et infections nosocomiales: risque, prévention, *Le pharmacien hospitalier* 1990; 102: 41.
108. A Pourieux.
Evaluation du transfert du matériel d'endoscopie digestive vers l'usage unique au CHU de Toulouse. *Revue de l'ADPHSO* 1999; 24: 35-40.
109. Circulaire DGS/DH n° 236 du 2/04/96. Relative aux modalités de désinfection des endoscopes dans les lieux de soins en France. *Bulletin Officiel* 1996 ; 17.
110. Circulaire DGS/DH n° 672 du 20/10/97. Relative à la stérilisation des dispositifs médicaux dans les établissements de santé en France. *Bulletin Officiel* 1997 ; 43.
111. P Beaufort, P Chassagne, D Larrey, H Mchel.
Colite au glutaraldéhyde compliquant une endoscopie: une nouvelle observation. *La Presse Médicale* 1996: 27.
112. R Schulze-Robbecke, G J Tuschewitzki.
La prévention d'infection en endoscopie gastrointestinale. *Acta Endoscopia* 1989; 19: 177-186.

113. L Pineau , B La Scola , A Desjeux , B Marchetti , M Barthet et JC Grimaud
Maîtrise de la qualité microbiologique des endoscopes : évaluation sur
site de l'intérêt d'une armoire de séchage/stockage des endoscopes.
Endoscopy 2005; 3 : 37.
114. Mohsin Rashid* and Andrea MacDonald,
Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac
disease in clinical practice Gastroenterology and Nutrition, Department of
Paediatrics, Faculty of Medicine, Dalhousie University 2009; 9:78.
115. R. Kallel, S. Krichen-Makni, S. Ellouze, C. Chaari, S. Charfi, A. Sellami,
M.-N. Tahri, et al,
Aspects histologiques de la maladie coeliaque dans le sud tunisien, étude
114 cas pédiatriques; Gastroenterology, perdiatr, 2009 ; 4: 262-266.
116. S. BOUKHTER, S. M'rad, F. Bennour, I. Labidi, M.A. Mongalgi, Debbabi, S.
Barssaoui,
Service médecine infantile C, Rev. Magghr. Pédiatr. 1999 ; 9 : 2.
117. N. Fathallah, S. Ben Aicha, M. Ghazzi, S. Chatti, MM. Azzouz.
Maladie coeliaque: est ce qu'il y a une une corrélation entre la clinique,
l'aspect endoscopique, le profile sérologique et le degré d'atrophie
villositaire, Gastroenterol, Clin biol, 2009 : 33
118. C. WALETET.
Les patients suivis pour une maladie coeliaque à l'Hôpital d'Enfants de Nancy :
évolution à long terme (n=29), impact des recommandations successives.
2008 ; 114 : 48-49.
119. C. WATELET.
Les patients suivis pour une maladie coeliaque à l'Hôpital d'Enfants de
Nancy : évolution à long terme (n=29), impact des recommandations
successives. 2008; 114 : 47.

120. Sollid LM.
Celiac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunology* 2002; 2: 647-655.
121. National Institute of Health Consensus Development Conference
Statement on celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128: 1-9.
122. Liu E, Mewers M, Eisenbarth GS.
Genetic testing: who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 33-37.
123. Hoffenberg EJ.
Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: 98-103.
124. Liu E, Bao F, Barriga K.
Fluctuating transglutaminase autoantibodies are related to histologic features of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 356-362.
125. Waye JD.
Small bowel endoscopy. *Endoscopy* 1992 ; 24: 68-72.
126. Krevsky B.
Enteroscopy: exploring the final frontier. *Gastroenterology* 1991; 100: 838-839.
127. Moch A, Herlinger H, Kochman ML, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I.
Enteroclysis in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1381-1384.

128. Zaman A, Scheppard B, Katon RM.
Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient out-come.
Gastroenterol Clin North Am 1999; 9: 115-123.
129. Gay G, Delmotte JS.
Enteroscopy in small intestinal inflammatory diseases. Gastroenterol Clin North Am 1999; 9: 115-123.
130. G. Gay, M. Delvaux, V. Laurent, I. Fassler,
Examination of the small bowel using endoscopic video capsule, EMC-chirurgie , 2004: 552-561.
131. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Güney G.
Capsule endoscopy findings in celiac disease. Dig Dis Sci 2009; 54: 825-9.
132. Rondonotti E, Spada C, Cave D, Pennazio M, Riccioni ME, De Vitis I, et al.
Video capsule endoscopy in the diagnosis of coeliac disease: a multicenter study. Am J Gastroenterol 2007;102:1-8.
133. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP.
Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in coeliac disease? Dig Liver Dis 2007;39:140-5.
134. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, et al.
Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy 2006-2007. Endoscopy 2007;39: 895-909.
135. Krauss N, Schuppan D.
Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease.
Gastrointest Endosc Clin N Am 2006; 16:317-27.

136. S. Sacher-Huvelin, A. Boureille, M. Le Rhun, J.-P. Galmiche,
Future prospects in digestive endoscopy : wireless capsule endoscopy,
Gastroentérology clinique biologique ,2009; 33: 747-757.
137. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al.
Pre-endoscopy serological testing for celiac disease evaluation of
clinical decision tool. BMJ 2007; 334(7596): 729.
138. Halfdanarson, T.R., Litzow, M.R., and Murray, J.A.
Hematologic manifestations of celiac disease. Blood, 2000. 109:
412-2 1.
139. Harper, J.W., Holleran, S.F., Ramakrishnan, R., Bhagat, G., and Green,
P.H.,
Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am J Heinatol,
2007. 82: 996-1000.
140. Sacchetti, L., et al.
Diagnostic value of various serum antibodies detected by diverse
methods in childhood celiac disease. Clin Chem, 1996: 1838-42.
141. PG Hill, GK Holmes.
La maladie coeliaque: une biopsie n'est pas toujours nécessaire pour
le diagnostic. Aliment Pharmacol II. 2002 ; 27 :572-577.