

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N°112/14

LA MALADIE COELIAQUE: NOUVELLES RECOMMANDATIONS ET CORRÉLATION ENTRE LES SÉROLOGIES ET L'HISTOLOGIE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/10/2014

PAR

Mme. Chafai El Alaoui Asmae

Née le 13/10/1987 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie coeliaque – Corrélacion – Sérologies – Histologie

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	
Professeur de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَلَمْ نَشْرَحْ لَكَ صَدْرَكَ ۙ ۱ وَوَضَعْنَا عَنكَ وِزْرَكَ ۙ ۲ الَّذِي

أَنْقَضَ ظَهْرَكَ ۙ ۳ وَرَفَعْنَا لَكَ ذِكْرَكَ ۙ ۴ فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۙ ۵ إِنَّ

مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ۙ ۶ فَإِذَا فَرَغْتَ فَانصَبْ ۙ ۷ وَإِلَىٰ رَبِّكَ فَارْغَبْ ۙ ۸

Remerciements

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements pour mon grand et respectueux professeur, le président du jury M **M.Hida**, de m'avoir confié ce travail riche d'intérêt et d'avoir accepté de m'encadrer. Je vous remercie pour votre soutien, votre encouragement, votre rigueur et votre gentillesse. C'est un grand honneur que vous dirigiez ce travail. Vous avez toujours été disponible malgré vos obligations professionnelles. Permettez-moi de vous exprimer mon profond respect et mon admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.*

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude, à mes professeurs de pédiatrie : Pr.Bouharrou, Pr Chaouki, Pr.Atmani, Pr.Idrissi, Pr.Abourrazak, Pr.Oulmaati, Pr.Benmiloud, Pr.Souilmi, Pr.Hmami, pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles, vos qualités d'éducateurs, ainsi que votre amour du métier font de vous de précieux enseignants, de grands pédiatres et des exemples à suivre.

Je vous remercie de m'avoir honorée en acceptant de juger mon modeste travail. Mes respects et mes admirations sont très profonds.

Pr. Nejjari, vous nous avez honoré d'avoir accepté avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

Dédicaces

Eternelle reconnaissance et gratitude à ma mère et mon père. Je prie le bon Dieu de veiller sur eux, et de les garder en bonne santé, en espérant qu'ils soient toujours très fiers de moi.

Ma petite maman, merci pour ton amour, ton affection, ta tendresse, tes câlins, tes douces pensées, tes délicieux plats, tes énormes efforts et tes grands sacrifices. Merci pour la joie que tu apportes, merci pour ton assistance, ton dévouement, pour ta quasi présence dans ma vie et pour mon éducation. Merci d'être les yeux veillant, l'oreille attentive, les bras accueillants et le cœur chaleureux. Merci pour tes conseils, merci d'être fière de moi, de me border d'amour, de penser toujours à mon bien être et merci d'être la maman, la sœur et l'amie. Je t'aime énormément.

Mon père, merci pour la fierté que tu me portes, pour tes encouragements, merci de me dire que je suis toujours la meilleure, et que je peux faire mieux. Cela me pousse toujours à aller de l'avant, et grimper les échelons. Merci pour ton soutien, tes précieux conseils et les valeurs nobles que tu m'as apprises, merci pour ton éducation, et merci d'avoir mis à ma disposition tous les moyens pour réussir dans ma vie et dans ma carrière, merci de m'avoir toujours protégée, éternellement protégée, de m'aimer, et d'avoir fourni tant d'effort pour mon bien être et ma formation. Je t'aime énormément.

A mon mari Toufik, sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. A travers ce travail je t'exprime ma reconnaissance et mon amour sincère et fidèle, et je te remercie d'être toujours là pour moi, de me soutenir, de m'encourager, de me pousser vers l'avant, de m'aider et de me faciliter les choses. Je te remercie pour les efforts que tu fournis pour mon bien être et pour me rendre heureuse. Tu es le mari, l'ami, le complice, le protecteur, le conseiller et tu me rassures toujours dans les moments difficiles. Je t'aime énormément.

A ma sœur aînée Amal; merci pour ton amour infini, tes encouragements, pour avoir toujours cru en moi, et avoir toujours été présente. Je te remercie pour tes conseils, ton soutien, tes innombrables cadeaux, tes belles paroles en l'occurrence : « tu es la meilleure Asmae ». Je te souhaite beaucoup de succès et de belles choses dans ta vie avec Hammad. Merci d'avoir donné naissance à la petite princesse Sofia, notre rayon de soleil. Je vous aime énormément.

A mon frère aîné Adil, mon deuxième père et mon exemple de persévérance et de labeur. Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, le respect et l'admiration que je te porte depuis toute petite. Tes prières m'ont aidé à avancer et à persévérer. Tu m'as aidé depuis mon jeune âge dans mon parcours scolaire et dans ma vie privée. Tu as toujours été mon confident, mon complice, mon ange gardien, l'épaule toujours présente lors des moments difficiles pour me reconforter me soutenir me soulager et me protéger. Je te souhaite beaucoup de succès et de belles choses dans ta vie avec Kawthar et le petit prince cherif Ibrahim ; notre rayon de soleil. Je vous aime énormément.

A mon petit frère Karim, le merveilleux, le chouchou de la maison, que tout le monde gâte mais qui joue le rôle du grand frère protecteur et fort à mes côtés. Merci d'être mon ami, mon complice, merci de m'offrir les meilleurs moments de joie et les instants de fou-rire et de pur bonheur. Avec toi on peut tout se dire, tout se raconter, on peut parler pendant des heures et des heures, et rire énormément. Tu es mon petit ange, mon chéri adoré, je te porte une grande confiance, et un grand estime et j'ai la certitude que tu réaliseras avec l'aide de Dieu beaucoup de succès dans ton parcours professionnel et dans ta vie privée. Je t'aime énormément.

A ma défunte grand-mère Lalla Hajja, merci de m'avoir tant aimée et tant bordée, de m'avoir considéré la fille que tu n'as pas eu. Merci de m'avoir toujours encouragé dans mon parcours scolaire, de m'avoir toujours dit accroche toi ma fille, un jour tu seras Docteur et tout le monde sera fier de toi, ce jour est venu Lalla, mais tu n'es plus parmi nous, que Dieu t'accueille dans son paradis. Je t'aime très fort Lalla.

A ma tante Fatiha, merci de nous avoir toujours considérés comme tes enfants et d'avoir pris soin de nous. Merci d'avoir été là pour célébrer tous nos moments de joie.

A mes beaux parents, ma belle sœur Samia et mon beau frère Youssef, merci pour votre accueil dans la famille, votre amabilité, votre gentillesse, et votre amour.

A mes sœurs du cœur ; Zineb Moussaoui, Amina Lamouaffaq, Hajar Chaachoue, pour votre soutien, votre amabilité, votre gentillesse, votre présence, votre amour, votre tendresse, votre affection, pour votre compréhension, pour les purs moments de joie passés en votre compagnie, vous êtes des copines et des sœurs formidables.

Pour mes copines Siham Sahnoune, Hind Abouljaoud, Hind Cherrabi, Sara Hachri, Kenza Saoud, Ibtissam Tayache, Fatima Zahra Tassou, Lamiae Benjira, Imane Choukri, Siham El Yaouti, Rajae Belmahi, Ilham Tadmori, tous les autres que je n'ai pas cités, et à tous mes collègues du travail, internes et résidents avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, je vous remercie.

Plan

Introduction	20
Physiopathologie	23
Système HLA :	24
Matériels etMéthodes	31
FICHE D'EXPLOITATION	33
Résultats	37
1. Caractéristiques sociodémographiques :	38
a. L'âge	38
b. Le sexe	39
c. Répartition géographique	40
2. Les ATCD de nos patients :	41
a. La consanguinité	41
b. L'allaitement maternel	41
c. L'âge d'introduction du gluten	41
d. ATCD pathologiques personnels ou pathologies associées :	41
e. ATCD de maladie cœliaque dans la famille	42
3. Manifestations cliniques	42
a. Diarrhées	42
b. Constipation, ou alternance diarrhée et constipation	42
c. Syndrome hémorragique	42
d. Retard psychomoteur	43
e. Ballonnement abdominal	43
f. Anorexie	43
g. Vomissements	43
h. Syndrome œdémateux	43
i. Pâleur cutanéomuqueuse	43
j. Retard pondéral égal ou inférieur à moins deux déviations standards	43
k. Retard statural égal ou inférieur à moins deux déviations standards	43
4. Bilan de malabsorption	44
a. Anémie	44

b.	Hypocalcémie-----	44
c.	Hypoprotidémie-----	44
d.	Taux de prothrombine-----	44
5.	L'âge osseux:-----	45
6.	Les tests sérologiques-----	45
a.	Les anticorps anti gliadine AAG-----	45
b.	Les anticorps anti endomysium AAE-----	45
c.	Les anticorps anti-transglutaminases IgA, AATA-----	46
d.	Les anticorps anti transglutaminases IgG, AATG-----	46
7.	La biopsie jéjunale-----	46
8.	Corrélation entre les sérologies et l'histologie-----	48
a.	Anticorps anti gliadine et biopsie jéjunale-----	48
b.	Anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale-----	49
c.	Corrélations des anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale-----	51
d.	Corrélations entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale-----	53
9.	Le traitement :-----	55
a.	Le régime sans gluten(RSG)-----	55
b.	Correction des carences :-----	56
c.	Surveillance du traitement :-----	56
10.	Evolution-pronostic-----	56
	Discussion -----	57
1.	Données épidémiologiques-----	58
a.	Prévalence-----	58
b.	Sex-ratio-----	61
c.	Age d'expression de la maladie :-----	61
d.	La forme familiale :-----	62
2.	Données cliniques-----	63
a.	La consanguinité :-----	63
b.	L'allaitement maternel-----	64
c.	L'âge d'introduction du gluten-----	65

d. ATCD pathologiques personnels -----	66
e. Manifestations cliniques -----	68
1. Historique du diagnostic clinique-----	68
2. Symptomatologie clinique -----	68
3. Les manifestations extra-digestives secondaires au syndrome de malabsorption sont :-----	72
4. Les manifestations extra-digestives probablement non secondaires au syndrome de malabsorption,-----	72
f. Sérologies -----	73
g. La biopsie jéjunale-----	81
3. Corrélation sérologie et histologie :-----	84
4. Prise en charge :-----	89
5. Suivi :-----	90
6. Perspectives pour le futur :-----	90
a. Critères de diagnostic-----	90
b. Nouveaux traitements ?-----	91
c. Peut-on réduire le nombre de biopsie?-----	92
Conclusion -----	93
Résumés -----	95
Bibliographie -----	99
Annexes -----	110

Lexique des abréviations

AAE : Anticorps Anti-Endomysium

AMIG : Association Marocaine Des Intolérants Au Gluten

AAG: Anticorps Anti-Gliadine

AATA: Anticorps Anti-Transglutaminase IgA

AATG: Anticorps Anti-Transglutaminase IgG

ATCD: Antécédent

AV : Atrophie villositaire

AVM : Atrophie villositaire minime

AVP : Atrophie villositaire partielle

AVST : Atrophie villositaire subtotale

AVT : Atrophie villositaire totale

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).

DS : déviation standard

ELISA : Enzyme Linked Immuno sorbent Assay

ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition

HLA : Human Leukocyte Antigen

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

INF : Interféron

LIE : Lymphocytes Intra-épithéliaux

LT : Lymphocyte T

MC : Maladie cœliaque

NIH: National Institute of Health

NK: Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RSG : Régime Sans Gluten

TG: Transglutaminase

Liste des figures :

Figure 1 : hétérodimère HLA-DQ2 (a1*0501. b1*02) codé en cis (sur un seul chromosome) ou en trans (sur 2 chromosomes) [15].

Figure 2: série de réactions à l'origine des lésions intestinales de la maladie suite à la stimulation des lymphocytes

Figure 3 : schéma montrant les processus physiopathologiques [14].

Figure 4: Répartition des patients en fonction de l'âge.

Figure 5: Répartition des patients en fonction du sexe.

Figure 6: Répartition des patients en fonction de leurs origines géographiques.

Figure 7: Répartition des manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez nos patients.

Figure 8: pourcentage des malades qui présentent des désordres au bilan de malabsorption.

Figure 9: Graphique représentant le pourcentage des différents stades de la biopsie jéjunale dans notre série.

Figure 10: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti gliadine et la biopsie jéjunale.

Figure 11: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgA et la biopsie jéjunale.

Figure 12: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale.

Figure 13: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale.

Figure 14: L'iceberg des formes cliniques de l'intolérance au gluten.

Figure 15 : démarche diagnostique devant suspicion clinique de la maladie cœliaque selon ESPGHAN 2012

Figure 16 : démarche diagnostique devant HLA type de la maladie cœliaque selon ESPGHAN 2012

Figure 17: Aspect histologique des différents degrés d'atrophie villositaire

Liste des tableaux :

Tableau 1 : La fréquence des antécédents pathologiques et pathologies associées chez nos patients atteints de maladie cœliaque.

Tableau 2 : positivité et sensibilité des examens sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez nos patients.

Tableau 3 : La corrélation entre les anticorps anti gliadine et la biopsie jéjunale.

Tableau 4: La corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale.

Tableau 5: La corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale.

Tableau 6: La corrélation entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale.

Tableau 7: Manifestations cliniques de la maladie cœliaque: comparaison de nos données avec ceux de la littérature.

Tableau 8: Sensibilité et spécificité des tests sérologiques chez l'enfant selon la HAS.

Tableau 9 : positivité et sensibilité des tests sérologiques selon notre étude.

Tableau10: Tableau comparatif du degré de l'AV entre notre série et les données de la littérature.

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire et auto-immune chronique, provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine chez des sujets génétiquement prédisposés. La gliadine est la fraction protéique du gluten que l'on retrouve dans le blé, le seigle et l'orge.

Le terme de maladie cœliaque a été utilisé pour la première fois par Gee en 1888 ; l'effet délétère du gluten, la notion d'intolérance et l'effet positif du régime d'exclusion ont été découverts par Dicke en 1950. Près d'un demi-siècle plus tard, la maladie cœliaque est plus que jamais d'actualité.

La prévalence de l'intolérance au gluten (symptomatique et non symptomatique) est estimée à environ 1 personne sur 200 au sein de la population générale [1].

La présentation clinique de la maladie cœliaque chez le nourrisson et l'enfant est marquée au premier plan par les diarrhées chroniques et la stagnation staturo-pondérale. Au second plan on note le ballonnement abdominal, la pâleur cutanéomuqueuse, l'anorexie et les vomissements. On retrouve également le syndrome œdémateux, la constipation et le syndrome hémorragique.

Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et de la biopsie de l'intestin grêle.

La recherche des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque est une étape importante du diagnostic.

Aujourd'hui, la recherche des anticorps d'isotype IgA anti-transglutaminase ou anti-endomysium est la seule sérologie recommandée pour le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque.

Généralement, lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. Elle permet de confirmer le diagnostic, de définir le stade de la maladie, et de commencer un régime sans gluten.

Il existe une forte prédisposition génétique à la MC. La plupart des individus atteints de MC sont porteurs du génotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 [2-3].

L'appréciation du suivi de l'observance du régime sans gluten repose sur l'évolution des signes cliniques, des tests sérologiques et sur des critères histologiques.

Le but de notre travail est d'étudier la corrélation entre le profil sérologique et le degré d'atteinte histologique au cours de la maladie cœliaque dans l'unité de gastro-entérologie du service de pédiatrie CHU HASSAN II de Fès, à travers une étude rétrospective s'étalant de janvier 2009 à décembre 2013 chez les enfants atteints de maladie cœliaque et ayant bénéficié des tests sérologiques et de la biopsie jéjunale.

Physiopathologie

Systeme HLA :

1. Rappel du systeme HLA :

Il s'agit d'un complexe de gènes situé sur le bras court du chromosome 6.

Ce complexe comprend plusieurs groupes de gènes :

- Classe I : A, B, C.
- Classe II : DR, DQ, DP.
- Classe III : C2, C4, HSP70, TNF α et β .

Il y a 20 ans, on pensait que la maladie cœliaque était liée aux gènes de la classe I (A1 et B8). Actuellement, on sait que ce sont plutôt les gènes de la classe II qui sont en grande partie responsables de la susceptibilité génétique à cette affection.

2. HLA de classe II et maladie cœliaque:

La susceptibilité de la maladie est liée à l'existence de 2 gènes de la classe II du système HLA.

Ces gènes expriment l'hétéro-dimère DQ. Il peut y avoir homozygotie et les gènes sont alors sur le même chromosome (en cis) ou sur des chromosomes différents (en trans): exemple: DR3

Il peut y avoir hétérozygotie et les gènes ne sont alors que sur des chromosomes différents (en trans): exemple DR5/DR7

En Europe du nord, la majorité des malades est DR3. (France: DR3: 79%, DR7: 60%)

En Europe du sud, il y a aussi des DR3 mais plus d'hétérozygoties DR5/DR7.

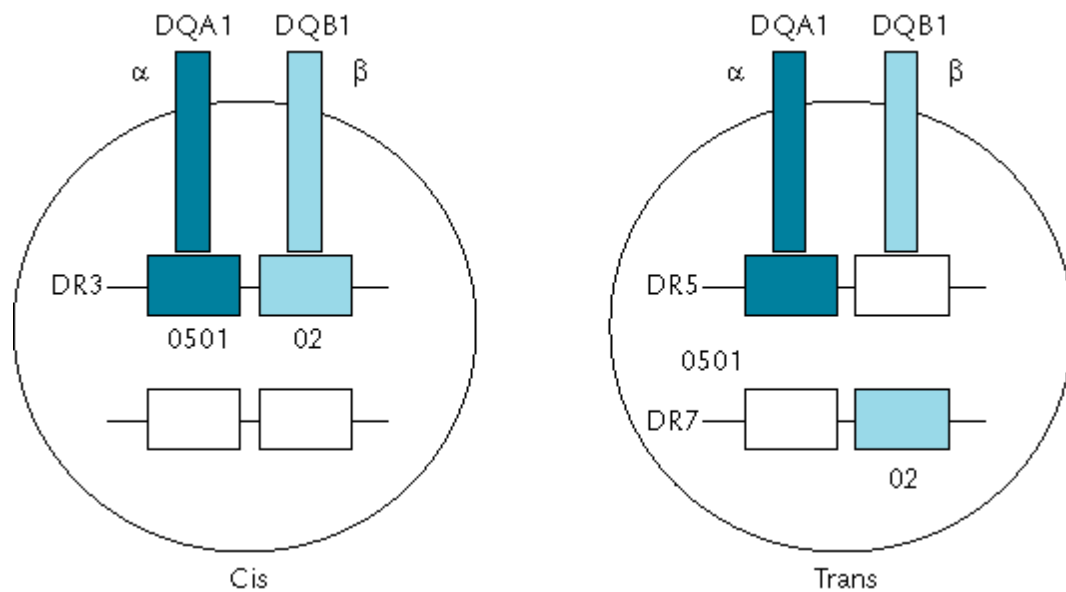


Figure 1 : hétéro-dimère HLA-DQ2 (a1*0501. b1*02) codé en cis (sur un seul chromosome) ou en trans (sur 2 chromosomes) [4].

A remarquer que les allèles considérés dans cette maladie sont des allèles normaux; il s'agit donc d'une combinaison particulière d'allèles normaux.

Les molécules de classe II du complexe HLA sont exprimées à la surface :

- Des lymphocytes B
- Des macrophages
- Des cellules T activées
- Des cellules épithéliales notamment les entérocytes.

L'hétéro-dimère DQ qui s'associe à la maladie cœliaque, est capable de reconnaître la séquence particulière de peptides toxiques de la gliadine et à moindre degré les protides d'orge, seigle ou avoine.

Ces peptides sont ensuite présentés aux lymphocytes T amplificateurs (identifiés TCD4+, TCR α/β +) de la lamina propria de l'intestin et c'est leur

stimulation qui enclenchera alors une série de réactions à l'origine des lésions intestinales de la maladie.

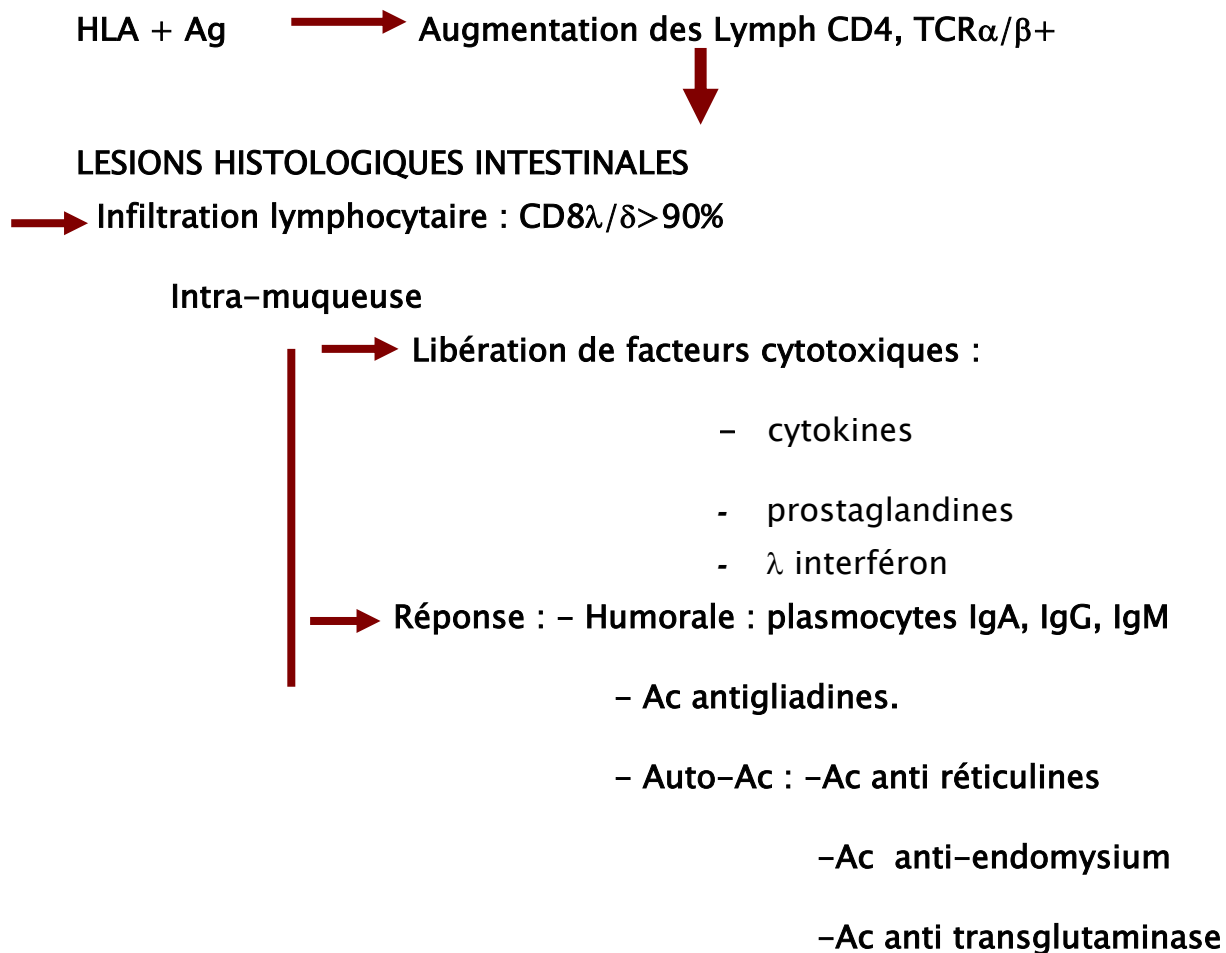


Figure 2: série de réactions à l'origine des lésions intestinales de la maladie suite à la stimulation des lymphocytes

Les principaux gènes prédisposant à la maladie cœliaque sont localisés dans la région HLA. Ce sont les génotypes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, mis en évidence chez plus de 95% des malades cœliaques [5].

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 [6]. On note bien que le fait d'être HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ne signifie pas que ces patients seront cœliaque (3% de cette frange de la population seulement déclarera une intolérance au gluten) [7].

Mécanismes physiopathologiques de la maladie coeliaque

La MC est caractérisée par une réponse immunitaire anormale à l'égard de la gliadine du gluten. Un schéma pathogénique intégrant la liaison génétique aux molécules HLA et l'enzyme-cible des auto-anticorps. La transglutaminase, fait jouer un rôle central aux lymphocytes T CD4+ du chorion, qui répondent à certains peptides de la gliadine présentés par les molécules HLA-DQ2/8 après désamination de la transglutaminase.

La production des auto-anticorps serait secondaire à la reconnaissance par le système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine et/ou modifiée par sa liaison à la gliadine. Le mécanisme de l'hyperplasie lymphoïde intra-épithéliale caractéristique de la MC n'est pas élucidé [8].

Le gluten est une fraction des protéines contenues dans le blé, le seigle et l'orge. Il est constitué essentiellement de 2 protéines: la gliadine et la gluténine. Celles-ci, mélangées à de l'eau, donnent à la farine sa structure élastique.

Une séquence spécifique de 33 acides aminés présente dans la gliadine a été récemment identifiée comme la partie la plus immunogène [9-10]. Ce peptide résistant à l'acidité gastrique et aux protéases du pancréas et des membranes de la bordure en brosse peut traverser l'épithélium digestif pour provoquer une réponse immunitaire dans la lamina propria avec activation de lymphocytes T et production de cytokines.

L'atrophie villositaire et l'hyperplasie des cryptes est un trait caractéristique de la maladie mais c'est surtout l'infiltration lymphocytaire intra-épithéliale qui joue le rôle clé dans la pathogénie [9-10].

Les transglutaminases sont responsables de la déamination des peptides de la gliadine et jouent un rôle clé dans la présentation de l'antigène ainsi que dans l'activation lymphocytaire qui en découle. On a démontré une surexpression duodénale et une activité accrue des transglutaminases chez les patients cœliaques. Les anticorps développés dans la maladie cœliaque ne bloquent donc pas l'activité de la transglutaminase mais au contraire la stimulent, ce qui sans doute, augmente la perméabilité épithéliale et vasculaire [11].

Plusieurs mécanismes de transport trans-cellulaire et para-cellulaire pouvant expliquer cette perméabilité accrue ont été récemment identifiés [12-13].

L'activation anormale du système immunitaire au sein de la muqueuse conduit à la formation des lésions intestinales, avec sur le plan histologique: infiltration de lymphocytes intra-épithéliaux et atrophie villositaire, (selon la classification de Marsh). Avec pour conséquences la malabsorption et les manifestations cliniques.

La production d'IgA anti-transglutaminase semble strictement dépendante de l'exposition au gluten. Elle disparaît dans les 12 à 18 mois qui suivent l'exclusion stricte du gluten de l'alimentation. Elle réapparaît en cas de non-respect du régime d'exclusion. La cinétique d'évolution est donc intéressante en suivi, pour apprécier la bonne observance du régime sans gluten [14].

1. Facteurs génétiques

Il est établi que 95% des patients cœliaques sont porteurs de l'HLA DQ2 et dans une moindre proportion de l'HLA DQ8.

Dans la fratrie d'un patient, les sujets HLA identiques ont un risque de 32 % de développer la maladie. Ce risque est de 71 % pour un jumeau monozygote [15].

Toutefois, d'autres gènes, non liés à l'HLA ainsi que des facteurs environnementaux sont certainement en cause également puisqu'on considère que 20 à 30 % de la population générale est porteuse de l'antigène DQ2. Tout récemment, Romanos et ses collaborateurs ont mis en évidence un groupe d'allèles non HLA à risque [16].

Ainsi, les individus hétérozygotes pour le génotype HLADQ2 et porteurs de ce groupe d'allèles non HLA ont le même risque de développer la maladie que les individus HLADQ2 homozygotes.

En outre, une étude génétique étendue en 2008 a mis en évidence 7 régions chromosomiques partagées à la fois par la maladie cœliaque et le diabète de type I [17].

Cette découverte conforte le lien épidémiologique évident entre ces 2 maladies et le rôle étiologique du gluten dans l'étiopathogénie du diabète de type I est ainsi soulevé.

L'expression de ces molécules HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 est nécessaire mais non suffisante pour que la maladie se développe [14].

2. Facteurs environnementaux

Différents facteurs environnementaux sont impliqués dans le développement de la maladie cœliaque. Certaines infections gastro-intestinales (notamment infections à rota virus dans l'enfance) augmentent le risque de survenue de la maladie. A l'inverse, l'allaitement maternel ou l'introduction de gluten après 4 mois et avant l'âge de 7 mois, seraient des facteurs protecteurs vis-à-vis de la maladie cœliaque [15].

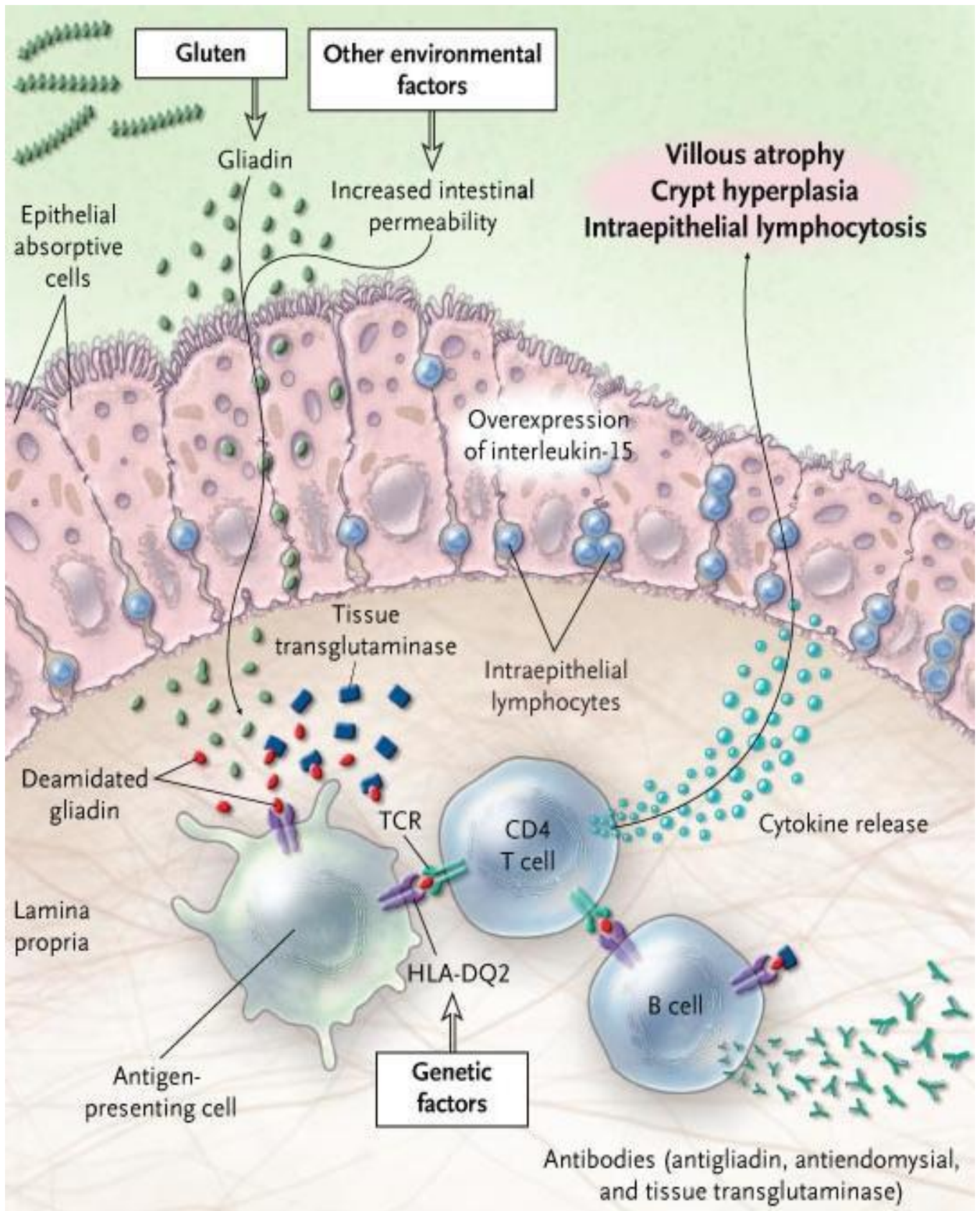


Figure3 : schéma montrant ces processus physiopathologiques [18].

Matériels et Méthodes

1. Type et population d'étude :

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux des enfants suivis pour maladie cœliaque au sein de l'unité de gastro-entérologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II à Fès depuis janvier 2009 jusqu'à décembre 2013.

Nous avons retenu 130 dossiers sur 203, chez les 130 patients les valeurs numériques des tests sérologiques étaient disponibles ainsi que les résultats de la biopsie jéjunale fournis pour le diagnostic positif de la maladie.

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

2. Données recueillies :

Pour chaque patient, une fiche a été établie comportant l'identité, les ATCD personnels et familiaux, les signes fonctionnels, les signes physiques.

Les éléments à détailler étaient la valeur numérique des tests sérologiques, le stade de l'atrophie jéjunale.

L'évolution du taux des anticorps et de l'atrophie jéjunale après début traitement n'était disponible que dans peu de dossiers.

Ces données ont été recueillies à l'aide de la fiche d'exploitation ci-dessous :

FICHE D'EXPLOITATION

IP :

Année :

I- IDENTITE :

a- Nom et prénom :

b- Age :

c- Sexe : M F

d- Origine : urbain rural semi-urbain

II- ANTECEDENTS :

a- Allaitement maternel exclusif : oui non

b- Allaitement mixte : oui non

c- Age d'introduction de farine :

d- Age de dentition en mois :

e- Personnel :

- Fracture

- Syndrome hémorragique

- Retard psychomoteur

f- Familiaux :

- Consanguinité : oui non

- Cas similaires dans la famille : oui non

III- Signes fonctionnels :

a- Trouble du transit :

- Diarrhée chronique : oui non

- Constipation : oui non

- Alternance diarrhée constipation : oui non

a- Ballonnement abdominal : oui non

b- Anorexie : oui non

c- Vomissements : oui non

d- Syndrome œdémateux : oui non

e- Retard statural : oui non

f- Retard pondéral : oui non

g- Pâleur cutanéomuqueuse : oui non

h- Asymptomatique : oui non

- Maladies auto-immunes : oui non

- Atteinte dans la fratrie : oui non

j- Autres :

IV- EXAMEN PHYSIQUE :

a- Poids :kg DS :

b- Taille :cm DS :

c- EHD : Stable Instable

d- Syndrome œdémateux : oui non

e- Distension abdominale : oui non

f- Pâleur cutanéomuqueuse : oui non

g- Autres :

V -Sérologie :

a- Ac antigliadine: IgA
IgG

b- Ac anti-transglutaminase: Ig A
Ig G

c- Ac anti-endomysium: Ig A
IgG

VI- Biopsie jéjunale:

Stade 0 : pré infiltrée : normale

Stade I : augmentation lymphocytes intra épithéliales

Stade II : infiltration hyperplasique

Stade III : atrophie hyperplasique :

a partielle

b subtotale

c totale

Stade IV:atrophie villositaire totale

Exocytose lymphocytaire à ... %

VII- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a- NFS :

- Hb :.....g/dl VGM :.....fl - CCMH :.....

- GB :...../mm³

- Plq :...../mm³

b- Ionogramme :

- Calcémie :.....mg/l

- Natrémie :.....mmol/l

- Phosphorémie :.....mg/l

- Kaliémie :.....mmol/l

c- Urée :.....g/l Créatinémie :.....mg/l

d-VS:.....ms

e-Protidémie:.....g/l -Lipidémie:.....g/l

Férritinémie:.....

f-TP:..... -TCK:.....

g-Radio thorax:

h-Age osseux :

i-Echo abdominale :

VIII- TRAITEMENT :

- Régime sans gluten depuis :

- Transfusion : oui non

- Fer : oui non

IX- EVOLUTION :

- Normalisation du transit : oui non

- Amélioration de comportement : oui non

- Rattrapage staturo-pondéral : oui non

- négativation de la sérologie : oui non

- Réparation histologique : oui non

- Rechute : oui non

3. Analyse statistique :

Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et moyens \pm écart type. Ensuite une analyse multivariée a été faite pour rechercher la corrélation entre les signes sérologiques et histologiques. Ainsi des comparaisons des données ont été faites à l'aide des tests paramétriques classiques en utilisant le logiciel Epi Info.

Cette étude a eu lieu en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI que nous remercions ici de son aide.

Résultats

1. Caractéristiques sociodémographiques :

a. L'âge

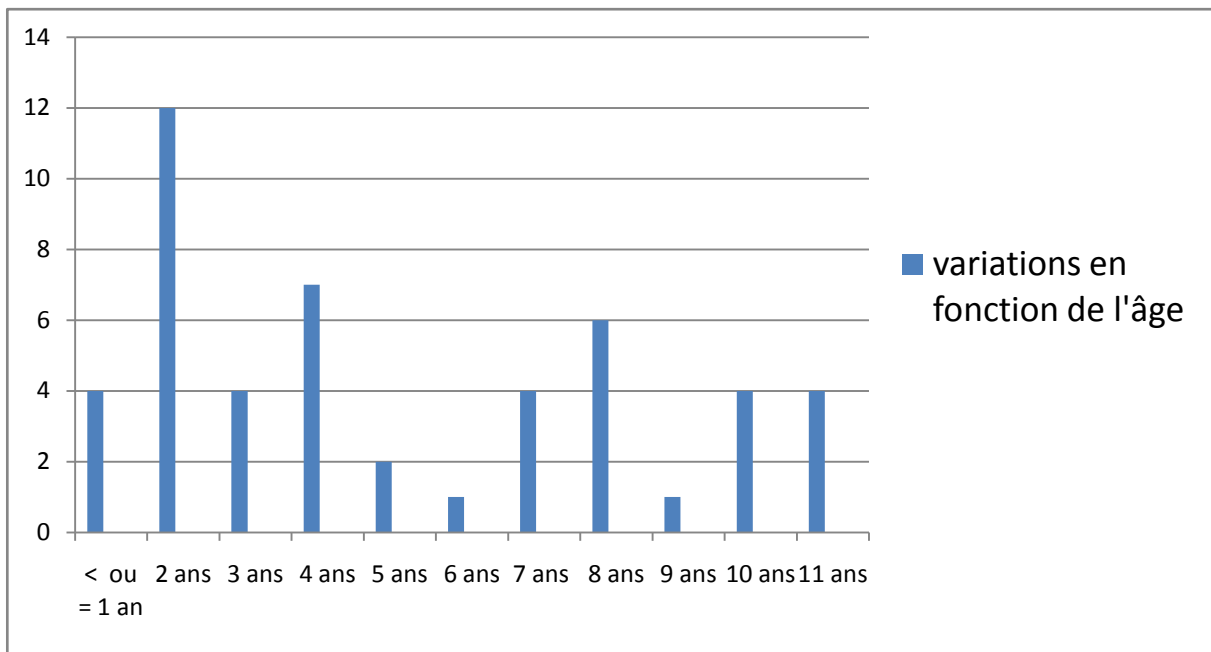


Figure 4 : répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge de nos patients varie entre 6 mois et 15 ans avec une moyenne de 6 ans.

L'âge chez les filles varie entre 7 mois et 14 ans avec une moyenne de 7 ans et demi.

L'âge chez les garçons varie entre 6 mois et 15 ans avec une moyenne de 8 ans.

On retrouve le pic à l'âge de deux ans.

b. Le sexe

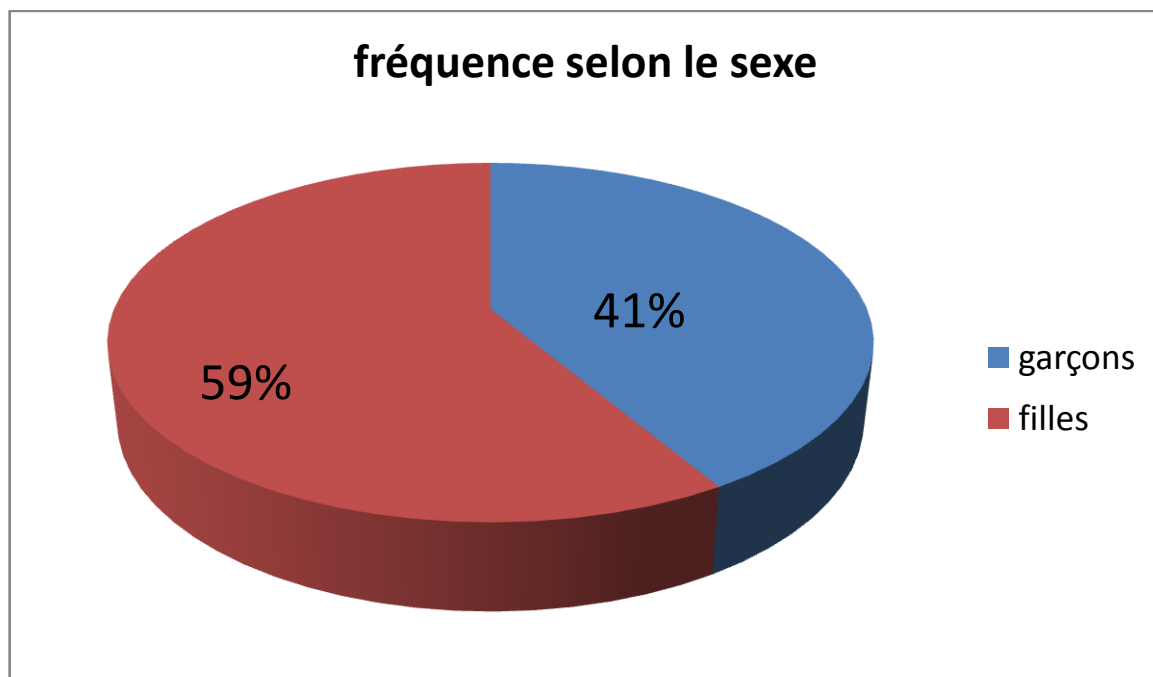


Figure 5 : répartition des patients en fonction du sexe

Le pourcentage des filles atteintes de maladie cœliaque dans notre série était de 58,5 % (76cas), les garçons 41,5 % (55 cas)

Le sex-ratio H/F : 0.72

c. Répartition géographique

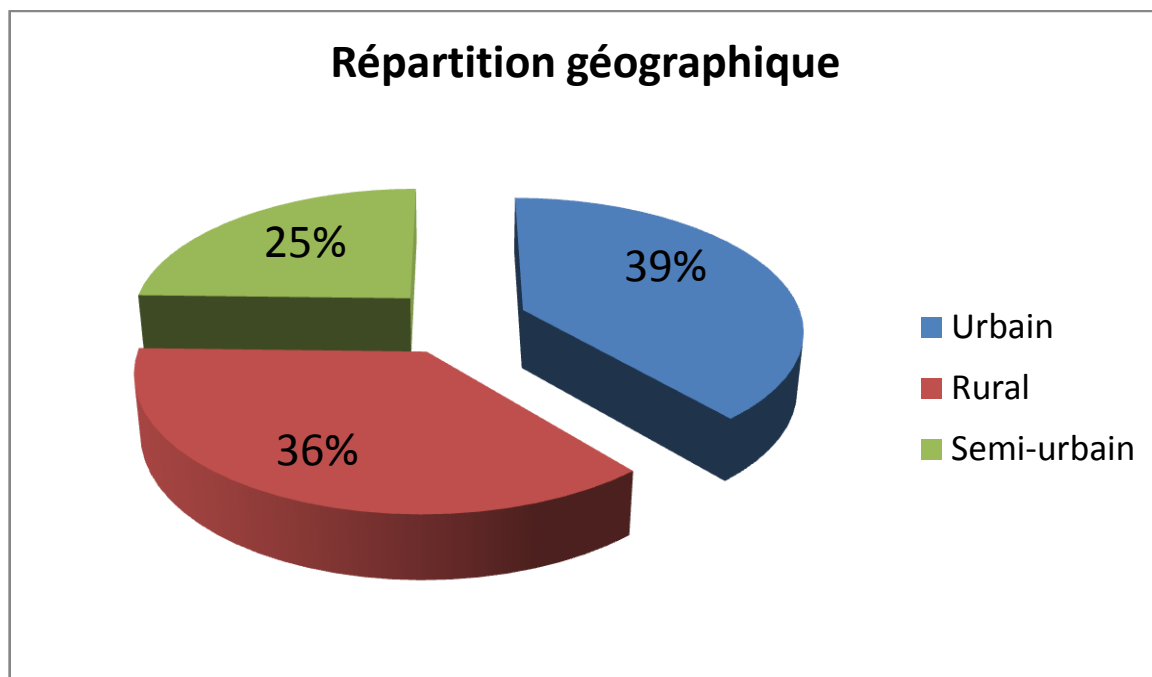


Figure 6: Répartition des patients en fonction de leurs origines géographiques.

Nous nous sommes intéressés au milieu d'origine et de résidence de nos patients atteints de maladie cœliaque afin de déterminer le profil démographique de nos patients.

Il est à noter que comme l'étude est rétrospective, certains dossiers ne contenaient pas cette information.

Nous avons recensé une majorité de 38,8% de cas originaires d'un milieu urbain, 36,6% de nos patients étaient de milieu rural, et 24.6% de milieu semi-urbain.

2. Les ATCD de nos patients :

a. La consanguinité

Elle était retrouvée dans 12% des cas.

b. L'allaitement maternel

92 % des enfants étaient allaités au sein pendant au moins 6 mois.

c. L'âge d'introduction du gluten

Variait entre 1 mois et 10 mois, pic à 6 mois.

d. ATCD pathologiques personnels ou pathologies associées :

Tableau 1 : La fréquence des antécédents pathologiques et pathologies associées chez nos patients atteints de maladie cœliaque.

Pathologie	Nombre de cas
Infections intestinales	11
Rachitisme	4
Déficit en GH	2
Epilepsie	2
Diabète type I	1
Asthme	1
Béta-thalassémie	1
Allergie aux protéines de lait de vaches	1

23 enfants soit 17% avaient des ATCD pathologiques ou une affection associée.

On note les infections intestinales chez 11 malades, le rachitisme chez 4 enfants, le déficit en GH chez 2 enfants et l'épilepsie également.

Le diabète type I chez un enfant, l'asthme, la béta thalassémie et l'allergie au lait de vache également.

e. ATCD de maladie cœliaque dans la famille

Quatre enfants avaient un ATCD de maladie cœliaque dans leurs familles.

C'étaient une mère et son fils, une tante et son neveu, deux jumelles, deux frères.

3. Manifestations cliniques

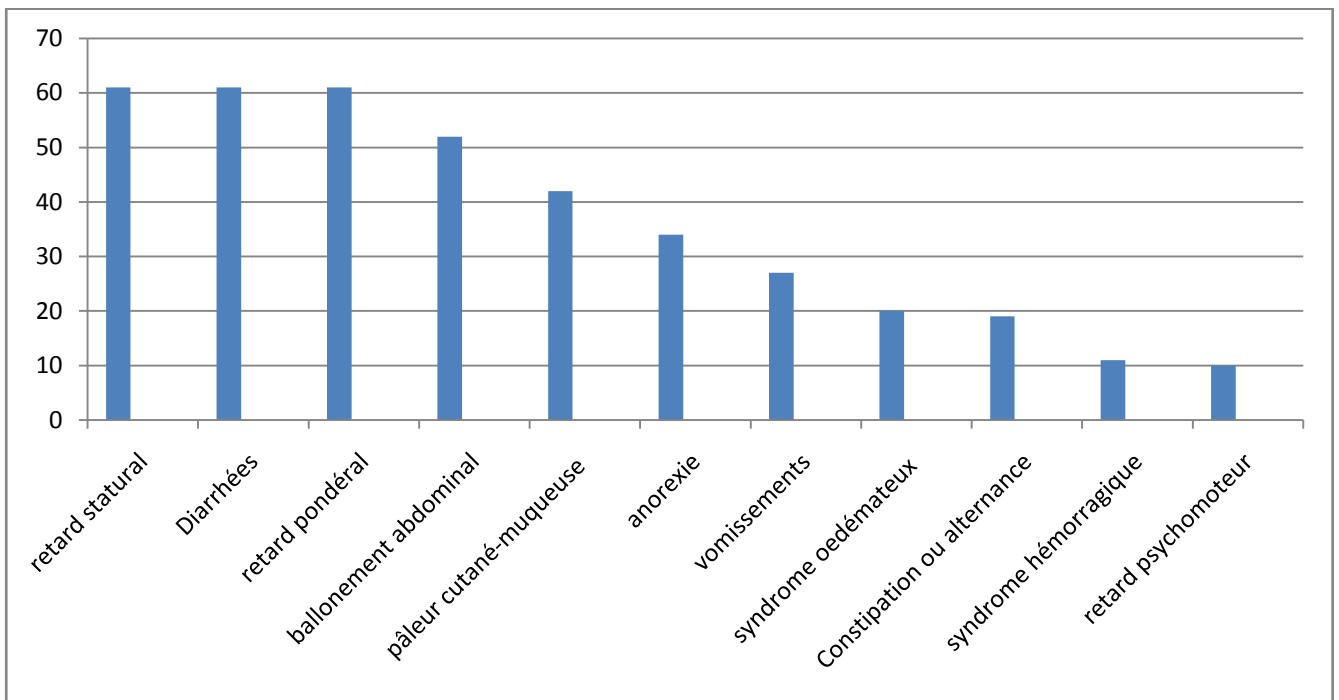


Figure 7: Répartition des manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez nos patients.

a. Diarrhées

61% des enfants ont présenté une diarrhée.

b. Constipation, ou alternance diarrhée et constipation

On a retrouvé 19 % des cas dans notre série.

c. Syndrome hémorragique

11% des enfants avaient des manifestations hémorragiques.

d. Retard psychomoteur

Dans 10% des cas le retard psychomoteur était retrouvé.

e. Ballonnement abdominal

52 % de ces enfants ont rapporté un ballonnement abdominal.

f. Anorexie

L'anorexie a été signalée dans 34% cas.

g. Vomissements

27% des enfants ont rapporté des vomissements.

h. Syndrome œdémateux

Il y a eu 20 % des malades chez qui on a observé un syndrome œdémateux.

i. Pâleur cutanéomuqueuse

Elle était retrouvée dans 42% des cas.

j. Retard pondéral égal ou inférieur à moins deux déviations standards

61 % de nos patients ont présenté un retard pondéral.

k. Retard statural égal ou inférieur à moins deux déviations standards

61 % de nos patients ont présenté un retard statural.

4. Bilan de malabsorption

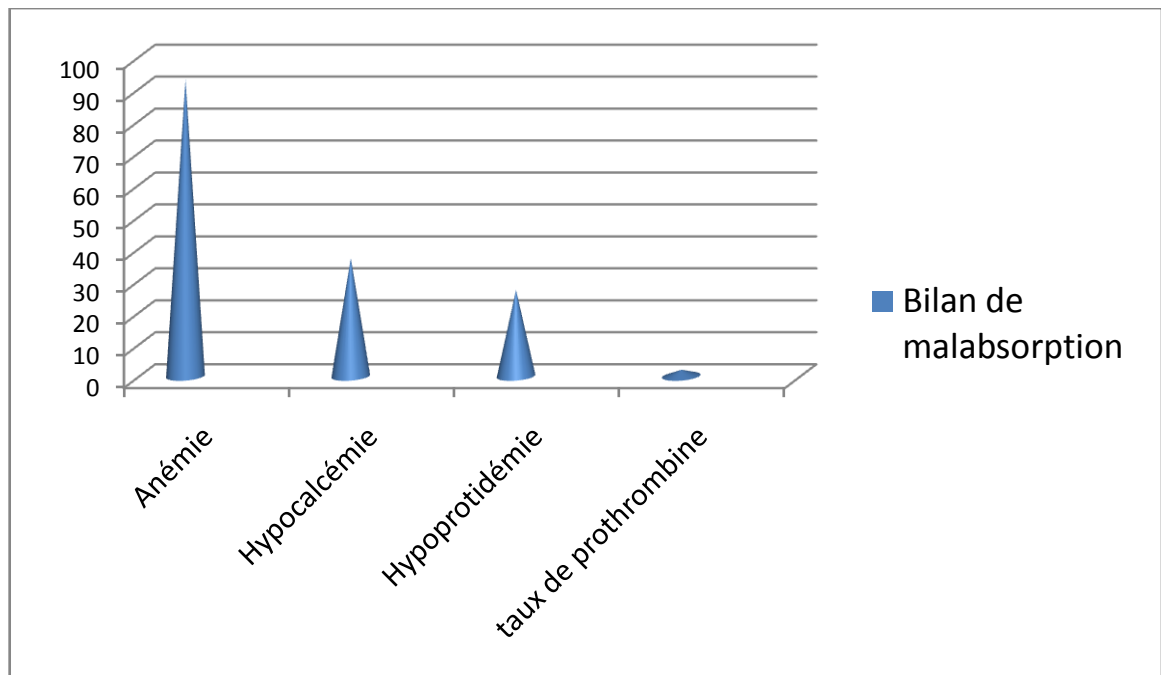


Figure 8: pourcentage des malades qui présentent des désordres au bilan de malabsorption.

a. Anémie

93 % de ces enfants présentaient des anémies ferriprives, le taux moyen d'hémoglobine était 9,4.

L'anémie était comprise entre 4 ,7 et 12,9.

b. Hypocalcémie

37% des cas, avec une moyenne de 80 mg/l.

Cette hypocalcémie variait entre 65mg/l et 86 mg/l.

c. Hypoprotidémie

27% des malades avaient une hypoprotidémie, la moyenne était de 50g/l, le taux minimal dans notre série était 37 g/l.

d. Taux de prothrombine

Ce taux était inférieur à 70 % dans 2% des cas.

5. L'âge osseux:

Une radiographie de la main gauche et du poignet de face a été pratiquée chez 10 enfants. Elle a montré que la différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique variait entre 17 et 62 mois avec une moyenne de moins 45 mois (moins 3 ans et 9 mois).

6. Les tests sérologiques

Dans notre étude nous n'avons recueilli que les dossiers où les valeurs des tests sérologiques étaient disponibles accompagnés de la biopsie jéjunale.

	AAG	AAE	AATA	AATG
Disponibilité	22%	30%	79%	33%
Positivité	55%	60%	80%	72%
Sensibilité	40%	50%	98%	45%

Tableau 2 : positivité et sensibilité des examens sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez nos patients.

AAG:anti-corpsanti-gliadine, AAE:anticorpsanti-endomysium

AATA : anticorps antitransglutaminasesIgA, AATG : anticorps anti-Transglutaminases IgG

a. Les anticorps anti gliadine AAG

Ils ont été retrouvés dans 29 dossiers, soit 22% des cas.

Ils étaient positifs dans 55% des cas.

b. Les anticorps anti endomysium AAE

Ils ont été retrouvés dans 40 dossiers soit 30% des cas.

Ils étaient positifs dans 60% des cas.

c. Les anticorps anti-transglutaminases IgA, AATA

Ils ont été retrouvés dans 103 dossiers soit 79% des cas.

Ils étaient positifs dans 80% des cas.

d. Les anticorps anti transglutaminases IgG, AATG

Ils ont été retrouvés dans 43 dossiers soit 33% des cas.

Ils étaient positifs dans 72% des cas.

7. La biopsie jéjunale

Tous nos patients inclus dans l'étude avaient bénéficié d'une biopsie jéjunale avec étude histologique.

Cette étude objective quatre stades :

Stade 0: pré infiltrée : normale

Stade I: augmentation lymphocytes intra épithéliales

Stade II : infiltration hyperplasique

Stade III: atrophie hyperplasique :

A partielle

B subtotale

C totale

Stade IV: atrophie villositaire totale

1% des patients avaient une étude histologique en faveur stade I.

1,6% avaient un stade II.

10% des patients avaient un stade IIIA.

17% avaient un stade IIIB.

47% avaient un stade IIIC.

19% avaient un stade IV.

L'étude histologique a permis d'apprécier également le pourcentage d'infiltration lymphocytaire. Celui-ci variait entre 17% et 72% avec une moyenne de 40 %.

résultats de la biopsie jéjunale dans notre série

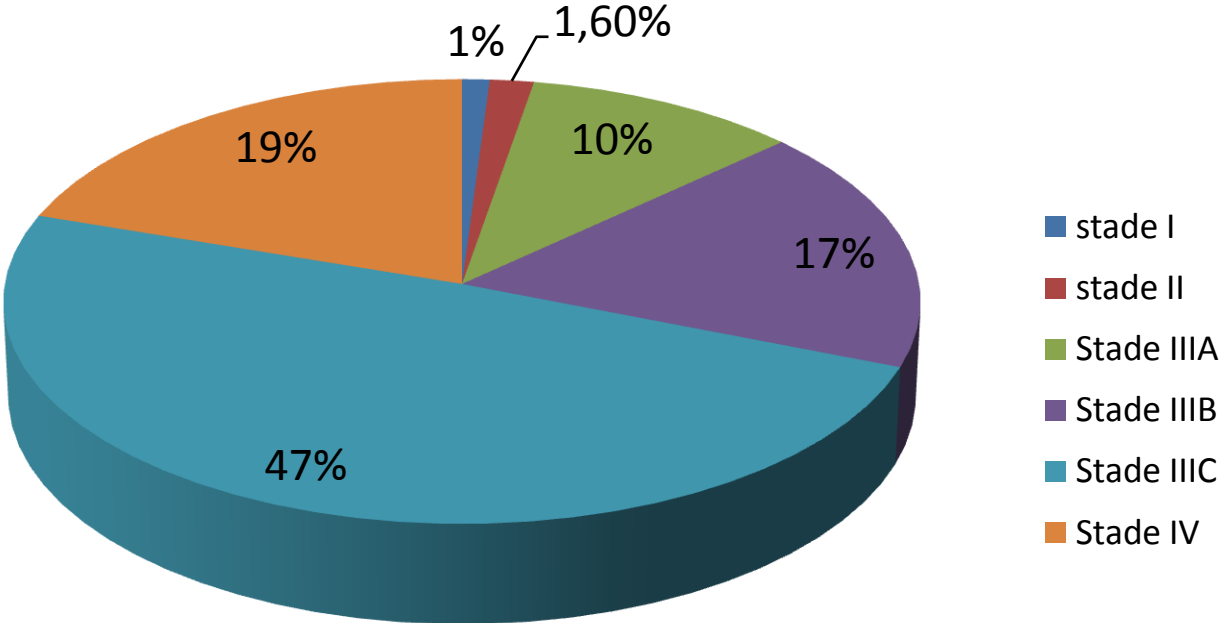


Figure 9: Graphique représentant le pourcentage des différents stades de la biopsie jéjunale dans notre série.

8. Corrélation entre les sérologies et l'histologie

a. Anticorps anti gliadine et biopsie jéjunale

Pour cette corrélation, on a établi des classes pour les valeurs des anticorps anti-gliadine.

Quand la valeur était inférieure à 32 on a nommé classe 1.

Quand la valeur entre 32 et 100, on a nommé classe 2.

Quand la valeur était supérieure à 100 on a nommé classe 3.

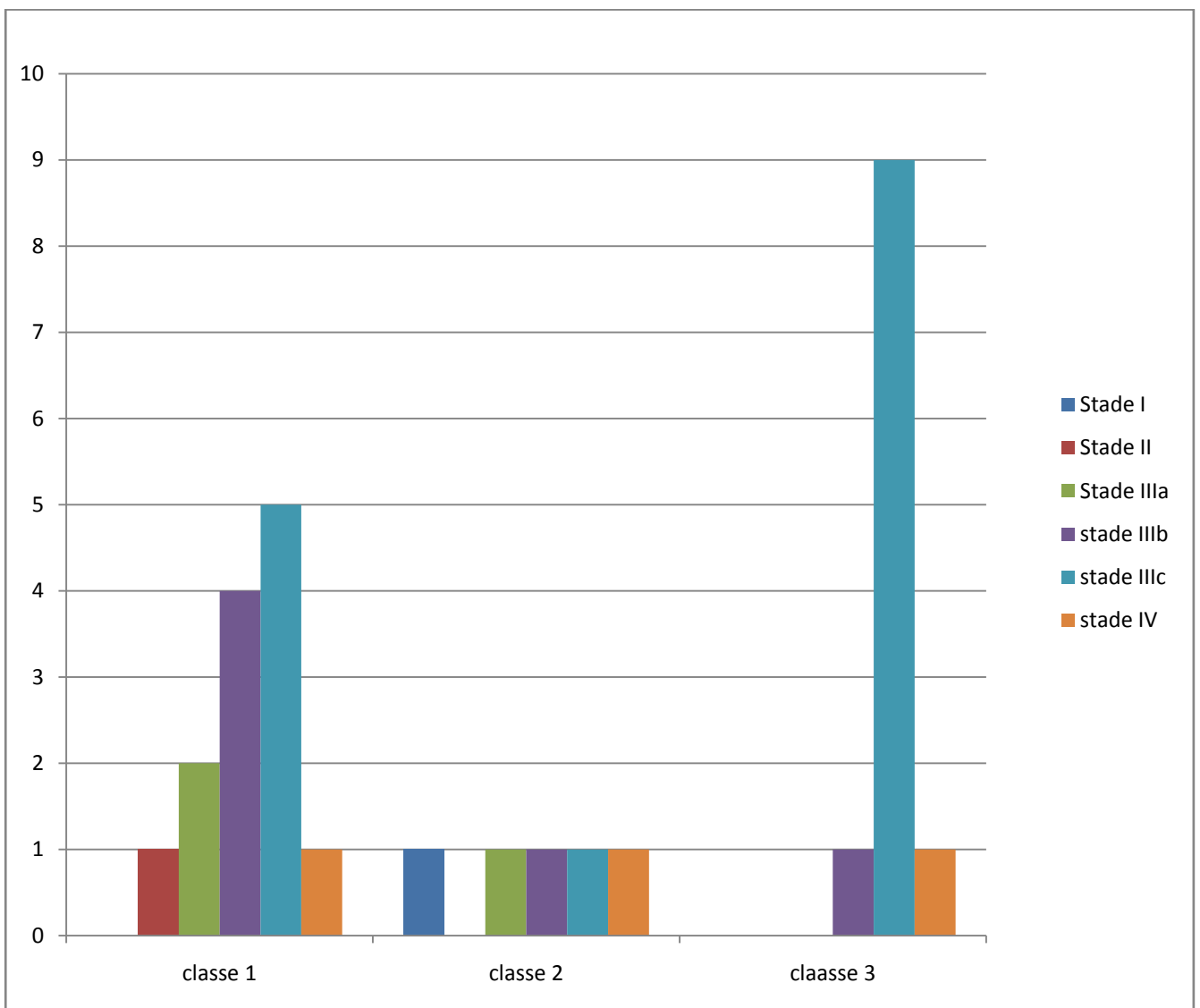


Figure 10 : Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti gliadine et la biopsie jéjunale.

Tableau 3 : La corrélation entre les anticorps anti gliadine et la biopsie jéjunale

Valeur anticorps anti-gliadine	Classe 1 <32	Classe 2 Entre 32 et 100	Classe 3 >100
Nombre de patients	13	5	11
Stade I	0	1	0
Stade II	1	0	0
Stade IIIa	2	1	0
Stade IIIb	4	1	1
Stade IIIc	5	1	9
Stade Iv	1	1	1

b. Anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale

Pour cette corrélation, on a établi des classes pour les valeurs des anticorps anti-transglutaminases.

Quand la valeur était inférieur à 32 on a nommé classe 1

Quand la valeur était entre 32 et 100, on a nommé classe 2.

Quand la valeur était entre 101 et 160 on a nommé classe3.

Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

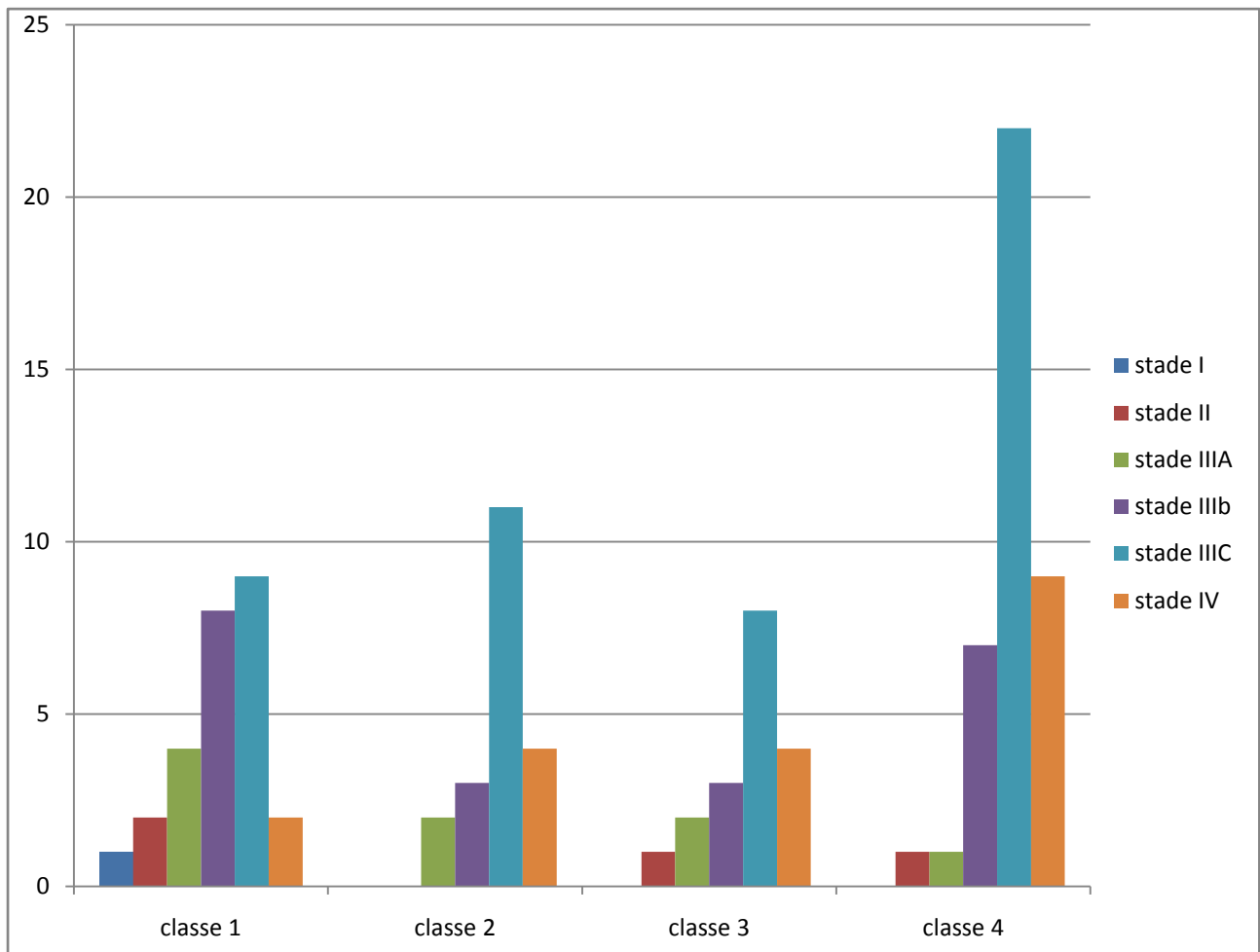


Figure 11: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale

Tableau 4: La corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale.

Valeur des anticorps anti-transglutaminases Ig A	Classe 1 < 32	Classe 2 32 à 100	Classe 3 100 à 160	Classe 4 > 160
Nombre de patients	26	20	18	40
Stade I	1	0	0	0
Stade II	2	1	1	1
Stade IIIA	4	2	2	1
Stade IIIB	8	3	3	7
Stade IIIC	9	10	8	22
Stade IV	2	4	4	9

Dans la catégorie des patients de classe 1 on a retrouvé un cas où la biopsie était stade I.

A partir de la catégorie des patients de classe 2, les résultats histologiques étaient au moins de stade II. Et donc à partir des valeurs des anticorps situés au niveau classe 2, toutes les biopsies étaient en faveur de la maladie cœliaque, et le taux d'anticorps le plus bas retrouvé était 67 pour les anticorps anti-transglutaminases IgA.

c. Corrélations des anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale

Pour cette corrélation, on a établi des classes pour les valeurs des anticorps anti-transglutaminases.

Quand la valeur était inférieure à 32 on a nommé classe 1

Quand la valeur était entre 32 et 100, on a nommé classe 2.

Quand la valeur était entre 101 et 160 on a nommé classe 3.

Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

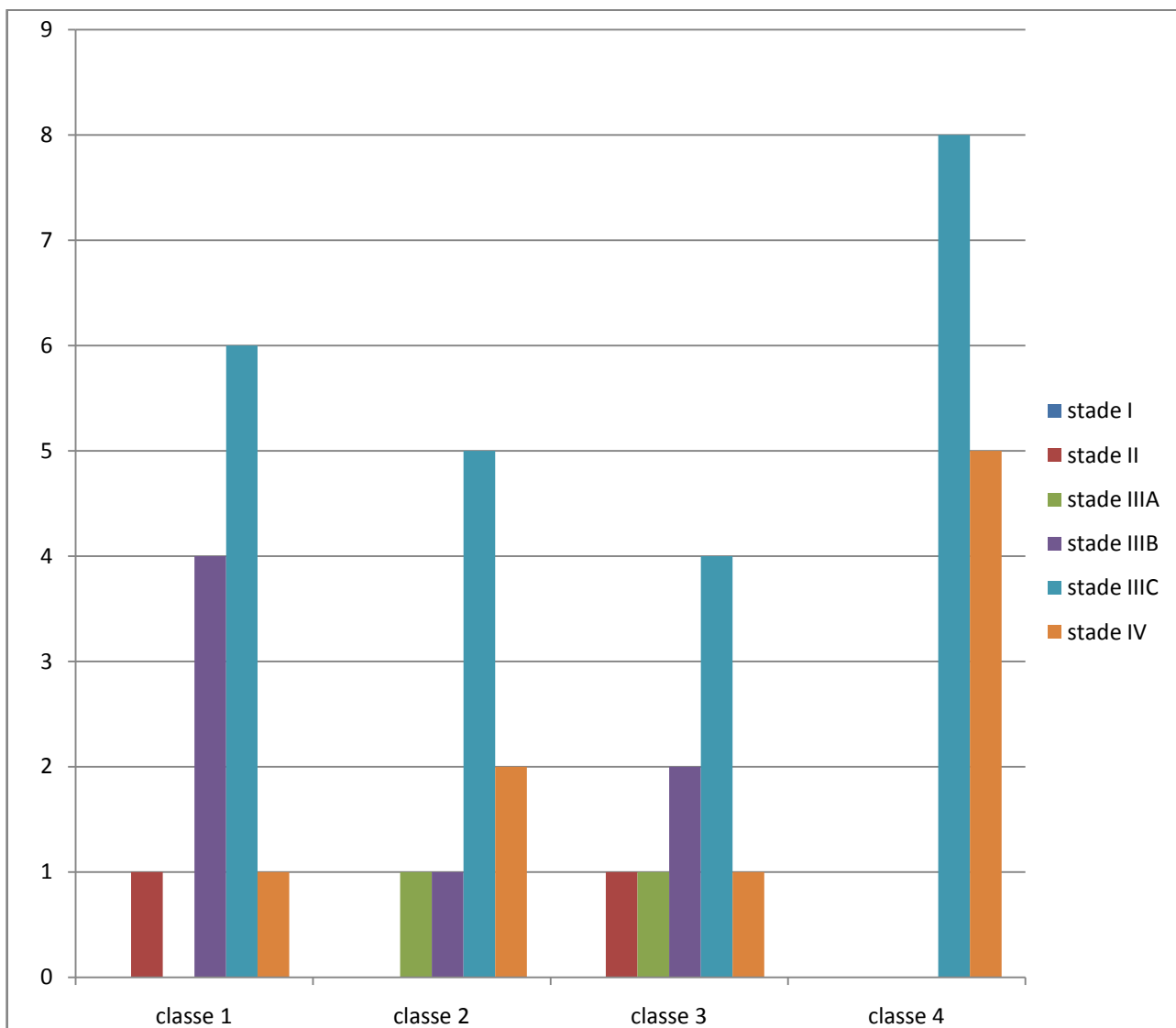


Figure 12: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale

Tableau 5: La corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale.

Valeur des anticorps anti-transglutaminases IgG	Classe 1 <32	Classe 2 Entre 32 et 100	Classe 3 Entre 101 et 160	Classe 4 >160
Nombre de patients	12	9	9	13
Stade I	0	0	0	0
Stade II	1	0	1	0
Stade IIIa	0	1	1	0
Stade IIIB	4	1	2	0
Stade IIIc	6	5	4	8
Stade IV	1	2	1	5

d. Corrélations entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale

Pour cette corrélation, on a établi des classes pour les valeurs des anticorps anti-transglutaminases.

Quand la valeur était inférieur à 32 on a nommé classe 1

Quand la valeur était entre 32 et 100, on a nommé classe 2.

Quand la valeur était entre 101 et 160 on a nommé classe3.

Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

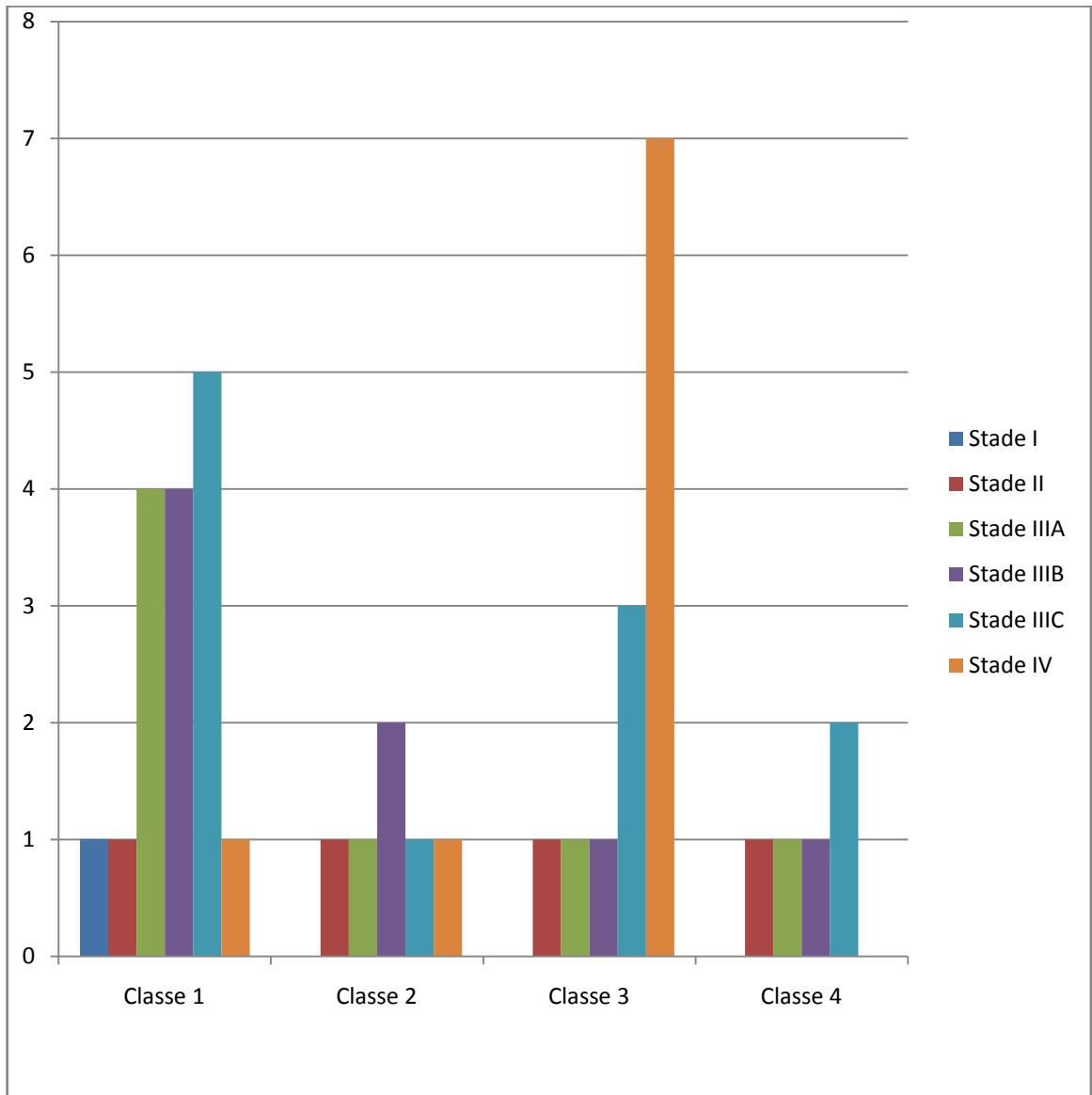


Figure 13: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale.

Tableau 6: La corrélation entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale.

Valeur des anticorps anti-endomysium	Classe 1 < 32	Classe 2 Entre 32 et 100	Classe 3 Entre 101 et 160	Classe 4 >160
Nombre de patients	16	6	13	6
Stade I	1	0	0	0
Stade II	1	1	1	1
Stade IIIa	4	1	1	1
Stade IIIB	4	2	1	1
Stade IIIC	5	1	3	2
Stade IV	1	1	7	1

Dans la catégorie des patients de classe 1 on a retrouvé un cas où la biopsie était stade I.

A partir de la catégorie des patients de classe 2, les résultats histologiques étaient au moins de stade II. Et donc à partir des valeurs des anticorps situés au niveau classe 2, toutes les biopsies étaient en faveur maladie cœliaque, et le taux d'anticorps le plus bas retrouvé était 32 pour les anticorps anti-endomysium

9. Le traitement :

a. Le régime sans gluten(RSG)

Tous nos patients étaient mis sous RSG, supprimant tout aliment contenant du gluten.

Une liste des produits interdits et autorisés, établie par l'unité de Gastro-entérologie pédiatrique leur est remise lors de la première consultation. (annexe1)

b. Correction des carences :

Une supplémentation en fer a été prescrite pour tous les patients présentant une anémie.

Deux patients ont eu besoin de transfusion sanguine.

c. Surveillance du traitement :

La surveillance du traitement est basée sur :

- La surveillance clinique: avec la recherche d'une prise de poids et de la disparition ou de l'amélioration des signes cliniques, surtout dans les 3 premiers mois.
- La surveillance biologique: avec analyse de la numération formule sanguine, de la ferritinémie, et l'analyse des bilans précédemment perturbés tous les 3 mois.
- La surveillance sérologique: à 6 mois, à la recherche d'une éventuelle négativation des anticorps.
- La surveillance histologique: à un an au moins, à la recherche d'une repousse villositaire dans les cas particuliers.

10. Evolution-pronostic

Le bilan immunologique de contrôle (AC anti-transglutaminases, AC anti-endomysium) à un an était réalisé chez seulement 15 malades soit 11% des malades et il était négatif concordant avec l'amélioration clinique.

La fibroscopie de contrôle était réalisée chez 4 enfants soit 3 % des malades et avait montré une étude histologique en faveur stade 0 à I.

Le régime sans gluten était bien suivi chez nos malades, on a remarqué l'arrêt du traitement chez 2 malades en période d'adolescence avec rechute et réapparition des signes digestifs.

Discussion

1. Données épidémiologiques

a. Prévalence

La représentation des différents cas de maladie cœliaque rencontrés se fait sous forme d'un iceberg dont la partie émergée correspond aux formes symptomatiques. Sous l'eau est représenté le nombre total de cas non diagnostiqués à un temps donné pour une population donnée. Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 par Richard Logan [19–20].

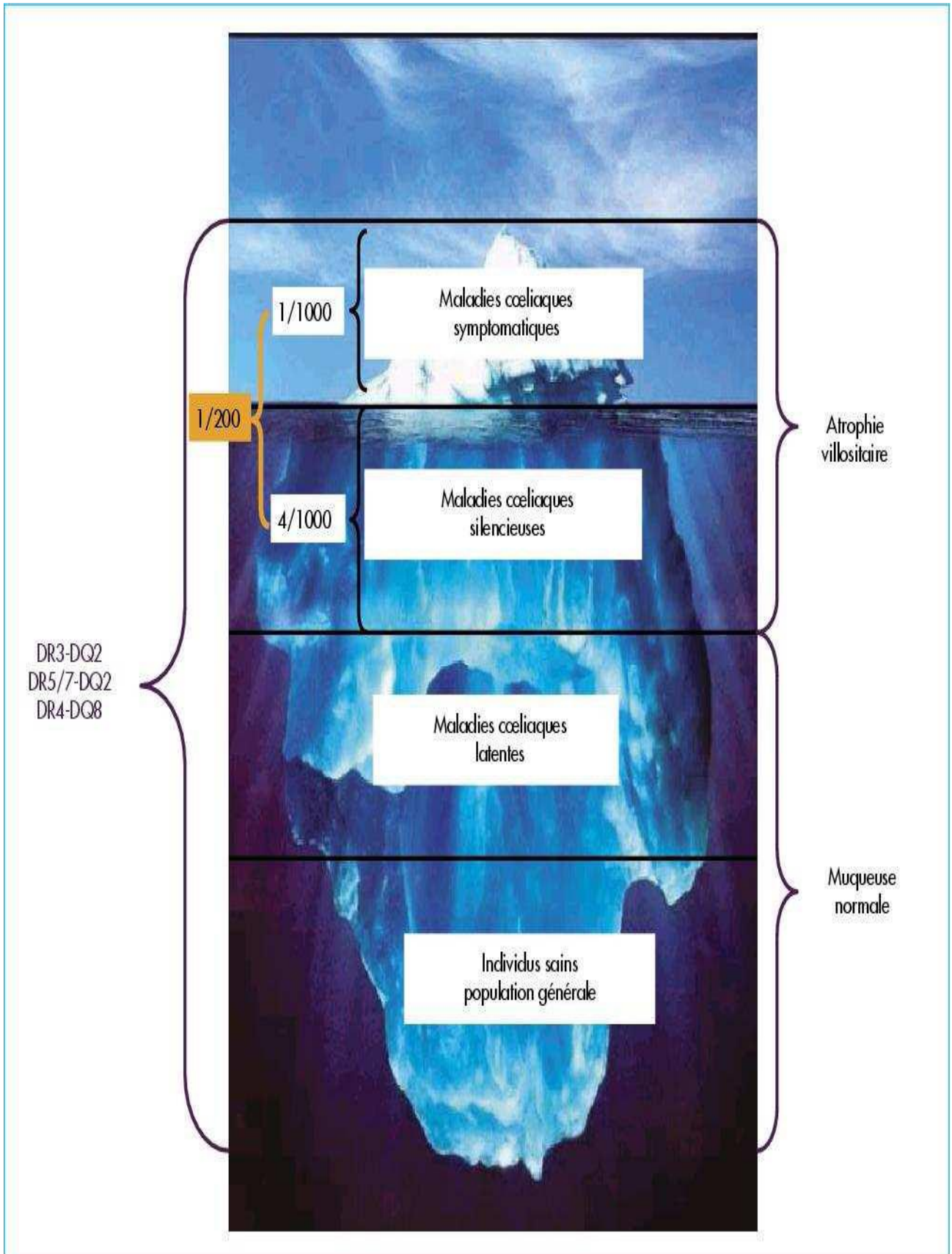


Figure 14: L'iceberg des formes cliniques de l'intolérance au gluten [21].

La maladie touche 1 personne sur 300 à 1 sur 100 en Europe et aux Etats-Unis. Elle affecte essentiellement les individus de race blanche. On la trouve rarement chez les Noirs et les Asiatiques en raison de la base de leur alimentation, très différente de l'alimentation européenne [22].

Au Maroc on ne dispose pas d'étude de prévalence ni d'étude multicentrique, mais différentes études ont été réalisées à partir de l'expérience des CHU, notamment CHU Hassan II Fès (2 travaux).

On note la thèse réalisé par Dr El Yaouti Siham [24] et la thèse réalisée par Dr El Hannach Souad [36] au sein de l'unité de gastro pédiatrie dirigée par Pr Hida.

La comparaison de la prévalence de la MC symptomatique aux différents pays [23]:

- Algérie : Région de Attatba (1983) : 1 cas / 278
Oran (1996) : 1 cas / 600
- Maghreb : Tunis (cas hospitaliers) : 1 cas / 830
Casablanca : 1 cas / 5263
- Europe : Moyenne des 22 pays de l'enquête (1991) : 1 cas / 1000
 - Suède : 1 / 250 – 1 / 400
 - Finlande : 1 / 1000
 - Danemark : 1 / 4000
 - Irlande : 1 / 400
 - Angleterre : 1 / 3000
 - Italie : 1 / 500 – 1 / 1500
 - Espagne : 1 / 2000
 - France (Sud Ouest) : 1 / 3500

Population maghrébine de la région parisienne (1970) : 1 / 250

- USA : rare
- Asie : rare.

Dans notre série on retient une moyenne de 30 nouveaux cas par an, à noter que dans notre étude on n'a retenu que les malades qui ont bénéficié des tests sérologiques ainsi que de la biopsie jéjunale .

b. Sex-ratio

La prédominance féminine est rapportée dans les diverses séries [23] :

- Attatba : 2 F / 1G
- Oran : 0,86
- Suède : 0,62
- dans la série réalisée Yaouti [24] : F/G 1 .41
- dans la série Hannach [36] F/G : 1,13.
- dans notre série nous avons trouvé que 58 ,5 % étaient des filles (76 cas), les garçons étaient de 41,5 % (55 cas) Le sex-ratio F/H : 1.38

c. Age d'expression de la maladie :

- L'âge de nos patients varie entre 6 mois et 15 ans avec une moyenne de 72 mois. On retrouve le pic à l'âge de 24 mois.
- Série Yaouti : L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 72,8 mois avec des extrêmes de 8 mois à 16 ans [24].
- Suède : de 1,1 à 3,7 ans
- Italie : de 2 à 4 ans
- Hollande: 3,5 ans [23]

>>L'âge moyen de diagnostic bas et l'installation précoce, semblent être associés à une introduction précoce du gluten dans l'alimentation.

d. La forme familiale :

Quatre enfants avaient un ATCD de maladie cœliaque dans leurs familles.

C'étaient une mère et son fils, une tante et son neveu, deux jumelles, deux frères.

Un pourcentage de 3%.

Dans la série Yaouti 4.13% [24].

Et dans la série tunisienne 5.6% [23].

- la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré est de 10% [25].
- L'association avec des gènes HLA de classe II : les antigènes HLA DR (DR3 et DR7) et DQ (DQw2) (codés par le chr. 6) sont retrouvés plus fréquemment chez ces malades [25].
- Les gènes non liés au HLA : gène CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4) code un antigène de surface des lymphocytes T activés induisant leur apoptose avec possibilité de l'implication de 5 régions chromosomiques en dehors de la région HLA (chr. 6, 7, 11, 15, 22) [25].

L'importance de la composante génétique est objectivée par: la forte prévalence des formes familiales, le risque relatif élevé chez les frères et sœurs des patients (20-60 %) et le taux de concordance très important (75 %) entre jumeaux monozygotes [26-27]. L'implication des gènes HLA est maintenant bien démontrée. L'association principale concerne les molécules HLA-DQ. Ainsi plus de 90 % des malades expriment la molécule HLA-DQ2, formée par l'hétéro-dimère DQa1*O5-DQb1*O201, codé en *cis* chez les patients DR3 ou en *trans* chez les patients DR5/7. Une faible proportion de malades DQ2 négatifs porte différents sous-types de DR4. La fréquence d'expression de l'haplo type DR4-DQ8 conduit à incriminer aussi la molécule DQ8 (DQa1*301, b1*302) [28-29].

L'intervention d'autres gènes situés dans la région HLA reste pour l'instant non démontrée.

La différence entre le risque de 30 % pour un germain HLA-identique et 75 % pour un jumeau homozygote de développer la maladie est en faveur du rôle de gènes en dehors du complexe HLA. Plusieurs études ont évoqué la responsabilité d'un gène codant pour CTLA-4, une molécule impliquée dans la régulation de la réponse immune, mais l'effet de ce gène ne semble pas prépondérant. Les tentatives de criblage du génome n'ont jusqu'à présent pas permis d'identifier d'autres gènes candidats, certainement en raison du peu d'influence de chacun des gènes impliqués et de leur distribution hétérogène dans les différentes populations [21–30].

Une région située sur le bras long du chromosome 5 (5q31–33) semble être retrouvée très fréquemment chez les malades intolérants au gluten [30], ainsi que la région p13.1 du chromosome 19 [31].

La confrontation de ces données aux études cliniques des différents groupes de patients amène à penser que les gènes HLA interviendraient pour déterminer l'état de susceptibilité (c'est-à-dire de possible sensibilisation au gluten) et que les gènes situés en dehors de la région HLA moduleraient les réactions à l'environnement et l'expression de la maladie.

2. Données cliniques

a. La consanguinité :

Dans notre série la consanguinité a été retrouvée dans 12 % des cas.

La prévalence mondiale de la maladie est estimée à 1 % [32–33] dans la population générale et augmente jusqu'à 33 % chez les populations dites « à risque ». Le peuple Sahawari reste une particularité, car 5,6 % de la population est atteinte de la maladie cœliaque, le plus haut taux au monde connu [34]. Une forte

consanguinité, la diminution de l'allaitement maternel et l'introduction rapide de blé expliqueraient cette forte prévalence [35].

Dans l'étude Yaouti, la consanguinité est à 11% [36].

On n'a pas retrouvé d'autres études s'intéressant à la consanguinité dans la maladie cœliaque.

b. L'allaitement maternel

L'intérêt ou non de l'allaitement maternel et la durée favorable ou non n'ont pas pu être démontrés dans notre étude, car ces données ne figuraient pas dans la majorité des dossiers.

L'allaitement maternel ou l'introduction de gluten entre quatre et sept mois, seraient des facteurs protecteurs vis-à-vis de la maladie cœliaque [37].

L'allaitement maternel est considéré comme facteur protecteur, tandis que l'introduction du gluten avant l'âge de 4 mois et jusqu'à 6 mois est associée à une plus grande fréquence de la maladie cœliaque, il est donc actuellement conseillé d'introduire le gluten en faible dose entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel [38].

Une étude suédoise (Ivarsson) a montré que le risque de développer une maladie cœliaque était réduit si des aliments contenant du gluten étaient introduits dans l'alimentation de bébé en même temps qu'était continué l'allaitement maternel, et cet effet était d'autant plus prononcé que la durée totale de l'allaitement maternel était longue, ces hypothèses sont fréquemment retrouvées dans la littérature et confirmées par une méta-analyse de grande envergure [39-40].

Les raisons de cet effet protecteur sont à ce jour, obscures, mais plusieurs propositions ont été faites :

- il se pourrait que la prise concomitante de lait maternel et de gluten limite la quantité de gluten finalement disponible dans l'intestin, diminuant par le

même risque de sensibilisation à cet allergène. En effet **Ivarsson** et son équipe ont démontrés que les patients cœliaques ont reçu initialement de plus grande quantité de gluten [39].

- une autre hypothèse serait que l'allaitement maternel pourrait protéger de la maladie cœliaque en aidant à réduire le nombre d'infections intestinales. Une inflammation du tractus digestif tôt dans la vie pourrait entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale et ainsi faciliter le passage du gluten jusqu'à la lamina propria [41].
- d'autres auteurs ont proposés des mécanismes immunologiques tels que la complexation des molécules de gluten par des IgA spécifiques, empêchant dès lors la captation tissulaire de celui-ci. Ou encore l'intervention de protéines contenues dans le lait maternel et ayant un effet immunosuppresseur.

L'allaitement maternel semble donc protecteur si présent lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation et ce d'autant plus qu'il est continué longtemps [24].

Dans notre série 92 % des enfants étaient allaités au sein pendant au moins 5 mois.

c. L'âge d'introduction du gluten

Variait entre 1 mois et 10 mois, le pic est à 6 mois.

L'âge d'introduction du gluten dans l'étude réalisée au CHU à l'année 2010 varie de 1 à 18 mois avec une moyenne de 7 mois, comparable à celui rapporté par la série de Sfax (Tunisie) qui est de 9 mois [51]. Contrairement à une étude française qui a montré que 87 % des patients ont reçu le gluten pour la première fois entre 3^{ème} et 6^{ème} mois et même 6 % avant 3 mois [52].

Une étude (Norris) a mis en évidence qu'une consommation trop précoce (dans les trois premiers mois) ou, à l'inverse, trop tardive (après le septième mois)

de céréales contenant du gluten était associée à une augmentation du risque de maladie cœliaque [42].

Les nouvelles recommandations suédoises sont identiques à celle formulées par Norris et son équipe ainsi que les dernières recommandations formulées par l'ESPGHAN (datant de fin 2007), à savoir : « Il est prudent d'éviter une introduction trop précoce (avant le 4^{ème} mois) ou trop tardive (après le 7^{ème} mois) du gluten, et de l'introduire progressivement sous couvert de l'allaitement maternel, dans la mesure où cela réduirait le risque de maladie cœliaque, de diabète de type I ou d'allergie au blé » [43].

Pourtant notre étude a démontré que si de nouvelles recommandations avaient été formulées, elles n'ont pas été suivies dans la majorité des cas, puisque près de la moitié des parents attendent encore le 6^{ème} mois pour introduire le gluten dans l'alimentation de leur bébé [24].

d. ATCD pathologiques personnels

Les pathologies associées à la maladie cœliaque ont souvent été considérées comme des données épidémiologiques de cette affection. 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 cœliaque, ou est ce que c'est la maladie cœliaque qui favorise le développement d'autres pathologies? [36].

Dans certaines affections la MC a été retrouvée avec une plus grande fréquence, constituant de ce fait des populations à risque [23].

- Affections auto-immunes :

- Parmi lesquelles le diabète insulino-dépendant occupe la première place. La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants diabétiques est estimée à 2% dans l'étude de Touhami et à 1% par Koletzko [23].
- Autres affections auto-immunes : arthrite chronique juvénile, thyroïdite.
- Déficit en IgA sécrétoire : la prévalence de la maladie cœliaque étant 10 fois plus élevée chez eux que dans la population normale [23].
- Syndrome de Down : la prévalence de cette anomalie chromosomique est de 1,6% chez les sujets cœliaques.
- Epilepsie avec calcifications intracrâniennes : la prévalence de l'épilepsie est estimée à 5%.
- Cas particulier de la dermatite herpétiforme: Elle peut être considérée comme une manifestation cutanée de l'hypersensibilité au gluten, voire une variante clinique de la maladie cœliaque. 60% des patients ont une atrophie villositaire subtotale, mais les symptômes digestifs sont le plus souvent absents. La présence d'anticorps circulants anti-gliadines, anti-réticuline et surtout anti-endomysium IgA1 semble être corrélée avec la sévérité de l'atteinte digestive. Le régime sans gluten améliore l'atteinte cutanée.
- Cette association décrite de la maladie cœliaque à d'autres pathologies a été également retrouvée dans notre série, répartie comme suivant :
 - Maladie cœliaque et rachitisme chez 4 patients.
 - Maladie cœliaque et déficit en GH chez 2 patients.
 - Maladie cœliaque et épilepsie chez 2 patients.
 - Maladie cœliaque et diabète type I et maladie cœliaque associé à l'allergie aux protéines de lait de vache chez 1 cas.

e. Manifestations cliniques

1. Historique du diagnostic clinique

Areataeus le Cappadocien, au II^{ème} siècle après Jésus Christ, fit la première description clinique de la maladie, décrivant diarrhée et asthénie (traduction de ses écrits par F. Adams en 1856) [44]. Il est à l'origine du terme « maladie cœliaque », du grec « koealiakos » qui souffre de l'intestin. À la fin du XIX^{ème} et au tout début du XX^{ème} siècle, Gee et Herter, des pédiatres anglais et américain, respectivement, ont de nouveau décrit cette maladie, en ajoutant une malnutrition et des retards de croissance au tableau clinique d'Areataeus. Toutefois, ce n'est que lors de la Seconde Guerre Mondiale que l'agent responsable de la maladie a été mis en lumière. Un pédiatre hollandais, W. Dicke, remarqua une amélioration de l'état de certains enfants durant le rationnement lié à la guerre puis une détérioration après la période de pénurie [45]. Il a ainsi établi le lien entre la consommation de céréales, notamment le blé et son effet délétère sur la santé de certains enfants [44–46].

Plus tard, W. Dicke et son équipe ont mis en évidence l'agent toxique : la farine de blé [47]. Ce n'est qu'en 1954 que Paulley réalisa la première description précise des lésions intestinales [35–44].

2. Symptomatologie clinique

La maladie cœliaque se manifeste cliniquement de façon inconstante et variable, il est donc peu aisé de définir un tableau symptomatique typique. Il existe une grande variété de symptômes et des manifestations extra-intestinales [49]. Il ne s'agit pas seulement d'une maladie intestinale, mais bien d'une maladie multi systèmes [41]. De plus, les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter un tableau clinique sévère. Chez le jeune enfant, les symptômes apparaissent d'autant plus tôt que l'introduction des céréales est précoce [48].

Chez le nourrisson, la symptomatologie la plus classique associe diarrhée chronique avec malabsorption et signes de malnutrition plus ou moins sévère. L'anorexie est quasi constante. Les vomissements sont fréquents. Dès lors que le gluten a été introduit dans l'alimentation, tout ralentissement de la croissance pondérale doit faire évoquer le diagnostic de maladie cœliaque.

Chez l'enfant, les symptômes sont trompeurs, car la diarrhée est souvent au second plan. Des troubles digestifs à type de douleurs abdominales, des vomissements, une constipation peuvent être ainsi observée. Parfois, seuls une fatigabilité, un simple retard de croissance ou pubertaire, voire des manifestations extra-digestives peuvent être notés.

Dans notre étude

On a retrouvé les données suivantes par ordre décroissant :

61% de nos patients ont présenté un retard statural.

61% des enfants ont présenté une diarrhée.

61% de nos patients ont présenté un retard pondéral.

52% de ces enfants ont rapporté un ballonnement abdominal.

La pâleur cutanéomuqueuse était retrouvée dans 42% des cas.

L'anorexie a été signalée dans 34%cas.

27% des enfants ont rapporté des vomissements.

20 % des malades chez qui on a observé un syndrome œdémateux.

La constipation ou l'alternance diarrhée constipation est retrouvé 19 % des cas.

11% des enfants avaient des manifestations hémorragiques.

Dans 10% des cas le retard psychomoteur était retrouvé.

Dans la série de Kallel. R [51], les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance (50%), la diarrhée chronique (48%), la douleur abdominale (5%), les vomissements (2.6%), l'anémie (20.1%) et l'altération de l'état général (10%).

Dans la série de J.J. Baudon [52], les signes cliniques, par ordre de décroissance, ont été: La cassure de la courbe de croissance pondérale (80%), la diarrhée (59%), l'anorexie (59%), le ballonnement abdominal (57%) et la cassure de la courbe de croissance en taille (43%). Les autres signes: tristesse, pâleur, vomissements, constipation et œdème, ont été signalé de façon trop rare.

Dans la série de Rachid. M [53] et son équipe, 90 % des enfants cœliaques ont présenté un ballonnement et des douleurs abdominales, 71% ont rapporté une cassure de la courbe pondérale et 70% une petite taille, des vomissements et des nausées ont été notés dans 53% des cas, et une constipation dans 30% dans cas.

Donc nous avons trouvé dans notre étude, que les symptômes typiques de la maladie sont les plus fréquents comme en témoignent la fréquence de la diarrhée (61%) et le retard staturo-pondéral (61%).

Cette prédominance est retrouvée notamment dans les autres séries de la littérature.

Le tableau ci-dessous illustre cette comparaison :

Tableau 7: Manifestations cliniques de la maladie cœliaque: comparaison de nos données avec ceux de la littérature.

	Notre série	Série au CHU faite par El Yaouti [24]	Tunisie [51]	France [52]	Canada [55]
Diarrhée	61%	68,07%	87%	59%	65%
Ballonnement abdominal	52%	27,8%	80%	57%	-----
Douleur abdominale	rare	12%	14%	Rare	90%
Vomissements	27%	18,4%	50%	Rare	53%
Retard staturo- pondéral	CCP = 61% CCT= 62%	60,9%	62,7%	CCP=80% CCT=43%	CCP= 71 % CCT= 70 %
Pâleur cutané- muqueuse	42%	36%	87%	Rare	40%

3. Les manifestations extra-digestives secondaires au syndrome de malabsorption sont :

- l'anémie (carence en fer, folates, vitamine B12) ;
- le retard de croissance ou pubertaire chez l'enfant ;
- l'amaigrissement voire la dénutrition (malabsorption de la majorité des nutriments), avec parfois œdème (perte protéique et notamment d'albumine)
- la fatigabilité (hypokaliémie et déplétion en électrolytes) ;
- les saignements et hématomes (déficit en vitamine K), etc

4. Les manifestations extra-digestives probablement non secondaires au syndrome de malabsorption,

Elles sont observées dans les formes atypiques de la maladie :

- les désordres neurologiques (dépression, épilepsie, migraine, etc...) ;
- la dermatite herpétiforme ;
- les perturbations du bilan hépatique (augmentation des transaminases notamment) ;
- la néphropathie à IgA ;
- la myocardite ;
- l'alvéolite hémorragique ;
- l'arthrite, etc...

Enfin, la maladie cœliaque peut être associée à d'autres maladies extra-digestives, maladies auto-immunes spécifiques d'organe (diabète insulino-dépendant, thyroïdite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, etc...) ou maladie auto-immunes systémiques (lupus systémique, maladie de Gougerot-Sjögren, etc...) notamment.

f. Les sérologies

L'analyse d'une recommandation du National Institutes of Health a permis d'identifier qu'en cas de symptômes faisant suspecter la présence d'une maladie cœliaque, la recherche des anticorps anti-transglutaminase humaine recombinante IgA est indiquée. Si le résultat est positif, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée. Dans le cas où la biopsie de l'intestin grêle ne montrerait pas de signes histologiques caractéristiques de la maladie cœliaque, la recherche d'anticorps anti-endomysium IgA est à envisager [54].

La recherche des anticorps anti-réticuline n'est pas citée, et la recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG n'est pas formellement recommandée dans la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque.

Après 6 à 12 mois de régime sans gluten, la disparition des anticorps qui étaient positifs au moment du diagnostic (anticorps anti-transglutaminase IgA ou anticorps anti-endomysium), est corrélée à l'observance du régime sans gluten, en permettant d'encourager le patient dans son régime mais n'excluant pas des écarts minimes au régime sans gluten [4].

Anticorps utiles au diagnostic de maladie cœliaque

- Les anticorps (Ac) anti-endomysium ont été décrits en 1983 par Chorzelski dans la maladie cœliaque et la dermatite herpétiforme. L'endomysium est l'enveloppe conjonctive qui entoure chaque fibre musculaire. Les Ac anti-endomysium utiles au diagnostic sont de classe IgA, en l'absence de déficit en IgA. Ces anticorps sont mis en évidence par immunofluorescence indirecte sur des coupes de tissus riches en fibres musculaires lisses. Le substrat le plus utilisé et qui a permis leur description est l'œsophage de singe (tiers inférieur): les Ac anti-endomysium donnent un marquage caractéristique en nid d'abeilles au niveau de la musculature muqueuse. Les

performances diagnostiques de ce test sont très bonnes, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte: la sensibilité est supérieure à 90 % et la spécificité est supérieure à 95 %. Aussi, ce test est-il souvent considéré comme le test de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie cœliaque, en dépit des limites inhérentes à la technique d'immunofluorescence indirecte [37].

- En 1997, la transglutaminase tissulaire (tTG) a été identifiée comme l'antigène cible des Ac anti-endomysium. La transglutaminase tissulaire est une enzyme ubiquitaire, calcium-dépendante, qui couple entre elles des protéines riches en glutamine.

Les anticorps anti-transglutaminase utiles au diagnostic sont de classe IgA, en l'absence de déficit en IgA. Ils sont recherchés par des techniques quantitatives de type ELISA ou immunofluorométrie en flux, ou qualitatives de type immunodot. La nature de l'antigène utilisé conditionne les résultats de ces tests. Initialement purifiée à partir de foie de cobaye, puis d'hématies humaines, la transglutaminase tissulaire a ensuite été produite sous forme recombinante humaine, cette dernière procure les meilleures performances. La transglutaminase tissulaire étant la cible des Ac anti-endomysium, les performances diagnostiques de la recherche des Ac anti-transglutaminase sont très voisines de celles des Ac anti-endomysium. La possibilité d'automatiser la recherche des Ac anti-transglutaminase et de s'affranchir de l'interprétation des aspects de fluorescence donnés par les Ac anti-endomysium font adopter de plus en plus la recherche de ces anticorps comme test de première intention pour le diagnostic sérologique de la maladie cœliaque [55].

La production d'Ac anti-transglutaminase semble strictement dépendante de l'exposition au gluten. Elle disparaît après exclusion du gluten de l'alimentation, mais est ré-induite en cas de ré-ingestion de gluten [55].

Chez les enfants suspects de maladie cœliaque, il est recommandé de rechercher des Ac anti-transglutaminase de classe IgA, par une technique utilisant comme antigène la transglutaminase tissulaire recombinante humaine [55].

Après une première recherche négative d'Ac anti-transglutaminase de classe IgA, chez des enfants suspects de maladie cœliaque, ayant une alimentation n'excluant pas le gluten et ne présentant pas de déficit en IgA, il est recommandé d'effectuer une nouvelle recherche d'Ac anti-transglutaminase de classe IgA ou d'Ac anti-endomysium de classe IgA dans un délai de 3 à 6 mois [55].

Chez les sujets présentant un déficit en IgA, la recherche d'Ac anti-endomysium ou d'Ac anti-transglutaminase de classe IgG est recommandée selon le même schéma que pour les IgA [55].

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant la recherche en parallèle d'un déficit en IgA et de la première recherche d'Ac anti-transglutaminase de classe IgA. D'un côté, même si la fréquence de ce déficit est plus élevée chez les patients atteints de maladie cœliaque que dans la population générale, il reste assez rare; sa recherche systématique alourdit le coût de cette sérologie. D'un autre côté, un dosage pondéral des IgA sériques prescrit après une première recherche négative d'Ac anti-transglutaminase de classe IgA conduit à effectuer un nouveau prélèvement sanguin et ralentit la démarche diagnostique [55].

Ce qu'il ne faut plus faire aujourd'hui

Anticorps anti-gliadine. La valeur diagnostique des Ac anti-gliadine de classe IgA est moins bonne que celle des Ac anti-transglutaminase de classe IgA. De plus, les trousse disponibles ont des performances très différentes d'un fournisseur à l'autre. La sensibilité des Ac anti-gliadine de classe IgG est plus élevée que celle des Ac anti-gliadine de classe IgA, mais leur spécificité est plus faible. Des Ac anti-gliadine de classe IgA et/ou IgG peuvent être détectés dans le sérum de patients

porteurs d'autres affections intestinales ou non: œsophagite, gastrite, intolérance aux protéines du lait de vache, giardiose, mucoviscidose, polyarthrite rhumatoïde, néphropathie à IgA, hépatopathie... [37].

Anticorps anti-réticuline. Ces anticorps, détectés par immunofluorescence indirecte sur des coupes de tissus murins, ont été les premiers décrits dans la maladie cœliaque et dans la dermatite herpétiforme. Si la spécificité des Ac anti-réticuline de classe IgA pour la maladie cœliaque est élevée, leur sensibilité diagnostique est faible, ce qui doit faire abandonner leur recherche en pratique courante [37].

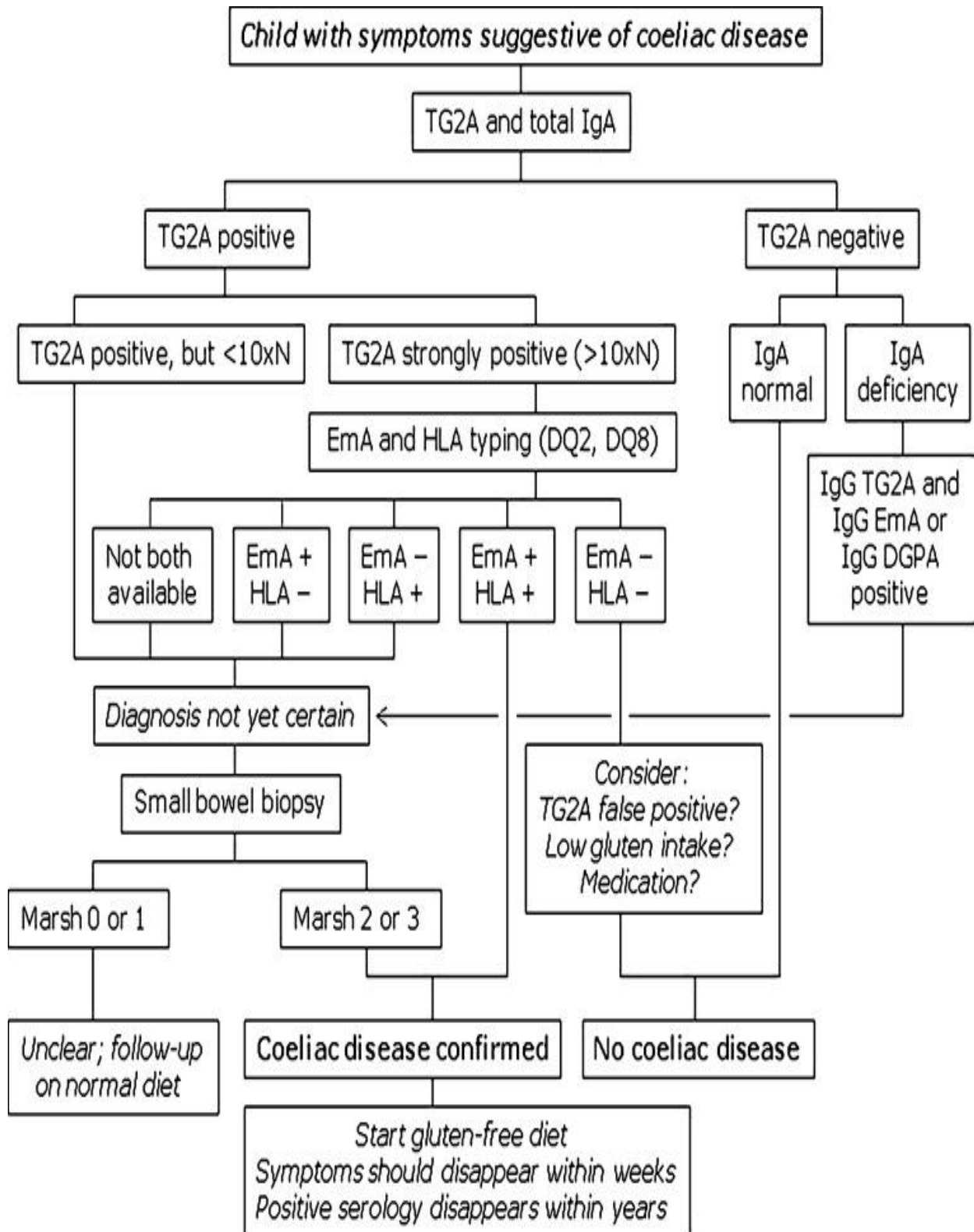


Figure 15 : Démarche diagnostique devant suspicion maladie cœliaque selon ESPGHAN 2012

TG2A: anticorps anti-transglutaminase IgA

EmA: anticorps antiendomysium

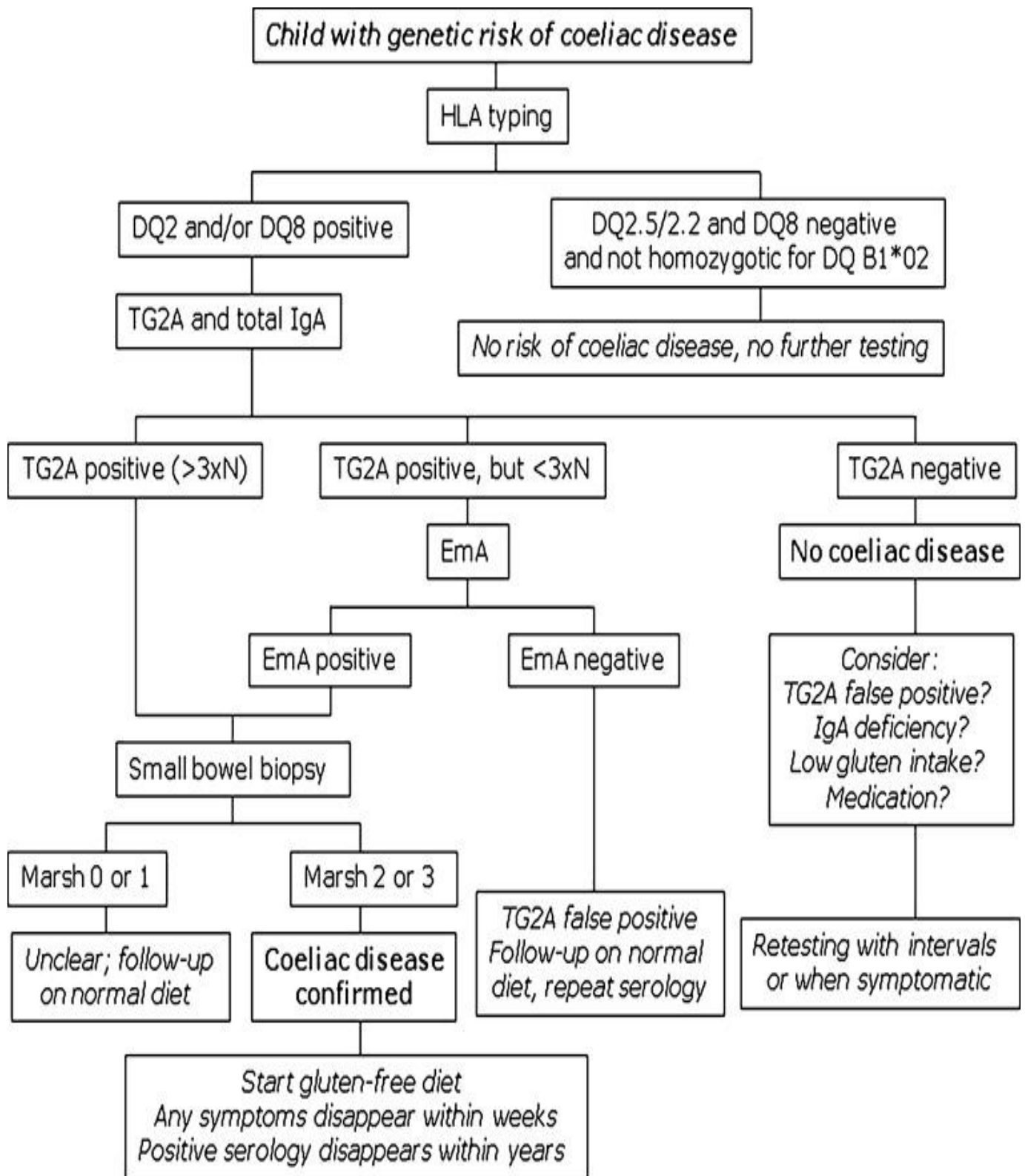


Figure 16 : démarche diagnostique devant HLA type de la maladie cœliaque selon ESPGHAN 2012 [56].

Cas particuliers [37] :

- **L'absence d'Ac anti-transglutaminase** au moment du diagnostic doit être interprétée en fonction du régime alimentaire, avec ou sans gluten.
- **Lorsque la valeur des Ac anti-transglutaminase** a fourni un résultat négatif ou proche du seuil de positivité, une recherche d'Ac anti-endomysium est préconisée. En effet, les performances globales de ces deux types de tests sont équivalentes, mais leurs résultats ne sont pas totalement superposables.
- **Lorsque la suspicion de maladie cœliaque est faible**, il peut être utile de contrôler un résultat positif de recherche d'Ac anti-transglutaminase par une recherche d'Ac anti-endomysium. En effet, de rares cas de résultats faussement positifs d'Ac anti-transglutaminase ont été observés.

Recommandations actuelles de la HAS pour le suivi [4]

- La recherche des Ac anti-transglutaminase ou des Ac antiendomysium de classe IgA est indiquée après 6 et 12 mois de régime sans gluten chez les patients qui avaient un premier test positif, après examen clinique et vérification de l'observance du régime à l'interrogatoire. La disparition des anticorps ou la diminution de leur titre permet d'encourager le patient dans la poursuite de l'observance du régime sans gluten.
 - Il en est de même pour les Ac anti-transglutaminase ou anti-endomysium de classe IgG chez les patients porteurs d'un déficit en IgA et chez qui l'un ou l'autre de ces tests était positif avant la mise en place du régime sans gluten.
 - Au cours de ce suivi, il est important que tous les tests soient effectués dans le même laboratoire : il n'est pas possible d'interpréter des variations de titres obtenues avec des réactifs différents.

Tableau 8 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques chez l'enfant selon la HAS[57]

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

AGA: anticorpsantiagliadine; EMA: anticorpsantiendomysium;
tTG: anticorps transglutaminase tissulaire

Tableau 9 : positivité et sensibilité des tests sérologiques selon notre étude

	AAG	AAE	AATA	AATG
Positivité	55%	60%	80%	72%
Sensibilité	40%	50%	98%	45%

La sensibilité et la spécificité des anticorps sériques de notre étude (AC anti-endomysium, anti-transglutaminase), ne concordent pas avec celles de la littérature.

Les tests sérologiques ont en effet complètement transformé les conditions du diagnostic de la maladie cœliaque, en permettant aux pédiatres de rattacher facilement à la maladie cœliaque tant les formes cliniques classiques qu'une symptomatologie atypique ou extra digestive peu spécifique [58].

Elles permettent ainsi d'identifier les patients pour lesquels la biopsie intestinale est indiquée, de dépister les patients à risque de la maladie cœliaque et d'évaluer l'adhésion du régime sans gluten [16-59].

g. La biopsie jéjunale

Lorsque les tests sérologiques sont positifs, une biopsie de l'intestin grêle est indiquée [16]. Les caractéristiques histologiques de la MC sont une atrophie des villosités intestinales à différents degrés (partielle, subtotale ou totale), une hyperplasie des cryptes et une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux [60]. Les modifications histologiques pouvant être localisées, plusieurs pièces de biopsies de l'intestin grêle doivent être obtenues à partir de la seconde portion du duodénum ou au-delà [60].

La concordance entre des résultats positifs de biopsie de l'intestin grêle et entre les tests sérologiques permet de poser le diagnostic d'une maladie cœliaque présumée.

Les dernières décennies le diagnostic définitif de la MC était posé après régression de l'atrophie des villosités intestinales et/ou la disparition des symptômes cliniques à la suite d'un RSG [62]. L'atrophie des villosités intestinales régresse habituellement après 6 à 12 mois de RSG, alors que l'amélioration clinique est beaucoup plus rapide (quelques jours à quelques semaines) [4].

Les caractéristiques histologiques peuvent être classées en fonction de leur sévérité. La classification de Marsh tient compte de l'infiltration lymphocytaire intra-épithéliale (plus de 30 lymphocytes par 100 entérocytes), de l'index mitotique des lymphocytes intra-épithéliaux (supérieur à 0,2%) et des modifications structurales (élongation des cryptes, atrophie villostaires) [46]. La lymphocytose intra-épithéliale semble être un marqueur plus sensible et plus précoce de la maladie.

Marsh 1 : infiltration lymphocytaire intra épithéliale

Marsh2 : Marsh 1 +cryptes hyperplasiques

Marsh 3 : Marsh2 +degré variable d'atrophie villositaire

Marsh 4: atrophie villositaire totale

L'image histologique n'est toutefois pas pathognomonique et le diagnostic doit être corrélé à la clinique [64].

Dans notre travail on a adopté la classification de Marsh, l'analyse des résultats histo-pathologiques de notre étude, montre que 66% des patients sont porteurs d'une atrophie villositaire totale, ce qui concorde avec les données de l'étude de BOUKHTIR [65] (53,6%) et FATHALLAH [66] (52,4%), l'étude menée au CHU Hassan II Fès en 2010 par El Yaouti [24] (52,6%).

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

Tableau 10 : Tableau comparatif du degré de l'AV entre notre série et les données de la littérature

AUTEURS	AVT	AVST	AVP
BOUKHTIR[65]	53,6%	13,2%	33,2%
FATHALLAH[66]	52,4%	14,3%	33,3%
WATELET[67]	39,3%	53,6%	7,1%
CHU 87-10[36]	52.6%	32.6%	14,8%
Notre série	66%	17%	10%

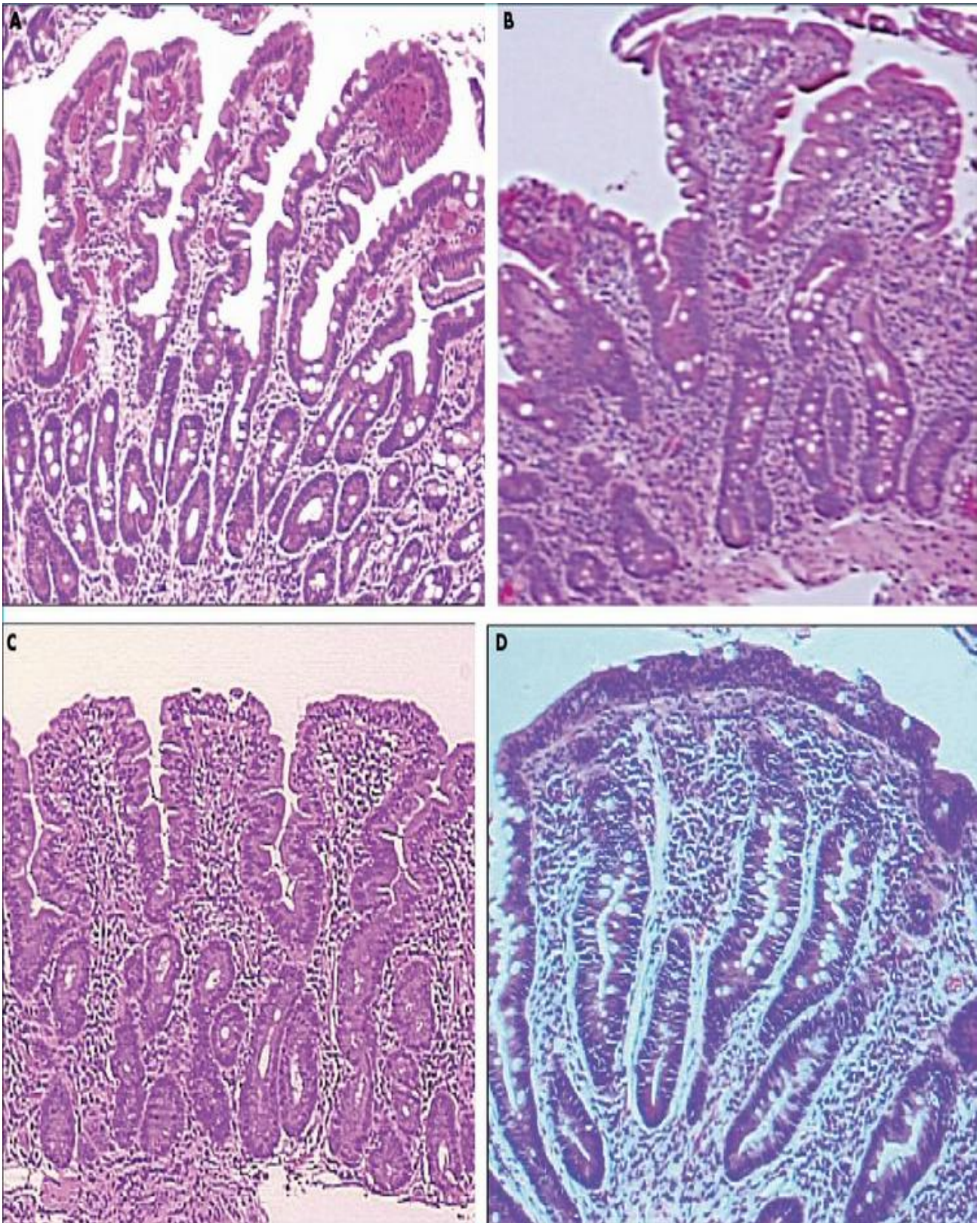


Figure 17: Aspect histologique des différents degrés d'atrophie villositaire [56].

A : villosités de hauteur normale B : atrophie villositaire partielle

C : atrophie villositaire subtotale D : atrophie villositaire totale

3. Corrélation sérologie et histologie :

L'histologie de l'intestin grêle était considérée comme l'étalon or pour le diagnostic de la MC, mais en raison de l'avènement des tests de dépistage fiables, ceci est remis en question. Certains préconisent que, avec une cohérence entre le tableau clinique et les tests sérologiques positifs, une biopsie n'est pas obligatoire [68–69–70].

La capacité à définir un niveau qui donne une valeur prédictive positive de 100% pour le diagnostic de la MC, ajoute une autre preuve que la biopsie de l'intestin grêle peut être évitée dans certains cas.

Certains auteurs rapportent une corrélation positive entre le taux sérique d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire et entre le résultat histologique d'une biopsie jéjunale pour des populations pédiatriques et adultes. Ils suggèrent alors que la fiabilité des tests sérologiques autorisera de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux élevé d'AATA [71] 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 [72]. L'histologie intestinale restera par contre un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies atypiques ou associées à un déficit en IgA et dans 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 cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux ou dans une population à risque (famille de sujets cœliaques) [73]. Ces résultats ont été également confirmés par d'autres auteurs [71–74].

Diamanti et al [75], considèrent que les titres des AATA supérieurs ou égaux à 20UI/ml sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez des patients symptomatiques, alors que les valeurs des AATA inférieurs à 20U/ml doivent être corrélées aux données histologiques et à l'étude HLA, en vue d'éviter les faux positifs [76]. 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 [77–78].

Une étude multicentrique européenne par l'International Groupe de travail sur Eu-TG a montré que chez les enfants, les plus sévères degrés de lésions intestinales correspondent à des niveaux plus élevés d'anticorps AATA [79].

Hansson et al [80] ont retrouvé une corrélation entre le taux des anticorps AATA et les dommages de la muqueuse dans une cohorte de 57 enfants avec un diagnostic final de MC.

Scoglio et al [81] ont montré que les anticorps AATA et AAE ont une grande valeur prédictive en supposant l'évitement de la biopsie intestinale pour confirmer une suspicion clinique de MC.

Hill et al [71] ont montré à l'aide du test de Celikey, chez les adultes qu'un niveau d'AATA > 30 U/ml est absolument prédictif de MC. Le plus haut niveau observé chez les patients sans signes à la biopsie de MC était 21,8 U/ml. Cinq des sept patients avec biopsies normales avaient des anticorps positifs ainsi qu'une augmentation d'AATA; il est possible que certains de ceux-ci aillent développer la MC dans l'avenir [82].

Ces derniers ont examiné les résultats des AATA chez 112 patients nouvellement diagnostiqués comme MC en 2004 et 2005, afin d'évaluer la proportion d'un niveau donnant une valeur prédictive positive de 100%.

8% ont eu un tel résultat et pouvaient donc être épargné de la biopsie de l'intestin grêle. Pour ces patients, le délai entre le résultat sérologique et la confirmation du diagnostic par biopsie varie entre 6 et 319 jours, avec 48% et 12% attendent plus de 90 et 180 jours respectivement.

Ces chiffres inquiétants sont survenus à cause du cumul des patients renvoyés à l'hôpital, en attendant l'endoscopie et en attendant les rapports d'histologie des biopsies de l'intestin. Le facteur important dans le retard est le temps entre le médecin généraliste recevant le résultat sérologique et le gastro-entérologue recevant le patient pour endoscopie.

Ainsi, presque les deux tiers des endoscopies actuellement entreprises dans cette situation pour diagnostiquer la MC ne seraient plus exigés et le début du régime sans gluten serait avancé d'une moyenne d'environ trois mois [71].

Les tests sérologiques fournissent un diagnostic de haute précision dans les échantillons demandés et les patients qui sont informés des résultats positifs sont souvent réticents à ne pas exclure du gluten immédiatement, surtout quand ils ont des symptômes gênants. Les médecins généralistes à cette étape estiment aussi qu'ils devraient intervenir et peuvent être sous pression pour prescrire le RSG.

L'exclusion de gluten peut souvent rendre l'interprétation ultérieure de l'histologie de l'intestin grêle difficile comme l'amélioration et l'évolution vers l'état normal commencent à arriver sous régime.

Certains patients qui se sont améliorés cliniquement sont réticents à réintroduire le gluten avant l'endoscopie pour provoquer le changement muqueux de crainte de développer les symptômes à nouveau ou même de subir une endoscopie.

Il est évident que ces éléments prouvent que le diagnostic de MC est de plus en plus basé sur des preuves sérologiques seules [71].

Hill et al ont confirmé qu'une biopsie n'est pas nécessaire lorsque le taux des AATA est >10 . Cependant, une biopsie est nécessaire quand le taux des AATA est augmenté, mais est en dessous de ce seuil, afin d'exclure le diagnostic chez les personnes atteintes de faux positifs bien qu'une proportion de ceux-ci risque potentiellement d'avoir la MC et développera une MC manifeste [71].

Une biopsie est également indiquée chez ceux qui ont une sérologie négative, mais un tableau clinique compatible avec la MC [83–84].

Et même si les biopsies sont réalisées, celles-ci peuvent poser des difficultés, dans une étude, 11% des biopsies étaient de si mauvaise qualité qu'ils ne pouvaient pas être interprétées [85].

De plus, les biopsies difficiles à interpréter nécessitent les techniques d'immuno-histochimie pour indiquer la présence ou non de la MC, et plusieurs laboratoires d'anatomo-pathologie ne possèdent pas ces techniques.

Dans les premières phases de la maladie, les dommages de la muqueuse liée à la MC et l'atrophie peuvent se produire de façon discontinue [86]. Par conséquent, au moins 4 biopsies endoscopiques doivent être prises à partir de différentes parties de la muqueuse duodénale [87].

Les échantillons doivent être correctement positionnés, orientés, et en coupe. Il est de notoriété publique que l'incorrecte préparation de l'échantillon peut simuler à la fois une fausse brièveté des villosités et un nombre accru de lymphocytes dans l'épithélium et la lamina propria, avec un résultat d'un faux diagnostic de MC [88–89–90].

Dans certains cas, en particulier chez les très jeunes enfants, la quantité de matière collectée peut être insuffisante pour atteindre un diagnostic définitif; une étude multicentrique européenne a montré que $>10\%$ des échantillons histologiques recueillis pour suspicion de MC étaient insuffisants pour le diagnostic [86].

Un autre facteur limitant de l'examen histologique est la variabilité inter-observateur. Corazza et al [91] ont trouvé que le degré de corrélation entre les pathologistes similaire avec l'expérience ne dépasse pas 75%, et était encore plus faible, autour de 25%, pour la qualité initiale des lésions (types Marsh modifiés 1 et 2), ce qui peut donner lieu à des doutes ou des erreurs de diagnostic.

Dans notre étude, on retrouve une corrélation significative entre l'élévation des AC anti-transglutaminase IgA et l'atrophie villositaire, et entre l'élévation des AC anti-endomysium et l'atrophie villositaire.

Nous avons déduit que la valeur prédictive de la MC est de 100% quand, le taux des AATA est >67 (limite normale inférieure : 16) ou le taux des AAE > 32 . Sur la base de la littérature, et des résultats similaires qui ont été retrouvés et rapportés ci-dessus, nous suggérons qu'il est temps d'envisager de modifier les directives nationales et internationales, et de ne plus considérer la biopsie de l'intestin grêle comme obligatoire au diagnostic de la MC chez les patients avec une telle haute valeur des AATA.

Ainsi proposer la suppression de la biopsie jéjunale dans ces cas afin d'éviter une procédure invasive et conduire à un diagnostic et un début de traitement plus rapides.

Catassi et Fasano [34] ont proposé de confirmer le diagnostic de la MC par la présence de 4 critères sur 5 (présence de HLA-DQ2 et/ou-DQ8; symptômes typiques; titre élevé des auto anticorps AATA et AAE, biopsie en faveur d'une maladie cœliaque et réponse au traitement sans gluten); 3 critères ont été considérés comme suffisants si HLA n'a pas été effectuée. La détermination par HLA chez nous est très chère et n'est pas facilement disponible.

Cette proposition devrait être discutée et approuvée par la communauté scientifique internationale, mais elle a l'avantage d'être extrêmement souple et

comprend la possibilité d'exclure la biopsie chez certains patients évalués dans les centres de référence, avec la présence de tous les autres critères, y compris haut niveau d'auto-anticorps et la positivité à la fois AATA et AAE. Cette approche pourrait assurer un meilleur confort des patients et un avantage économique pour le système sanitaire.

4. Prise en charge :

Le seul traitement actuel des patients cœliaques, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques, est un régime strict excluant le gluten. Ce régime doit être suivi à vie afin d'éviter les complications à long-terme de la maladie (Mortalité multipliée par 4 si régime non suivi) [92]. Par ailleurs, il est prouvé que l'adhérence complète au régime améliore la densité osseuse chez des enfants et des adolescents à la fois diabétiques et cœliaques [93].

Froment, seigle, orge, épeautre, kamut, durum, engrain, amidon sont interdits.

Le maïs, le riz, le sarrazin, le millet, la farine de pomme de terre ne contiennent pas de gluten et peuvent être consommés.

Des farines sans gluten ainsi que d'autres produits (pâtes, biscuits, biscottes,...) sont disponibles sur le marché et même à présent en grande surface. Les dernières normes européennes fixent la quantité maximale de gluten à 200 ppm par 100 g de matière sèche pour les produits exempts de gluten. Ces produits sont reconnaissables à leur logo représentant un épi de blé barré.

Attention, en cas d'entrave au régime, certains patients ressentent à nouveau rapidement des symptômes tandis que d'autres pas, ce qui n'aide pas à une adhérence absolue au régime.

L'adolescence est une période particulièrement délicate à ce niveau.

Ainsi, certaines études révèlent un non-engagement complet au régime chez 6 à 37% des jeunes dans cette tranche d'âge [94].

Les associations des patients aident beaucoup à l'adhérence au régime et une meilleure compréhension de la maladie.

5. Suivi :

Il est recommandé de proposer la première visite avec le médecin traitant 2 à 3 mois après l'instauration du régime sans gluten. Sous régime sans gluten, les anticorps anti-transglutaminase se normalisent en l'espace de 3 à 6 mois [95]. En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption, et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique (anticorps anti-transglutaminase, hémogramme, calcium, ferritine, acide folique, vitamines liposolubles et phosphatase alcaline) sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non-réponse au traitement. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, il faut réaliser un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'atrophie villositaire (annexe 1), de maladies associées ou d'éventuelles complications malignes [96].

6. Perspectives pour le futur :

a. Critères de diagnostic

Depuis les résultats de l'ESPGHAN [56] et de plusieurs autres sociétés scientifiques, les critères de diagnostic de la maladie cœliaque ont été mis à jour en s'appuyant plus sur les tests non invasifs (sanguins) qui se basent sur le dosage quantitatif des anticorps anti-transglutaminases et anti-endomysium plutôt que sur

les données histologiques de la biopsie jéjunale. A ce dosage sérologique, s'ajoute la recherche des antigènes HLA pour la confirmation du diagnostic de la maladie cœliaque; une recherche génétique qui n'est pas toujours disponible et qui est très coûteuse dans notre contexte.

b. Nouveaux traitements ?

La mise en évidence d'une réponse T CD4+ HLADQ2 restreinte vis-à-vis de peptides du gluten modifiés par la transglutaminase fournit un schéma physiopathologique très attractif qui a conduit certains à suggérer des alternatives thérapeutiques au régime sans gluten. La production de blé dépourvu des épitopes T a été envisagée. La faisabilité d'une telle approche paraît compromise par le nombre croissant d'épitopes T reconnus. Sollid propose de bloquer l'activité de la transglutaminase et plus particulièrement son activité de déamidation [97]. Néanmoins, il faut souligner qu'une réponse T contre des peptides natifs a été observée en particulier chez le petit enfant, suggérant que la transglutaminase contribue plutôt à amplifier qu'à déclencher la réponse T. Une autre approche proposée implique l'utilisation de dimères solubles de complexes HLA-peptides pour induire l'apoptose de LT spécifiques. Là encore, le grand nombre d'épitopes rend cette approche coûteuse et peu faisable. La mise en œuvre d'une vaccinothérapie pour moduler la réponse anti-gliadine a été explorée chez la souris. Le risque de déclencher une réponse inflammatoire et non une tolérance paraît non négligeable et difficilement acceptable au plan éthique dans une maladie guérie par un régime contraignant mais sans risque. Enfin, très récemment, l'utilisation orale d'une endo-prolylpeptidase bactérienne a été proposée pour compenser l'absence d'une telle enzyme dans la bordure en brosse et détoxifier les peptides de la gliadine. Cependant, ces travaux n'ont pas pris en compte la digestion possible des peptides de la gliadine par les entérocytes, qui produisent une telle enzyme.

Il ne faut cependant pas oublier que le régime sans gluten, bien que peu attractif au plan du goût et contraignant au plan social, est un traitement efficace et sans risque et qu'il sera donc nécessaire d'évaluer très soigneusement la sécurité offerte par toute nouvelle modalité thérapeutique.

c. Peut-on réduire le nombre de biopsie?

En se basant sur nos résultats et sur les données des études qui ont été réalisées dans ce sens [68–69–70], on pourrait déduire que les investigations invasives (biopsie jéjunale) ne seraient plus indispensables au diagnostic de la maladie cœliaque. Une clinique évocatrice ainsi qu'un taux d'anticorps anti-transglutaminase et d'anticorps anti-endomysium élevés seraient suffisants pour conclure au diagnostic de la MC et pour débiter un régime sans gluten dans les plus brefs délais afin de soulager les patients.

La biopsie a un coût élevé et nécessite du temps, des outils et des anatomopathologistes expérimentés qui ne sont pas toujours disponibles dans toutes les institutions.

Conclusion

Notre travail montre que les enfants présentant des symptômes évocateurs et / ou des facteurs de risque de la MC et la positivité à la fois des AATA et AAE ont une forte probabilité d'avoir des lésions histologiques jéjunales, donc un diagnostic positif de MC. Quel que soit l'âge, le sexe et le laboratoire où les tests sérologiques ont été réalisés, quand les AATA étaient supérieurs à 67 et les AAE supérieurs à 32, toutes les biopsies étaient en faveur de MC.

La présente étude confirme les résultats d'autres auteurs, et confirme que dans la population sélectionnée des niveaux élevés d'auto-anticorps sont en corrélation avec un plus haut degré de lésion de la muqueuse et de la présence de MC dans presque tous les cas.

Nous pensons qu'il est temps de modifier les lignes directrices pour le diagnostic de MC et d'adopter des critères plus souples et plus simples pour un diagnostic et un traitement plus rapides. Ces résultats sont primaires et d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

Résumés

Résumé

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion du gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Le diagnostic est posé actuellement sur la combinaison des données cliniques, sérologiques et histologiques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium d'un côté et les résultats histologiques de la biopsie jéjunale d'un autre côté.

Nous avons mené une étude rétrospective entre janvier 2009 et décembre 2013 sur 130 patients, suivis au niveau de l'unité de gastro-entéro-pédiatrie au sein du CHU Hassan II de Fès et ayant bénéficié aussi bien des tests sérologiques que de la biopsie jéjunale.

Presque tous les patients (99%) avaient des résultats histologiques cohérents avec la maladie cœliaque (grade II, IIIa, IIIb, IIIc, IV) et nos résultats montrent qu'une valeur supérieure à 67 pour les Anticorps Anti Transglutaminase IgA a été corrélée à une atteinte histologique de l'intestin grêle et qu'une valeur supérieure à 32 pour les Anticorps Anti Endomysium est fortement liée à des lésions significatives de la muqueuse.

La maladie cœliaque constitue un lourd fardeau aussi bien pour l'enfant et sa famille que pour le clinicien en matière de confirmation du diagnostic et de prise en charge. Notre travail par le biais de ces résultats pourrait alléger ce fardeau en évitant le recours à la biopsie jéjunale si le taux d'anticorps anti-transglutaminases IgA est supérieur à 67 et si le taux anticorps anti endomysium est supérieur 32 associés à un tableau clinique évocateur de la maladie cœliaque. Dans ces conditions une biopsie jéjunale pourrait être inutile à la confirmation du diagnostic, et le régime sans gluten pourrait être d'emblée prescrit. Ces résultats sont primaires et d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données.

Abstract

Celiac disease is an autoimmune enteropathy caused by gluten in genetically predisposed subjects. Diagnosis is currently based on the combination of clinical, serological and histological data.

The objective of this study is to evaluate the correlation between transglutaminase antibodies and endomysium on one side and the histologic findings of jejunal biopsy on the other side.

We conducted a retrospective study between January 2009 and December 2013 on 130 patients followed at the unit of gastro-entero pediatrics in the University Hospital of Hassan II in Fez, and benefited both of the serological tests and the jejunal biopsy.

Almost all patients (99%) had histologic findings consistent with celiac disease (grade II, IIIa, IIIb, IIIc, IV) and our results show that a value of transglutaminase IgA Antibodies upper than 67 has been correlated with histological impairment of the small intestine and a value of 32 to an upper for the Antibody Anti Endomysium is strongly related to significant damage to the lining.

Celiac disease is a heavy burden for both the child and his family and clinician in the diagnosis and confirmation of support. Our work through these results could alleviate this burden by eliminating the need for jejunal biopsy if the IgA antibodies AntiTransglutaminases rate is higher than 67 and if the antibody Anti Endomysium rate exceeds 32 associated with a suggestive clinical picture of celiac disease. Under these conditions a jejunal biopsy may not be necessary to confirm the diagnosis, and Gluten-free Diet could be readily prescribed. These results are primary and further studies are needed to confirm these data.

ملخص:

مرض الزلاقي هو اعتلال المناعة الذاتية للأمعاء الناجمة عن تناول الغلوتين عند أفراد مهينون جينيا. يتم وضع التشخيص حاليا على الجمع بين السريرية، والمصلية والبيانات النسيجية. وكان الهدف من هذه الدراسة تقييم العلاقة بين الأجسام المضادة ناقلة الغلوتامين وغمدة الليف العضلي على جانب واحد ونتائج خزعة نسيجية من صائمية من ناحية أخرى.

أجرينا دراسة استعادية بين يناير 2009 وديسمبر 2013 على تتبع 130 مريضا في وحدة طب الأطفال في مستشفى جامعة الحسن الثاني بفاس، واستفادوا من الاختبارات المصلية و خزعة صائمية. وكان جميع المرضى تقريبا (99%) نتائج نسيجية تتفق مع الداء الزلاقي (الصف الثاني، الثالث ألف، باء و جيم، والرابع) ونتائجنا تظهر أن قيمة الأجسام المضادة لمكافحة ناقلة الغلوتامين أكثر من 67 قد ارتبط بخلل نسيجي في الأمعاء الدقيقة وقيمة الأجسام المضادة لمكافحة غمدة الليف العضلي أكبر من 32 يرتبط بقوة بضرر كبير للبطانة.

الداء الزلاقي هو عبئا ثقيلًا على كل من الطفل والأسرة والطبيب في تشخيص وتأكيد المرض. عملنا من خلال هذه النتائج يمكن أن تخفف هذا العبء من خلال القضاء على الحاجة إلى خزعة صائمية إذا كانت الأجسام المضادة لمكافحة ناقلة الغلوتامين فوق 67 وإذا كان معدل الأجسام المضادة لمكافحة غمدة الليف العضلي فوق 32 يرتبط مع صورة سريرية توحى مرض الاضطرابات الهضمية. في ظل هذه الظروف خزعة صائمية قد لا تكون ضرورية لتأكيد التشخيص، ويمكن وصف النظام الغذائي خالي من الجلوتين بسهولة. هذه النتائج أولية وإجراء مزيد من الدراسات لتأكيد هذه البيانات.

Bibliographie

1. OLIVES J-P. Maladie cœliaque: nouvelles perspectives. *MT pédiatrie*. Mars-avril 2006; 9(2).
2. Green P, Jabri B. *Coeliac disease*. *Lancet*. 2003. 362: 383-391
3. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, et al. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000 ; 115 : 990-3.
4. Table ronde : interface Inserm/SFP-épidémiologie en pédiatrie : de la recherche à la clinique. Génétique épidémiologique de la maladie cœliaque. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 817-819.
5. National Institutes of Health. NIH consensus statement on Celiac disease. *NIH Consensus State Sci Statements* 2004; 21 (1): 1-22.
6. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease?. *Gastroenterology*. 2005; 128:98-103.
7. Liu E, Bao F, Barriga K. Fluctuating transglutaminase autoantibodies are related to histologic features of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 356-362
8. Service évaluation des actes professionnels. La recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. HAS. 2007.
9. Torres MI, Lopez Casado MA, Rios A. New aspects in celiac disease. *World J gastroenterol*. Feb 28, 2007; 13(8):1156-1161.
10. Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002; 297:2275-79.
11. Király R. Coeliac autoantibodies can enhance transamidating and inhibit GTPase activity of tissue transglutaminase: Dependence on reaction environment and enzyme fitness. *J Autoimmun*. 2006; 26:278-287.

12. Matysiak–Budnik T, Moura IC, Arcos–Fajardo et al. Secretory IgA médiates retrotranscytosis of intact gliadine peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med.* 2008;205:143–154.
13. Heyman M, Menard S. Pathways of gliadin transport in celiac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1165:274–278.
14. Centre de Biologie Pathologie Génétique Médicale du CHRU de Lille *La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps antitransglutaminase tissulaire, Herzog D., Paediatrica, vol 11 Nr.6, 2000*
15. European Autoimmunity Standardization Initiative EASI groupe France *Human tissue transglutaminase enzyme linked immunosorbent assay outperforms both the guinea pig based tissue transglutaminase assay and antiendomysium antibodies when screening for celiac disease; Wolters V, Vooijs–Moulaert AF, Burger H, Brooimans R, De Schryver J, Rijkers G, Houwen R; Eur J Pediatr. 2002 May;161 (5): 284–7*
16. Romanos J *Romanos J, van Diemen CC, Nolte I et al .Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. Gastroenterology. 2009;137:834–40.*
17. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM et al. Shared and distinct genetic variants in type I diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:2767–2777.
18. Peter H.R. Green, M.D., and Christophe Cellier, M.D., Ph.D. Celiac Disease. *THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*, 2007; Volume 357:1731–1743, N (17)
19. André C. Anticorps anti–transglutaminase tissulaire. *Spectra biologie* 2001 ; 20 (115) : 39– 43.
20. Cerf–Bensussan N, Jabri B. La maladie coeliaque : une maladie auto–immune induite par un antigène alimentaire. *Médecine/Sciences.* 2001. 17: 1129–1138.

21. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, *et al.* An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 329–33
22. Green P, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003. 362: 383–391.
23. Société algérienne de la pédiatrie. Actualités de la maladie coeliaque de l'enfant. Alger 9 novembre 2000.
24. ElYaouti S. La maladie coeliaque chez l'enfant . A propos de 266 cas. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2010; N°065/10
25. Beauport L, Wanty C. La maladie coeliaque. *pediatrie*. 2007
26. Greco L, Romino R, Coto I *et al.* The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50: 624–8.
27. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, *et al.* Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol*. 2000;115:990–3.
28. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology*. 1993;105:910–22
29. Karell K, Louka AS, Moodie SJ *et al.* HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05–DQB1*02 (DQ2) heterodimer : results from the European genetics cluster on celiac disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469–77.
30. Greco L, Corazza G, Babron MC *et al.* Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet*. 1998;62: 669–75.
31. Van Belzen MJ, Meijer JW, Sandkuijl LA *et al.* A major non– HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology*. 2003;125:1032–41.
32. Dubé C, Rostom A, Sy R *et al.* The prevalence of celiac disease in average–risk and at–risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S57–67.

33. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. 2006;55(7):1037–46.
34. Catassi C., Räscht I.M., Fabiani E., Rossini M., Bordicchia F., Candela F., and al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994 ; 343 : 200–203.
35. Pinier M. Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie coéliqua basée sur les polymères séquestrant. Université de Montréal. 2010
36. El Hannach S. L'intérêt de la biopsie jéjunale dans le diagnostic de la maladie coéliqua chez l'enfant. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès 2010 ; N°87/10.
37. European autoimmunity standarization initiative EASI groupe France. La maladie coéliqua : place des autoanticorps dans le diagnostic et le suivi. Novembre 2008. Lyon. (maladie coéliqua : place des anticorps dans le diagnostic et le suivi
38. Cerf–Ben sultan N, Schmitz J. La maladie coéliqua cinquante ans après certitude et espoirs. *Arch pediatr*.2003;10:561–601.
39. Ivarsson A, Hernelli O, Stenlund H, Persson LA. Breast–feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*.2002;75(5):914–921.
40. Akobeng AK, Ramhan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of celiac disease: a systematic review, and meta–analyse of observational studies. *Arch Dis Child*.2006; 91.
41. Sollid LM. Breast milk against celiac disease. *Gut*.2002;51(6):767–768.
42. NORRIS JM, BARRIGA K, HOFFENBURG EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA*.2005; 293(19):2343–2351.

43. AGOSTONI C, DESCI T, FEXTRELL M, et al. Complementary feeding: a commentary by ESPAGAN committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastro and Nut.*2008;46: 99–110.
44. Ciclitira P. J, Johnson M. W, Dewar D. H, Ellis H. J. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med.*2006;26(6): 421–58.
45. Dicke W. K, Weijers H. A, Van De Kamer J. H. "Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease." *Acta Paediatr.*1953;42(1): 34–42.
46. Cataldo, F, and Montalto G. "Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem." *World J Gastroenterol.*2007; 13(15): 2153–9.
47. Van De Kamer, J. H, Weijers H. A, Dicke, W. K. "Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease." *Acta Paediatr.* 1953;42(3): 223–31.
48. Leroux JC. Une nouvelle stratégie de traitement de la maladie coeliaque basée sur les polymères séquestrants. Université de Montréal. 2011.
49. Green PH. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357;1731–43
50. Fasano A, Bertil, Gerarduzzi T et al. A multi-center study on the seroprevalence of celiac disease in the United States among both at risk and not at risk groups. *Archives of Internal Medicine.* 2003 ; 163 :286–292.
51. Kallel R, Krichen–Makni S, Ellouze S, et al. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : étude de 114 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale.* 2009; 87(04): 262 – 266.
52. Groupe Francophone d'Hépto–Gastro–entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP). Incidence de la maladie cœliaque symptomatique de l'enfant en France. *Presse Med* 2001 ; 30:107–11. Masson, Paris.

53. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics*. 2005; 116 : 754–759.
54. National Institutes of Health. NIH consensus statement on Celiac disease. *NIH Consensus State Sci Statements* 2004 ; 21 (1) : 1–22.
55. HAS. Recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour le diagnostic biologique de la maladie cœliaque. 2011.
56. Schibli S, Spalinger J et Nydegger A. Mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la maladie coeliaque (ESPGHAN 2012). *PAEDIATRICA* 2013 ; 24 (1).
57. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31:513–9.
58. Schmitz J–H, Garnier–Lengliné. Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. *Arch Pediatr*. 2008;15:456–61.
59. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *N engl J Med*. 2007;357:1731–43.
60. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease : understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142 (4):289–98.
61. Cellier C, Grosdidier E. Maladie coeliaque de l'adulte : Malabsorptions intestinales. *La Revue du praticien*. 2001;51(9):959–63.
62. Marsh. G. Major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992; 102:330–54.
63. Wanty C. LA MALADIE CŒLIAQUE. *Gastroentérologie Pédiatrique, UCL St Luc*. 2012
64. Tosco MI. Immunoglobulin A antitissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with no villous atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47 :293–298.

65. BOUKHTER S, M'rad S, Bennour F et al. Service médecine infantile C, Rev. Magghr. Pédiatr. 1999 ; 9 : 2
66. Fathallah N, Ben Aicha S, Ghazzi M, Chatti S, Azzouz M.M. 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.
67. WALETET C. Les patients suivis pour une maladie cœliaque à l'Hôpital d'Enfants de Nancy : évolution à long terme (n=29). Impact des recommandations successives. 2008; 114:48-49.
68. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzu G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? Am J Gastroenterol 2003; 98: 1325-31.
69. Burgin-Wolff A, Hadziselimovic F. Coeliac disease. Lancet 2003; 362: 1418-9
70. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? Pediatrics 2005; 115: 1341-6.
71. PG Hill, GK Holmes. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis . Alimentary Pharmacology & therapeutics II. 2002 ; 27 :572-577
72. 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.
73. 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 PediatrGastroenterolNutr 2006; 42:150-4.

74. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *ClinGastroenterolHepatol* 2007;5:567-73.
75. Diamanti A, Colistro F, Calce A et al. Clinical value of immunoglobulin Aantitransglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease. *Paediatrics* 2006; 118(6); 1696-700.
76. 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.
77. PROUT B.J.-A Rapid method of obtaining a jejune biopsy using a CROSBY capsule and gastrointestinal fiberscope. 1974; 15: 571,572
78. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-42.
79. Fabiani E, Catassi C. International Working Group on Eu-TG. Theserum IgA class anti-transglutaminase antibodies in the diagnosis andfollow up of celiac disease: results of an European multi-centrestudy.*Eur J GastroenterolHepatol* 2001;13:659-65
80. Hansson T, Dahlbohm I, Rogberg S, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow up of childhood celiac disease. *PediatrRes* 2002;51:700-5
81. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, et al. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2004;98:1325-31
82. Holmes GKT. Potential and latent celiac disease. *Eur J Gastroenterol* 2001; 13: 1057-60.
83. Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GKT. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1078-82.

84. Hopper A, Cross S, Hurlstone D, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729-32
85. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J GastroenterolHepatol* 2005; 17: 85-91.
86. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J PediatrGastroenterol Nutr* 2004;38:204-7
87. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, et al. Variability of histopathological changes in childhood enteropathies with special reference to intraepithelial lymphocytes. *J PediatrGastroenterolNutr* 1982;1:525-
88. Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. Small intestinal biopsy. *HumPathol* 1975;6:157-217.
89. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, et al. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
90. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, et al. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J ClinPathol* 1994;47:693-4.
91. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *ClinGastroenterolHepatol* 2007;5:838-43
92. Rubio-Tapia et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88-93

93. Valerio et al. The influence of gluten free diet on quantitative ultrasound of proximal phalanxes in children and adolescents with type I diabetes mellitus and celiac diseases. *Bone* 2008; 43: 322–326
94. Fabiani et al. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screenig-detected celiac disease : a 5 years follow-up, *J Pediatr* 2000 ; 136 :841–3
95. sprue/ maladie cœliaque Patrick Aepli, Dominique Criblez
AbteilungGastroenterologie/Hepatologie,
DepartementMedizinLuzernerKantonsspital, Luzern
96. Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C. Maladie coeliaque : prise en charge initiale et suivi. *Hépto-Gastro*, 2006 ; 13 : 369–377
97. Sollid L. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 647–55

Annexes

Annexe 1: Autres causes d'atrophie villositaire

LIE normaux	LIE augmentés
Sprue collagène*	T u b e r c u l o s e
Giardiase	Sida
Sprue tropicale	Déficit immunitaire commun variable
Diarrhée post-infectieuse	Maladie de Whipple
Intolérance aux protéines (lait)	Entérite post-radique
	Maladie de crohn
	Gastroentérite à éosinophiles
	Maladie immuno-proliférative intestinale
	Entéropathie auto-immune*

(* : Peuvent être associées à la maladie cœliaque)

Annexe 2 : LISTE DES ALIMENTS PERMIS (NATURELS ET INDUSTRIELS) DANS LE RSG :

النظام الغذائي بدون غلوتين

المواد الغير المباحة	المواد المباحة	المجموعة الغذائية
	الحليب المبستر والمعقم. الحليب المجفف. الجبن الأبيض. يوغورت طبيعي بدون نكهة.	الحليب ومشتقاته
اللحوم المصنعة النقانق- كاشير- مورتديلا- السماك المعلب	جميع اللحوم الطبيعية البيض السماك الطري فواكه البحر	اللحوم
القمح- الشعير- الخرطال- مزينة.	العدس- الحمص- اللوبيا البيضاء- الفول- الذرة- الأرز- مايزينة- صوجا.	القطاني
كل الخضار والفواكه المعلبة	جميع الخضار الطرية واليابسة المحضرة في المنزل	الخضار والفواكه
الحلويات المصنعة باتيسري شكولا	السكر بكل انواعه. العسل- كراميل مهينة في المنزل	المسكر والحلويات
	زبدة طبيعية كريم فريش محضرة في المنزل جميع الزيوت (زيت المائدة وزيت الزيتون)	المواد الدهنية
	الماء المعلب او الطبيعي عصير الفواكه المنزلي- الشاي- القهوة	المشروبات
كنور	التوابل المطحونة في المنزل الخميرة الخبز- الملح	التوابل
الصيدلي قيل استعمالها	يجب استشارة الطبيب أو	مواد أخرى الأدوية

<p>Viandes, poissons et œufs</p>	<p><u>Viandes :</u></p> <p>Toutes les viandes, volailles, gibiers :</p> <p>Surgelés, préparés sans chapelure, farine, ni autre ingrédients à éviter.</p> <p><u>Charcuteries :</u></p> <p>Faite maison : sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcuterie maison.</p> <p><u>Poissons :</u></p> <p>Poissons frais, salés, fumés : tous poissons surgelés ou naturel. Poisson en conserve : au naturel, à l'huile Crustacés et mollusques : tous. Œufs de poisson Œufs Jaune et blanc</p>
<p>Féculents</p>	<p><u>Tubercules</u></p> <p>Pommes de terre à l'état frais : sautée, vapeur, en purée Patate douce Fécule de pomme de terre. Préparations industrielles : toutes les marques : flocons instantanées, pomme de terre sous vide précuite, frite Pomme de terre en rondelles et cubes, chips</p> <p><u>Légumes secs</u></p> <p>Lentilles, pois chiche, pois, haricots secs, fèves : frais, en conserve au naturel Farine pures de légumes secs. Céréales (voir annexe n 3) <u>Mais et ses dérivés :</u> farine pure, maïzena, seoule</p> <p><u>Soja :</u> farine pure, gains</p> <p>Pâtes alimentaires sans gluten Céréales soufflées Corn flakes : (KELLOGG'S – QUAKER) Nesquick céréales : (NESTLE) Muesli : (LIMA) Farine et céréales infantiles : celles portant la mention < sans gluten ></p> <p><u>Fruits amylacés</u></p> <p>-banane - Châtaigne marron et sa farine pure</p>

Légumes et fruits	<p><u>Légumes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Légumes frais - Légumes surgelés non cuisinés ou en conserve au naturel (tout) - Légumes cuits sous vide non cuisinés - Purée de légumes naturels en conserve au naturel ou surgelé - Potages maison - Petits pots portant la mention < sans gluten > <p><u>Fruits :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fruits frais, surgelés au naturel - Fruits au sirop - Compotes surgelés ou en conserve - Petits pots purs fruits - Fruits confits faits à la maison - Extraits et essences de fruits - Fruits secs (sauf figues en vrac) - Fruits oléagineux non grillés à secs
Sucre e produits sucrés	<ul style="list-style-type: none"> - Sucre de betteraves, de canne - Gelées de fruits, miel, caramel liquide - Confiture < pur fruits, pur sucre > - Pâtes de fruits < pur fruits, pur sucre > - Bonbons, friandises, sucette et barres chocolatées : <p>Sucette : LA PIE QUI CHANTE Bonbons gélifiés sans chocolat (FERRERO France) Chocolat au lait (MARS) Chocolat tablette (NESTLE) Chocolat poudre (NESQUICK)</p>
Matières grasses	<ul style="list-style-type: none"> - Beurre ordinaire doux demi-sel et salé - Crème fraîche - Saindoux - Graisse d'ore - Huile (toutes les marques)
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> - Eau de robinet - Eau des bouteilles (toutes les marques) - Sirops de fruits (tous) - Nectars de fruits (tous) - Thé, infusions, café pur.
Condiments	<ul style="list-style-type: none"> - Ail, oignons - Cornichons - Vinaigre et légumes crus au vinaigre - Fons préparés à la mousse - Fumet poisson - Toutes les fines herbes non mélangées
Epices et aromates	<ul style="list-style-type: none"> - Tous purs sans mélange
Levures	<ul style="list-style-type: none"> - Levure chimique (Ancel)
Divers	<ul style="list-style-type: none"> - Fécule de tapiocas (voir annexes n 3), Tapiocas, poudre de caroube, poudre de cacao, bicarbonate de sodium, Mais éclaté nature ou avec sel et beurre véritable, lecerhine de soja, crème de tarte.