

Session 2021

PLAN

Abréviations	4
Remerciements	6
INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODE.....	10
1. Type et population d'étude	11
2. Données recueillies	11
FICHE D'EXPLOITATION.....	12
RESULTATS	17
1. Caractéristiques sociodémographiques :	18
a. L'âge	18
b. Le sexe	18
2. Les ATCD de nos patients :	19
a. La consanguinité :.....	19
b. L'allaitement maternel :	19
c. L'âge d'introduction du gluten :.....	19
d. ATCD pathologiques personnels ou pathologies associées :.....	20
e. ATCD de maladie cœliaque dans la famille.....	20
3. Manifestations cliniques :.....	21
a. Principales manifestations cliniques retrouvées chez les patients.....	21
b. L'âge du diagnostic par rapport à l'âge d'apparition des symptômes :	22
4. Bilan de malabsorption	22
a. Anémie	22
b. Hypocalcémie	23
c. Hypoprotidémie	23
d. Carence en vit D	23
e. TP bas :	23
5. Test sérologique :.....	23
a. Les anticorps anti gliadine AAG.....	24
b. Les anticorps anti endomysium AAE.....	24
c. Les anticorps anti-transglutaminases IgA, AATA.....	24
d. Les anticorps anti transglutaminases IgG, AATG	24
6. La biopsie jéjunale	24
7. Corrélation entre les sérologies et l'histologie	26
a. Anticorps anti gliadine et biopsie jéjunale.....	26
b. Anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale.....	27
c. Corrélations des anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale	28
d. Corrélations entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale	30
8. Le traitement :	31

a. Le régime sans gluten(RSG).....	31
b. Correction des carences :.....	31
c. Surveillance du traitement :	31
9. Evolution–pronostic	32
DISCUSSION.....	33
1. Epidémiologie :	34
a. Facteurs génétiques:.....	35
b. Sexe ratio :	36
c. Allaitement maternel et la maladie cœliaque:	36
d. L'âge d'introduction du gluten :.....	37
e. Grossesse et accouchement :	37
f. D'autres facteurs environnementaux :.....	39
2. Manifestations de la maladie cœliaque :	39
2.1. La forme habituelle, entéropathie avec syndrome de malabsorption.....	39
2.2. Les formes paucisymptomatiques	41
2.3. Les formes silencieuses ou asymptomatiques	41
2.4. Associations morbides et manifestations extradiigestives	42
3. Marqueurs sérologiques de la MC :	43
a. Auto anticorps et physiopathologie de la maladie cœliaque :	43
b. Place des Ac dans le diagnostique de la MC :	45
c. Rôles des Ac dans le suivi de la MC :	46
4. Histologie de la maladie coeliaque :.....	47
5. Corrélation entre la sérologie et histologie :.....	48
6. Diagnostic de la MC en période de covid 19 :.....	50
7. Stratégie de prise en charge proposée :.....	53
8. Traitement :	55
a. Qui traiter avec le régime sans gluten :	55
b. Comment traiter :	56
c. Comment surveiller :	57
CONCLUSION.....	58
Résumé	60
REFERENCES.....	62

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

Remerciements

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements pour mon professeur et leader
Pr 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.
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 ATMANI, Pr CHAOUKI, Pr IDRISSE, Pr
ABOUREZZAK, Pr SOUILMI, Pr BENMILOUD, Pr HMAMI, Pr KOJMAN,
Pr HBIBI, Pr TADMOURI, et Pr ERRADI, qui auprès d'eux j'ai appris l'art du
métier avec rigueur et honnêteté.*

INTRODUCTION

La maladie cœliaque, d'étiopathogénie complexe, est définie comme une entéropathie sensible au gluten, constituant protéique majeur des céréales, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle, régressive sous régime sans gluten, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, grâce à la mise au point d'outils diagnostiques sérologiques. Ces progrès se sont traduits par une augmentation de l'incidence de la maladie durant les 30 dernières années, reflétant probablement une meilleure reconnaissance des formes peu symptomatiques. Ainsi, la prévalence de la maladie dans la population générale est assez comparable d'un pays à l'autre, elle est autour de 0,7 à 2 %. (1)

Le diagnostic définitif de MC, quelle que soit son expression clinique, repose sur la mise en évidence des anomalies histologiques caractéristiques sur les biopsies duodéno-jéjunales (atrophie villositaire avec inflammation, présence de lymphocytes intraépithéliaux et hypertrophie cryptique) et sur la rémission clinique sous régime sans gluten. (2)

Mais étant donné d'une part le caractère invasif de la biopsie du grêle et d'autre part l'importance du dépistage de la MC, puisque le régime sans gluten pourrait prévenir la survenue des complications, les différents anticorps sériques associés à la MC prennent tout leur intérêt en pédiatrie, en constituant un outil non invasif. (3)

Dans quelle mesure ces anticorps peuvent-ils suffire à poser le diagnostic de la maladie cœliaque. C'est le but de notre travail qui permettra de faire la corrélation entre le profil sérologique et le degré d'atteinte histologique au cours de la maladie cœliaque, et d'étudier également la spécificité d'un taux

élevé d'anticorps dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

Nous avons mené une étude rétrospective à l'unité de gastro-entérologie du service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès, qui s'étalent de l'année 2009 à l'année 2020, chez les enfants suivis pour maladie cœliaque et ayant bénéficié des tests sérologiques et de la biopsie jéjunale.

MATERIELS ET METHODE

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 l'année 2009 jusqu'à l'année 2020.

Nous avons retenu 230 dossiers, les critères d'inclusions étaient une maladie cœliaque confirmée par sérologie puis histologie.

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, et biologiques.

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 du 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 :

I- IDENTITE :

a- Nom et prénom :

b- Age :

sexe: M ☐ F ☐

II- ATCD personnels :

a- Allaitement maternel exclusif : oui ☐ non ☐

b- Allaitement mixte : oui ☐ non ☐

c- Age d'introduction du glutène: avant 4mois ☐ entre 4 et 6mois ☐
après 6mois ☐

d- Age d'apparition des symptômes:

e- Pathologies associées :

-Diabète de type I ☐

-thyroidite autoimmune ☐

-Déficit en Ig A ☐

-Trisomie 21 ☐

-Troubles neurologiques et psychiatriques ☐

-autres ☐

ATCD Familiaux :

1- Consanguinité : oui ☐ non ☐

2- Cas similaires dans la famille : oui ☐ non ☐

III– Signes d'appel: Motif de consultation

- diarrhée chronique ☐
- retard staturo-pondéral ☐
- ballonnement abdominal ☐
- Constipation chronique ☐
- Douleurs abdominales récidivantes ☐
- Retard de croissance ☐
- Retard pubertaire aménorrhée ☐
- Anémie ferriprive réfractaire ☐
- Douleurs osseuses ☐
- Syndrome hémorragique ☐
- Retard de dentition ☐
- Eruption herpétique ☐
- Augmentation des transaminases ☐
- Dépistage systématique en cas de pathologie autoimmune ☐
- Autres ☐

b- Manifestations cliniques

- Diarrhée chronique ☐
- Constipation ☐
- Alternance diarrhée constipation ☐
- Ballonnement abdominal ☐
- Douleur abdominale ☐
- Anorexie ☐
- Vomissements ☐
- Retard staturo-ponderal ☐

- Perte de poids ☐
- Pâleur cutanéomuqueuse ☐
- Trouble de l'humeur ☐
- Œdème ☐
- Apathie ☐
- Dermite herpétiforme ☐

VI- examen physique :

- poids en DS :
- taille en DS
- développement psychomoteur
- pâleur ☐
- distension abdominale ☐
- syndrome oedémateux ☐
- signes de rachitisme ☐
- signe de déshydratation ☐
- signe de dénutrition ☐
- troubles des phanères ☐
- signes cutanées ☐

V-bilan immunologique :`.

Titre d'Ac

- Ac antitransglutaminase IgG
- Ac antitransglutaminase IgA

–Ac antiendomysium

–Ac antigliadine typage HLA DQ2/DQ8 positif ☐ négatif ☐

VI résultat anathomopathologique

Atrophie villositaire : totale subtotale ☐ partielle ☐

Lymphocytes intra épithéliales : – Supérieur à 40% ☐ –Inférieur à 40% ☐

Hyperplasie cryptique: oui ☐ non ☐

Stade de march

V– bilan de retentissement :

–anémie ☐

–hypoprotidémie ☐

–hypocalcémie ☐

–carence en vit D ☐

–trouble de crase sanguine ☐

–trouble hydroélectrolytiques ☐

VI régime sans gluten pendant :

VII évolution :

– Normalisation du transit : oui ☐ non ☐

– Amélioration de comportement : oui ☐ non ☐

– Rattrapage staturo–pondéral : oui ☐ non ☐

– négativation de la sérologie : oui ☐ non ☐

– Réparation histologique : oui ☐ non ☐

–Mauvaise observance thérapeutique : oui ☐ non ☐

– Rechute : oui ☐ non ☐

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 taux sérologiques et le stade histologique. Ainsi des comparaisons des données ont été faites à l'aide des tests paramétriques classiques en utilisant l'Excel.

RESULTATS

1. Caractéristiques sociodémographiques :

a. L'âge

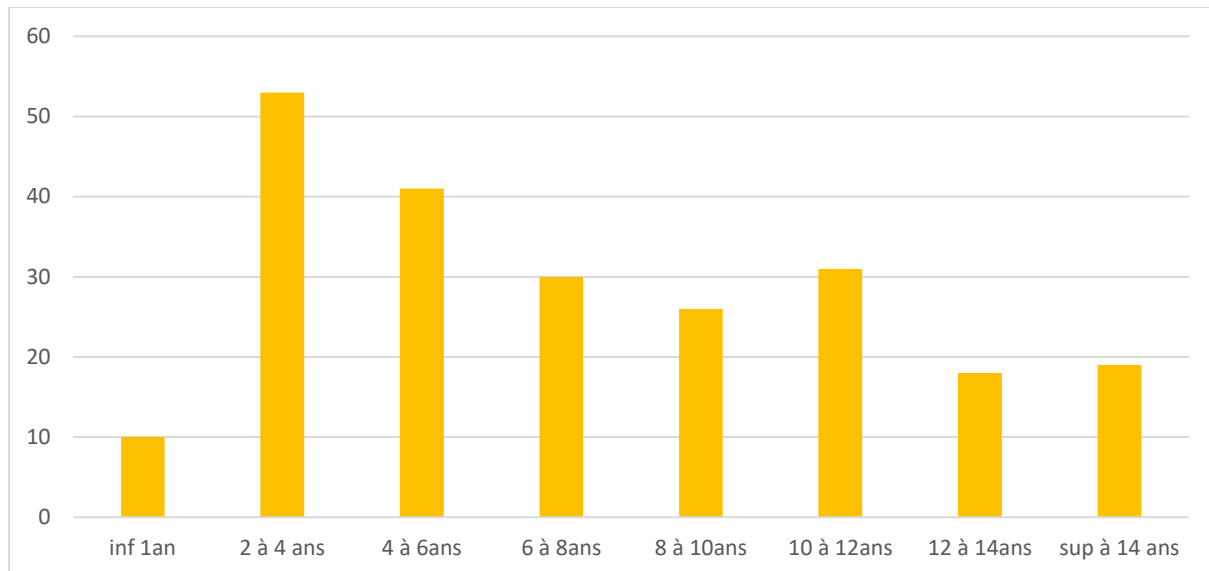


Figure 1 : répartition des patients en fonction de l'âge

L'âge de nos patients varie de 6mois à 15ans, avec un pic de la tranche d'âge 2 à 4ans, et une moyenne de 8,1 an.

b. Le sexe

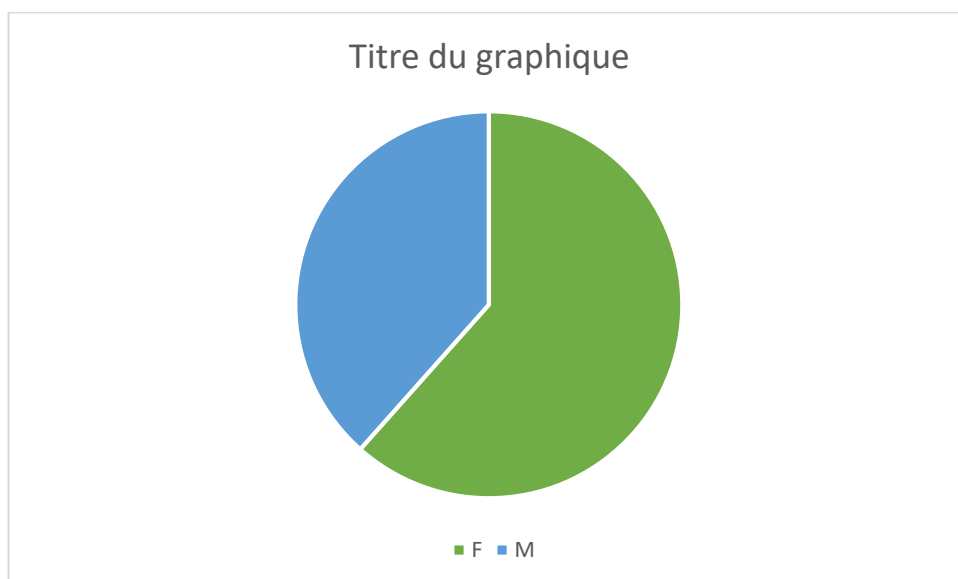


Figure 2 : répartition des patients en fonction du sexe

Le sexe ratio H/F est de : 0,62

2. Les ATCD de nos patients :

a. La consanguinité :

Elle était retrouvée dans 13,6 % des cas.

b. L'allaitement maternel :

7 % des enfants étaient allaités au sein exclusif pendant au moins 6 mois.

34 % des enfants ont reçu un allaitement mixte.

c. L'âge d'introduction du gluten :

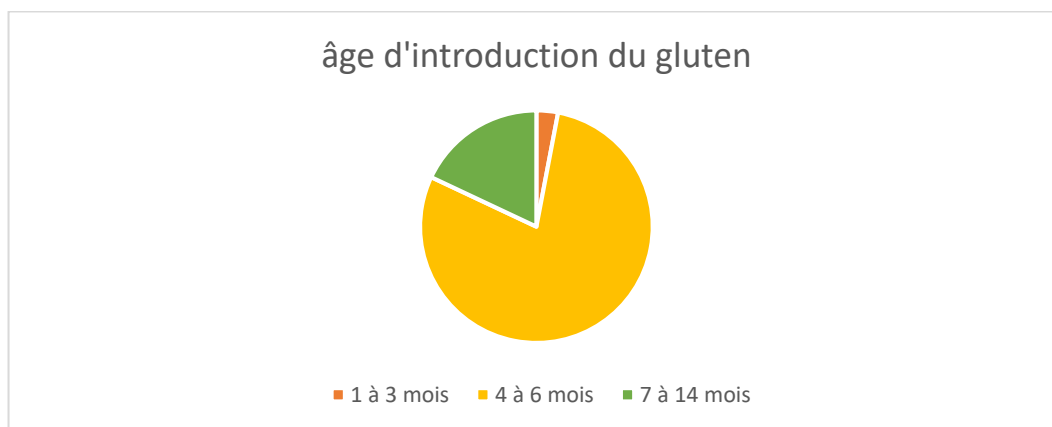


Figure 3: âge d'introduction du gluten

- Entre 4 et 6 mois : 79%
- Extrême sup : 7 à 14 mois : 18%
- Extrême inf 1 à 3 mois : 3%

Moyenne d'âge d'introduction du gluten était de 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 associée à la MC	Nombre de patients
diabète	5
épilepsie	2
Déficit de GH	2
rachitisme	3
asthme	1
Dermatite herpétiforme	1
APLV	2
Déficit en IgA	2
Trisomie 21	1
hypothyroïdie	1

e. ATCD de maladie cœliaque dans la famille

12,2 % des enfants avaient des ATCD familiaux de maladie coeliaque.

3. Manifestations cliniques :

a. Principales manifestations cliniques retrouvées chez les patients

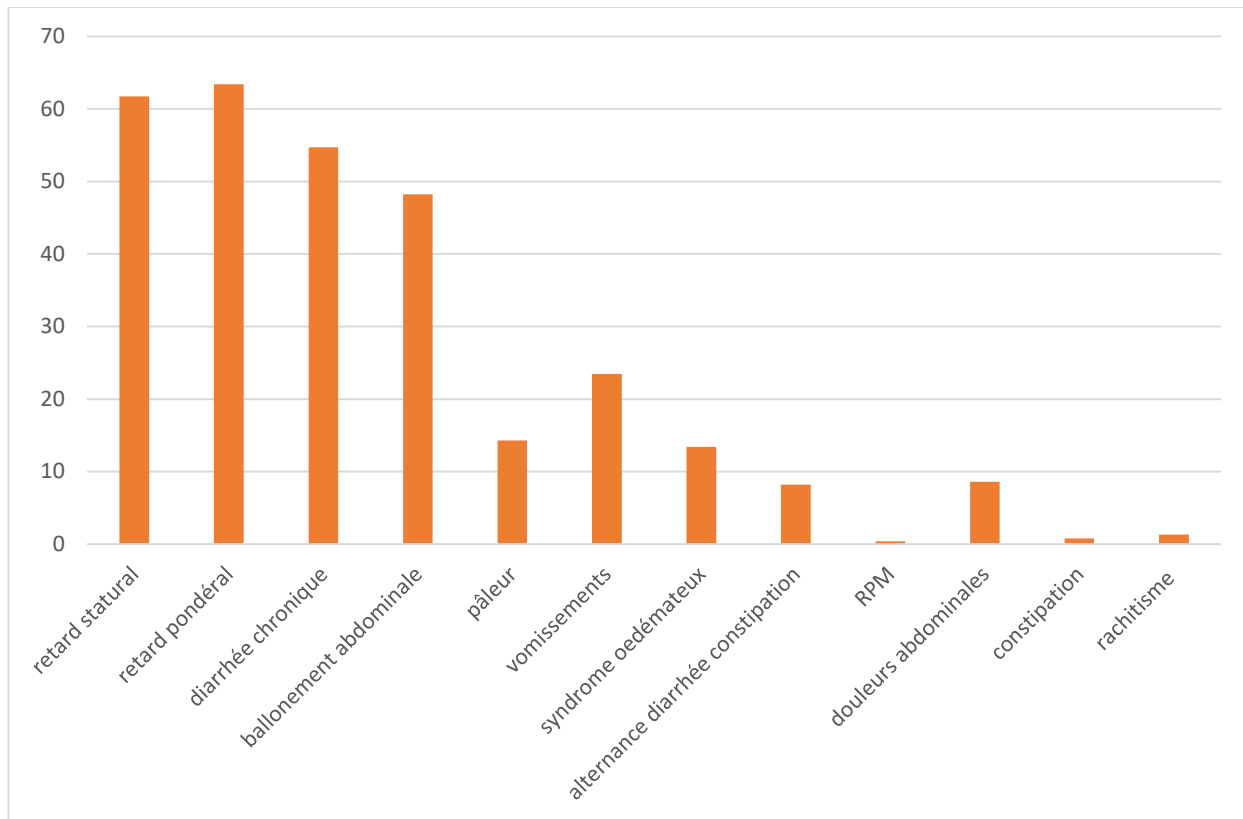


Figure 4: Répartition des manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez nos patients.

- Retard statural : a été retrouvé chez 61,7% des patients
- Retard pondéral : 63,4%
- Diarrhée chronique : 54,7%
- Ballonnement abdominal : 48,2%
- Pâleur : 14,3%
- Vomissements : 23,47%
- Syndrome œdémateux : 13,4%
- Alternance diarrhée constipation : 8,3%
- Douleurs abdominales : 8,6 %

- Retard psychomoteur : 0,4 %
- Constipation seule : 0,8 %
- Anorexie 0,02%
- Retard pubertaire 0,01 %

b. L'âge du diagnostic par rapport à l'âge d'apparition des symptômes :

La moyenne de la différence entre l'âge du diagnostic et l'âge d'apparition des symptômes était de 5,6 ans

4. Bilan de malabsorption

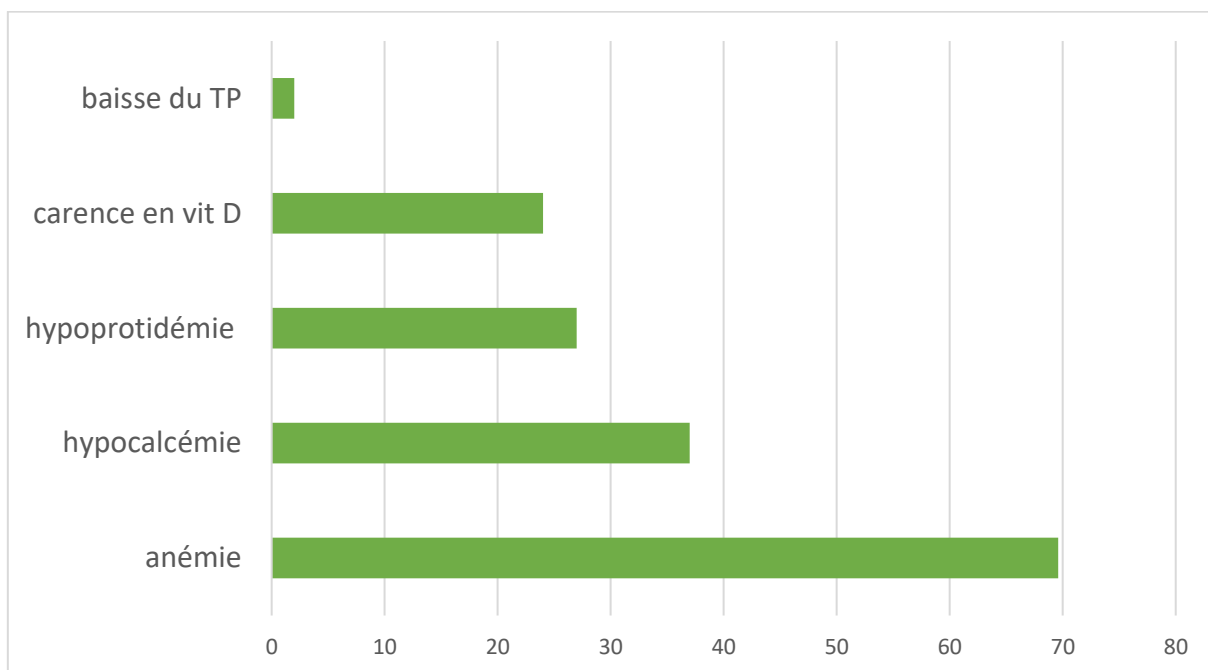


Figure 5: principales anomalies et leurs pourcentages dans le bilan de malabsorption des patients suivie pour maladie coeliaque

a. Anémie

69,6 % de ces enfants présentaient des anémies ferriprives, le taux moyen d'hémoglobine était 9,4g

b. Hypocalcémie

37% des cas, avec une moyenne du taux de calcium à 89 mg/l.

c. Hypoprotidémie

27% des malades avaient une hypoprotidémie, la moyenne était de 60g/l.

d. Carence en vit D

24% des patients avaient une carence en Vit D

e. TP bas :

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

5. Test sérologique :

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

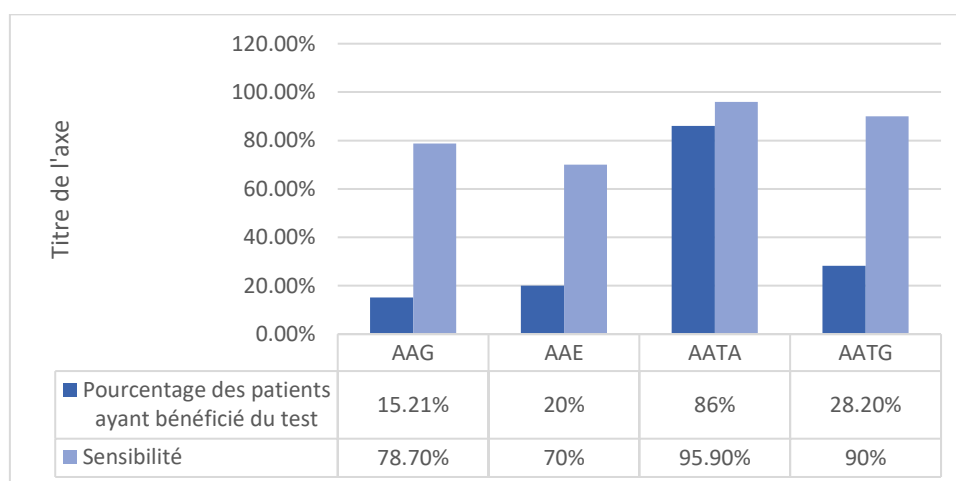


Figure 6 : positivité et sensibilité des examens sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez nos patients.

AAG: anti—corps anti—gliadine, AAE:anticorps anti—endomysium

AATA : anticorps antitransglutaminasesIgA,

AATG : anticorps anti—Transglutaminases IgG

a. Les anticorps anti gliadine AAG

Ils ont été retrouvés dans 35 dossiers, soit 15,21% des cas. Ils étaient positifs dans 78,8% des cas.

b. Les anticorps anti endomysium AAE

Ils ont été retrouvés dans 47 dossiers soit 20% des cas. Ils étaient positifs dans 70% des cas

c. Les anticorps anti-transglutaminases IgA, AATA

Ils ont été retrouvés dans 198 dossiers soit 86% des cas. Ils étaient positifs dans 95,9% des cas.

d. Les anticorps anti transglutaminases IgG, AATG

Ils ont été retrouvés dans 65 dossiers soit 28,2% des cas. Ils étaient positifs dans 90% des cas.

6. 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 intraépithéliales

Stade II : infiltration hyperplasique

Stade III: atrophie hyperplasique stade a –b–c

Stade IV: atrophie villeuse totale

L'étude histologique a permis d'apprécier également le pourcentage d'infiltration lymphocytaire. Celui-ci variait entre 16% et 75% avec une moyenne de 33,13 %.

Stade de la biopsie	stade I	stade II	stade IIIa	stade IIIb	stade IIIc	stade VI
Nbr de patients	1	2	15	29	116	66
pourcentage	0,43%	1%	6,50%	12,60%	50,30%	28,70%

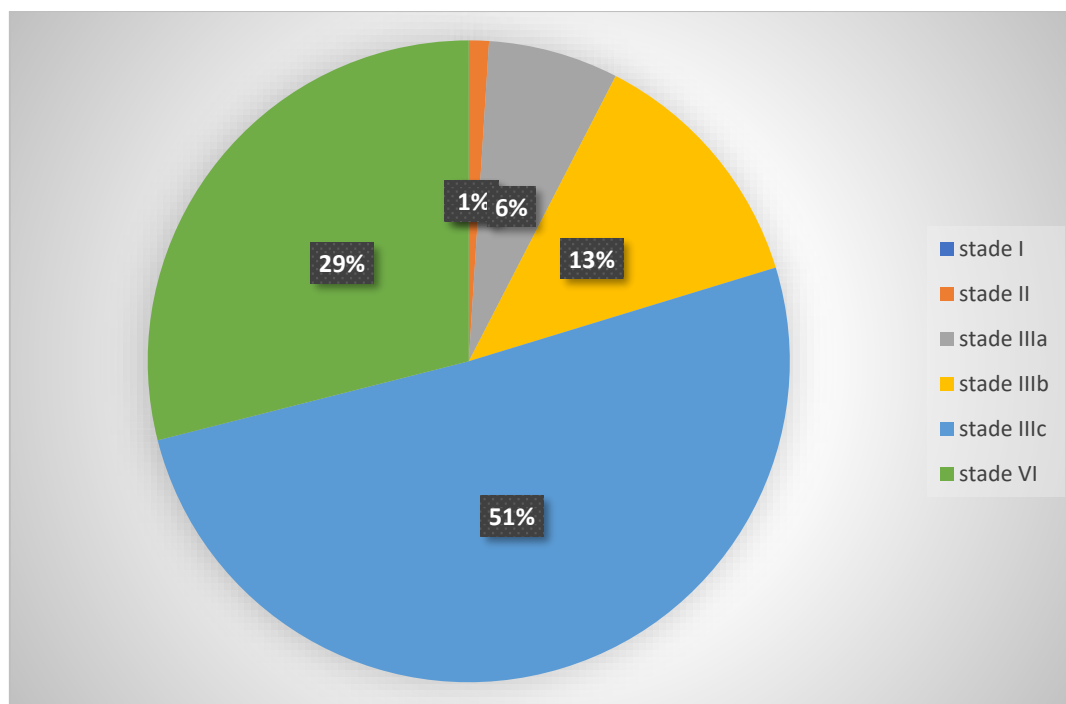


Figure 7: Graphique représentant le pourcentage des différents stades de la biopsie jéjunale dans notre série.

7. 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.

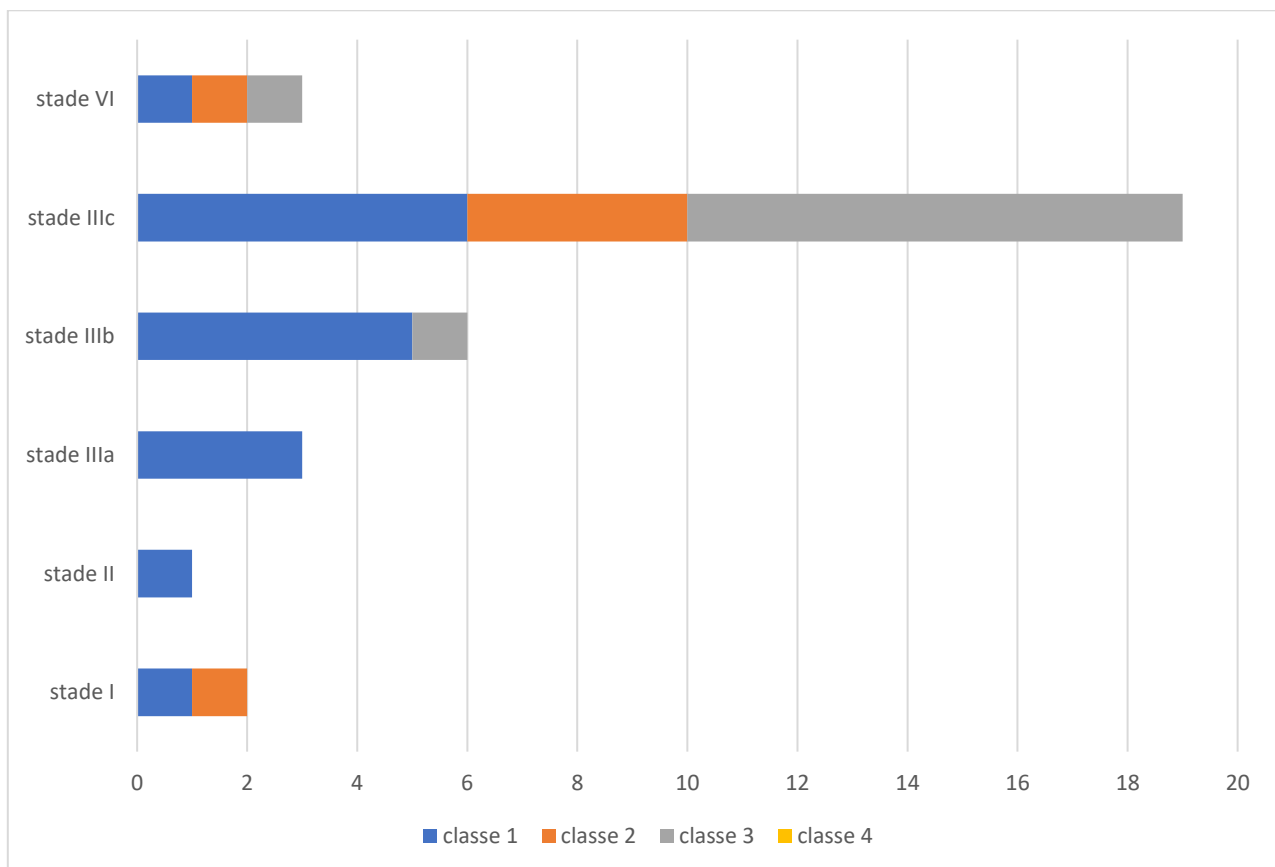


Figure 8 : Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti gliadine et la biopsie jéjunale.

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

	stade I	stade II	stade IIIa	stade IIIb	stade IIIc	stade VI
classe 1	1	1	3	5	6	1
classe 2	1	0	0	0	4	1
classe 3	0	0	0	1	9	1
classe 4	0	0	0	0	0	0

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 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 classe3. Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

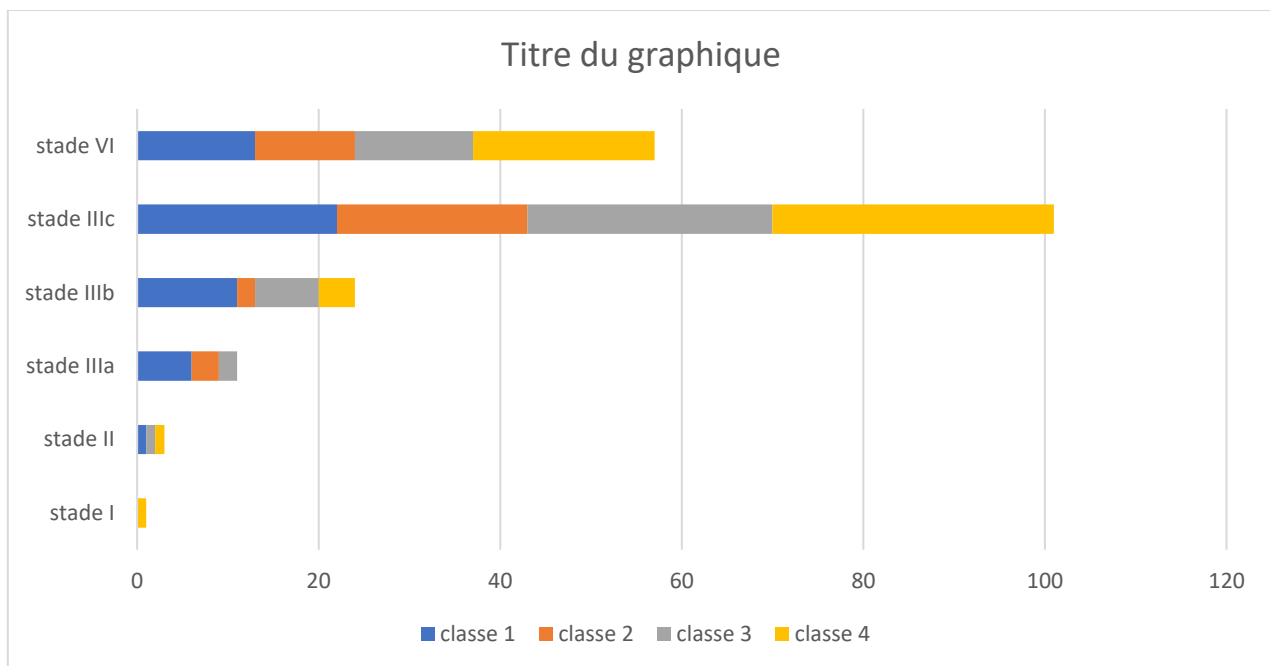


Figure 09: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgA et biopsie jéjunale

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

Colonne1	stade I	stade II	stade IIIa	stade IIIb	stade IIIc	stade VI
classe 1	0	1	6	11	22	13
classe 2	0	0	3	2	21	11
classe 3	0	1	2	7	27	13
classe 4	1	1	0	4	31	20

Le patient chez qui on a retrouvé une sérologie fortement positive classe 3 ou 4 avec une histologie grade I, a déjà débuté le régime avant la biopsie.

Dans les stades sévères de l'atrophie on retrouve le plus grand pourcentage des classes 3 et 4 de la sérologie, c'est à dire un titre d'Ac supérieur à 100.

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

Colonne1	stade I	stade II	stade IIIa	stade IIIb	stade IIIc	stade VI
classe 1	0	1	3	5	12	3
classe 2	0	0	0	0	7	8
classe 3	0	0	2	1	10	2
classe 4	0	0	0	0	7	3

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 classe3. Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

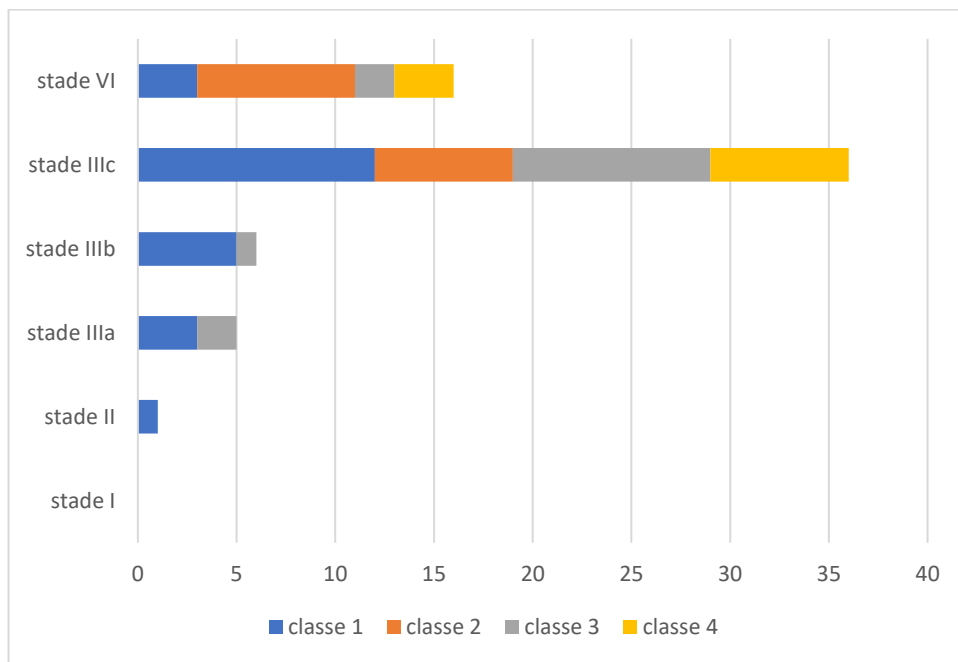


Figure 12: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-transglutaminases IgG et la biopsie jéjunale

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

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 classe3. Quand la valeur était supérieure à 160 on a nommé classe 4.

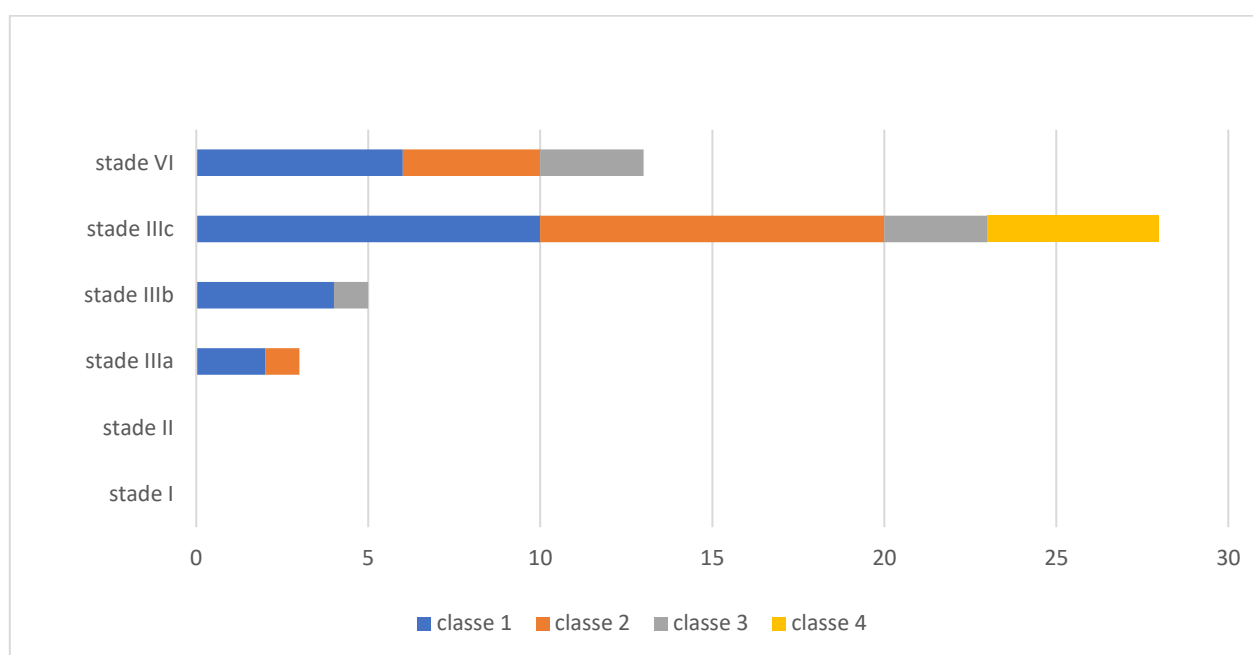


Figure 13: Graphique montrant la corrélation entre les anticorps anti-endomysium et la biopsie jéjunale.

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

Colonne1	stade I	stade II	stade IIIa	stade IIIb	stade IIIc	stade VI
classe 1	0	0	2	4	10	6
classe 2	0	0	1	0	10	4
classe 3	0	0	0	1	3	3
classe 4	0	0	0	0	5	0

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

8. 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, 41 patients ont bénéficié d'une supplémentation en vit D.

c. Surveillance du traitement :

La surveillance du traitement est basée sur :

- La surveillance clinique: avec 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, et un bilan d'autoimmunité incluant le bilan thyroïdien et glycémique.

- 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 indiquée dans des cas particuliers.

9. Evolution-pronostic

L'évolution a été marquée par la disparition des troubles digestifs chez 55% des patients, 31% des patients ont un rattrapage staturopondéral, 19% des patients ont eu une sérologie négative après un an de régime sans gluten.

Le régime sans gluten était bien suivi chez nos malades, mais 17% des patients étaient mal observant.

DISCUSSION

1. Epidémiologie :

- Prévalence mondiale de la MC :

Quelques années auparavant, la maladie cœliaque était considérée comme une maladie rare touchant presque exclusivement des personnes d'origine européenne. Les symptômes gastro-intestinaux typiques étaient l'indice principal pour le diagnostic à ce moment-là, et la confirmation a été accomplie par la biopsie intestinale. La disponibilité de tests sérologiques très sensibles et spécifiques, tels que les anticorps antiendomysium (EMA) et antitransglutaminase (t-TG), a permis d'évaluer la prévalence de la MC dans les populations générales. (4)

L'introduction de tests sérologiques dans le processus de dépistage dans les pays en développement a révélé qu'il existe une grande variation de la prévalence entre les continents et les régions.

Dans les populations à faible risque, il varie de 0,5% à 1,8% dans le moyen orient, de 0,32% à 1,04% en Asie du sud, 0,14% à 5,6% en Asie du nord 0,15% à 2,7% en Amérique latine. (5)(6)

Ces variations peuvent être attribuées à l'hétérogénéité des populations, la sélection des sujets, les tests diagnostiques utilisés, et si oui ou non une biopsie de confirmation du diagnostic a été faite. Par exemple, 2 études du Brésil ont rapporté une différence de 12 fois dans la prévalence de la MC, probablement causée par l'utilisation de méthodes de dépistage (7),(6)

Dans les populations à risque(ATCD de MC positif, diabète insulino-dépendant, patients suivis pour pathologie auto-immune ...) il varie de 1,2% la prévalence la plus faible signalée au Mexique au taux le plus élevé rapporté

de 54,6% chez les enfants indiens fortement suspect d'avoir la MC. (4)

- Facteurs de risque de la MC :

a. Facteurs génétiques:

La maladie coeliaque représente un modèle simple d'association avec le système HLA: 95% des patients expriment la molécule DQ2 formée par le dimère DQA1*0501–DQB1*0201, codée en position cis chez les sujets DR3, ou trans chez les hétérozygotes DR5/7, alors que cet haplotype est représenté chez environ 30% des sujets d'origine caucasienne .Les rares patients non DQ2 sont DQ8.

Dans la fratrie d'un patient, les germains HLA–identiques ont un risque de 32% de développer la maladie, ce qui signifie que les gènes HLA contribuent pour environ 40% au degré d'agrégation familiale. La différence entre le risque de 32% pour un germain HLA–identique et de 71% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA. Ce(s) gène(s) n'est (ne sont) pas connu(s). Récemment, trois équipes ont réalisé une recherche sur l'ensemble du génome et suggéré certaines localisations chromosomiques pour des gènes de prédisposition, en particulier en 6p, 5qter, 11p, 11q et 15q. Cependant, la discordance des résultats publiés et les valeurs des tests statistiques ne permettent pas de conclusion définitive.

Être porteur de ce système HLA est une condition nécessaire, mais non suffisante, pour développer une maladie coeliaque. (8)

Plusieurs études ont également montré un risque accru de MC chez les patients atteints de trisomie 21 et du syndrome de Turner. Un patient dans notre série présentait une trisomie 21. Les personnes atteintes de trisomie 21 ont des niveaux élevés d'interleukine–15, (9) et les interleukines sont considérés comme

cruciaux pour le développement de la MC.

b. Sexe ratio :

Le sexe féminin est rapporté comme étant un facteur de risque dans plusieurs études, avec un pourcentage de 60%. (10)

Dans notre étude également le sexe féminin est largement majoritaire avec un sexe ratio H/F de 0,62.

c. Allaitement maternel et la maladie cœliaque:

Jusqu'en 2014, à la fois l'âge d'introduction du gluten et l'allaitement maternel étaient considérés comme des facteurs de risque quasi-établis de MC. Après l'année 2014, 3 études prospectives publiées dans le new england journal ont montrés des résultats contradictoires concernant la relation entre l'allaitement maternel et la MC. (4)

Parmi les propositions qui ont essayé d'expliquer l'effet protecteur de l'allaitement maternel on note :

- Il se pourrait que la prise concomitante de lait maternel et du gluten limite la quantité de gluten disponible dans l'intestin, diminuant la sensibilisation à cet allergène.
- 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.
- Hypothèses 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. (11),(12)

- Dans notre étude, le pourcentage d'allaitement maternel exclusif pendant 4 à 6 mois était très faible estimé à 7%.

d. L'âge d'introduction du gluten :

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.

Des études ont prouvés qu'une introduction très précoce du gluten ou une consommation faible du gluten à 6 mois contrastant avec une consommation élevée plus tard est considéré comme un facteur de risque majeur de la maladie cœliaque (13).

Dans notre étude, le gluten était introduit entre 4 et 6 mois chez 79% des patients, 18% des patients ont bénéficié d'une introduction très tardive entre 7 et 14 mois et chez 3% des patients le gluten était introduit entre 1 à 3 mois.

e. Grossesse et accouchement :

La supplémentation maternelle en fer était liée à une augmentation de 33% du risque de MC chez le nouveau-né, alors que l'anémie maternelle n'était pas associée à une future MC, ceci est rapporté dans une étude norvégienne. (14)

Diverses études ont nié toute association entre consommation maternelle de paracétamol, usage maternel d'antibiotiques, consommation maternelle de gluten et tabagisme maternel et parental. (15)

Une étude de Sandberg–Bennich et ses collègues a montré que PAG (petit pour l'âge gestationnel) est un facteur de risque de développer la MC.(16)

Marild et ses collègues ont également trouvé une association positive avec l'accouchement par césarienne. (OR, 1,15; IC à 95%, 1,04–1,26)

Cette constatation est conforme à l'hypothèse que le microbiote est anormal et ne prédispose à la MC que chez les enfants jamais en contact avec le canal de naissance. (17)

Le microbiote a été impliqué dans la cause de la MC. Un rôle important pour les bactéries associées à la muqueuse doivent induire et maintenir la tolérance dans l'intestin. La dysbiose caractérisé par un rapport modifié entre les abondances relatives de protéobactéries et les lactobacilles ont été décrits dans la MC non traitée à la fois dans les selles et dans la partie supérieure de l'intestin grêle.

f. D'autres facteurs environnementaux :

Stane et Gale ont objectivé que l'infection par le rotavirus prédispose à la MC(18), une étude italienne a également indiqué un lien entre l'infection gastro-intestinal et la MC. (19)

2. Manifestations de la maladie cœliaque :

2.1. La forme habituelle, entéropathie avec syndrome de malabsorption

La maladie cœliaque est l'étiologie principale des diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption du jeune nourrisson. Le tableau clinique est évocateur avec des anomalies des selles qui sont trop nombreuses, trop volumineuses, molles, typiquement en « bouse ». Il existe une cassure des courbes de croissance pondérales puis staturales. Enfin, l'aspect clinique est

souvent évocateur avec un nourrisson qui apparaît triste, grognon avec un gros ventre et des membres grêles du fait de la fonte des masses musculaires, alors que la fonte du panicule adipeux est bien visible au niveau des fesses molles, « flasques ». On peut parfois noter une peau sèche et des cheveux cassants dans les formes sévères, des œdèmes par hypoprotidémie, ou un rachitisme par carence en vitamine D et calcium. (20)

On a comparé dans ce tableau le pourcentage des principales manifestations de la MC de notre étude avec l'étude de Laura bogaert 2020 (21) et l'étude de Oliviera et al. 2018 (21) et l'étude de Van Kallevén et al. 2018(22)

Tableau 7 : comparaison des manifestations cliniques de la MC dans plusieurs études

Manifestations de la MC	Notre étude	Etude de bogaert	Etude d'Olivia et al	Etude de Van Kallen
Diarrhée chronique	54,7 %	27 %	43 %	28 %
Ballonnement abdominal	48,2 %	33 %	22 %	37 %
pâleur	14 %	20 %	23 %	
vomissements	23,47 %	2 %	20 %	18 %
Alternance diarrhée constipation	8,3 %	8 %	26 %	21 %
Douleurs abdominales	8,6 %	49 %	64 %	54 %
anorexie	0,02 %	13 %	7 %	25%
Retard pondéral	63 %	8 %	32 %	
Retard statural	61 %	33 %	22 %	39 %

2.2. Les formes paucisymptomatiques

À côté de l'expression classique de la maladie cœliaque, il existe de nombreuses formes cliniques, plus volontiers observées chez le grand enfant, et qui correspondent aux situations dans lesquelles la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption sont au second plan. Ainsi, on décrit des maladies cœliaques se traduisant par : une anémie ferriprive résistante aux traitements substitutifs, un retard de croissance ou pubertaire isolé. Dans notre pratique, les sérologies de la maladie coeliaque sont systématiquement demandé devant les anémies rebelles au traitement et font partie du bilan de retard de croissance, ce qui nous permet de détecter ces formes paucisymptomatique.

2.3. Les formes silencieuses ou asymptomatiques

Elles correspondent aux situations dans lesquelles on observe des lésions histologiques de maladie cœliaque et des anticorps antiendomysium ou transglutaminase alors que le sujet est asymptomatique. Des études de prévalence ont été réalisées utilisant la recherche d'anticorps puis lorsqu'elle était positive, une biopsie jéjunale. Le diagnostic de maladie cœliaque a été porté chez 4,59 % des 6315 patients, âgés de 11 à 16 ans étudiés par Catassi et al. (23) Ces malades présentent une atrophie villositaire totale et sont soit totalement asymptomatique, soit présentent des troubles digestifs variés ou une anémie avec une carence en fer.

Chez tous les patients diabétique de notre série, la MC a été découverte à l'occasion du dépistage par bilan d'autoimmunité complet, sans que les patients ne présentent des symptômes patents.

Le dépistage est également demandé chez la fratrie d'un patient connu porteur de la MC, puisqu'il sont considérés comme étant un groupe à risque, et ceci est validé dans plusieurs études. (24)

2.4. Associations morbides et manifestations extradigestives

a. Le diabète insulino-prive

La prévalence de l'atrophie villositaire dans le diabète insulino-prive de l'enfant est de 1 à 11 % selon les études(25).

b. La dermatite herpétiforme

Plus de 60 % des patients porteurs d'une dermatite herpétiforme ont une atrophie villositaire totale ou subtotale et 30 % de ces patients ont une atrophie villositaire partielle. Il est remarquable de noter que le régime sans gluten (RSG) permet en règle de guérir la maladie cutanée(26).

Le patient de notre série suivi pour dermatite herpétiforme avait une sérologie AATGA négative mais la biopsie a révélé une atrophie villositaire stade VI.

c. Le déficit en IgA

La prévalence de la maladie cœliaque est 10 fois plus élevée chez les sujets présentant un déficit en IgA que dans la population générale (26).

d. Manifestations extra-intestinales :

De nombreuses maladies et manifestations extra intestinales sont associées à la maladie cœliaque: affections auto-immunes (thyroïdite, maladie d'Addison, anémie hémolytique), atteinte hépatique sous forme d'une hypertransaminasémie (avec lésions hépatiques non spécifiques régressives sous RSG), hépatite auto-immune, néphropathie à IgA, plus rarement manifestations neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique, changements de comportement et troubles

psychiatriques), un retard pubertaire, des stomatites et une hypoplasie de l'émail dentaire, des arthralgies et une alopécie. (27)

Il a été démontré que les enfants présentant des manifestations extra-intestinales de la MC comme principal symptôme ont un degré d'atrophie villositaire plus sévère que ceux qui présentent des manifestations gastro-intestinales ou patients asymptomatiques détectés par dépistage. (28)

Ceci ce confirme dans notre série, chez les patients qui présentent des manifestations atypiques comme : le retard pubertaire, le retard psychomoteur, une hypoplasie de l'émail dentaire, des aphtoses buccales, des pneumopathies à répétition, et les patients qui ont des pathologies associées : comme l'épilepsie, le déficit en GH, la trisomie 21, l'allergie aux protéines de lait de vache, l'hypothyroïdie et l'asthme, ces patients avaient tous des degrés élevés d'atrophie villositaire allant du stade IIIa au stade VI.

3. Marqueurs sérologiques de la MC :

a. Auto anticorps et physiopathologie de la maladie cœliaque :

La maladie cœliaque est la conséquence d'une réponse immunitaire inadaptée à la gliadine alimentaire, dans laquelle des auto AC auraient un rôle pathogénique important. Les peptides de la gliadine subissent une désamination, grâce à une enzyme intracellulaire ubiquitaire, la transglutaminase tissulaire (tTG) qui crée des charges négatives au niveau des peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur ancrage dans les poches à peptides des molécules HLA DQ2 et DQ8, qui contiennent normalement des acides aminés chargés positivement. Cela potentialise leur présentation au sein de ces molécules, aboutissant à l'activation des lymphocytes TCD4⁺ spécifiques de la gliadine. La reconnaissance par le

système immunitaire de la transglutaminase complexée à la gliadine, entraîne la production d'AGA et de tTGA grâce aux signaux de costimulation fournis par les lymphocytes T (LT) antigliadines aux lymphocytes B (LB). L'AC anti-tTG peut inhiber les effets du transforming growth factor- β (TGF- β), élément indispensable à la formation des villosités intestinales, ce qui inhibe la différenciation des cellules épithéliales cryptiques de la muqueuse intestinale. De plus, les LT (DQ2 et DQ8) produisent de l'IFN γ , ce qui active d'autres cellules T productrices de métalloprotéinases à l'origine d'une réaction inflammatoire. Ces réactions inflammatoires ainsi induites, provoquent de plus la production d'auto-anticorps, mais aussi la destruction de la muqueuse intestinale. Plusieurs AC spécifiques peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de la maladie coeliaque. (29)(30)(31)(32)

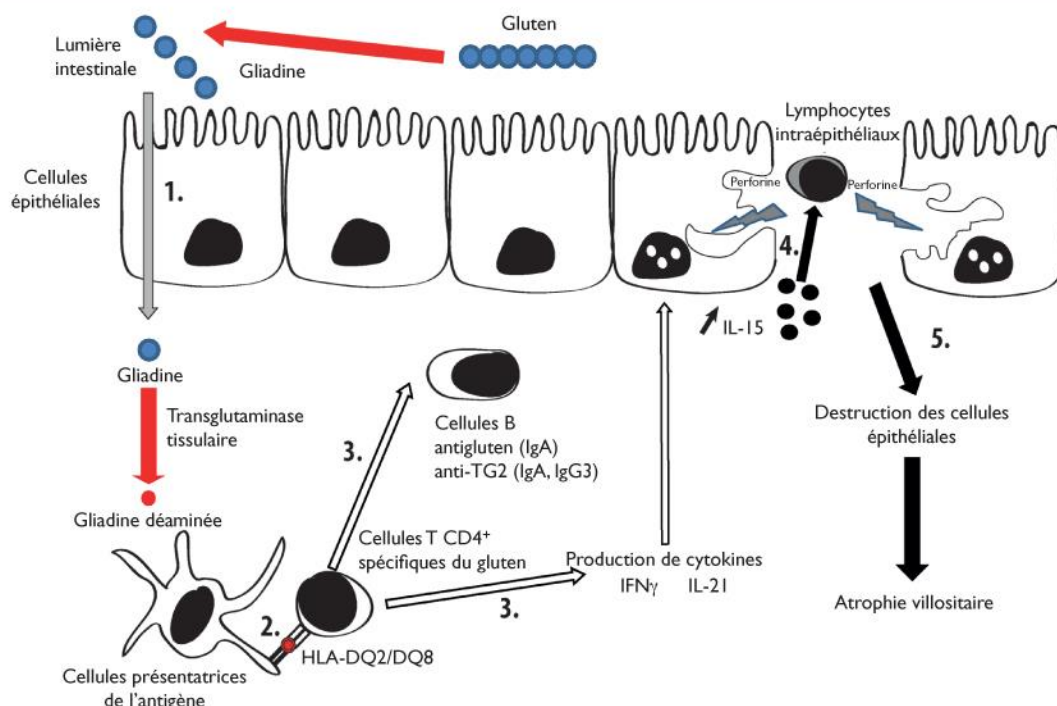


Figure 14 : physiopathologie de la MC illustrée

b. Place des Ac dans le diagnostique de la MC :

Au cours des 20 dernières années, l'utilisation systématique des tests sérologiques a conduit à une augmentation significative des diagnostics de MC. les anticorps peuvent identifier les sujets suspects de MC, confirmé ensuite par l'évaluation histologique. Actuellement, le diagnostic sérologique de la MC est basé sur des tests très prédictives et largement validés, y compris les ac antiEmA, les antitTG, et les anti DGP (33). Les anticorps liés à la MC appartiennent aux classes IgA et les classes IgG, mais seules celles de la classe IgA peuvent être considéré comme hautement sensible et spécifique pour la MC (33).

L'utilisation de marqueurs IgG (à l'exception du DGP) est souvent trompeuse en raison du pourcentage élevé de faux positifs, et leur utilisation doit être limitée aux patients présentant un déficit en IgA (34). Les Ac anti EmA est le test d'anticorps avec le plus de précision diagnostique car il offre une spécificité absolue si testé dans des laboratoires de troisième niveau par des opérateurs experts (34)(35). Dans notre étude, les Ac anti EMA avait une spécificité qui avoisine les 70%, mais ne sont demandés que dans 20% des cas.

La sensibilité des IgA anti-tTG est supérieure à celle des EmA IgA (97% vs 94%), tandis que la spécificité des tTG IgA est certainement inférieure à celle de EmA (91 et 99%, respectivement) (33). La sensibilité des tTG IgA dans notre étude était de 95,9 % , résultat proche des études rapportées dans la littérature. Les faux positifs pour antitTG affichent normalement un titre d'anticorps faible. Une positivité transitoire pour l'anti-tTG IgA non associée à des lésions de la muqueuse duodénale, a été rapporté chez des patients atteints de diabète de type 1 au début suivi d'une disparition ultérieure des anticorps dans les 6 mois suivant leur identification (35).

Un autre marqueur sérologique de la MC est représenté par DGP [33]. Par rapport aux peptides natifs, la désamidation de la gliadine par transglutaminase rend les peptides de gliadine modifiés plus immunogènes. Les études initiales ont rapporté une sensibilité et spécificité pour la MC[33], bien que d'autres études ont montré une diminution de la précision du diagnostic [35].

Les IgG DGP sont particulièrement utiles pour identifier la MC au cours de la petite enfance (âge <2 ans) [115], les IgA DGP ce sont avérée peu utile pour diagnostiquer la MC et ne sont donc pas recommandés pour le diagnostic [35]. Dans notre étude également les Ac antigliadine ne sont demandés que dans 15 % des cas avec une sensibilité de 78 %.

c. Rôles des Ac dans le suivi de la MC :

Le suivi régulier d'un régime sans gluten conduit chez la plupart des patients à la disparition ou à une diminution significative des anticorps dans les 12 mois (18 à 24 mois si titre très élevé des Ac) ainsi que la repousse villositaire. Les anticorps IgA anti-tTG sont les test les plus couramment utilisé pour surveiller les patients atteints de MC, bien que leur disparition ne reflète pas la repousse des villosités intestinales [33 ;35]. Dans. Notre étude les Ac anti transglutaminase ont été demandés après 12mois de régime sans gluten est ce sont négativé chez 10 % des patients.

Données récentes d'après Choung et al. [36] a démontré une spécificité et sensibilité très élevé d'un nouveau test visant à identifier la réponse immunitaire sérique aux épitopes du complexe tTG-DGP. En plus du diagnostic, ces marqueurs peuvent être utile à des fins de suivi, bien que des études complémentaires soient vivement nécessaires. En attendant la validation d'un test complexe tTG – DGP, la sérologie actuelle n'est pas suffisante pour évaluer la réponse au régime sans

gluten et la repousse villositaire.

4. Histologie de la maladie coeliaque :

L'évaluation morphologique de la biopsie duodénale est toujours d'une importance cruciale pour confirmer le diagnostic de la MC. L'histologie reste le «standard de référence » pour le diagnostic de la MC [37].

Cependant, ces dernières années les critères histologiques de la MC ont radicalement changé avec l'inclusion des légères atrophies villositaires et lésions minimales (caractérisées par une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux) comme expression possible de dommages intestinaux [38,39]. Les recommandations actuelles sont pour quatre biopsies sur la deuxième portion duodénale et deux biopsies au bulbe [40]. Le principe fondamental de l'évaluation correcte est l'orientation d'échantillons de biopsie utilisant des filtres Millipore en acétate de cellulose [41, 42]. Les différents types de lésions de la muqueuse intestinale liées à la MC peuvent être classées en cinq étapes selon la classification Marsh, modifiée par Oberhuber, qui est actuellement utilisée dans tous les centres de référence pour le diagnostic de la MC [43]. Lésions de type 1 et de type 2, caractérisées par une augmentation des IEL (avec ou sans crypte hyperplasiques) et des villosités normales, compatibles avec, mais non spécifiques de la MC. En association avec un anti-tTG positif et EmA, des lésions intestinales minimales indiquent une potentielle MC. Dans la plupart des cas, des lésions minimales sont attribuables à d'autres causes, y compris les allergies alimentaires (par exemple, protéines de lait de vache), maladie de Crohn, colite lymphocytaire, bactérienne et infections intestinales parasitaires, telles que Giardia, immunodéficience variable, petite bactérie intestinale, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Infection

à *Helicobacter pylori* [41–43].

Dans la MC les patients affichent toujours un taux de LIE $\geq 25\%$, un article récent a souligné l'importance d'un nombre élevé d'IEL (lymphocytes intraépithéliaux) pour le diagnostic de maladie coeliaque soulignant que le nombre moyen d'IEL chez les patient suivi pour MC était de $54 \pm 18/100$ entérocytes, alors que les patients non coeliaque, la valeur était de 13 ± 8 [46] (47). Dans notre étude les valeurs de l'hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux étaient comprises entre 20 et 75% avec une moyenne de 35%, résultat concordant avec l'étude sous jacente.

5. Corrélation entre la sérologie et histologie :

En 2012, la Société européenne de gastroentérologie pédiatrique, Hépatologie et nutrition (ESPGHAN) a introduit pour la première fois un diagnostic basé sur la sérologie dans la MC chez l'enfant, dans le but de réduire la charge de l'endoscopie pour obtenir des biopsies. Les directives indiquaient que si les taux d'IgA-tTG dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale (ULN) chez un patient avec suspicion clinique de MC, le diagnostic peut être prouvé sans la nécessité d'une biopsie duodénale, mais après la confirmation par la positivité des Ac IgA-EMA et HLA-DQ2 / DQ8. Les plus récentes directives de l'ESPGHAN révisées à partir de 2019 renforcent les lignes directrices selon lesquelles une approche sans biopsie pour le diagnostic de la MC peut être en toute sécurité utilisée chez les enfants dont les taux d'IgA-tTG sont supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale. Le diagnostic doit être confirmé par un test IgA-EMA positif (sur un échantillon), mais contrairement à la ligne directrice de 2012, la présence des symptômes cliniques et les tests HLA ne sont plus nécessaires pour

diagnostiquer la MC. Les tests HLA fournissent des informations insuffisantes, ne sont pas universellement disponibles et sont généralement très coûteux (48).

Dans une grande étude prospective internationale, publiée en 2017, la proposition des lignes directrices ESPGHAN 2012 pour le diagnostic de la MC sans biopsie a été évalué. Sept cent sept patients qui ont consulté 33 différentes unités de gastroentérologie pédiatrique dans 21 pays ont été incluses. Un échantillon de sang de chaque patient a été analysé avec 16 tests d'anticorps (8 pour IgA-tTG, 1 pour IgG-tTG, 6 pour IgG-DGP et 1 pour les IgA-EMA) et 2 tests HLA-DQ2 / DQ8. Cette étude a objectivé que le L'approche ESPGHAN est digne de confiance, ce qui nous emmène à un diagnostic de MC sans biopsie chez les enfants présentant au moins un symptôme, un taux d'IgA-tTG > 10 fois la limite supérieure de la normale et un test EMA positif. De plus, le typage HLA n'a pas amélioré la précision du diagnostic de la MC [49]. Notre étude également objective que pour un titre d'IgA-tTG > 10 fois la normale, la biopsie duodénale était toujours significative avec des lésions histologiques allant du stade IIIa au stade VI de marsh, la seule exception sont les patients qui ont déjà démarré le régime sans gluten.

Le premier avantage de cette approche sans biopsie étant le gain de temps, le diagnostic de la MC est souvent retardé, le délai suivant l'apparition des symptômes étant très variable pouvant aller jusqu'à 12 ans. Les obstacles à un diagnostic précis et rapide comprennent une manifestation atypique et le manque de connaissances des médecins sur les critères diagnostiques actuels [50]. Dans une enquête menée auprès de 611 patients atteints de MC en Finlande, 332 (54%) ont signalé un retard de diagnostic de plus de trois ans [51]. Dans notre étude le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la MC est estimé

à 5 ans et demi.

Les autres avantages liés à cette approche sans biopsie est la réduction du coût de santé et éviter l'anesthésie avec les risques associés.

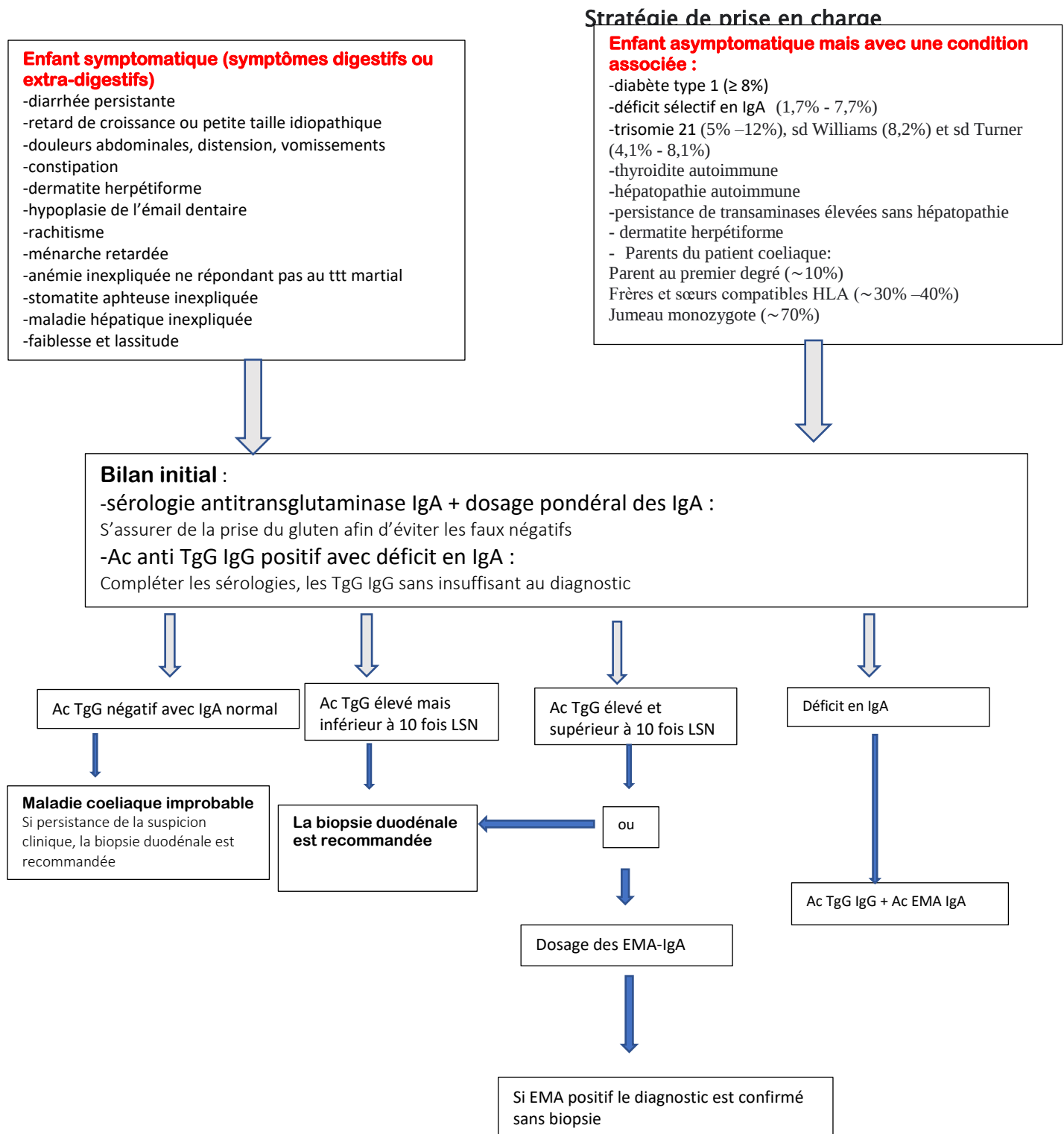
6. Diagnostic de la MC en période de covid 19 :

L'épidémie mondiale du COVID-19 causée par le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) représente un défi inattendu pour la santé, nécessitant des mesures sans précédent et stratégies pour empêcher la diffusion. En Italie, l'un des pays les plus gravement touchés, la santé publique a été réorganisée pour limiter la transmission et accueillir les patients atteints du COVID-19. Dans ce nouveau scénario, toutes les procédures de diagnostics électifs ont été suspendues (52). En particulier chez les enfants l'endoscopie digestive pédiatrique n'était autorisée que pour les cas d'urgence (53), avec une forte minimisation du nombre total des procédures. La plupart des examens ont été reportés, y compris les endoscopies gastro-intestinales supérieures pour les enfants avec suspicion de maladie cœliaque, malgré la présence de symptômes.

En 2020, l'ESPGHAN a recommandé une approche sans biopsie chez les enfants avec titre de TGA-IgA ≥ 10 LSN et Ac anti EMA positif, quels que soient les symptômes. Malheureusement, les enfants avec TGA-IgA <10 LSN doivent subir une endoscopie avec biopsies pour confirmer la présence d'une lésion intestinale et avoir un diagnostic final. Ce groupe particulier d'enfants était le plus touché par l'interruption des procédures électives pendant l'épidémie de COVID-19. Sans endoscopie, de nombreux enfants n'ont pas été diagnostiqués avec un potentiel effet néfaste sur la santé globale et la croissance.

Dans notre service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II, le diagnostic de la MC se base toujours sur la clinique la sérologie et l'histologie, et l'étude de l'approche sans biopsie nous permettra de réduire le nombre de biopsies et ainsi réduire le retard diagnostique chez les patients qui présentent une sérologie fortement significative.

7. Stratégie de prise en charge proposée :



Cas Particuliers :

Sérologie négative et modifications infiltrantes

légères, les options sont comme suit:

- Effectuez le typage HLA (DQ2 et DQ8)
- Envisagez de répéter la biopsie après une nouvelle épreuve avec augmentation de l'apport en gluten
- Envisagez de répéter la sérologie et la biopsie après l'essai d'un régime sans gluten.

Une sérologie positive avec biopsie normale nécessite:

- Suivi et évaluation répétée (au moins une fois par an) par les ac tTG et évaluer le statut en micronutriments. Si le titre de tTG est élevé ou une carence croissante ou en micronutriments se développe alors une nouvelle endoscopie est nécessaire.

8. Traitement :

a. Qui traiter avec le régime sans gluten :

1. Tous les enfants symptomatiques présentant une histologie anormale caractéristique:

Avantages de RSG:

- Résolution des symptômes.
- Déminéralisation osseuse inversée.
- Résolution des carences en micronutriments et probables meilleur gain de taille.
- Diminution du taux de puberté retardée, problèmes menstruels, hypofertilité, avortements spontanés et faible poids à la naissance bébés.
- Diminution du taux de certains cancers intestinaux à la normale niveaux de population.
- Prévention possible de l'apparition d'autres maladies auto-immunes.

Enfants asymptomatiques atteints d'une maladie associée à la MC et histologie caractéristique.

Avantages de RSG:

- Inverser la carence secrète en micronutriments et optimiser la minéralisation osseuse.
- Il n'y a pas d'études concernant le contrôle du diabète.
- Il n'y a pas d'études sur les résultats à long terme du RSG chez les enfants avec les conditions associées.

b. Comment traiter :

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) (54).

Le maïs, le riz, le sarrazin, le millet, la farine de pomme de terre ne contiennent pas de gluten et peuvent être consommés. L'avoine peut être consommé à condition qu'il ne soit pas contaminé, seul 5 % des patients peuvent présenter une sensibilité à l'avoine.

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.

L'adolescence est une période difficile à gérer sur le plan d'adhérence au traitement, les études révèlent un non-engagement complet au régime chez 6 à 37% des jeunes dans cette tranche d'âge [56]. Dans notre étude 17 % des patients n'ont pas adhérer au régime.

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

c. Comment surveiller :

- Bilan clinique post-diagnostic par un clinicien et diététiste expérimenté dans la prise en charge d'enfants et de jeunes patients coeliaques (évaluer les symptômes, la croissance, l'examen physique, le statut en micronutriments, respect du régime sans gluten), évaluer l'apport alimentaire en calcium et en fer et les anticorps anti-tTG 6 à 12 mois après le début de la RSG.
- Évaluation clinique annuelle y compris les anticorps anti-tTG annuellement.
- Examen clinique urgent si de nouveaux symptômes réapparaissent.
- La répétition des anticorps anti-tTG peuvent aider à identifier la non-adhérence.
- Demander un bilan d'autoimmunité afin de dépister d'autres pathologies autoimmunes associés.
- Assurer la transition vers l'équipe « adulte » le cas échéant. (49)

CONCLUSION

Bien qu'il y ait eu une augmentation importante du nombre de diagnostics de la MC au cours des 30 dernières années, de nombreux patients restent non diagnostiqués. Les praticiens devraient être sensibilisés sur toutes les manifestations de la MC, digestives et extradigestives ainsi que la stratégie diagnostic afin d'éviter les erreurs de diagnostic et de préserver les patients d'un RSG injustifié. Notre étude a objectivé que la sensibilité des test sérologique en particulier les TgG augmentent avec l'augmentation du titre d'Ac, et l'approche de l'ESPGAN dans le diagnostic de la MC peut être adoptée avec toute sécurité dans notre contexte, et permettra de réduire un nombre significatif de biopsies.

Le traitement de la MC est encore principalement un RSG, ce qui nécessite une importante motivation et éducation des patients impliquant une équipe pluridisciplinaire, généralistes, pédiatres, gastropédiatres et diététiciens.

Résumé

La maladie coeliaque est définie comme une entéropathie sensible au gluten, constituant protéique majeur des céréales, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle, régressive sous régime sans gluten, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, grâce à la mise au point d'outils diagnostiques sérologiques. Ces progrès se sont traduits par une augmentation de l'incidence de la maladie durant les 30 dernières années, reflétant probablement une meilleure reconnaissance des formes peu symptomatiques. Le diagnostic définitif de MC repose sur la clinique la sérologie et l'histologie, mais étant donné d'une part le caractère invasif de la biopsie du grêle et d'autre part l'importance

du dépistage de la MC, les différents anticorps sériques prennent tout leur intérêt en pédiatrie, en constituant un outil non invasif.

Dans quelle mesure ces anticorps peuvent-ils suffire à poser le diagnostic de la maladie cœliaque ?

Pour répondre à cette question, nous avons mené une étude rétrospective à l'unité de gastro-entérologie du service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès, qui s'étalent de l'année 2009 à l'année 2020, et portant sur 230 dossiers des enfants suivis pour maladie cœliaque et ayant bénéficié des tests sérologiques et de la biopsie jéjunale, le but de notre travail est de faire la corrélation entre le profil sérologique et le degré d'atteinte histologique au cours de la maladie cœliaque, et d'étudier également la spécificité d'un taux élevé d'anticorps dans le diagnostic

de la maladie cœliaque.

En plus du profil clinique et biologique de la MC chez nos patients, les résultats de notre étude ont objectivé une augmentation de la sensibilité des Ac en particuliers les Ac anti transglutaminase IgA avec l'augmentation du taux d'Ac, avec une sensibilité moyenne de 95%, pour un taux d'Ac antitransglutaminase supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale, la sensibilité et la spécificité est proche de 100%.

Ces résultats renforcent les lignes directrices de l'ESPGHAN 2019 ce qui nous amène à pouvoir appliquer cet approche sans biopsie pour le diagnostic de la MC, et qui peut être adopté en toute sécurité chez les enfants dont les taux d'IgA-tTG sont supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale, mais après confirmation par un test IgA-EMA positif.

Cet approche sans biopsie permettra de réduire significativement le nombre de biopsies, avec réduction du coût de santé et gain de temps pour le diagnostic précoce de la maladie cœliaque.

REFERENCES

- [1]. La maladie coeliaque, post U 2013 association française de formation médicale continu, en hépato–gastro–entérologie.
- [2]. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. N Engl J Med 2007; 357 : 1731–43
- [3]. A. Lachaux Unité d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatrique, hôpital Édouard–Herriot, Lyon, France 11 mai 2006
- [4]. Celiac Disease in the Developing World, Kassem Barada, MDa, Hussein Abu Daya, Gastrointest Endoscopy Clin N Am 22 (2012)
- [5]. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:33–6.
- [6]. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. Am J Gastroenterol 2000;95:689–92.
- [7]. Trevisiol C, Brandt KG, Silva GA, et al. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in north–eastern Brasil (Recife, Pernambuco). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:214–5.
- [8]. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. N Engl J Med 2014;371(1):42–9.
- [9]. Roat E, Prada N, Lugli E, et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. Rejuvenation Res 2008;11(3):573–83
- [10]. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small–intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. JAMA 2009;302(11):1171–8.
- [11]. IVARSSON A.HERNELLI O. STENLUND H.PERSSON LA.
Breast–feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002; 75: (5) 914–921.

- [12]. SOLLID LM. Breast milk against celiac disease. *Gut* 2002; 51(6):767–768.
- [13]. epidemiology of coeliac disease, Jonas F. Ludvigsson, Joseph A. Murray, *Gastroenterol Clin N Am* – (2018)
- [14]. Stordal K, Haugen M, Brantsaeter AL, et al. Association between maternal iron supplementation during pregnancy and risk of celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4):624–31.e1–2.
- [15]. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Parental smoking and risk of coeliac disease in offspring. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(3):336–42.
- [16]. Sandberg–Bennich S, Dahlquist G, Kallen B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr* 2002;91(1):30–3.
- [17]. Marild K, Stephansson O, Montgomery S, et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case–control study. *Gastroenterology* 2012;142(1):39–45.e3.
- [18]. Stene LC, Gale EA. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56(9):1888–97.
- [19]. Canova C, Zabeo V, Pitter G, et al. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population–based birth cohort study in northeastern Italy. *Am J Epidemiol* 2014;180(1):76–85
- [20]. Optimization of serologic diagnosis of celiac disease in the pediatric setting
Laura Bogaerta,b,1, Mathieu Cauchiec,1, Lieve Van Hoovelsa,g, Pieter Vermeerschb, Walter Fierzd,
Gert De Hertoghe, Ilse Hoffmanf, Xavier Bossuytb. 2020
- [21]. Oliviera GN, Mohan R, Fagbemi A. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary Centre. *Arq Gastroenterol* 2018;55:86–93.

- [22]. Van Kalleveen MW, de Meij T, Pl.tz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr* 2018;177:593–602.
- [23]. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200–3.
- [24]. Les formes cliniques trompeuses de la maladie coeliaque, *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 572–578
- [25]. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease. A study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics* 2004;113: 418–22.
- [26]. Mowat AM. Celiac disease—a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. *Lancet* 2003;361:1290–2.
- [27]. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children Hilary Jericho * and Stefano Guandalini 23 May 2018; Accepted: 8 June 2018; Published: 12 June 2018
- [28]. Fry, L.; Seah, P.P.; Riches, D.J.; Hoffbrand, A.V. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet* 1973, 1, 288–291.
- [29]. Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med Sci Synth* 2001 ; 17 :1129–38.
- [30]. Herzog D. La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps antitransglutaminase tissulaire. *Paediatrica Erschienen* 2000 ; 11 : 39.
- [31]. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *Nengl J Med* 2002; 346: 180–2.

- [32]. Vahedi K, Bouhniky, Matuchonsky C. MC de l'adulte Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 485–94.
- [33]. Volta U, Tovoli F, Piscaglia M, et al. Old and new serological test for celiac disease screening. Exp Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;4:31–5.
- [34]. Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, et al. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening: save both money and monkeys. Dig Dis Sci. 1995;40:1902–5.
- [35]. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;31:513–9.
- [36]. Choung RS, Khaleghi Rostamkolaei S, Ju JM, et al. Synthetic neoepitopes of the transglutaminase–deamidated gliadin complex as biomarkers for diagnosing and monitoring celiac disease. Gastroenterology. 2019;156:582–91.
- [37]. Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. Dig Liver Dis. 2016;48:1018–22.
- [38]. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11:1185–94.
- [39]. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease: some considerations on the histological diagnosis. J Clin Pathol. 2005;58:573–4.
- [40]. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease: ten things that every gastroenterologist should know. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1396–404.

- [41]. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43:385–95.
- [42]. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Hogg-Kollars S, et al. Endoscopic and histological pitfalls in the diagnosis of celiac disease: a multicentre study assessing the current practice. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:326–33.
- [43]. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Lauwers GY. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1020–5.
- [44]. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosa architecture. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2027–33.
- [45]. Upton MP. “Give us this day our daily bread”. Evolving concepts in celiac sprue. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1594–9.
- [46]. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, et al. ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut.* 2017;66:2080–6.
- [47]. Celiac disease: a comprehensive current review Giacomo Caio^{1,2*†} , Umberto Volta^{3†}, Anna Sapone^{2,4}, Daniel A. Leffler^{4,5}, Roberto De Giorgio¹, Carlo Catassi^{2,6†} and Alessio Fasano², 2019
- [48]. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70:141–156.
- [49]. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines. for the diagnosis and management of coeliac disease in children Simon Murch,¹ Huw Jenkins,²

Marcus Auth,³ Ronald Bremner,⁴ Assad Butt,⁵ Stephanie France,⁶ Mark Furman,⁷ Peter Gillett,⁸ Fevronia Kiparissi, Maureen Lawson, Bruce McLain,¹¹ Mary–Anne Morris,¹² Sarah Sleet,¹³; juin 2013

- [50]. Cichewicz, A.B.; Mearns, E.S.; Taylor, A.; Boulanger, T.; Gerber, M.; Le_er, D.A.; Drahos, J.; Sanders, D.S.; Thomas Craig, K.J.; Lebwohl, B. Diagnosis and treatment patterns in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2019, 64, 2095–2106.
- [51]. Fuchs, V.; Kurppa, K.; Huhtala, H.; Mäki, M.; Kekkonen, L.; Kaukinen, K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: Aprospective nationwide study. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2018, 6, 567–575.
- [52]. Gralnek IM, Hassan C, Beilenhoff U, Antonelli G, Ebigbo A, Pellisè M, et al. ESGE and ESGENA position statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID–19 pandemic. *Endoscopy* 2020; 52:483–490.
- [53]. Ruan W, Fishman DS, Lerner DG, Engevik MA, Elmunzer BJ, Walsh CM, et al. Changes in pediatric endoscopic practice during the COVID–19 pandemic: results from an international survey. *Gastroenterology* 2020. [Epub ahead of print]
- [54]. Rubio–Tapia et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88–93
- [55]. 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
- [56]. 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