



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA
FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THESE

Pour le Grade de Doctorat en Sciences Médicales
Discipline : IMMUNOLOGIE

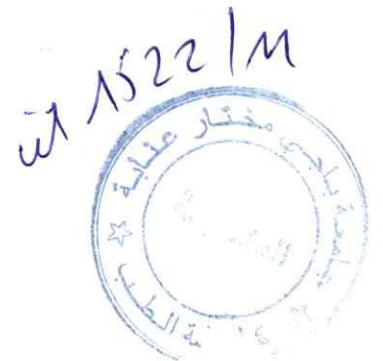
Titre :

**La maladie cœliaque de l'enfant dans la région d'Annaba :
Aspects épidémiologiques, immunodiagnostiques et immunogénétiques**

Présentée par : **Madame MERICHE - GADIRI NACIMA SABIHA**
Évaluée par le jury composé de :

Professeur : OUELAA HANIFA
Professeur : ABBADI MOHAMED CHERIF
Professeur : ATTAL NABILA
Professeur : BOUDERDA ZAHIA
Professeur : GHARBI MOHAMED

Présidente
Directeur
Membre
Membre
Membre



SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	01
LISTE DES FIGURES	03
LISTE DES ABREVIATIONS.....	06
RESUME	07
I-INTRODUCTION	08
II-REVUE DE LA LITTERATURE	
II.1-HISTORIQUE	10
II.2- RAPPEL SUR LE TISSU LYMPHOÏDE INTESTINAL (GALT)	12
II.3- EPIDEMIOLOGIE	21
II.4-ASPECTS CLINIQUES.....	27
II.4.1-Symptômes classiques.....	27
II.4.2-Symptômes atypiques	30
II.4.3- Les formes silencieuses	30
II.4.4-Formes latentes de maladies coeliaques	31
II.5- ETIOPATHOGENIE DE LA MALADIE COELIAQUE	32
II.5.1-Facteurs environnementaux	34
II.5.1.1-Le gluten.....	34
II.5.1.2-La gliadine	35
II.5.1.3-Rôle des infections virales	38
II.5.2-Facteurs génétiques de susceptibilité à la MC	38
II.5.2.1-Gènes associés à la MC au sein du CMH	39
II.5.2.2-Gènes associés à la MC en dehors du CMH	40
II.5.2.3- Recherche systématique de liaison génétique sur l'ensemble du génome	42
II.5.3-Facteurs enzymatique	42
II.5.4- Mécanismes physiopathologique de la MC.....	46
II.5.4.1- Réponse immune adaptative	46
II.5.4.2 -Réponse immune innée.....	47
II.5.4.2.1- Rôle de l'IL-15 dans la rupture de la tolérance au gluten	47

II.5.4 2.2- Rôle de l'IL-15 dans le développement des lésions intestinales.....	47
II.5.4 2.3- - Rôle de l'IL-15 dans la lymphomagenèse	49
II.6- DIAGNOSTIC DE LA MC	50
II.6.1-Critères de diagnostic	50
II.6.2-Les tests sérologiques	51
II.6.2.1- Anticorps spécifiques de la MC.....	51
II.6. 2.2-Auto-anticorps anti-actine	52
II.6.3- Le typage HLA	53
II.6.4-Biopsie jéjunale et anomalies histologiques au cours de la MC	53
II.6.4.1-Le prélèvement	54
II.6.4.2-Aspect histologique.....	54
II.7-DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	56
II.8-PRINCIPALES AFFECTIONS ASSOCIES À LA MC	57
II.8.1- Maladies auto-immunes	57
II.8.2-Dermatite herpétiforme	58
II.8.3- Affections hépatobiliaires	58
II.8.4-Déficit immunitaire humoral à IgA.....	59
II.8.5-Syndrome de Down.....	59
II.9- LA SPRUE REFRACTAIRE.....	59
II.10- COMPLICATIONS DE LA MC	60
II.10.1- Le lymphome malin non hodgkinien.....	60
II.10.2- L'ostéoporose.....	60
II.11 -TRAITEMENT.....	62
II.11.1-Définition du régime sans gluten (RSG).....	62
II.11.2- Mise en pratique du RSG	63
II.11.3 - Réponse au régime sans gluten.....	67
II.11.3.1- Réponse clinique.....	67
II.11.3.2-Réponse histologique	67
II.11.3.3-Réponse sérologique.....	67
II.11.4 - Rôle de l'avoine dans le régime sans gluten	68

II.11.5-Résistance au régime sans gluten	69
III- MATERIEL ET METHODES	
III.1-POPULATION ETUDIEE	70
III.1.1- Caractéristiques de la population de l'étude sérologique.....	70
III.1.2-Caractéristiques de la population de l'étude immunogénétique	73
III.1.2- Répartition selon les services	74
III.1.3-Répartition selon les signes cliniques et histologiques.....	76
III.2-MATERIEL D'ETUDE.....	78
III.2.1-Sérums.....	78
III.2.2-Sang total	78
III.3 - METHODES.	78
III.3.1- Recherche des anticorps anti-réticuline de classe IgA de type R1.....	78
III.3.2- Recherche des anticorps anti-endomysium de classe IgA sur cordon ombilical humain	81
III.3.3-Recherche des anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG par ELISA.....	84
III.3.4-Recherche des anticorps anti-transglutaminase de classe IgA et IgG par ELISA....	85
III.3.5-Détermination quantitative des IgA sériques par néphélobimétrie laser.....	88
III.3.-6- Détermination des spécificités HLA de classe II (DQ)	88
III.3.6.1- Extraction d'ADN par la technique du phénol / chloroforme.....	88
III.3.6.2 -Amplification de l'ADN par PCR.....	91
III.3.6.3- Typage HLA DQA1*02,05;DQB1*02,0302 par PCR-SSP	94
III.3.7-Tests statistiques	98
III.3.7.1-Tests statistiques pour l'étude épidémiologique.....	98
III.3.7 .1.1-Fréquence de la MC	98
III.3.7.1.2-Fréquence de nouveaux cas	98
III.3.7.2-Tests statistiques validant l'étude sérologique..	98
III.3.7 .2 .1-Indices de performances	98
III.3.7.2 .2-Test du Chi-2.....	99
III.3.7 .2 .3-Test de corrélation de Spearman	100

III.3.7 .2 .4 -Test de Mann-Whitney	100
III.3.7.3 -Tests statistiques de l'étude génétique	101
III.3.7 .3.1-Fréquences alléliques	101
III.3.7.3.2-Fréquences haplotypiques	101
III.3.7.3.3-Le risque relatif (odds ratio).....	101
IV-RESULTATS	
IV.1-RESULTATS GLOBAUX	102
IV.1.1-Caractéristiques générales de la population étudiée	102
IV.1.1.1- Age et sexe	102
IV.1.1.2- Moyenne de l'âge de diagnostic.....	102
IV.2-RESULTATS DE L'ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	105
IV.2.1-Fréquence globale de la MC	105
IV .2.2- Fréquence de nouveaux cas de MC.....	105
IV.3-RESULTATS DE L'EVALUATION DES TESTS SEROLOGIQUES	105
IV.3.1-Détermination des indices de sensibilité et spécificité, des VPP et VPN.....	105
IV.3.2- Etude de la sensibilité et de la spécificité	107
IV.3.2.1-Etude de la variation de la sensibilité en fonction de l'âge.....	107
IV.3.2.2-Etude de la variation de la spécificité en fonction de l'âge	107
IV.3.3 - Fréquences des Ac AGA-IgA, AGA-IgG, AAR-IgA, AAE-IgA, Anti-tTG-IgA dans les différents groupes.....	109
IV.3.4-Résultats de l'étude des tTG-IgA.....	112
IV.3.4.1-Variation des titres selon les groupes étudiés.....	112
IV.3.4. 2-Corrélation entre AAE-IgA et Anti-tTG-IgA.....	114
IV. 3.5-Corrélation sérologie et biopsie jéjunale (BJ)	115
IV.3.5.1-Chez les patients cœliaques	115
IV.3.5.2-Chez les apparentés au 1er degré de malades cœliaques (Groupe V).....	117
IV.3.6-Résultats sérologiques et histologiques des malades cœliaques présentant un déficit en IgA.....	118

IV.3.7- Fréquence de la MC au cours des DI en Ig A (DIA)	116
IV.4-RESULTATS DE L'ETUDE GENETIQUE.....	120
IV.4.1- Résultats du typage HLA DQ dans les différentes populations étudiées.....	120
IV.4.1.1-Fréquences des allèles HLA DQ A1 et HLA DQ B1.....	120
IV.4.1.2-Fréquences des haplo types HLA DQ.....	124
IV.4.2-Résultats du typage HLA DQ chez les apparentés	128
IV.4.2.1-Fréquences des allèles DQA1 et DQB1.....	128
IV.4.2.2-Fréquences des haplo types DQ.....	131
IV.4.2.3-Etude de la VPN du typage HLA dans la MC	133
V-COMMENTAIRES	
V.1 -DISCUSSION DES RESULTATS GLOBAUX	134
V.1.1-Caractéristique générale des patients étudiés	134
V.1.1.1-Fréquence en fonction de l'âge et du sexe.....	134
V.1.1.2-Moyenne de l'âge de diagnostic.....	134
V.1.2- Répartition selon les signes cliniques et histologiques.....	135
V.2 -ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE	137
V.2.1-Fréquence de la MC	137
V.2.2-Fréquence des nouveaux cas de MC.....	137
V.3-ASPECTS SEROLOGIQUES.....	138
V.3.1-Etude des indices de sensibilité et spécificité des VPP et VPN.....	138
V.3.2- Etude de la variation de la sensibilité en fonction de l'âge.....	142
V.3.3- Etude de la variation de la spécificité en fonction de l'âge.....	143
V.3.4- Etude des fréquences des marqueurs sérologiques dans les différents groupes de coeliaques	143
V.3.5- Etude des IgA anti- tTG	147
V.3.5.1- Variation des titres d'tTG-IgA selon les groupes de patients étudiés.....	147
V.3.5.2-Corrélation IgA anti-transglutaminase et AAE.....	148
V.3.6-Corrélation sérologie et biopsie jéjunale	148
V.3.7-Etude des MC avec déficit total en IgA.....	150
V.3.7.1- Corrélations sérologie et histologie.....	150

V.3.7.2- Etude de la fréquence de la MC au cours des déficits immunitaires en IgA (DIA)..	150
V.4- ASPECTS GENETIQUES	151
V.4.1- Chez les malades coeliaques	151
V.4.1.1- Etude des fréquences des allèles HLA DQ A1 et HLA DQ B1.....	151
V.4.1.2- Etude des fréquences des haplotypes DQ.....	152
V.4.2- Chez les apparentés de 1er degré.....	153
V.4.2.1- Etude des fréquences des allèles HLA DQ A1 et HLA DQ B1	153
V.4.2.2- Etude des fréquences des haplotypes DQ	153
V.4.3- Etude de la VPN du typage HLA dans la MC	153
V.5 - PROPOSITION D'UNE STRATEGIE DIAGNOSTIQUE POUR LE DEPISTAGE DE LA MC EN PEDIATRIE	155
VI-CONCLUSION	157
VII-BIBLIOGRAPHIE.....	160
VIII-ANNEXES	
• ANNEXE I.....	174
• ANNEXE II.....	175
• ANNEXE III.....	178
• ANNEXE IV.....	179
• ANNEXE V.....	180
• ANNEXE VIa.....	172
• ANNEXE VIb.....	175
• ANNEXE VIc.....	178
• ANNEXE VI d.....	180
• ANNEXE VI e.....	182
• ANNEXE VI f.....	183

La maladie coeliaque de l'enfant dans la région d'Annaba Aspects épidémiologiques, immunodiagnostique et immunogénétique

RESUME

La MC est une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé responsable d'une atrophie villositaire subtotale ou totale de l'intestin grêle, survenant chez les enfants et les adultes génétiquement prédisposés.

Le diagnostic de la maladie est basé sur des arguments cliniques, sérologiques et histologiques.

Le présent travail a pour objectifs :

- De déterminer la fréquence de cette affection chez l'enfant, parmi les consultants dans la wilaya d'Annaba,
- D'évaluer, pour les marqueurs sérologiques (AAE, AAR, AGA et anti-tTG) chez l'enfant suspect de MC, par des techniques ELISA et d'IFI avec, parfois, des modifications personnelles :
- Leurs valeurs diagnostiques par l'étude de leur sensibilité et de leur spécificité, de la VPP et VPN
- Leur corrélation avec l'histologie duodénale,
- Leur intérêt dans le suivi des malades traités.
- D'estimer la fréquence des allèles de susceptibilité à la MC (DQA 1*0501 et DQB1*0201), chez des enfants coeliaques dans la région de Annaba et chez les apparentés de 1er degré et d'étudier l'intérêt de la recherche de ces 2 allèles dans le diagnostic de la MC.

Le présent travail comprend, d'une part, une étude sérologique qui concerne 836 enfants coeliaques diagnostiqués selon les critères de l'ESPAGHAN ou suspects de MC, 364 sujets apparentés à un patient coeliaque (269 adultes et 95 enfants) et 1000 enfants témoins et, d'autre part, une étude immunogénétique qui porte sur 114 enfants coeliaques , 33 apparentés de 1er degré de patients coeliaques et 106 sujets témoins .

Les AGA et anti-tTG ont été dosés par ELISA tandis que les AAE et AAR ont été recherchés par IFI sur cordon ombilical humain et coupes de foie /rein /estomac de rat .Le dosage pondéral des IgA a été effectué par néphélogéométrie laser. Nous retrouvons 836 cas de MC pour 15673 enfants consultants, soit 53 MC pour 1000 enfants, ce qui indique que cette affection est fréquente dans la région d'Annaba. Cliniquement, la MC est plus fréquente chez les enfants âgés entre 02 et 14 ans. Il existe, comme cela a été signalé dans la littérature, un changement de la présentation clinique de la MC chez l'enfant, notamment une diminution de la fréquence des signes digestifs par rapport aux décennies précédentes. Chez les enfants coeliaques déficitaires en IgA, une expression silencieuse de la MC a été retrouvée plutôt qu'une symptomatologie classique.

Les techniques sérologiques utilisées ont donné des indices de sensibilité et de spécificité ainsi que des VPP et VPN similaires à ceux rapportés par la littérature. La sensibilité des AAR est nettement inférieure et, de ce fait, leur recherche est superflue. La recherche des AAE par IFI sur cordon ombilical humain a montré la même sensibilité et la même spécificité que la technique utilisant de l'œsophage de singe. De plus, ce tissu humain est facilement disponible et beaucoup moins onéreux que le second substrat. , toutefois, la lecture des AAE reste subjective. Par conséquent, la recherche des IgA anti-tTG doit être le test de dépistage de première intention en association avec un dosage pondéral des IgA chez les enfants suspects de MC.

L'étude immunogénétique confirme le rôle majeur de l'hétérodimère DQ2 dans la survenue de la MC aussi bien chez les enfants coeliaques que les apparentés de 1er de patients coeliaques permettant, ainsi, le dépistage des formes silencieuses de MC.

En conclusion, la meilleure stratégie diagnostique de la MC serait de combiner plusieurs tests sérologiques, à savoir , les anticorps anti-tTG-IgA et les AGA-IgA, avec un dosage pondéral en IgA, de rechercher des anticorps anti- tTG-IgG et des AGA-IgG en cas de déficit total ou partiel en IgA et, enfin, de recourir à la recherche d'allèles de susceptibilité DQ2 ou DQ8 en cas de discordance entre les tests sérologiques et l'histologie duodénale.

Mots clé : Maladie coeliaque de l'enfant (MC), AGA, AAR, AAE, anti-tTG, déficit en IgA, biopsie jéjunale, régime sans gluten, typage HLA DQA1*02,05;DQB1*02,0302.

SPÉCIALITÉ: IMMUNOLOGIE

DIRECTEUR DE THESE : Pr M.C. ABBADI , Service d'Immunologie Institut Pasteur d'Algérie .

AUTEUR : Dr N.S. MERICHE –GADIRI , Laboratoire d'Immunologie , Faculté de Médecine d'Annaba .
meriche@facmed-annaba.com