

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1554

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aurélié GOUSSÉ - DE PERCIN

Le 21 Septembre 2015

ETUDE DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE CŒLIAQUE DANS
UNE POPULATION D'ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1
Dépistage systématique selon les nouvelles recommandations
européennes

Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre Olives

JURY

| | |
|---|---------------|
| Monsieur le Professeur Jean-Pierre OLIVES | Président |
| Madame le Professeur Maité TAUBER | Assesseur |
| Madame le Professeur Hélène HANAIRE | Assesseur |
| Madame le Docteur Claire LE TALLEC | Assesseur |
| Madame le Docteur Carole MORIN | Suppléant |
| Monsieur le Docteur Nicolas CONGY | Membre invité |

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1554

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ PÉDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aurélie GOUSSÉ - DE PERCIN

Le 21 Septembre 2015

ETUDE DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE CŒLIAQUE DANS
UNE POPULATION D'ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1
Dépistage systématique selon les nouvelles recommandations
européennes

Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre Olives

JURY

| | |
|---|---------------|
| Monsieur le Professeur Jean-Pierre OLIVES | Président |
| Madame le Professeur Maïté TAUBER | Assesseur |
| Madame le Professeur Hélène HANAIRE | Assesseur |
| Madame le Docteur Claire LE TALLEC | Assesseur |
| Madame le Docteur Carole MORIN | Suppléant |
| Monsieur le Docteur Nicolas CONGY | Membre invité |

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Pierre Olives,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladies Métaboliques, Nutrition et
Diabétologie Pédiatrique

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir soutenue
tout au long de ce travail avec votre gentillesse et votre disponibilité.

Merci pour votre enseignement en Gastroentérologie qui guide ma pratique médicale au
quotidien.

J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon plus
grand respect.

A Madame le Professeur Maïté Tauber,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Service d'Endocrinologie, Génétique, Maladies osseuses constitutionnelles et Gynécologie médicale de l'enfant

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie de m'avoir fait partager votre savoir et votre passion pour l'Endocrinologie pendant mon internat.

Grâce à votre disponibilité et votre lucidité, vous m'avez aidé à trouver ma voie.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

A Madame le Professeur Hélène Hanaire,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, soyez assurée de l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Claire Le Tallec,

Praticien Hospitalier

Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladies métaboliques, Nutrition et Diabétologie Pédiatrique

Je suis heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse.

Merci d'avoir accepté de participer à cette étude.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'avez appris en Diabétologie, pour vos compétences médicales et votre humanité.

Je vous remercie également pour votre bienveillance, votre écoute, et vos conseils qui m'ont guidée dans mes choix d'avenir.

Veillez recevoir au travers de ce travail, l'assurance de mon profond respect.

A Madame le Docteur Carole Morin,

Praticien Hospitalier

Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie, Maladies métaboliques, Nutrition et
Diabétologie Pédiatrique

Je te suis reconnaissante de participer à mon jury de thèse.

Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés autant pendant mon stage d'interne que lors de mon travail de thèse. Ton aide et ton implication m'ont beaucoup touchée.

Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton enthousiasme.

Sois assurée de ma gratitude et de mes sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Nicolas Congy,

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
Service d'Immunologie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé en répondant à mes questions de Génétique et Immunologie. Notre discussion m'a permis de prendre conscience des perspectives mais aussi des limites du génotypage.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Merci à toute l'équipe de diabétologie d'avoir participé à cette étude.

Au Dr Maeva Talvard, chef de Clinique pendant mon stage de Gastro-Entérologie, disponible, dynamique, merci pour tes conseils et tes corrections.

Au Docteur Zeina Ajaltouni, avec toute mon affection.

Au Docteur Frédérique Rimareix.

Aux puéricultrices et internes qui ont participé de près ou de loin à cette étude.

Merci au Docteur Françoise Fortenfant pour son aide en Immunologie.

Merci au Docteur Florence Breibach pour l'analyse histologique des biopsies intestinales selon la classification de Marsh.

Merci à tous les médecins et à tout le personnel de l'Hôpital des Enfants pour toutes ces années de formation et d'apprentissage de la Pédiatrie.

A mes co-internes, notamment ceux qui passent leur thèse. A Sunny et Benoît pour nos fous rires.

Tout particulièrement, merci à l'équipe d'Endocrinologie, de Néonatalogie, de Néphrologie, d'Hématologie, et des Urgences et Pédiatrie Générale, pour vos riches enseignements, pour vos encouragements, pour votre confiance.

A Adélaïde ma formidable chef de clinique en Endocrinologie, pour tout ce que tu m'as appris, pour ta confiance et ton soutien, à notre amitié.

A tous les enfants

Merci,

A Charlène, Gladys, Pauline, Laure et Florie, pour toutes ces belles années d'amitié et toutes celles à venir.

A Juliette qui va nous faire découvrir la Réunion.

A Caro et Alexis, Cécilou et Brandon, Céline et Séb, Cindy et Maxime, Gaëlle, Mathieu, Pascal, Paul et Marie, Yves-Ma et Lucie. A Pyk et Ju.

A tous les amis que je n'oublie pas et qui se reconnaitront.

A Astrid, Reno, Geneviève et Béno, sans oublier Nico, pour vos compétences en Excel.

A Bibi et Luc, à Daniel et Puce pour la connexion internet à Hardelot.

A mes parents, un immense merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, pour votre soutien en toutes circonstances, pour tous ces heureux moments partagés... A la Pacha Mama !

A Astrid pour tes encouragements si précieux même à distance.

A P-H, petit-frère dont je suis fière.

A mes beaux-parents pour la joie de vivre qu'ils font rayonner autour d'eux.

A mes belles-sœurs et beaux-frères ainsi qu'à mes neveux et nièces.

A mes grands-parents, à B-M, à André et Yvette, à CBAGJ, à mamie Colette.

A mes filleuls Augustin et Théotime.

A toi,

Nico, merci de m'avoir soutenu dans cette aventure pour devenir pédiatre. Ta patience, ta force, ta générosité, ton optimisme, et ton amour me font grandir chaque jour.

A Arthur et Raphaël, mes petits rayons de soleil.

Table des matières

| | | |
|------|--|----|
| I. | Introduction | 12 |
| II. | Contexte | 14 |
| A. | La maladie cœliaque..... | 14 |
| 1. | Définition..... | 14 |
| 2. | Epidémiologie..... | 16 |
| 3. | Physiopathologie | 20 |
| 4. | Complications..... | 24 |
| 5. | Diagnostic et dépistage selon les nouvelles recommandations..... | 25 |
| 6. | Traitement..... | 28 |
| 7. | Suivi | 28 |
| B. | Diabète de type 1 | 29 |
| 1. | Définition et physiopathologie | 29 |
| 2. | Epidémiologie..... | 30 |
| 3. | Diagnostic..... | 32 |
| 4. | Evolution | 33 |
| 5. | Bilan initial..... | 33 |
| 6. | Complications et maladies associées au diabète de type 1 | 34 |
| 7. | Suivi | 35 |
| C. | La maladie cœliaque chez les enfants diabétiques de type 1 | 37 |
| III. | Matériels et méthodes | 39 |
| A. | Patients | 39 |
| B. | Méthodes de recueil..... | 39 |
| 1. | Caractéristiques générales | 39 |
| 2. | Symptômes de la maladie cœliaque..... | 40 |
| 3. | Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque..... | 41 |
| C. | Analyse statistique | 41 |
| D. | Ethique | 42 |
| IV. | Résultats..... | 43 |
| A. | Objectif primaire : prévalence de la maladie cœliaque | 43 |
| B. | Caractéristiques générales : | 43 |
| 1. | Dans la population totale diabétique de type 1 :..... | 43 |
| 2. | Dans le groupe maladie cœliaque | 46 |

| | | |
|-------|--|----|
| C. | Symptômes évocateurs de la maladie cœliaque | 49 |
| 1. | Dans la population diabétique totale | 49 |
| 2. | Dans le groupe maladie cœliaque | 49 |
| D. | Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque | 51 |
| 1. | Anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium | 51 |
| 2. | Typage HLA type II | 51 |
| 3. | Biospie digestive..... | 52 |
| 4. | Synthèse des résultats..... | 54 |
| V. | Discussion..... | 57 |
| A. | Prévalence | 57 |
| B. | Caractéristiques générales de la population diabétique : | 58 |
| C. | Caractéristiques des patients cœliaques : | 59 |
| D. | Symptômes :..... | 60 |
| E. | Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque | 61 |
| F. | Le typage HLA de type 2 | 62 |
| G. | Physiopathologie de la maladie cœliaque et lien avec le diabète de type 1..... | 62 |
| H. | Régime sans gluten, qualité de vie, et équilibre du diabète | 63 |
| I. | Evolution des malades à long terme et perspectives pour le futur | 64 |
| VI. | Conclusion | 65 |
| VII. | Annexes..... | 67 |
| VIII. | Bibliographie | 69 |

I. Introduction

La maladie cœliaque connaît un important regain d'actualité depuis quelques années en raison d'une meilleure compréhension de sa physiopathologie et du développement de techniques de diagnostic non-invasives. Plus récemment les intolérances au gluten ont fait l'objet d'une nouvelle approche avec l'individualisation d'entités différentes : la maladie cœliaque (ou entéropathie chronique), l'hypersensibilité au gluten non cœliaque et l'allergie à la farine de blé.

La maladie cœliaque est une maladie immunitaire systémique induite par la consommation de gluten, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés et s'exprimant par une symptomatologie clinique variable, associée à la présence d'anticorps spécifiques et caractérisée par une entéropathie avec atrophie villositaire.

La prévalence moyenne de la maladie cœliaque dans le monde varie entre 0,5 et 2% en fonction des régions et des populations. Elle est souvent sous-estimée en raison de ses différents modes de présentation, souvent peu symptomatiques.

Elle est plus fréquente dans certains groupes à risque et tout particulièrement dans le diabète de type 1.

Historiquement, son diagnostic reposait sur les techniques sérologiques avec recherche d'anticorps spécifiques et l'étude histologique mettant en évidence une atrophie villositaire de la muqueuse intestinale avec hyperplasie des cryptes.

Les dernières recommandations de l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) en 2012, ont ajouté la recherche de la prédisposition génétique avec le typage HLA (Human Leukocyte Antigen) dans la démarche diagnostique. Ces nouvelles méthodes visent à simplifier la procédure diagnostique en évitant la biopsie intestinale aux sujets avec des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium très élevés et possédant les gènes HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs.

Actuellement, le seul traitement permettant d'éviter les complications telles que l'ostéoporose, l'apparition d'autres maladies auto-immunes et les cancers, est le régime sans gluten à vie.

Le dépistage de la maladie cœliaque chez les sujets diabétiques de type 1, représente un véritable enjeu de santé publique en raison de la prévalence élevée de la maladie cœliaque dans ce groupe à risque, afin de prévenir l'apparition de complications à moyen et long terme.

L'association de la maladie cœliaque et du diabète de type 1 chez l'enfant, et son expression symptomatique ont été peu étudiées en France, la dernière étude datant de 2008 (1). Aucune étude française n'a à ce jour revisité les données sur la prévalence selon les recommandations récentes de l'ESPGHAN.

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence de la maladie cœliaque parmi les enfants diabétiques de type 1 suivis au CHU de Toulouse, selon les nouvelles recommandations européennes, ainsi que d'étudier les caractéristiques de ces patients dans la perspective de proposer un protocole de dépistage et de suivi.

II. Contexte

A. La maladie cœliaque

1. Définition

Ces vingt dernières années, la perception et la compréhension de la maladie cœliaque ont changé. Une nouvelle définition de la maladie, mais aussi une évolution de la stratégie diagnostique ont été proposées (2).

La maladie cœliaque était classiquement définie chez l'enfant, comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire suite à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé, de l'orge et du seigle. La confirmation du diagnostic se faisait uniquement sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, puis le développement des marqueurs sérologiques a permis, à partir de larges échantillons de populations de préciser l'incidence et la prévalence.

Un nouveau «visage» de la maladie, c'est-à-dire un nouveau phénotype a été proposé. Le modèle de l'iceberg (Figure 1) illustre l'existence de formes atypiques (Tableau 1), silencieuses, et même latentes, plus fréquentes que la forme typique (3) (4). En 1997, a été découvert le rôle clé de la transglutaminase, identifiée comme l'antigène cible des auto-anticorps (5). Enfin, la dernière avancée est la découverte de gènes de susceptibilité appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) DQ2 et HLA DQ8 (6).

Ainsi la maladie cœliaque est une maladie auto-immune systémique, déclenchée par la gliadine du blé et les prolamines de certaines céréales chez des individus génétiquement prédisposés, caractérisée par la présence de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques et d'une entéropathie (7, 8).

Figure 1 : Modèle de l'iceberg proposé pour la maladie cœliaque d'après Ferguson et al. (4)

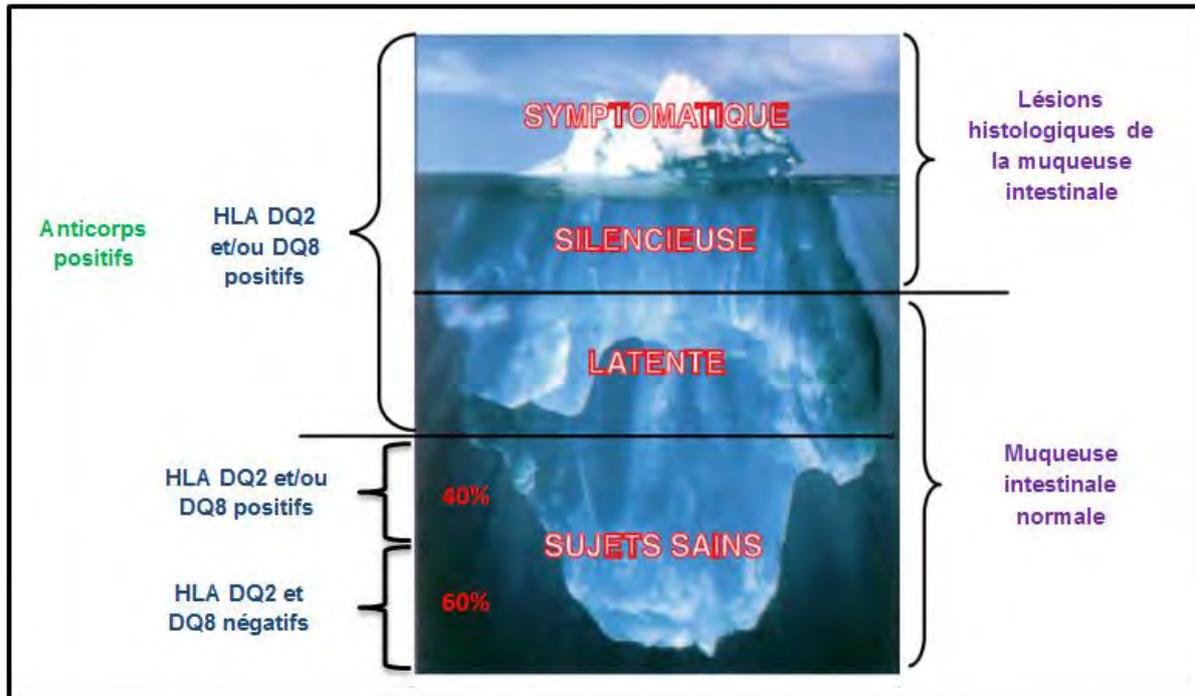


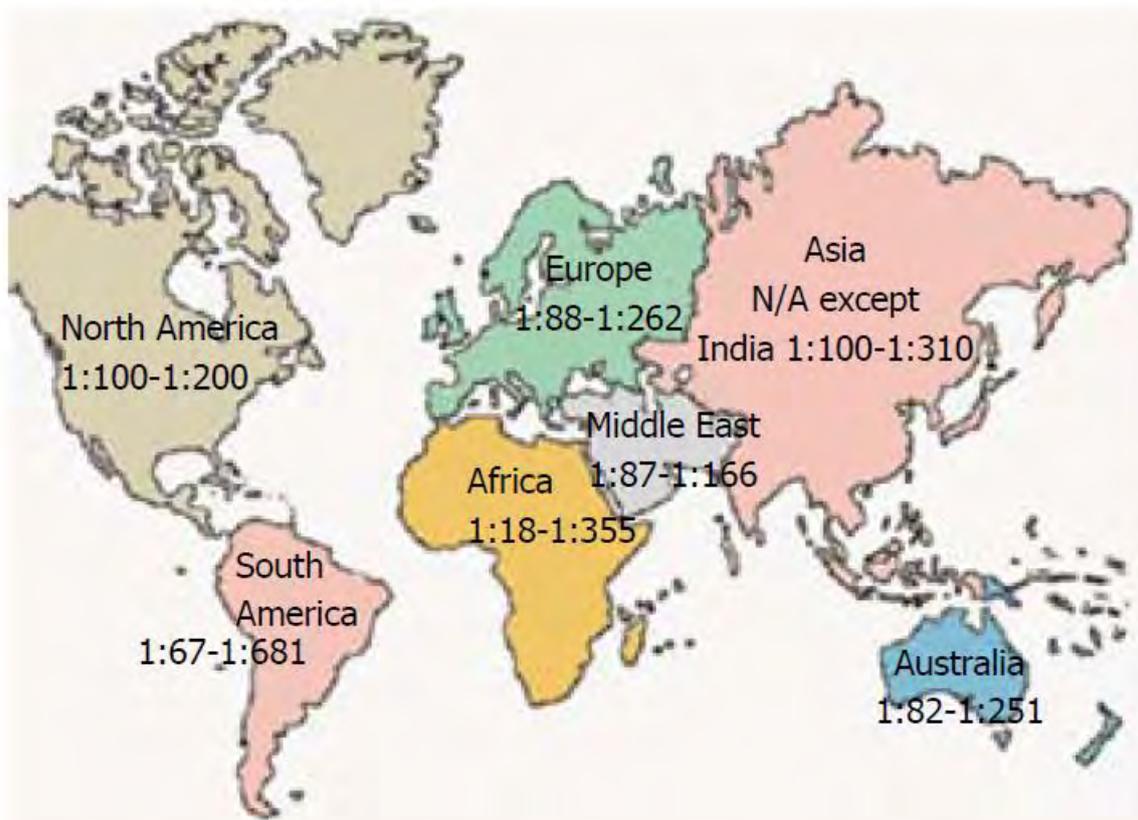
Tableau 1 : Signes typiques et atypiques pouvant révéler la maladie cœliaque (3,9)

| Signes typiques de la maladie cœliaque | Signes atypiques de la maladie cœliaque |
|--|---|
| <p>-Signes digestifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale • Diarrhée chronique • Ballonnement abdominal chronique • Vomissement chronique • Parfois constipation chronique • Anorexie <p>- Mauvaise prise pondérale puis staturale</p> <p>- Signes de malabsorption :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anémie par carence martiale | <ul style="list-style-type: none"> -Selles irrégulières -Retard pubertaire -Asthénie chronique -Irritabilité, trouble de l'attention -Douleurs osseuses chroniques -Fracture sur ostéopénie -Arthropathie -Dermatite herpétiforme -Elévation des transaminases -Aphthose buccale récidivante -Hypoplasie de l'émail dentaire -Syndrome hémorragique |

2. Epidémiologie

La prévalence peut varier entre 0,5% et 2% dans la population mondiale, en Europe du Nord, les études de dépistage systématique sur de gros échantillons de population la situent entre 1 et 2% (10). Cependant, la majorité des formes étant silencieuses ou atypiques, elles sont souvent méconnues. La fréquence varie selon l'origine ethnique, avec des prévalences proches de celle de l'Europe en Amérique du Nord et au Moyen-Orient, plus élevée en Afrique du Nord, par exemple 5,6% dans la population Sarahoui en Mauritanie (11), alors que la maladie est très rare en Asie du Sud-Est. (Figure 2)

Figure 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde (9)



N/A: Not available

La répartition mondiale de la maladie cœliaque semble avoir suivi celle du développement de la culture et de la consommation de blé. Ceci explique en partie la faible présence de patients atteints de la maladie cœliaque en Asie du Sud-Est où le riz est l'aliment de base (9).

Les principaux gènes de susceptibilité de la maladie cœliaque appartiennent au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II.

La fonction de présentation de l'antigène est assurée par les molécules du CMH. Le CMH humain est dénommé HLA (Human leukocyte Antigen) car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée comme un antigène leucocytaire.

Les chaînes polymorphes qui composent les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes situés sur le chromosome 6, ensemble de gènes très proches les uns des autres. De ce fait, les gènes HLA sont transmis en bloc (haplotype) des parents aux enfants. Chaque enfant hérite d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Chaque allèle de chacun des deux haplotypes est exprimé. L'identification de ces allèles correspond au groupage HLA.

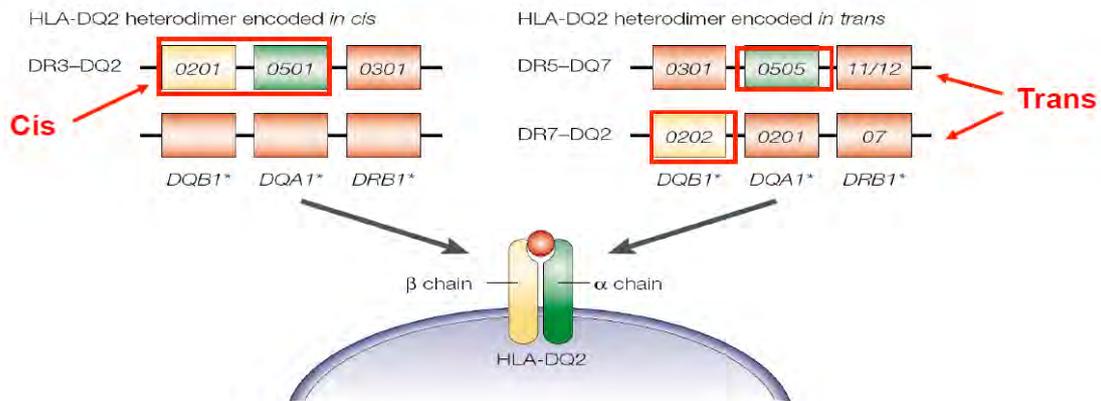
Il existe un déséquilibre de liaison entre les allèles de gènes HLA différents, ceci signifie que la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard.

Les gènes HLA de classe II codent pour les molécules HLA de classes II du CMH. Les plus importants sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules HLA de classe II sont formées de deux chaînes alpha et bêta, comportant chacune 2 domaines extracellulaires.

Elles sont synthétisées puis exprimées à la surface des Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA), soit essentiellement les macrophages qui captent les antigènes étrangers dans le liquide extracellulaire. Elles permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4.

Les gènes de susceptibilité de la maladie cœliaque sont les gènes HLA DQB1 : DQ2 et DQ8. Plus de 95% des patients partagent l'haplotype HLA DQ2 hétérodimère dans la configuration cis ou trans, et les autres sont HLA-DQ8. Cependant, l'expression de HLA DQ2 ou HLA DQ8 est nécessaire mais non suffisante pour causer la maladie cœliaque. En effet, environ 30 à 40% des Caucasiens sont HLA DQ2 et seulement 1 à 2% d'entre eux développent la maladie (12, 13).

Figure 3 : Exemple de molécule HLA DQ2 codée par le gène HLA DQA1*05-DQB1*02 en configuration Cis ou Trans d'après Sollid et al. (14)



D'autres gènes n'appartenant pas au groupe HLA, contribuent au développement de la maladie cœliaque, contrôlant les réponses immunes, parmi eux les gènes codant pour CTLA4, IL2, IL21, CCR3, IL12A, IL 18RAP, RGS1, SH2B3, et TAGAP. Mais leur contribution dans la génétique de la maladie cœliaque est relativement faible, par rapport aux gènes HLA DQ2 et DQ8, puisqu'un individu HLA DQ2 homozygote a au moins 5 fois plus de risque de développer la maladie cœliaque comparé à un individu HLA DQ2 hétérozygote (14,13).

D'autre part, la prévalence de la maladie cœliaque augmente chez les apparentés au 1^{er} degré des patients cœliaques (10 à 20%) (10), chez les patients ayant une maladie auto-immune comme le diabète de type 1, ainsi que chez les patients porteurs d'anomalies chromosomiques et chez les patients avec déficit en IgA (Immunoglobulines A). Un groupe de sujets à risque de développer la maladie cœliaque a ainsi été identifié (Tableau 2).

Tableau 2 : Groupes à risque de développer la maladie cœliaque

| Groupes à risque de développer la maladie cœliaque |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Apparentés au 1^{er} degré• Diabète de type 1• Thyroïdite auto-immune• Hépatite et cholangiopathie auto-immunes• Trisomie 21• Syndrome de Turner• Syndrome de Williams• Déficit en IgA |

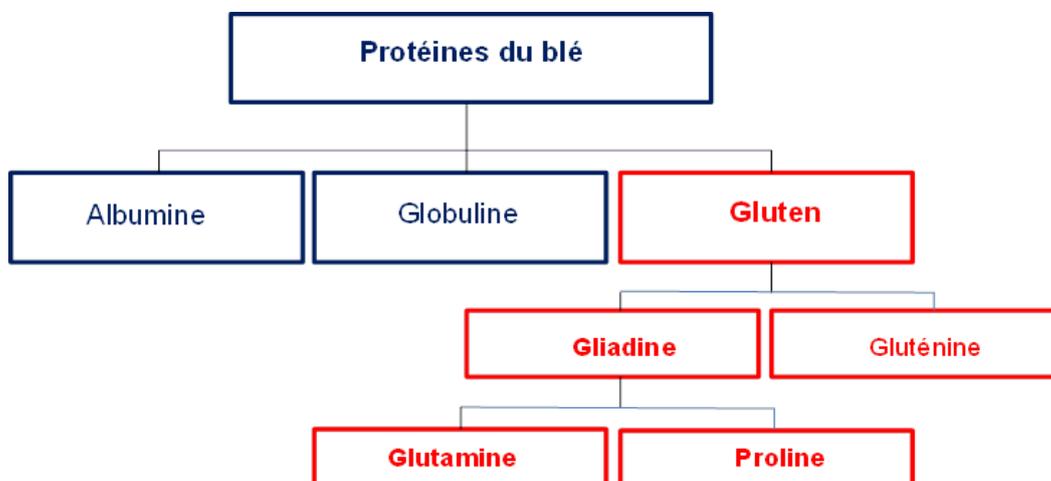
L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapporté à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de manière importante ces trente dernières années (15). Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage un repérage et un dépistage optimisés des différentes formes de la maladie.

Des facteurs environnementaux tels que les différentes modalités de la diversification alimentaire, l'allaitement maternel ainsi que la quantité et l'âge d'introduction du gluten pourraient également rendre compte des variations dans le temps et géographiques de l'incidence de la maladie (16,17). Les infections intestinales notamment à adénovirus et à rotavirus pourraient aussi avoir un rôle dans la survenue de la maladie cœliaque (18, 19).

3. Physiopathologie

Le gluten est une protéine du blé, de l'orge et du seigle, il est constitué de prolamines (gliadine pour le blé, hordéine pour l'orge, sécaline pour le seigle), riches en glutamine et proline (Figure 4).

Figure 4: Composition des protéines du blé



Ces prolamines sont résistantes aux enzymes protéolytiques gastro-intestinales et arrivent au contact de la muqueuse intestinale, où elles sont absorbées par l'épithélium, puis servent de substrats à la transglutaminase tissulaire.

La transglutaminase transforme par désamidation les glutamines en dérivés d'acides glutamiques qui se lient aux molécules HLA DQ2 ou DQ8 situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes.

Ces dérivés sont reconnus par les lymphocytes T CD4 intestinaux, participant à la stimulation du système immunitaire inné et acquis.

Par le système immunitaire inné, les lymphocytes T CD4 induisent un environnement pro-inflammatoire activant les lymphocytes T CD8 intra-épithéliaux et les cellules Natural Killers (NK) responsables de l'apoptose des entérocytes. Les cytokines pro-inflammatoires Interleukines 15 (IL15) jouent un rôle majeur dans la dégradation de la barrière épithéliale par la destruction directe des jonctions serrées et indirectement par l'activation de ces lymphocytes T CD8 intra-épithéliaux.

Grâce au système immunitaire acquis, les lymphocytes T CD4 spécifiques du gluten induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'Immunoglobulines A (IgA) et d'Immunoglobulines G (IgG) anti-gliadine et anti-transglutaminase entraînant également des lésions épithéliales (Figures 5 et 6) (20, 21).

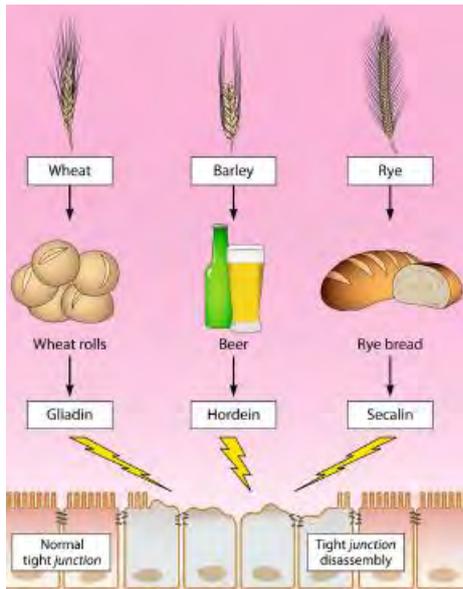
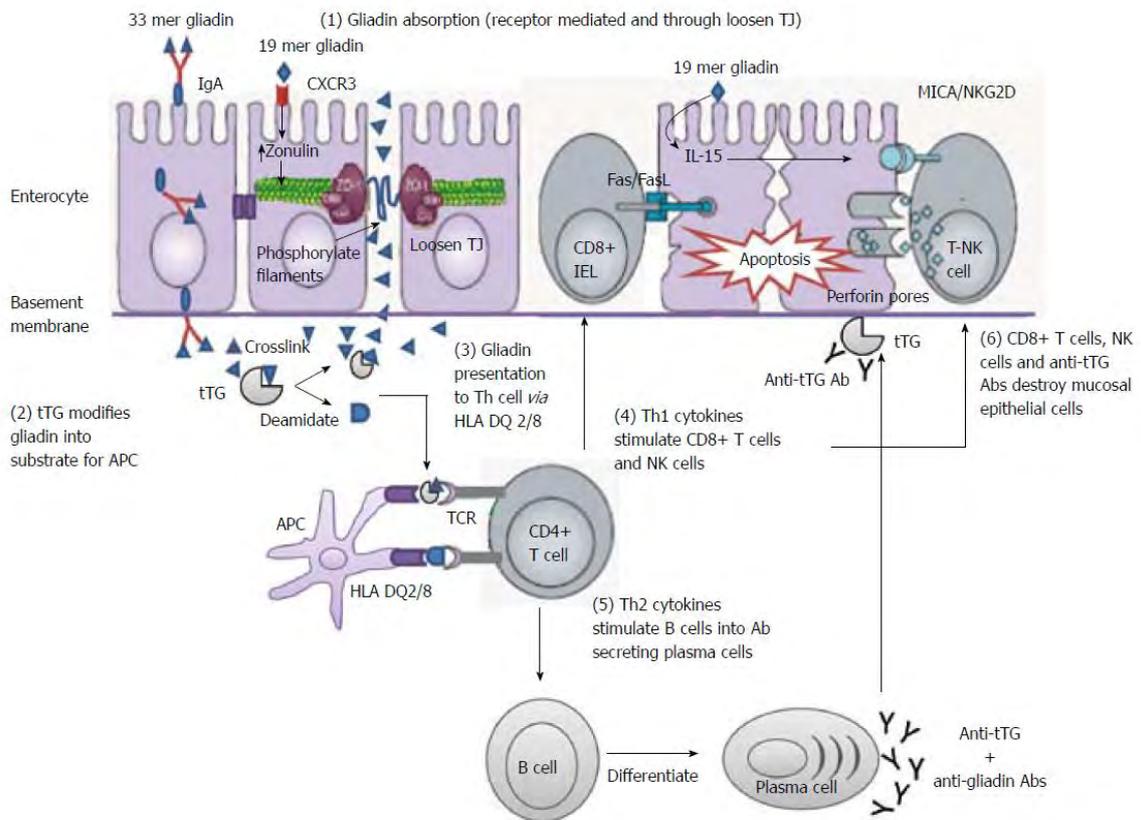


Figure 5 : Inflammation de la muqueuse intestinale induite par la consommation de protéines de blé, orge et seigle au cours la maladie cœliaque (77)

Figure 6 : Représentation des mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires entrainant les lésions de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque, d'après Gujral et al. (9)

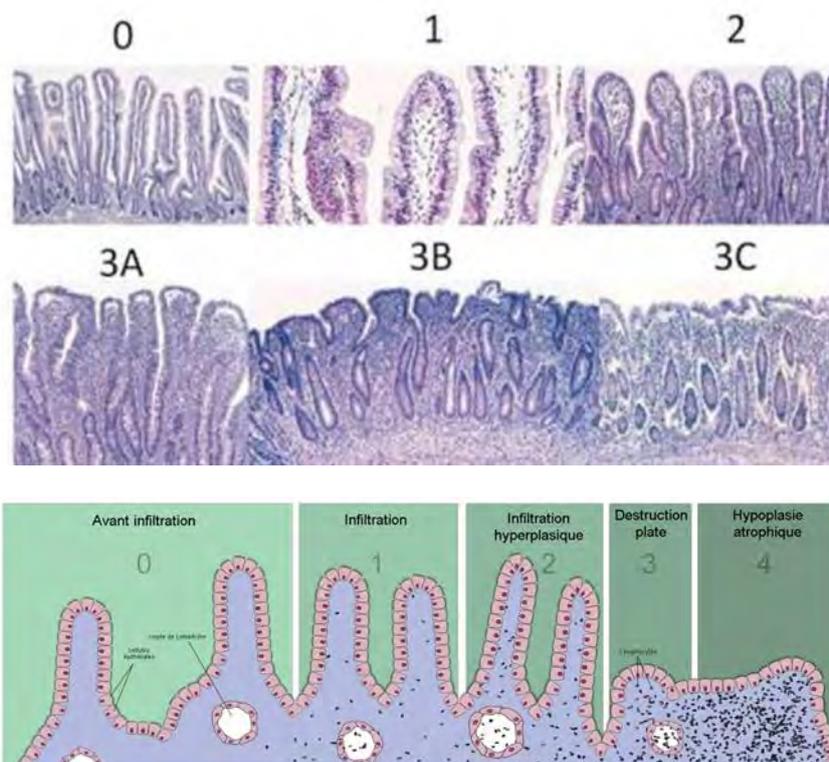


Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie cœliaque sur une biopsie intestinale associent une atrophie villositaire, une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature, la classification de Marsh est la plus utilisée de 0 à 4 (Figure 7) (22), ainsi que celle de Marche et Matuchansky de 1 à 5 (23).

*Figure 7: Classification des différents degrés d'atrophie villositaire selon Marsh
(Coupes de muqueuse intestinale : photographies au microscope électronique et schéma)*

- Stade 0 : Muqueuse normale
- Stade 1 : Augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux
- Stade 2 : Stade 1 + hyperplasie des cryptes
- Stade 3 : Stade 2 + degré variable d'atrophie villositaire
 - Stade 3A : Atrophie villositaire partielle
 - Stade 3B : Atrophie villositaire sub-totale
 - Stade 3C : Atrophie villositaire totale
- Stade 4 : Hypoplasie des cryptes et atrophie villositaire totale



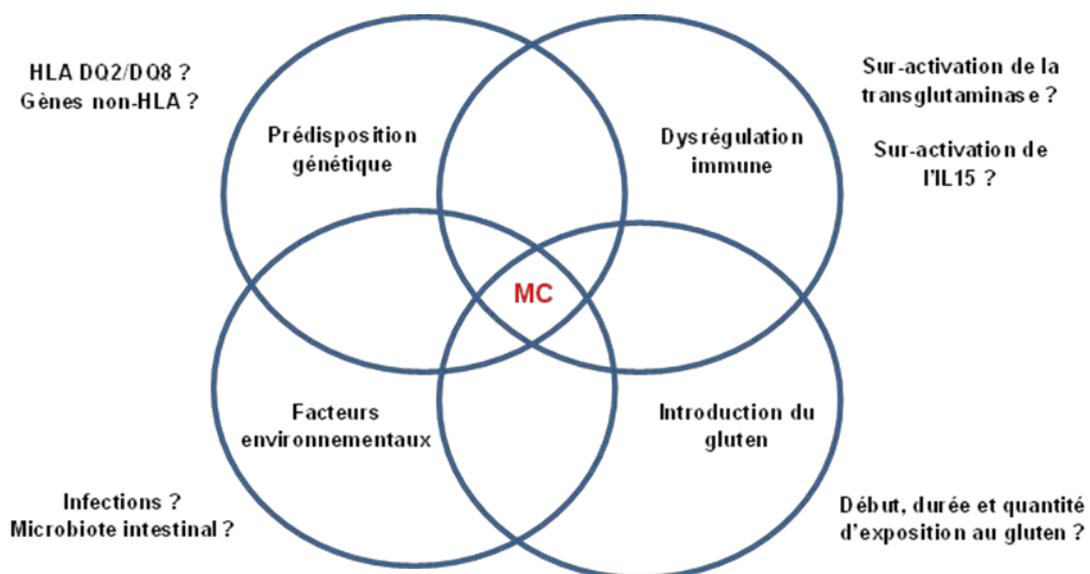
Récemment, plusieurs études ont avancé l'hypothèse que le microbiote intestinal était impliqué dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. Néanmoins, cause ou conséquence de la maladie cœliaque, la place du microbiote intestinal n'est pas encore élucidée.

Chez le sujet malade avec atrophie villositaire, le microbiote intestinal est différent de celui du sujet sain. L'altération de la perméabilité de la barrière intestinale, pourrait laisser le passage à une bactérie pour coloniser la muqueuse intestinale.

D'autre part, les sujets prédisposés génétiquement, pourraient présenter un déséquilibre du microbiote intestinal, exacerbant les réponses immunologiques responsables des lésions intestinales, ce qui favoriserait le déclenchement de la maladie cœliaque (24,77).

Toutes ces données, montrent que la susceptibilité de développer une maladie cœliaque est due à une combinaison de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques (HLA et non HLA) (Figure 8).

Figure 8 : La maladie cœliaque (MC) : une combinaison de multiples facteurs



4. Complications

Des études ont montré chez les patients cœliaques non traités un risque plus élevé de maladies auto-immunes, de cancers du tube digestif notamment de lymphome, et une augmentation globale de la mortalité (25, 26). Ce sur-risque est discuté en cas de maladie silencieuse (27). Des problèmes de fertilité et d'ostéoporose à l'âge adulte ont également été retrouvés.

En ce qui concerne le risque relatif par rapport à la population générale chez les patients cœliaques non traités: pour les cancers oro-pharyngés et de l'œsophage, il est de 22,7 ($p > 0,001$), pour les lymphomes de 77,8 ($p < 0,001$). En comparaison, les patients cœliaques suivant un régime sans gluten depuis plus de 5 ans, ont le même risque de cancers que la population générale. Les patients ayant un diagnostic de maladie cœliaque à un âge plus avancé, ont plus de cancers que ceux ayant été diagnostiqués plus tôt. Ce résultat laissant supposer que le régime sans gluten débuté tôt confère un effet protecteur(19).

Les gènes de susceptibilité de la maladie cœliaque HLA DQ2 et DQ8 sont également partagés par d'autres maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, les thyroïdites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive, la maladie d'Addison, la maladie de Sjögren et les hépatites auto-immunes. La prévalence du diabète de type 1 chez les patients cœliaques est beaucoup plus faible que celle de la maladie cœliaque chez les diabétiques de type 1 (28).

Les facteurs de risques de développer ces complications représentent une combinaison entre la susceptibilité génétique, la quantité et la durée d'exposition au gluten, l'inflammation intestinale et le déficit nutritionnel.

5. Diagnostic et dépistage selon les nouvelles recommandations

Les anciennes recommandations européennes sur le diagnostic de la maladie cœliaque dataient des années 1990 (29). Elles reposaient en première intention sur le dosage des IgA anti-transglutaminase (anti-TG) avec recherche d'un déficit en IgA par le dosage des IgA totales chez les patients. Si les IgA anti-TG étaient positives, la biopsie intestinale réalisée avant toute mise sous régime sans gluten confirmait le diagnostic en retrouvant une atrophie villositaire intestinale (grade 2 ou 3 ou 4 de Marsh) associée à une hyperplasie des cryptes et à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

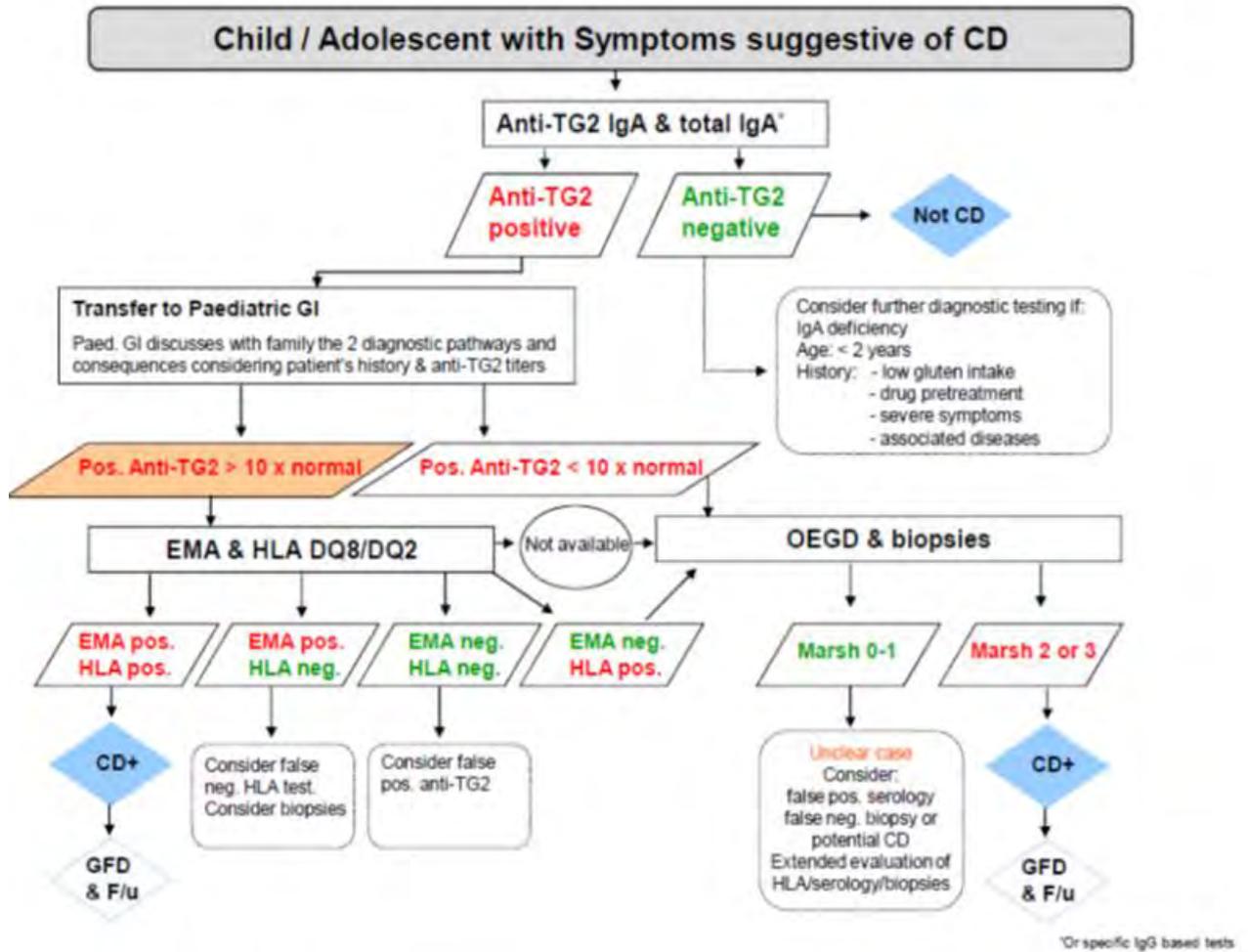
Devant l'avancée de la compréhension de la maladie et l'évolution des techniques, l'ESPGHAN a présenté en 2012 une nouvelle définition de la maladie cœliaque avec de nouveaux protocoles de diagnostic synthétisés sous la forme de deux algorithmes. Ces recommandations visent à simplifier la procédure et à diminuer le recours à la biopsie intestinale pour affirmer le diagnostic (7).

Pour le diagnostic, chez des sujets présentant des symptômes typiques ou atypiques de la maladie cœliaque, il s'agit en première intention de doser les IgA anti-TG et les IgA totales. Si les IgA anti-TG sont négatives alors que les IgA totales sont normales, la maladie cœliaque peut être éliminée. Si les IgA anti-TG sont positives, deux situations sont à envisager en fonction du taux : si le taux est supérieur à 10 fois la normale, il faut adresser l'enfant à un gastroentérologue pédiatre qui recherchera les IgA anti-endomysium (anti-E) et le typage HLA DQ2 et/ou DQ8. Si ces deux derniers examens sont positifs, le diagnostic de maladie cœliaque est affirmé sans recours à la biopsie, le régime sans gluten est alors indiqué. Si les IgA anti-TG sont inférieures à 10 fois la normale, une biopsie intestinale est préconisée. S'il existe un déficit en IgA totales, il faut dans ce cas doser les IgG anti-TG ou anti-E (Algorithme 1).

Pour le dépistage de la maladie cœliaque dans les groupes à risque (Tableau 2), il est proposé de rechercher en première intention le typage HLA DQ2 et/ou DQ8. Un résultat négatif exclut avec certitude la maladie cœliaque et le risque de voir la maladie se développer. Si le génotype HLA DQ2 et/ou DQ8 est présent, il faut doser les IgA anti-TG avec les IgA totales. Deux situations s'en suivent en fonction du taux d'IgA anti-TG : si le taux est supérieur à 3 fois la normale : une biopsie intestinale est indiquée pour affirmer le diagnostic. Si le taux est inférieur à 3 fois la normale, le dosage des IgA anti-E est réalisé, si celui-ci est positif, une biopsie intestinale est indiquée, s'il est négatif, il n'y a pas d'indication à une biopsie ni à mettre en place un régime sans gluten, mais un suivi étroit tous les 3 à 6 mois est justifié (Algorithme 2)

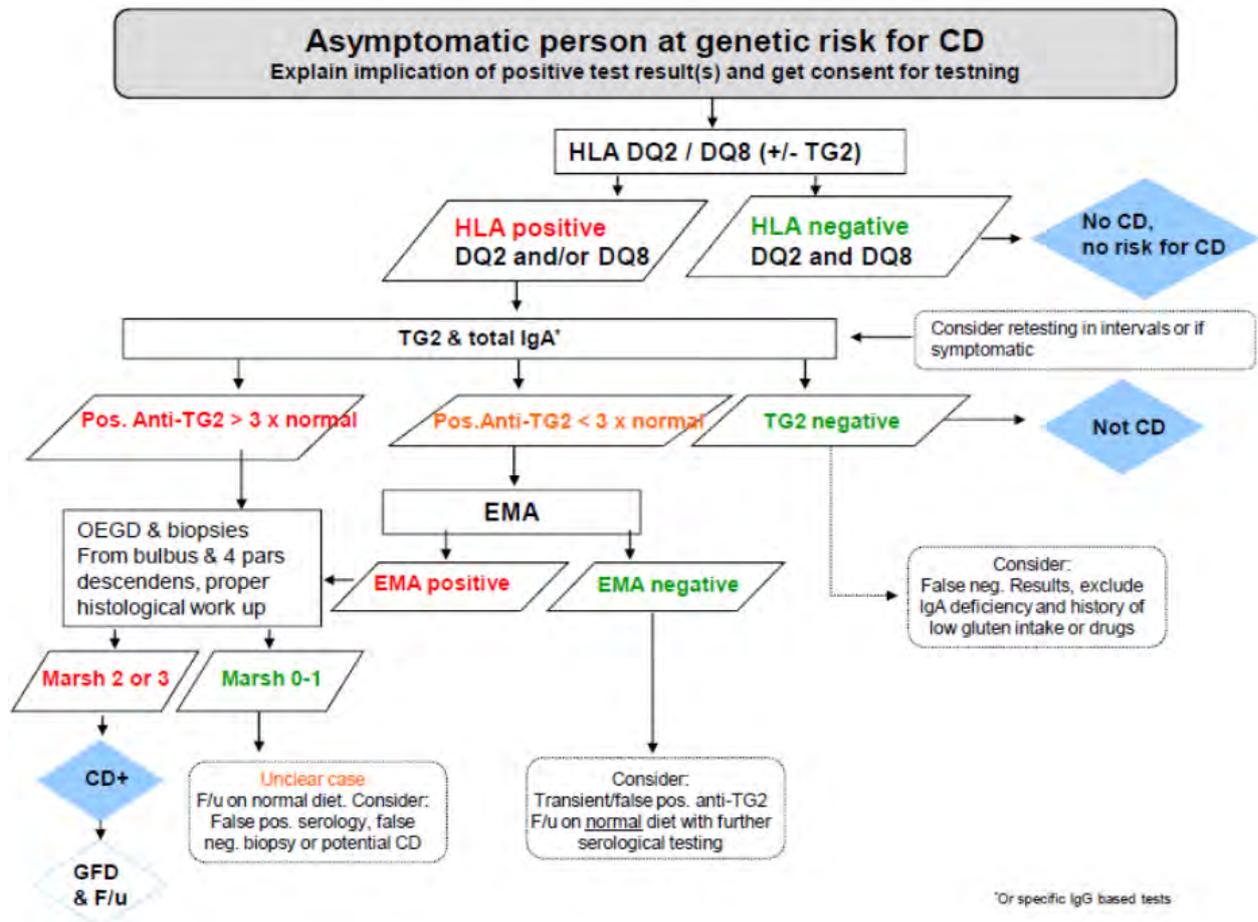
Ces nouvelles recommandations ont permis de caractériser et d'uniformiser les procédures de diagnostic et de dépistage, mais il n'est pas certain qu'elles simplifieront les procédures en pratique ambulatoire et qu'elles diminueront le recours à la biopsie intestinale (30).

Algorithme 1: ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents (7)



CD : Coeliac disease = maladie cœliaque
 Anti-TG2 = Anti-transglutaminase
 Total IgA = IgA totales
 EMA = Anti-endomysium
 GFD : Gluten free diet = Régime sans gluten

Algorithm 2: ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents (7)



6. Traitement

Actuellement, le traitement reste exclusivement diététique avec le régime sans gluten strict (28). Celui-ci nécessite d'exclure de l'alimentation tous les aliments contenant du blé du seigle, de l'orge. Le riz et le maïs sont permis. Il persiste des divergences quant à l'innocuité de l'avoine. L'aide d'une diététicienne est indispensable à la mise en route du régime. Ce régime retentit sur la vie quotidienne et est souvent vécu comme désocialisant surtout chez les adolescents. Ainsi l'observance est difficile à obtenir.

Les contraintes liées au régime qui serait mal suivi par 50 % des patients suscitent une forte demande de traitement alternatif. De nombreuses stratégies ont été identifiées pour prévenir la reconnaissance des peptides du gluten par le système immunitaire. Leur efficacité, mais surtout leur innocuité, doivent être évaluées, une des approches prometteuse paraissant à ce jour l'administration orale d'enzymes digérant le gluten dans la lumière intestinale (9).

7. Suivi

L'effet du régime sans gluten est le plus souvent spectaculaire notamment chez le jeune enfant avec une suppression des signes cliniques en quelques semaines. Les anticorps disparaissent en un an et restent négatifs si le régime est bien conduit. Le régime doit cependant être poursuivi à vie pour son effet bénéfique sur les symptômes de la maladie, mais aussi pour son effet préventif sur les complications à long terme tel que l'ostéoporose, les maladies auto-immunes et les cancers (28).

B. Diabète de type 1

1. Définition et physiopathologie

Le diabète de type 1 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie due à un déficit de sécrétion de l'insuline. Ce déficit est provoqué par la destruction des cellules Béta des îlots de Langerhans du pancréas par des lymphocytes T, auto-anticorps. Cette destruction se déroule à une vitesse variable, et devient symptomatique lorsque 90% des cellules Béta sont détruites. Les auto-anticorps sont présents dans le sérum chez 85 à 90% des personnes au moment du diagnostic, ce sont les auto-anticorps anti-îlots de Langherans, anti-acide glutamique décarboxylase (anti-GAD), anti-insuline.

La susceptibilité au diabète de type 1 est déterminée par de multiples gènes. Une étude de 2009 a montré que plus de 40 localisations génomiques sont associées au diabète de type 1 (31). Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA ont la plus forte association connue. Les génotypes de susceptibilité qui augmentent le risque de diabète de type 1 sont : HLA DR3 - DQA1*0501 - DQB1*0201 ; HLA DR4 - DQA1*0301 - DQB1*0302. Ceux qui confèrent un effet protecteur sont : HLA DR2 – DQA1*0102 – DQB1*0602 (32).

Des facteurs environnementaux interviendraient dans le déclenchement du diabète de type 1 par la destruction des cellules Béta du pancréas mais ils restent peu connus et hypothétiques. Le rôle de la rubéole congénitale a été discuté (33). Celui de l'infection à Entérovirus reste incertain (34). Enfin, un taux bas de vitamine D, une croissance et une prise de poids rapide dans les 1ères années de vie sont d'autres éléments pouvant être associés au diabète (35, 36).

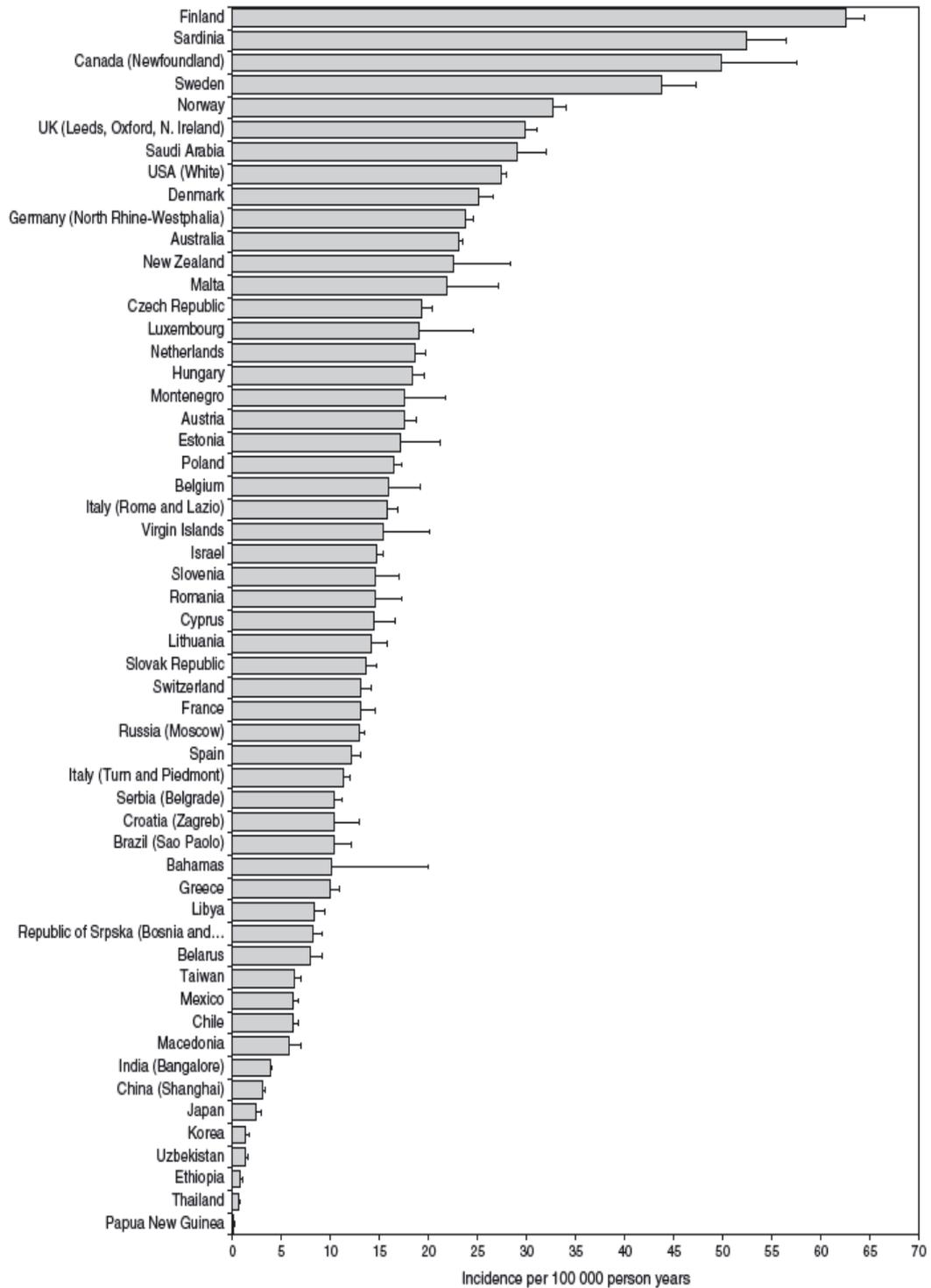
L'association de facteurs de risques environnementaux, chez des sujets présentant une susceptibilité génétique, pourrait être responsable d'une accélération de la destruction des cellules Béta et ainsi expliquer l'incidence croissante du diabète chez l'enfant, à un âge de plus en plus jeune.

2. Epidémiologie

Dans la plupart des pays occidentaux, le diabète de type 1 représente plus de 90% des diabètes de l'enfant et de l'adolescent. L'incidence de nouveaux cas de diabète de type 1 varie d'un pays à l'autre et selon les origines ethniques (37). Cela varie de 57,4 cas/100000 par an en Finlande à 0,6 cas /100000 par an en Inde. En France l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents est d'environ 15 cas/100000 par an (Figure 9). On constate que l'augmentation de l'incidence est encore plus importante chez les enfants de moins de 5 ans (38).

En Europe, l'incidence montre un lien étroit avec la fréquence des gènes de susceptibilité HLA dans la population générale (39). En Asie, l'incidence du diabète de type 1 est extrêmement faible, l'association au groupe HLA est différente de celle des Caucasiens. Parallèlement à l'incidence croissante du diabète de type 1, on note une augmentation du nombre de personnes portant les génotypes HLA à faible risque. Ainsi les facteurs environnementaux détiennent peut-être un rôle supérieur par rapport aux facteurs de risques génétiques (40).

Figure 9: Incidence annuelle du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents de 0 à 14 ans (37)



3. Diagnostic

Le diagnostic de diabète se fait par la mesure de la glycémie en présence ou non de symptômes. Le diagnostic posé de diabète ne préjuge pas du type de diabète (Tableau 3).

Tableau 3: Critères pour le diagnostic de diabète (37)

| Critères pour le diagnostic de diabète |
|--|
| 1- Symptômes de diabète avec glycémie au hasard > 11,1 mmol/l (>2g/l) (Au hasard est défini comme à n'importe quelle heure de la journée et sans considération de temps après un repas) |
| 2- Glycémie à jeun > 7,0 mmol/l (>1,26 g/l) (A jeun signifie aucun apport calorique depuis au moins 8h) |
| 3- Glycémie 2h après la prise de glucose > 11,1 mmol/l (>2g/l) au cours d'une HGPO (Le test devrait être réalisé avec 75g de glucose anhydre dissous dans l'eau) (Valeurs sur sang capillaire total) |

Chez l'enfant, les symptômes révélateurs classiques de diabète de type 1 se caractérisent par la polyurie, la polydipsie, la perte de poids malgré un appétit conservé et une asthénie. Dans sa forme la plus sévère, une acidocétose se développe et peut conduire à un trouble de la conscience, jusqu'au coma. Le décès peut être lié au retard de prise en charge, aux complications du traitement (œdème cérébral ou troubles du rythme cardiaque) (Tableau 4).

Tableau 4: Les signes révélateurs du diabète non urgents et urgents (41)

| Signes révélateurs non-urgents |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Survenue récente d'une énurésie chez un enfant déjà propre• Candidose vaginale, en particulier chez les filles pré-pubères• Vomissements• Perte de poids ou absence de prise de poids chez un enfant en croissance• Irritabilité et baisse des résultats scolaires• Infections cutanées à répétition |
| Signes révélateurs urgents (acidocétose diabétique) |
| <ul style="list-style-type: none">• Déshydratation sévère• Vomissements fréquents• Polyurie continue malgré une déshydratation• Perte de poids du fait de la perte de liquide, de muscle et de graisse• Joues rouges dues à l'acidocétose• Odeur d'acétone de l'haleine• Hyperventilation de l'acidocétose• Troubles de la conscience (désorientation, somnolence, coma)• Choc (pouls rapide, pouls faible avec cyanose périphérique)• Hypotension (signe tardif et rare) |

4. Evolution

Le diabète de type 1 évolue en 4 phases :

- le diabète pré-clinique
- la survenue clinique du diabète
- la rémission partielle ou lune de miel
- la dépendance chronique à l'insuline

-Le diabète pré-clinique se déroule sur plusieurs mois ou années pendant lesquels vont apparaître dans le sérum du patient des auto-anticorps contre les cellules Béta du pancréas qui vont peu à peu être détruites.

-La survenue clinique du diabète de type 1 apparaît lorsque 90% des cellules Béta ont été détruites. Les signes cliniques du diabète de type 1 sont variables, de l'histoire classique avec le syndrome cardinal (syndrome polyuro-polydipsique, asthénie, amaigrissement malgré un appétit conservé), aux signes moins typiques. La méconnaissance des signes par les familles et les soignants retardent le diagnostic, pouvant entraîner une acidocétose avec urgence vitale.

-La rémission partielle ou «lune de miel» qui concerne 80% des enfants après la mise en route de l'insulinothérapie, correspond à une phase de maintien d'une sécrétion résiduelle d'insuline par le pancréas, qui permet de maintenir un équilibre glycémique stable avec des apports d'insuline faibles. Elle peut durer des semaines ou des mois, cependant l'évolution progressive vers un arrêt de sécrétion d'insuline est inéluctable.

-L'insulinothérapie, en raison d'une insulindépendance définitive, est actuellement le seul traitement du diabète avec la recherche permanente du meilleur équilibre glycémique afin d'éviter les complications à court et long termes liées aux hypoglycémies et hyperglycémies.

5. Bilan initial

Le bilan initial comprend, outre la mesure de la glycémie, la mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c), la recherche des auto-anticorps: anti-îlots de Langerhans et anti-acide glutamique décarboxylase (anti-GAD), l'insulinémie, le bilan lipidique, le bilan thyroïdien, et le dépistage de la maladie coéliquaue d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (42).

6. Complications et maladies associées au diabète de type 1

Le diabète est responsable de complications microvasculaires, telles que la rétinopathie, la neuropathie, et la néphropathie, et de complications macrovasculaires telles que la maladie coronarienne, les accidents vasculo-cérébraux, et les maladies vasculaires périphériques. La rétinopathie est responsable de perte visuelle pouvant aller jusqu' à la cécité, la néphropathie diabétique entraîne une hypertension artérielle, une microalbuminurie, et une insuffisance rénale chronique, la neuropathie cause des douleurs, des paresthésies, des hypoesthésies, une faiblesse musculaire, et une dysautonomie. Les complications macrovasculaires peuvent entraîner des cardiopathies ischémiques avec l'infarctus du myocarde, et des artériopathies (43).

L'enfance et l'adolescence sont des périodes durant lesquelles l'éducation et le traitement intensif peuvent prévenir ou retarder l'apparition de ces complications. L'objectif le plus important est de réussir à maintenir un contrôle glycémique normal. La prévention et le traitement des autres facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle, le surpoids, le tabac, l'hypercholestérolémie, et la microalbuminurie sont également primordiaux (43).

En plus des complications micro et macrovasculaires bien connues, le diabète de type 1 entraîne d'autres pathologies plus rares telles que :

-des troubles de la croissance et du développement (44): une grande taille a souvent été retrouvée au moment du diagnostic, son mécanisme n'est pas élucidé. On a observé que les plus jeunes enfants avaient les IMC les plus élevés, suggérant l'existence de facteurs en anténatal et dans les premières années de vie. Par ailleurs, des études ont montré que les patients ayant un mauvais équilibre glycémique présentaient un ralentissement de la vitesse de croissance en quelques années.

-des complications articulaires et cutanéomuqueuses telles que la nécrobiose lipoïdique diabétique, ensemble de lésions cutanées circonscrites, violacées, saillantes avec parfois un centre ulcéré souvent dans la région pré-tibiale, dont la cause est inconnue. La limitation de la mobilité articulaire est une contracture bilatérale indolore des articulations des doigts et des grosses articulations avec un épaissement de la peau (44).

Le diabète de type 1 est également associé à un risque de développer une ostéoporose et des fractures. Les causes sont multifactorielles entraînant une diminution de la formation de l'os et une anomalie de la qualité de l'os.

D'autres maladies auto-immunes avec des auto-anticorps spécifiques d'organes sont plus souvent présents chez les enfants avec diabète de type 1 et leur famille que dans la population générale (44).

-L'hypothyroïdie primaire due à une thyroïdite auto-immune survient chez 3 à 8% des enfants diabétiques de type 1. L'équilibre glycémique peut ne pas être modifié. - L'hyperthyroïdie est moins souvent associée au diabète de type 1 que l'hypothyroïdie, mais elle est plus fréquente que dans la population générale (44).

-Le vitiligo qui est une anomalie acquise de la pigmentation caractérisée par la perte des mélanocytes responsable de taches blanches, est présent chez les enfants diabétiques avec une fréquence allant jusqu'à 6% (44).

-L'insuffisance surrénalienne primaire ou maladie d'Addison se retrouve aussi plus fréquemment chez les patients diabétiques avec des anticorps anti-surrénaux détectés chez maximum 2% des patients (44).

-Enfin la maladie cœliaque ou intolérance au gluten est la maladie auto-immune la plus fréquente après l'hypothyroïdie avec une prévalence variant entre 3 à 12% selon les études (44,48).

7. Suivi

L'objectif, pour tous les patients diabétiques quel que soit l'âge, est de maintenir l'HbA1c à moins de 7,5% afin d'éviter les complications du diabète (45). L'HbA1c reflète les glycémies des trois derniers mois.

Le suivi se réalise en centre spécialisé tous les 3 mois, mais ce rythme dépend de l'état d'équilibre de la maladie, de l'âge du patient et de la thérapeutique suivie (42).

Au cours des six premiers mois, des contacts fréquents avec l'équipe de diabétologie sont nécessaires pour prendre en charge les variations du diabète dans sa phase initiale, et pour aider le patient et sa famille dans la gestion de la maladie. Par la suite, quatre consultations par an sont recommandées et plus si l'équilibre glycémique n'est pas satisfaisant ou en cas d'évènements intercurrents.

Le bilan annuel comprend le dosage de l'HbA1c, la glycémie à jeun, le bilan lipidique, la créatininémie, la mesure de la TSH et les anticorps anti-thyroïdiens, la recherche de la maladie cœliaque, la recherche de microalbuminurie et une consultation dentaire. La consultation d'ophtalmologie avec fond d'œil est systématique à partir de l'âge de 11 ans, après deux ans de diabète (42,43).

Un suivi diététique est indispensable pour mettre en place une alimentation équilibrée dans le but d'atteindre et de maintenir des valeurs normales de glycémie, de tension artérielle, de lipides, et d'indice de masse corporelle. Ce contrôle est

essentiel pour éviter les complications micro et macrovasculaires du diabète. Ainsi, un conseil diététique sur la quantité, le type et la distribution de glucides, de protéines et de lipides au cours de la journée, avec l'accent sur le choix d'aliments ayant un index glycémique bas est important (46).

Enfin, pour un meilleur équilibre du diabète, l'éducation thérapeutique joue un rôle majeur.

C. La maladie cœliaque chez les enfants diabétiques de type 1

Suivant les études et les populations étudiées, la maladie cœliaque serait retrouvée chez 3 à 12% des enfants et des adolescents avec un diabète de type 1, la majorité des études montraient une prévalence moyenne entre 3 et 8% (10, 47, 48). Le risque de développer la maladie cœliaque est plus important chez les enfants ayant débuté un diabète de type 1 avant l'âge de 5 ans. La maladie cœliaque est diagnostiquée le plus souvent dans les 2 ans qui suivent le début du diabète, et la majorité 10 ans après (49).

La maladie cœliaque est le plus souvent asymptomatique, et n'est pas toujours corrélée à un déséquilibre glycémique (50). Mais des études ont montré que la maladie cœliaque non diagnostiquée était associée à une augmentation de la fréquence des hypoglycémies, à une baisse progressive des besoins en insuline au cours de l'année précédant le diagnostic (51).

Le régime sans gluten normalise la muqueuse intestinale et conduit à la disparition des anticorps, mais pas nécessairement à l'amélioration de l'équilibre glycémique.

Chez un enfant diabétique qui a une maladie cœliaque même asymptomatique, le régime sans gluten est justifié pour réduire les risques de complications tels que l'ostéoporose, la carence en fer, et surtout l'apparition de cancer gastro-intestinal et d'autres maladies auto-immunes. A long terme, la maladie cœliaque est associée à une augmentation du risque de rétinopathie, et la mauvaise adhésion au régime sans gluten à une élévation du risque de micro-albuminurie (52, 53).

Une large étude génétique menée en 2008 a mis en évidence 7 régions chromosomiques partagées à la fois par la maladie cœliaque et le diabète de type 1. Cette découverte conforte le lien épidémiologique évident entre ces deux maladies (54).

Les nouvelles recommandations européennes publiées en 2012, préconisent le dépistage systématique de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques de type 1 qui est un groupe à risque, en recherchant le typage HLA DQ2 et DQ8 (7). Le dépistage devrait être réalisé au moment du diagnostic, puis annuellement pendant les cinq premières années, puis tous les deux ans.

Cependant, les gènes de susceptibilité HLA DR3, DR4 présents chez un grand nombre de patients diabétiques de type 1, sont fortement liés avec les gènes de susceptibilité HLA DQ2 et DQ8, ainsi la rentabilité du typage HLA pour exclure la maladie cœliaque risque d'être amoindrie par rapport à la population générale(55).

Ces changements de procédures pour le dépistage et le diagnostic de la maladie cœliaque doivent maintenant être appliqués aux enfants diabétiques de type 1.

Compte tenu de l'évolution du spectre de la maladie cœliaque, l'hypothèse première est que le dépistage permettra de diagnostiquer systématiquement et précocement la maladie cœliaque chez des patients diabétiques de type 1 asymptomatiques ou avec des signes atypiques qui n'auraient pas été dépistés auparavant avec les anciennes méthodes.

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence de la maladie cœliaque au sein d'une population d'enfants diabétiques de type 1 au CHU de Toulouse, selon les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN, moins invasives, et d'étudier les caractéristiques de ces patients, la perspective étant de proposer une surveillance adaptée à ce groupe d'enfants à risque.

III. Matériels et méthodes

A. Patients

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive transversale. Tous les enfants entre 0 et 18 ans, diabétiques de type 1 à l'Hôpital des Enfants de Toulouse ont été inclus entre le 1^{er} juin 2014 et le 30 avril 2015 au moment du diagnostic de diabète de type 1 ou lors du bilan annuel par l'équipe de diabétologues pédiatres de l'Hôpital des Enfants de Toulouse.

Les enfants ayant un diagnostic de maladie cœliaque connu avant l'étude, n'ont donc pas été soumis au dépistage, mais ils ont été inclus dans le calcul de la prévalence de la maladie cœliaque et dans l'étude des caractéristiques de la maladie cœliaque.

B. Méthodes de recueil

Un recueil prospectif de données cliniques et paracliniques lors du diagnostic ou du bilan annuel a été réalisé par l'interrogatoire et l'examen clinique à l'aide d'une feuille de recueil de données. Dans un second temps, après réception des résultats biologiques sanguins et des résultats histologiques des biopsies digestives, le recueil a été complété (Annexe B).

Pour les quatre enfants ayant eu un diagnostic de maladie cœliaque avant le début de l'étude, le recueil a été rétrospectif par l'interrogatoire et par une recherche des données grâce au dossier papier du patient ou au dossier informatique par le logiciel intra-hospitalier ORBIS.

1. Caractéristiques générales

Les données cliniques telles que le sexe, l'âge au moment du recueil, l'âge au diagnostic du diabète, les antécédents familiaux de maladies auto-immunes, les antécédents personnels ont été relevées. Le reflet de l'équilibre du diabète a été obtenu par la moyenne des quatre dernières HbA1c pour les patients en suivi annuel. L'objectif d'HbA1c doit être inférieur à 7,5% selon les recommandations de International Society for Pediatric and Adolescent Diabetics (ISPAD) (45). Pour les patients avec un diagnostic de diabète au moment du recueil, l'HbA1c n'a pas été prise en compte.

Le diagnostic de diabète de type 1 a été réalisé selon les critères de l'ISPAD. Les anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-GAD dosés par une technique

d'immunofluorométrie de flux, ont été relevés pour tous les patients dans le dossier papier du patient ou dans le logiciel ORBIS de l'Hôpital des Enfants de Toulouse.

2. Symptômes de la maladie cœliaque

a) Symptômes cliniques de la maladie cœliaque

Les symptômes typiques évocateurs de la maladie cœliaque ont été recueillis par l'interrogatoire :

- Douleur abdominale chronique
- Diarrhée chronique
- Ballonnement chronique
- Constipation chronique
- Vomissement chronique
- Anorexie
- Retard de croissance staturale et/ou pondérale

Les symptômes atypiques de la maladie cœliaque également recherchés sont les suivants :

- Retard pubertaire (défini par un volume testiculaire < 4ml après 14 ans chez le garçon, et par l'absence de développement mammaire après 13 ans chez la fille)
- Asthénie chronique
- Irritabilité, trouble de l'attention
- Douleur osseuse chronique
- Fracture sur ostéopénie
- Arthropathie
- Dermatite herpétiforme

b) Symptômes biologiques de la maladie cœliaque

Un bilan de malabsorption avec dosage plasmatique de l'hémoglobine, de la ferritine, ainsi qu'un bilan hépatique ont été réalisés dans le même temps pour rechercher des signes évocateurs de la maladie cœliaque. Ils ont été classés en signes typiques pour l'anémie microcytaire et la carence martiale, et l'élévation des transaminases a été classée dans les signes atypiques. Les résultats ont été interprétés selon l'âge de l'enfant.

3. Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque

La pratique systématique de ce dépistage nécessite de prescrire chez les patients sans antécédent de maladie cœliaque, le dosage des immunoglobulines A (IgA) totales, des IgA anti-transglutaminase (IgA anti-TG), des IgA anti-endomysium (IgA anti-E), et le typage HLA de type II avec recherche HLA DQ2 et DQ8, selon les recommandations de l'ESPGHAN (7).

(1) Anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium

Le taux d'IgA anti-transglutaminase a été déterminé par une technique d'immunofluorométrie de flux.

Au CHU de Toulouse le laboratoire d'immunologie utilise une nouvelle technique « Bioplex 2200 Celiac IgA and IgG kits » permettant de doser les IgA totales, s'il existe un déficit, les IgG anti-transglutaminase sont dosées automatiquement (56).

Les résultats sont positifs lorsque le taux d'IgA ou d'IgG anti-transglutaminase est supérieur au seuil donné par le laboratoire. Les patients ont été divisés en plusieurs groupes selon leur taux d'anti-transglutaminase : < 3 fois la norme haute (<3N), entre 3 et 10 fois la norme haute (3-10N), et > 10 fois la norme haute (>10N).

Les IgA anti-endomysium ont été déterminés par immunofluorescence indirecte sur œsophage de primate. Les résultats sont positifs avec une à trois +, ou négatifs.

(2) Typage HLA

Le typage HLA de type II a été conduit par le laboratoire d'immunologie de Rangueil Toulouse, par biologie moléculaire, les résultats étant rendus en « équivalent sérologique », après délivrance d'une information et recueil du consentement éclairé des titulaires de l'autorité parentale.

(3) Biopsie et histologie

Enfin, la biopsie a été réalisée par endoscopie digestive haute, par prélèvements de muqueuse au niveau du bulbe duodénal ou du duodénum proximal. L'analyse histologique a été réalisée en suivant la classification de Marsh.

C. Analyse statistique

L'analyse statistique des données descriptives a été réalisée par le calcul de l'intervalle de confiance (IC) à 95% d'un pourcentage.

D. Ethique

Une information orale et écrite au sujet de la maladie cœliaque a été délivrée à chaque patient mineur en âge de comprendre et à son représentant légal (Annexe A).

Un consentement pour le complément de bilan sanguin à la recherche des signes biologiques de la maladie cœliaque et un consentement spécifique pour le typage HLA ont été recueillis.

Le protocole de cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

IV. Résultats

A. Objectif primaire : prévalence de la maladie cœliaque

356 enfants diabétiques de type 1, âgés entre 11 mois et 18 ans (médiane = 12,5 ans) (IC à 95% : 12,1-12,9) lors du recueil ont été inclus dans l'étude.

12 enfants avaient une maladie cœliaque :

- 4 enfants avaient une maladie cœliaque connue
- 8 enfants ont été dépistés selon les recommandations de l'ESPGHAN

La prévalence était donc de 3,3 % dans notre série (IC 1-5%).

B. Caractéristiques générales :

1. Dans la population totale diabétique de type 1 :

a) Sexe

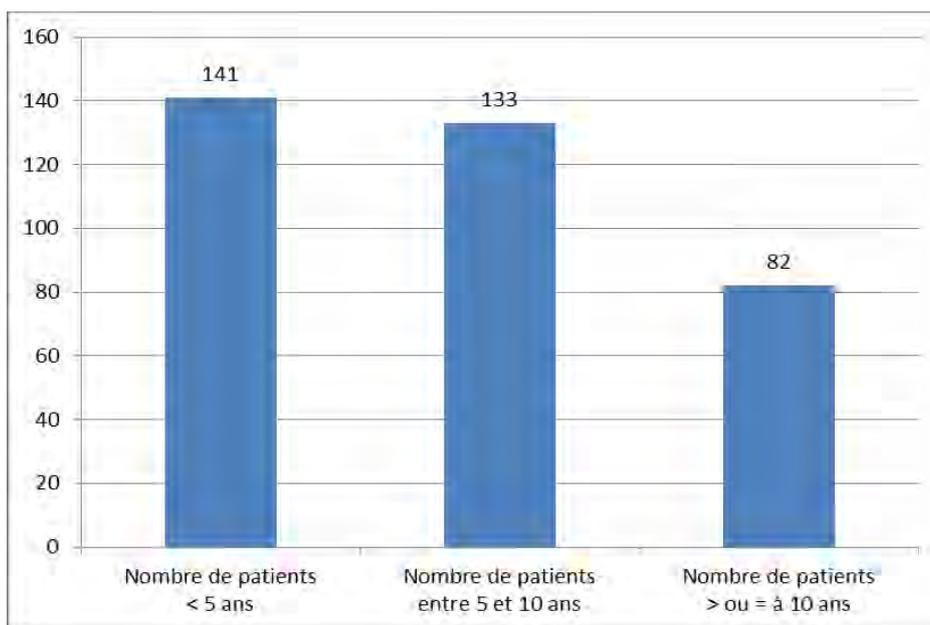
Parmi les 356 patients diabétiques de type 1 inclus, 182 étaient des garçons soit 51% (IC à 95% : 46-56) et 174 étaient des filles soit 49% (IC à 95% : 46-56).

b) Age au diagnostic du diabète

Au moment du diagnostic de diabète, ces 356 enfants avaient une médiane d'âge de 6,3 ans (IC à 95% : 5,9-6,7), avec des extrêmes allant de 8 mois à 14 ans 10 mois.

141 enfants ont été diagnostiqués avant 5 ans soit 40% (IC: 35-45) et 133 enfants entre 5 et 10 ans soit 37% (IC à 95% : 32-42).

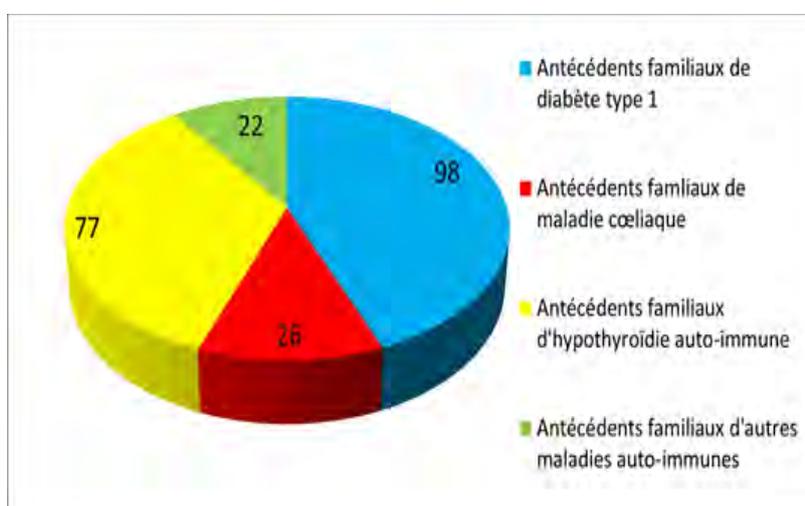
Figure 10 : Répartition par âge des 356 enfants au moment du diagnostic de diabète



c) Antécédents familiaux

Parmi les 356 enfants, 174 soit 49% (IC: 49-54) avaient au moins un membre de la famille porteur d'une maladie auto-immune, soit les parents, la fratrie, les grands-parents, ou les cousins germains. Le diabète de type 1 était présent dans la famille de 98 enfants soit 28% parmi la population totale.

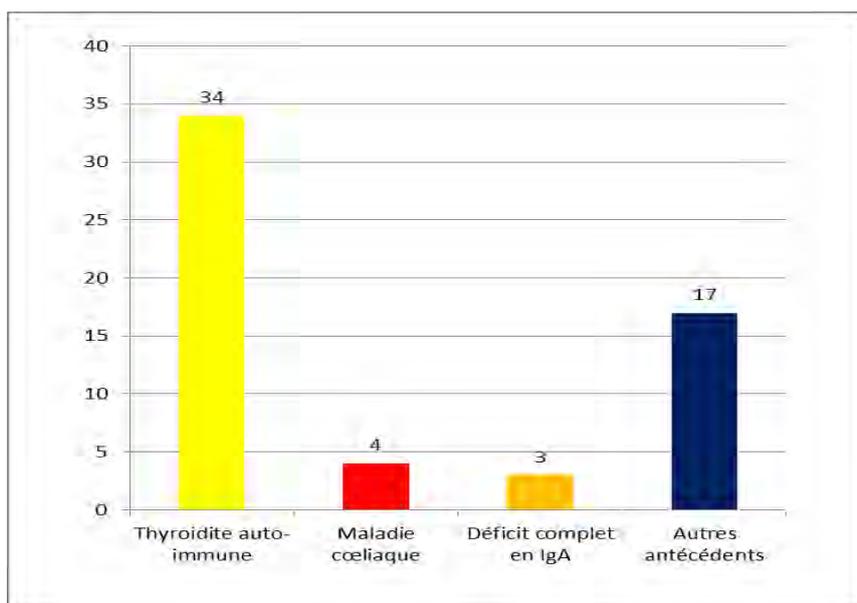
Figure 11 : Répartition des antécédents familiaux des 356 enfants diabétiques de type 1



d) Antécédents personnels

52 enfants avaient des antécédents personnels, dont 40 présentaient une maladie auto-immune autre que le diabète de type 1 soit 11% (IC : 8-15), principalement la thyroïdite auto-immune, puis la maladie cœliaque. Un vitiligo a été retrouvé chez un seul enfant. Un déficit complet en IgA a été retrouvé chez 3 patients.

Figure 12 : Répartition des antécédents personnels des 356 enfants diabétiques de type 1



e) Anticorps anti-diabète

Parmi la population étudiée, le recueil des anticorps anti-diabète a été obtenu chez 271 patients. La présence d'un anticorps anti-îlots de Langerhans et/ou d'un anticorps anti-GAD est de 88%. Dans 55% des 271 cas, les patients étaient positifs pour les deux types d'anticorps.

f) Equilibre du diabète

142 patients diabétiques de type 1 présentaient un diabète équilibré, soit 41% (IC: 36-46) sur 342 patients. La moyenne des 4 dernières HbA1c de l'ensemble des patients suivis étaient de 7,61 (IC: 7,47-7,75). La moyenne d'âge des patients étaient de 11,8 ans.

2. Dans le groupe maladie cœliaque

a) Sexe

Les 12 patients se répartissaient en 4 garçons et 8 filles.

b) Age au diagnostic du diabète

La moyenne d'âge au moment du diagnostic du diabète était de 6,5 ans (IC: 4,1-9) :

- 5 enfants avaient moins de 5 ans au moment du diagnostic de diabète
- 4 enfants avaient entre 5 et 10 ans
- 3 enfants avaient 10 ans ou plus.

La moyenne d'âge au diagnostic de la maladie cœliaque était de 10 ans (IC : 7,1-12,9) :

- 3 enfants avaient entre 2 et 5 ans au moment du diagnostic de la maladie cœliaque
- 2 enfants avaient entre 5 et 10 ans
- 7 patients étaient âgés de 10 ans ou plus au diagnostic de la maladie cœliaque.

La durée moyenne entre le diagnostic de diabète et le diagnostic de la maladie cœliaque était de 3,4 ans.

c) Antécédents familiaux

Parmi les patients ayant une maladie cœliaque, 8 soit 67% présentaient des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, de diabète pour 4 d'entre -eux, une maladie cœliaque pour 3 d'entre - eux, et une hypothyroïdie auto-immune pour 2 d'entre - eux.

d) Antécédents personnels

Un patient cœliaque comptait dans ses antécédents personnels une maladie auto-immune: une hypothyroïdie, un autre avait un déficit en IgA complet, et 4 étaient connus pour avoir une maladie cœliaque avant le début de l'étude. Les autres antécédents personnels retrouvaient une urticaire géante, un utérus bicorne, une bêta thalassémie.

L'allaitement maternel avait duré plus d'un mois pour 2 patients (4 mois et 2 mois). 8 patients n'avaient pas été allaités, et aucune donnée relative à l'alimentation des premiers mois de vie n'a pu être récupérée pour 2 patients.

e) Anticorps anti-diabète

Les anticorps anti-diabète ont été recueillis chez 8 patients sur les 12, tous positifs pour au moins un des deux anticorps recherchés. 5 sur 8 sont à la fois anti-îlots de Langerhans et anti-GAD positifs.

f) Equilibre du diabète

Dans le groupe maladie cœliaque, 2 enfants (22%) avait un diabète équilibré (défini par une moyenne des 4 dernières HbA1c < 7,5%), 2 patients ont été dépistés positifs pour la maladie cœliaque au moment de la découverte du diabète donc la valeur de l'HbA1c n'a pas été prise en compte. 1 patient n'avait pas de données. La valeur moyenne des moyennes des quatre dernières HbA1c des 9 patients était de 8,13 (IC: 7,55-8,72). L'âge moyen au dépistage de la maladie cœliaque était de 10 ans.

Tableau 5: Caractéristiques générales de la population totale et du groupe maladie cœliaque

| | Groupe total (n=356) | Groupe diabète de type 1 avec maladie cœliaque confirmée (n=12) |
|---|-----------------------------|--|
| Genre | | |
| Masculin | 182 (51%) (IC 46-56) | 4 (33%) (IC 27-7) |
| Féminin | 174 (49%) (IC 44-54) | 8 (67%) (IC 40-93) |
| Age au diagnostic du diabète | | |
| Age médian | 6,3 (IC 5,9-6,7) | 5,9 (IC 3,5-8,3) |
| < 5 ans | 141 (40%) (IC 35-45) | 5 (42%) (IC 14-70) |
| 5 à 10 ans | 133 (37%) (IC 32-42) | 4 (33%) (IC 7-60) |
| > ou = 10 ans | 82 (23%) (IC 19-27) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| Antécédents familiaux de maladies auto-immunes | 174 (49%) (IC 44-54) | 8 (67%) (IC 40-93) |
| Diabète de type 1 | 98 (28%) (IC 23-32) | 4 (33%) (IC 7-60) |
| Hypothyroïdie auto-immune | 77 (22%) (IC 17-26) | 2 (17%) (IC -4-38) |
| Maladie cœliaque | 26 (7%) (IC 5-10) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| Autres maladies auto-immunes | 22 (6%) (IC 4-9) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Antécédents personnels | | |
| <i>Maladies auto-immunes</i> | 40 (11%) (IC 8-15) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Hypothyroïdie auto-immune | 34 (10%) (IC 6-13) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Maladie cœliaque | 4 (1%) (IC 0-2) | 4 (33%) (IC 7-60) |
| <i>Déficit en IgA</i> | 3 (1%) (IC 0-2) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| <i>Autres antécédents</i> | 20 (6%) (IC 3-8) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| Anticorps (Ac) anti-diabète | n=271 | n=8 |
| Ac anti-îlots de Langherans et/ou anti-GAD | 241 (88%) | 8 (100%) |
| Ac anti-îlots de Langherans seuls | 60 (23%) (IC 18-29) | 2 (25%) |
| Ac anti-GAD seuls | 41 (16%) | 1 (12%) |
| AC anti-îlots de Langherans et anti-GAD | 140 (52%) | 5 (62%) |
| Moyenne des HbA1c | 7,61 (IC 7,47-7,75) | 8,13 (IC 7,55-8,72) |

C. Symptômes évocateurs de la maladie cœliaque

1. Dans la population diabétique totale

Dans la population diabétique totale, 168 soit 47% (IC 42-52) présentaient des symptômes évocateurs de la maladie cœliaque. Parmi les signes typiques, la douleur abdominale, la constipation et le ballonnement abdominal chronique étaient les plus fréquents. L'irritabilité et les troubles de l'attention étaient les premiers signes atypiques en terme de fréquence (Tableau 6).

2. Dans le groupe maladie cœliaque

11 sur 12 soit 92% étaient symptomatiques, avec 10 patients porteurs de signes typiques et 4 présentant des signes atypiques (Tableau 6).

La douleur abdominale était présente dans 50% des cas, un ballonnement abdominal était constaté dans 3 cas sur 12. 3 patients présentaient un retard de croissance staturale et/ou pondérale. Parmi les signes atypiques, l'asthénie chronique était retrouvée chez 3 patients, aucun n'avait de douleur osseuse, de fracture sur ostéopénie, d'arthropathie, de dermatite herpétiforme, ni d'élévation des transaminases (Figures 13 et 14).

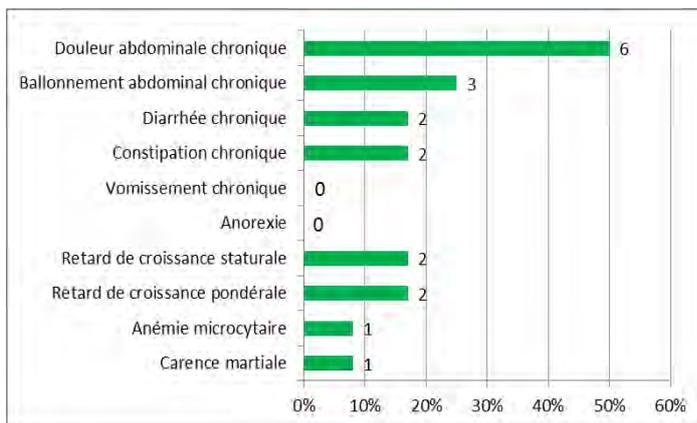


Figure 13: Symptômes typiques dans le groupe maladie cœliaque

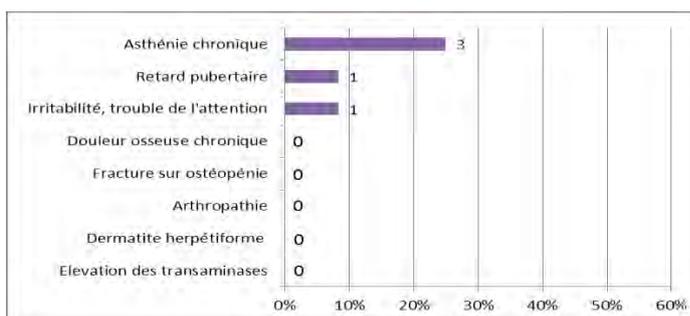


Figure 14: Symptômes atypiques dans le groupe maladie cœliaque

Tableau 6 : Symptômes typiques et atypiques évocateurs de la maladie cœliaque

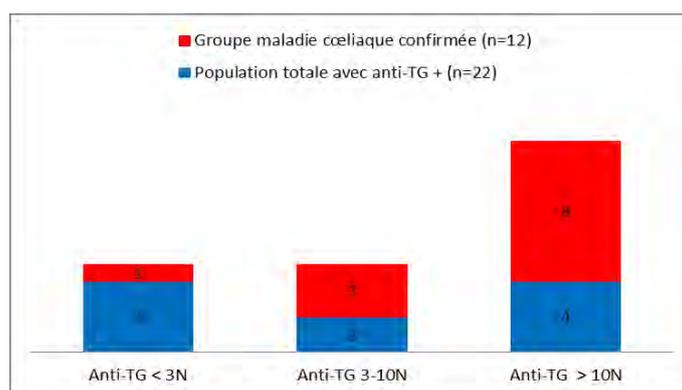
| | Population totale (n=356) | Groupe maladie cœliaque confirmée (n=12) |
|--|---------------------------|--|
| Symptômes évocateurs de la maladie cœliaque | 168 (47%) (IC 42-52) | 11 (92%) (IC 76-107) |
| Typiques | 125 (35%) (IC 30-40) | 10 (83%) (IC 62-104) |
| Douleur abdominale chronique | 73 (21%) (IC 17-24) | 6 (50%) (IC 29-71) |
| Ballonnement abdominal chronique | 18 (5%) (IC 3-7) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| Diarrhée chronique | 9 (3%) (IC 1-4) | 2 (17%) (IC -4-38) |
| Constipation chronique | 53 (15%) (IC 11-19) | 2 (17%) (IC -4-38) |
| Vomissements chroniques | 5 (1%) (IC 0-3) | 0 |
| Anorexie | 5 (1%) (IC 0-3) | 0 |
| Retard de croissance staturale | 14 (4%) (IC 2-6) | 2 (17%) (IC -4-38) |
| Retard de croissance pondérale | 8 (2%) (IC 1-4) | 2 (17%) (IC -4-38) |
| Anémie microcytaire | 9 (3%) (IC 1-4) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Carence martiale | 3 (1%) (IC 0-2) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Atypiques | 64 (18%) (IC 14-22) | 4 (33%) (IC 7-60) |
| Retard pubertaire | 7 (3%) (IC 1-5) | 1 (11%) (IC -7-29) |
| Asthénie chronique | 8 (2%) (IC 1-4) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| Irritabilité, troubles de l'attention | 45 (13%) (IC 9-16) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| Douleur osseuse chronique | 4 (1%) (IC 0-2) | 0 |
| Fracture sur ostéopénie | 3 (1%) (IC 0-2%) | 0 |
| Arthropathie | 6 (2%) (IC 0-3%) | 0 |
| Dermatite herpétiforme | 0 | 0 |
| Elevation des transaminases | 0 | 0 |

D. Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque

1. Anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium

Parmi la population totale, 22 patients avaient des anti-transglutaminase positifs, et 21 avaient des anti-endomysium positifs. Ils présentaient majoritairement des taux d'anti-transglutaminase > 10N (12 patients), 5 patients avaient des anti-transglutaminase entre 3 et 10N et 5 étaient < 3N (Tableau 7, Figures 15 et 17).

Figure 15 : Taux des anticorps anti-transglutaminase (Anti-TG)



2. Typage HLA type II

Parmi la population totale de diabétique de type 1, 334 ont eu un typage HLA.

- 314 (94%) étaient HLA DQ 2 et/ou DQ 8 positifs
- 128 (38%) étaient à la fois DQ 2 et DQ 8 positifs
- 126 (37%) étaient DQ 2 positifs
- 60 (17%) étaient DQ 8 positifs

- 100 patients présentaient un HLA DR 03.04/DQ 02.08.
- 40 patients présentaient un HLA DR 03.- /DQ 02.- (Figure 16)

Parmi le groupe cœliaque, tous ceux qui ont eu le typage HLA (9 sur 12) étaient DQ 2 et/ou DQ 8 positifs, majoritairement DQ 2 positifs (Tableau 7 et Figure 17).

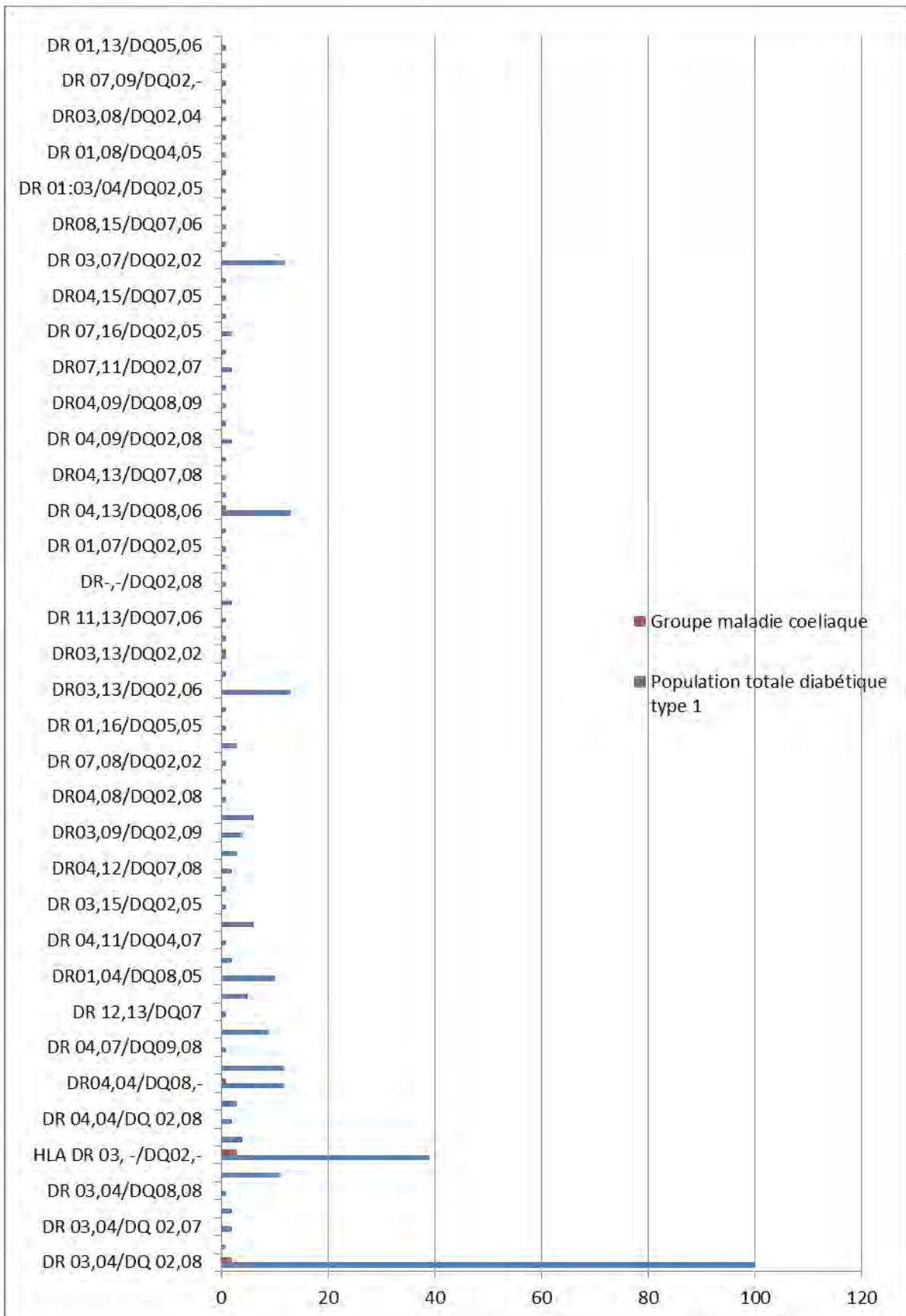
3. Biopsie digestive

La biopsie intestinale a été réalisée chez 7 patients suspects de maladie cœliaque : ils avaient tous des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium, ainsi qu'un HLA DQ 2 et/ou DQ 8. 1 seul patient n'était pas symptomatique. Les biopsies ont toutes été positives pour la maladie cœliaque selon la classification de Marsh (Tableau 7 et Figure 17).

Tableau 7 : Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque : sérologie, typage HLA et biopsie intestinale.

| | | Population totale (n=356) | Groupe maladie cœliaque confirmée (n=12) |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------|--|
| Anticorps | IgA anti-transglutaminase positive | 22 (6%) (IC 4-9) | 12 (100%) |
| | IgA anti-transglutaminase < 3N | 5 (1%) (IC 0-3) | 1 (8%) (IC -7-24) |
| | IgA anti-transglutaminase 3-10N | 5 (1%) (IC 0-3) | 3 (25%) (IC 1-49) |
| | IgA anti-transglutaminase > 10N | 12 (3%) (IC 1-5) | 8 (67%) (IC 40-93) |
| | Anti-endomysium positif | 21 (5,9%) | 12 (100%) |
| Typage HLA DQ | HLA DQ 2 et/ou DQ 8 | 314 (n=334) (94%) (IC 91-97) | 9 (n=9) (100%) |
| | HLA DQ 2 + / 8 - | 126 (n=334) (37%) (IC 30-40) | 5 (n=9) (55%) |
| | HLA DQ 8 + / 2 - | 60 (n=334) (17%) (IC 13-21) | 2 (n=9) (22%) |
| | HLA DQ 2 + / DQ 8 + | 128 (n=334) (38%) | 2 (n=9) (22%) |
| Biopsie intestinale | | 7 (2%) | 7 (58%) |

Figure 16 : Typage HLA DR et DQ dans la population diabétique de type 1 (n=356)



4. Synthèse des résultats

22 patients parmi les 356 diabétiques de type 1 (6%) avaient des anti-transglutaminase positifs, parmi eux, tous étaient HLA DQ 2 et/ou DQ 8, et 21 avaient des anti-endomysium positifs.

Ils ont été divisés en 2 groupes selon la présence ou l'absence de symptômes évocateurs de la maladie cœliaque.

-14 patients avaient des symptômes évocateurs :

-8 avaient des anti-transglutaminase >10N et ont été diagnostiqués porteur de la maladie cœliaque.

-les 6 autres ayant des anti-transglutaminase <10N, devaient avoir la biopsie pour confirmer le diagnostic. 3 patients ont eu recours à la biopsie qui était positive pour la maladie cœliaque. Les 3 autres étaient en attente d'un contrôle sérologique ou bien en attente de biopsie.

-les 8 autres patients ne présentaient aucun symptôme évocateur :

-1 patient présentant des anti-transglutaminase < 3N avec des anti-endomysium négatifs a été considéré comme faux positif.

-tous les autres devaient être biopsiés selon les recommandations. 1 patiente a été biopsiée, et le résultat s'est avéré positif. Les autres selon le taux d'anti-transglutaminase étaient en attente d'un contrôle des sérologies, ou en attente de biopsie, ou bien considérés cœliaques sans confirmation histologique.

Au total, 12 patients ont eu un diagnostic de maladie cœliaque confirmée selon les recommandations, 9 autres sont suspectés mais non confirmés (Figure 17 et Tableau 8).

Figure 17 : Synthèse des résultats de l'étude

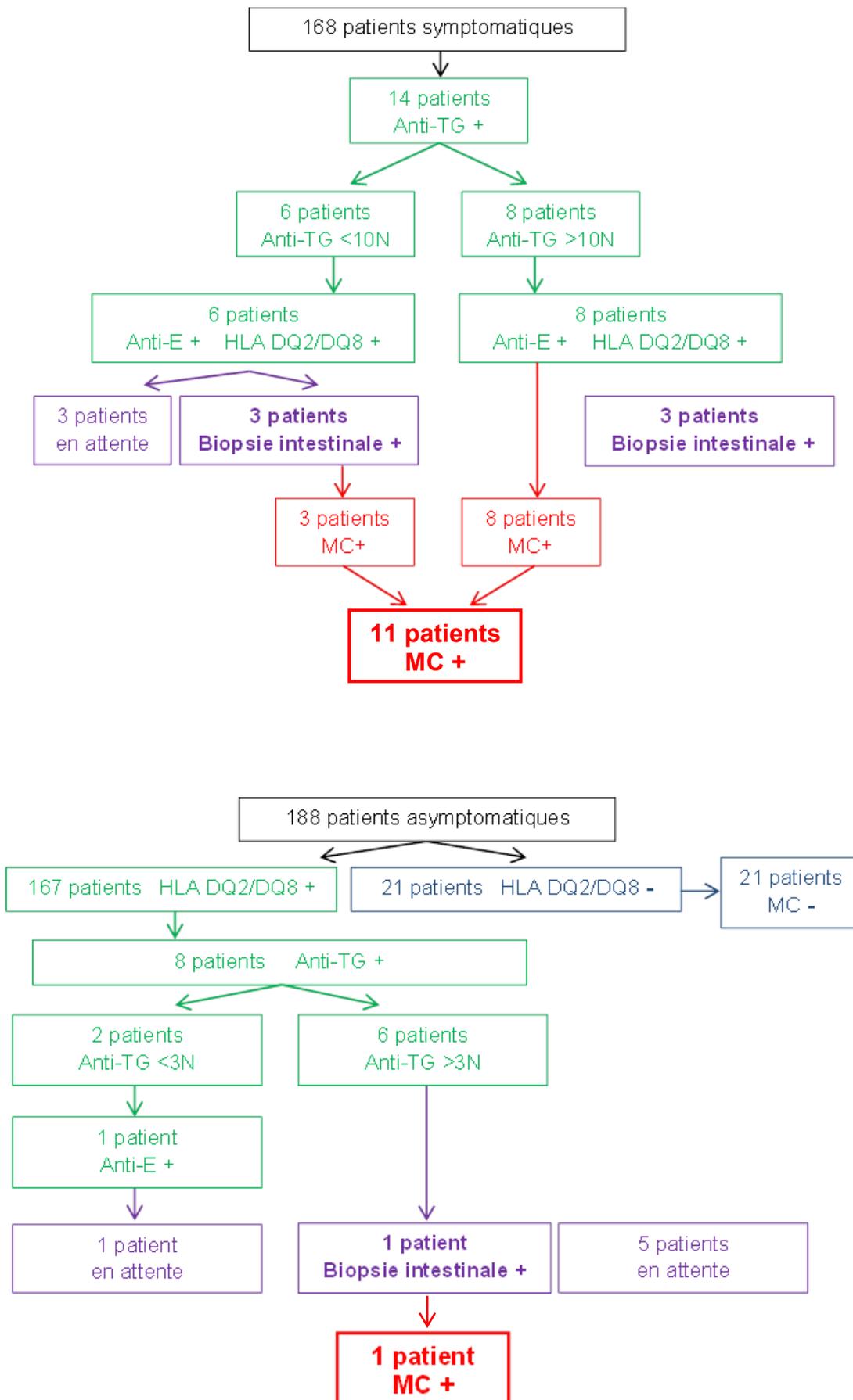


Tableau 8 : Synthèse des caractéristiques des enfants diabétiques de type 1 avec maladie coéliqua confirmée ou suspectée

| | Age au diagnostic du diabète (années) | Age au diagnostic de la maladie coéliqua (années) | Symptômes évocateurs de la maladie coéliqua | Ac anti-TG | Ac anti-E | HLA DR | HLA DQ | Biopsie / Stade selon Marsh |
|---|---------------------------------------|---|--|----------------|-----------|----------|----------|-----------------------------|
| Patients diabétiques avec maladie coéliqua confirmée | | | | | | | | |
| 1 | 6,4 | 11,2 | Douleur abdominale chronique Asthénie chronique | > 10N (>250) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | non |
| 2 | 11,1 | 16,6 | Retard de croissance staturale | > 10N (>250) | Positifs | DR 04/13 | DQ 08/06 | oui/3b |
| 3 | 1 | 13,9 | Carence martiale | >10N (>250) | Positifs | DR 03/- | DQ 02/- | non |
| 4 | 9,7 | 12 | Douleur abdominale chronique Irritabilité et troubles de l'attention Anémie microcytaire | <3N (29) | Positifs | DR 03/13 | DQ 02/02 | oui/3b |
| 5 | 3,3 | 8,3 | Douleur abdominale chronique Ballonnement abdominal chronique Diarrhée chronique | >10N (>250) | Positifs | DR 03/- | DQ 02/- | non |
| 6 | 12,2 | 14,9 | Retard de croissance staturale Retard de croissance pondérale Retard pubertaire Asthénie chronique | >10N (>250) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | non |
| 7 | 12 | 15,3 | Douleur abdominale chronique | >10N (>250) | Positifs | DR 04/04 | DQ 08/- | oui/3c |
| 8 | 3,8 | 3,8 | Retard de croissance pondérale | >10N (>250) | Positifs | DR 03/- | DQ 02/- | non |
| 9 | 2 | 2,8 | Douleur abdominale chronique Ballonnement abdominal chronique Constipation chronique | 3 à 10N (>100) | Positifs | Non fait | Non fait | oui/4 |
| 10 | 5,5 | 5,5 | 0 | 3 à 10N (132) | Positifs | Non fait | DQ 02/05 | oui/4 |
| 11 | 9,6 | 12,6 | Constipation chronique | >10N (>250) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | oui/3c |
| 12 | 1,4 | 2,7 | Douleur abdominale chronique Ballonnement abdominal chronique Diarrhée chronique Asthénie chronique | 3 à 10N (>100) | Positifs | Non fait | Non fait | oui/4 |
| Patients diabétiques avec maladie coéliqua suspectée non confirmée | | | | | | | | |
| 1 | 4,9 | 9,4 | 0 | <3N (23) | Négatifs | DR 03/04 | DQ 02/04 | non |
| 2 | 2,5 | 9,5 | 0 | <3N (26) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | non |
| 3 | 4 | 5,1 | 0 | 3 à 10N (77) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | non |
| 4 | 3,9 | 9,5 | 0 | >10N (>250) | Positifs | DR 04/09 | DQ 02/08 | non |
| 5 | 2 | 6,8 | Irritabilité, trouble de l'attention | <3N (39) | Positifs | DR 03/04 | DQ 02/08 | non |
| 6 | 5 | 5 | Retard de croissance pondérale | 3 à 10N (114) | Positifs | DR 07/11 | DQ 02/07 | non |
| 7 | 3,6 | 5,6 | Douleur abdominale chronique Ballonnement abdominal chronique Constipation chronique | <3N (33) | Positifs | DR 03/07 | DQ 02/02 | non |
| 8 | 3 | 16,1 | 0 | >10N (191) | Positifs | Non fait | Non fait | non |
| 9 | 13,6 | 15,6 | 0 | >10N (>250) | Positifs | DR 07/08 | DQ 02/04 | non |
| 10 | 7,3 | 7,3 | 0 | >10N (>250) | Positifs | DR 03/- | DQ 02/- | non |

V. Discussion

A. Prévalence

Une méta-analyse des articles publiés sur la prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants diabétiques de type 1 réalisée en 2014 rapporte une prévalence moyenne de 6% avec une grande hétérogénéité puisque les chiffres varient selon les études de 2 à 12.3% (Tableau 9) (48).

Tableau 9: Etudes de la prévalence de la maladie cœliaque chez des patients diabétiques de type 1, inclus dans la méta-analyse de Elfstrom (48)

| Study | Year | Country | Age-group | Percentage* | Villous atrophy | Antibody | Biopsied (%) | Coeliac patients, N | Diabetes patients, N |
|---------------------------|------|--------------|-----------|-------------|-----------------|-------------|--------------|---------------------|----------------------|
| Aktay ¹² | 2001 | USA | Children | 4.6 | Marsh 3 | EMA | 59 | 10 | 218 |
| Al-Hussaini ⁴² | 2012 | Saudi Arabia | Children | 11.3 | Unclear | EMA/TTG | 96 | 12 | 106 |
| Arato ³² | 2003 | Hungary | Children | 8.3 | Marsh 3 | EMA | 100 | 17 | 205 |
| Baptista ³⁹ | 2005 | Brazil | Children | 4.8 | Marsh 3 | EMA | 100 | 5 | 104 |
| Barera ³⁰ | 2002 | Italy | Children | 6.2 | Marsh 2-3 | EMA | 74 | 17 | 274 |
| Bashiri ⁴⁰ | 2011 | Iran | Adults | 8.3 | Marsh 1-3 | EMA | 100 | 20 | 241 |
| Bhadada ¹⁹ | 2011 | India | Children | 11.1 | Marsh 1-3 | TTG | 100 | 21 | 189 |
| Buysschaert ²⁶ | 2005 | Belgium | Adults | 2.5 | Marsh 1-3 | EMA/TTG | 100 | 10 | 400 |
| Bybrant ³³ | 2014 | Sweden | Children | 9.0 | Marsh 3 | AGA/EMA/TTG | 82 | 76 | 847 |
| Cerutti ²³ | 2004 | Italy | Children | 6.8 | Marsh 3 | AGA/EMA | 100 | 292 | 4322 |
| Contreas ³¹ | 2004 | Italy | Children | 7.0 | Marsh 3 | EMA | 100 | 25 | 357 |
| Djuric ²⁹ | 2010 | Serbia | Children | 5.8 | Marsh 3 | TTG | 78 | 7 | 120 |
| Franzese ¹⁷ | 2011 | Italy | Children | 6.3 | Marsh 2-3 | EMA/TTG | 100 | 552 | 8717 |
| Gillett ³⁷ | 2001 | Canada | Children | 6.0 | Marsh 3 | EMA/TTG | 100 | 14 | 233 |
| Greco ²⁷ | 2013 | Italy | Both | 3.6 | Unclear | TTG | 82 | 18 | 492 |
| Hansen ⁵ | 2006 | Denmark | Children | 12.3 | Marsh 3 | AGA/EMA/TTG | 100 | 33 | 269 |
| Jones ¹¹ | 2010 | UK | Children | 4.1 | Unclear | | | 9 | 221 |
| Kurien ²⁴ | 2013 | UK | Adults | 3.3 | Marsh 3 | AGA/EMA/TTG | 89 | 33 | 1000 |
| Larsson ³⁴ | 2008 | Sweden | Children | 9.7 | Unclear | EMA | 100 | 29 | 300 |
| Mahmud ³⁸ | 2005 | USA | Both | 7.0 | Marsh 3 | EMA/TTG | 100 | 11 | 158 |
| Not ²⁸ | 2001 | Italy | Both | 5.7 | Marsh 3 | EMA | 100 | 28 | 491 |
| Peretti ³⁶ | 2004 | Canada | Children | 3.9 | Marsh 3 | AGA/EMA/TTG | 100 | 11 | 284 |
| Pham-Short ²⁰ | 2012 | Australia | Children | 4.2 | Marsh 3 | EMA/TTG | 100 | 185 | 4379 |
| Poulain ⁴ | 2007 | France | Children | 1.6 | Marsh 3 | AGA/EMA/TTG | 100 | 15 | 950 |
| Saadah ⁴¹ | 2012 | Saudi Arabia | Children | 11.2 | Marsh 1-3 | TTG | 91 | 48 | 430 |
| Salardi ³⁵ | 2008 | Italy | Children | 6.6 | Marsh 3 | EMA | 79 | 22 | 331 |
| Skovbjerg ²⁵ | 2005 | Denmark | Adults | 2.0 | Unclear | TTG | 100 | 19 | 967 |

AGA, anti-gliadin; EMA, endomysial antibodies; TTG, tissue transglutaminase antibodies.

* Percentage with coeliac disease

Dans notre étude, la prévalence des maladies cœliaques confirmées par une biopsie duodénale est de 3.3%, soit environ 1.6 fois plus élevée que dans la population générale.

Si l'on prend en compte les 9 enfants ayant des anticorps (anti-transglutaminase et anti-endomysium) et HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs, la prévalence est de 5.9%, soit exactement la moyenne rapportée dans la méta-analyse de Elfstrom (48).

Pour une prévalence de 3,3%, la précision de l'intervalle de confiance à 95% est de + ou – 2%, un plus grand nombre de sujets est donc nécessaire pour augmenter la précision du calcul de la prévalence. La poursuite de notre étude avec l'inclusion de la totalité des enfants diabétiques suivis à Toulouse soit 813, devrait permettre d'approcher une valeur plus juste.

La prévalence a pu être modifiée ces dernières années, avec le changement des habitudes alimentaires, avec les nouvelles recommandations des sociétés de gastroentérologie qui préconisent d'introduire le gluten en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel. Des études ont montré que l'introduction du gluten avant 4 mois ou après 7 mois serait associée à une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque (16,17).

Enfin, la probabilité de développer une maladie cœliaque semble augmenter avec la durée du diabète (57), ainsi la population diabétique représente un groupe de maladie cœliaque potentielle. Bakker et al. (58) a observé que la moitié des patients (adultes) diabétiques avaient un diagnostic de maladie cœliaque dans les 10 ans suivants la découverte du diabète, ainsi que l'étude de Pham Short(49). Selon Salardi (47) la positivité des anticorps anti-transglutaminase est fréquente dans les 6 ans après la découverte du diabète.

B. Caractéristiques générales de la population diabétique :

En ce qui concerne la population diabétique totale, notre étude retrouve 40% de patients ayant un diagnostic de diabète de type 1 avant l'âge de 5 ans, et la majorité avant 10 ans, ce qui est retrouvé dans les autres études épidémiologiques (37).

Les antécédents familiaux de maladies auto-immunes sont très fréquemment retrouvés (49%) avec un diabète de type 1 dans la famille chez 28% de la population et une hypothyroïdie auto-immune familiale chez 22% de la population. Dans la littérature, un antécédent familial de diabète de type 1 est retrouvé chez 10% des patients (59).

En ce qui concerne les antécédents personnels, 9,5% des enfants diabétiques de type 1 de notre étude présentent une hypothyroïdie auto-immune, ce qui est un peu plus élevé que les autres études qui montrent que l'hypothyroïdie auto-immune survient chez environ 3 à 8% (44).

Les anticorps anti-diabète ne sont pas recueillis chez tous les patients pourtant considérés comme diabétiques de type 1. L'histoire familiale et personnelle du patient, la dose d'insuline nécessaire pour un équilibre glycémique, ont contribué à poser le diagnostic de diabète de type 1.

C. Caractéristiques des patients cœliaques :

Dans notre étude, 8 des 12 enfants atteints de la maladie cœliaque étaient des filles, 9 sur 12 étaient âgés de moins de 10 ans au diagnostic du diabète. L'étude de Cerutti et al. en 2004 (60), montre également une majorité de filles, et une majorité d'enfants âgés de moins de 4 ans au diagnostic de diabète parmi les patients atteints de la maladie cœliaque. Par contre l'étude de Larsson (50) retrouve une majorité de garçons.

Chez nos patients la moyenne d'âge au diagnostic de la maladie cœliaque était de 10 ans, bien loin du tableau historique de l'enfant de 2-3 ans présentant des symptômes de malabsorption, l'étude de Cerutti (60) retrouve un âge > 8 ans au diagnostic de la maladie cœliaque.

La durée moyenne entre le diagnostic de diabète et celui de la maladie cœliaque était de 3,4 ans dans notre étude. Quelques-uns sont diagnostiqués en même temps que la découverte du diabète, mais la majorité dans les 5 ans ce qui est similaire aux résultats des études de Larsson (50) et Cerutti (60).

Dans notre population diabétique, le diagnostic de la maladie cœliaque a été fait soit à la découverte du diabète soit après mais jamais avant celui-ci. Dans la littérature, le diabète est le plus souvent diagnostiqué en premier (80 à 90% des cas), la maladie cœliaque précédant le diabète dans seulement 10 à 20% des cas (61).

Pour ce qui concerne les antécédents familiaux, 67% des patients ont un membre de leur famille atteint de maladies auto-immunes, le diabète de type 1 étant la plus fréquente, puis la maladie cœliaque et la thyroïdite, ce que l'on retrouve dans les autres études.

Les antécédents personnels retrouvés dans notre groupe de maladie cœliaque sont une hypothyroïdie auto-immune et un déficit en IgA. Un déficit en IgA est présent chez 1% des patients dans la population diabétique totale, et chez 8% des patients ayant la maladie cœliaque. Le déficit en IgA est plus fréquent dans la population diabétique de type 1 et chez les patients atteints de maladie cœliaque que dans la population générale où elle est présente chez 1 personne sur 500. Les études dont celle réalisée par Cataldo (62), retrouvent une prévalence du déficit en IgA de 1,7 à 3% dans la population cœliaque. Ventura et al (63) retrouvent une autre maladie auto-immune chez 14% des patients présentant la maladie cœliaque.

Dans notre cohorte, la majorité des sujets ayant une maladie cœliaque n'a pas été allaitée, or le rôle protecteur de l'allaitement maternel dans la survenue de la maladie cœliaque a été suggéré par plusieurs études (16,17).

Les anticorps anti-diabète ont été recueillis chez 8 des patients atteints de la maladie cœliaque. Les patients présentaient en majorité les deux types d'anticorps : anticorps anti-îlots de Langerhans et anticorps anti-GAD. Les études ne retrouvent pas de corrélation entre les taux d'anticorps anti-diabète et les taux d'anticorps anti-transglutaminase chez les patients avec une maladie cœliaque, Hansson (64).

Dans notre étude, la population diabétique totale avait une HbA1c moyenne à 7,61%. En 2011, chez les enfants suivis au CHU de Toulouse, la moyenne de l'HbA1c était de 7,75%. L'étude ENTRED-Ado de Milovanovic et al. (64) en 2007-2010 retrouvait une moyenne de l'HbA1C de 8%, chez des adolescents entre 11 et 18 ans.

Chez nos patients ayant une maladie cœliaque, le diabète n'était pas équilibré avec une Hba1c moyenne de 8,13. Les études révèlent que la maladie cœliaque n'est pas nécessairement associée à un mauvais équilibre glycémique, mais elle a été associée à une baisse des besoins en insuline et à une augmentation des hypoglycémies l'année précédant le diagnostic, Saukkonen (66).

D. Symptômes :

47% de la population diabétique totale, présentait des symptômes évocateurs de la maladie cœliaque, alors que seulement 6% avaient les critères de dépistage de la maladie cœliaque conformes aux recommandations de l'ESPGHAN (7). Il semble donc difficile de se fier uniquement à la présence de symptômes pour dépister la maladie cœliaque. Les signes gastro-intestinaux et les douleurs abdominales étaient les plus fréquents comme dans la population pédiatrique en générale. D'autre part, dans la population diabétique, les symptômes des hypoglycémies et hyperglycémies, peuvent être confondus lors de l'interrogatoire avec ceux de la maladie cœliaque, notamment l'asthénie, l'irritabilité et les troubles de l'attention, les douleurs abdominales.

Dans notre étude, 1 patient ayant une maladie cœliaque confirmée par la biopsie, était asymptomatique. 7 autres patients porteurs d'anticorps anti-transglutaminase positifs mais non confirmés par la biopsie étaient aussi asymptomatiques (soit 8/21). 5 patients ayant une maladie cœliaque confirmée par la biopsie présentaient des symptômes extra-digestifs. Ainsi 50% des patients avec une maladie cœliaque étaient soit asymptomatiques, soit avec des symptômes extra-digestifs.

Hansson (64) montre dans son étude que la maladie cœliaque silencieuse est très fréquente dans la population diabétique. Greco et al (67) ne retrouve pas de symptômes gastro-intestinaux chez les patients ayant une maladie cœliaque. En fait, ¼ des patients au diagnostic de la maladie cœliaque sont asymptomatiques, mais à posteriori avec un interrogatoire rigoureux, on retrouve des symptômes gastro-intestinaux modérés (comme la diarrhée, l'anorexie, la constipation, les

vomissements, le ballonnement abdominal) ou des symptômes extra-digestifs (retard statural, carence martiale, anémie) dans approximativement 50% des cas.

Les symptômes atypiques tels que le retard pubertaire, l'irritabilité et les troubles de l'attention, l'asthénie, les douleurs osseuses, l'arthropathie, la dermatite herpétiforme, l'élévation des transaminases, sont probablement des symptômes apparaissant plus tardivement dans l'histoire de l'intolérance au gluten. Ce sont toutes des manifestations extra-digestives de la maladie cœliaque.

Comme le montre Ferguson (3), les effets d'une interaction anormale entre le système immunitaire, et le gluten, semblent s'exprimer non seulement dans l'intestin (lésions intestinales de la maladie cœliaque), mais aussi dans la peau (dermatite herpétiforme), dans la bouche (aphtes récurrents), dans le foie (hépatite auto-immune, élévation des transaminases) et dans les articulations (arthropathies).

E. Dépistage et diagnostic de la maladie cœliaque

Dans notre étude 6% (22/356) des patients diabétiques présentaient des anticorps anti-transglutaminase positifs et 21 avec des anticorps anti-endomysium positifs.

7 patients ont eu un diagnostic de maladie cœliaque confirmé par la biopsie intestinale avec un grade 3 ou 4 dans la classification de Marsh. Parmi eux, 1 seul patient avait des anticorps anti-transglutaminase <3N, 3 patients avaient des anticorps entre 3 et 10N et 3 patients avaient des anticorps >10N.

L'étude de Webb et al. en 2015 (68), montre que la maladie cœliaque peut être diagnostiquée en présence d'un fort taux d'anticorps anti-transglutaminase car il est corrélé aux lésions histologiques intestinales.

L'étude de Castellaneta et al. en 2015 (69), retrouve 28% de patients diabétiques (sur 446) ayant normalisés le taux des anticorps anti-transglutaminase (initialement modérés) après un contrôle à 6 mois. D'autre part, une étude de Schirru (70) a récemment publié le cas d'un enfant de 2 ans remplissant les critères de l'ESPGHAN pour le diagnostic de la maladie cœliaque sans recours à la biopsie, qui a eu un contrôle à 18 mois des anticorps qui se sont avérés négatifs, avec une biopsie intestinale normale.

L'ESPGHAN (7) recommande de contrôler tous les 3 à 6 mois, les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium uniquement lorsque les anticorps anti-transglutaminase sont <3N et lorsque les anti-endomysium sont négatifs. Par contre si les anticorps anti-endomysium sont positifs, il est recommandé de faire directement la biopsie intestinale, un contrôle de la sérologie n'est pas indiqué.

En ce qui concerne les biopsies, elles étaient toutes positives pour la maladie cœliaque dans notre étude. Ainsi l'indication à la réalisation de la biopsie semble bien appropriée, les anticorps semblent bien spécifiques de la maladie cœliaque, aucun sujet n'a eu de biopsie négative pour la maladie cœliaque.

F. Le typage HLA de type 2

Dans la population générale d'Europe occidentale 40% des sujets sont porteurs de DQ2 et/ou DQ8 (12). Dans notre population d'enfants diabétiques les sujets HLA positifs sont 2,3 fois plus nombreux (94%), 6% seulement étant DQ2 et/ou DQ8 négatifs.

Le typage HLA DQ est utile pour éliminer une maladie cœliaque chez les patients asymptomatiques selon les recommandations de l'ESPGHAN et les études de Clouzeau-Girard (71) et Megiorni (72) confirment ce résultat. Mais le typage HLA DQ ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer la maladie cœliaque, dans la population diabétique qui présente une forte incidence de DQ2 et/ou DQ8, comme l'affirme l'étude de Doolan (55). La recherche de HLA DQ2 et/ou DQ8 dans le dépistage de la maladie cœliaque dans un groupe à risque comme les diabétiques, n'est pas très contributif, et coûte cher comme le montre l'étude de Elias (73).

Dans notre étude, le typage HLA DR a été réalisé également, et confirme le fort lien entre HLA DQ2 et DR3 ainsi qu'entre HLA DQ8 et DR4 (54). 100 patients diabétiques sur les 334 (30%) présentaient un typage HLA DR 03,04/DQ 02,08. 314 patients sur les 334 (94%) avaient un typage HLA DR 3 ou DR 4. Dans l'étude de Smyth et al (54), environ 30 à 50% des patients diabétiques de type 1 étaient DR3/DR4 hétérozygotes.

G. Physiopathologie de la maladie cœliaque et lien avec le diabète de type 1

Un travail de 2004 montre que le diabète de type 1 serait associé à une dysfonction du mécanisme de tolérance orale contre la gliadine (74).

L'étude de Fasano (75) a soulevé l'idée qu'une protéine sécrétée par les entérocytes appelée la zonuline participait à la régulation physiologique des jonctions serrées intercellulaires de la barrière intestinale. La dysrégulation de la zonuline, contribuerait à la perturbation des fonctions de la barrière intestinale, laissant le passage libre aux antigènes impliqués dans la pathogénèse de la maladie cœliaque et des autres désordres immunitaires tel que le diabète de type 1.

L'étude de Karen M Lammers et al. (76) a découvert le récepteur se liant à la gliadine appelé CXCR3. La gliadine se lie au CXCR3 sur les cellules épithéliales intestinales pour déclencher l'augmentation de la perméabilité intestinale par l'intermédiaire de la zonuline. Cela permet le passage de la gliadine et des autres antigènes environnants de la lumière intestinale à la muqueuse intestinale. Chez les individus génétiquement prédisposés, la gliadine pourrait stimuler les autres cellules exprimant le récepteur CXCR3, responsables de la réponse immunitaire innée (lymphocytes T CD8 et cellules Natural Killer) et entraînant les symptômes digestifs ou extra-digestifs de la maladie cœliaque et d'autres maladie auto-immunes telles que le diabète de type 1.

Des hypothèses sur le rôle du microbiote dans la physiopathologie de la maladie cœliaque ont été soulevées, notamment par de Sousa Moraes et al (77) . Les bactéries gram négatifs plus présentes que celles gram positives chez des individus génétiquement prédisposés, contribueraient à la perte de la tolérance du gluten. Ainsi l'émergence de thérapeutiques par les probiotiques semblerait prometteur.

H. Régime sans gluten, qualité de vie, et équilibre du diabète

Un régime excluant le gluten combiné au régime diabétique entraîne de fortes restrictions, avec un risque de désocialisation de l'enfant puis de l'adolescent et de l'adulte diabétique. Les patients diabétiques avec une maladie cœliaque, souvent asymptomatiques, ont un bénéfice du régime sans gluten moins visible à court terme que les patients cœliaques symptomatiques dont les signes digestifs s'améliorent rapidement sous régime sans gluten. En conséquence, la non-adhérence au régime sans gluten est très fréquente parmi cette population. Une étude de Valerio et al (61), montre que seulement 59% des patients diabétiques de type 1 ayant une maladie cœliaque suivent le régime sans gluten alors que l'observance du traitement est de 79%,chez les patients ayant uniquement la maladie cœliaque.

Les effets du régime sans gluten sur l'équilibre du diabète ne sont pas clairement établis. Certains suggèrent que les aliments sans gluten auraient un index glycémique élevé, et pourraient modifier et perturber l'équilibre glycémique, l'HbA1c, les besoins en insuline, voire entraîner les complications du diabète. Les études portant sur l'équilibre glycémique avec l'HbA1c et les besoins en insuline retrouvent des résultats contradictoires. Les études portant sur les complications micro et macrovasculaires du diabète suggèrent un rôle protecteur du régime sans gluten (78).

I. Evolution des malades à long terme et perspectives pour le futur

DQ2 et DQ8 sont des gènes de susceptibilité (de prédisposition). Si l'on considère les mécanismes qui définissent l'épigénétique, il paraît pertinent de se demander si les enfants porteurs de ces haplotypes ne vont pas développer une maladie cœliaque à l'adolescence ou à l'âge adulte. Cette hypothèse pose à nouveau la question des modalités de la surveillance des malades diabétiques de type 1, avant et après la transition chez les adultes : Quels marqueurs seront les plus sensibles et les plus spécifiques ? A quelle fréquence devront être effectués les contrôles ?

De récentes études mettent en avant de nouvelles perspectives thérapeutiques (9, (9, 77, 24):

- Modification du blé pour éliminer les peptides toxiques
- Favoriser la fixation des peptides toxiques au HLA DQ2 et/ou DQ8 en inhibant la transglutaminase, ou en utilisant des antagonistes des peptides immunogènes
- Bloquer le passage des peptides toxiques ou les digérer par une enzyme spécifique par opothérapie
- Inhiber l'activation et l'expansion des lymphocytes intra-épithéliaux

Ces alternatives au régime sans gluten, moins contraignantes, pourraient dans le futur, permettre une meilleure observance du traitement, ainsi qu'une meilleure acceptabilité de la maladie cœliaque, qui est souvent difficilement vécue par des enfants vivants déjà avec une maladie chronique tel que le diabète.

VI. Conclusion

En appliquant les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN, la prévalence de la maladie cœliaque dans notre population d'enfants diabétiques de type 1 était de 3,3%. En fait, la prévalence probable, compte tenu que les anticorps anti-transglutaminase élevés sont toujours associés à une atrophie villositaire, serait d'environ 6% dans notre étude.

Ces nouvelles directives ont permis de diagnostiquer la maladie cœliaque chez des enfants qui n'étaient pas dépistés auparavant avec les anciennes méthodes. Le régime sans gluten mis en place ayant pour but de prévenir les complications et de prolonger l'espérance de vie.

La meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie cœliaque a permis de découvrir plusieurs formes de la maladie cœliaque : symptomatique, silencieuse, latente et potentielle.

Les enfants diabétiques de type 1 porteurs des gènes HLA DQ2 et/ou DQ8, mais n'ayant pas les autres critères sérologiques et histologiques de la maladie cœliaque représentent plus de 80% de la population de notre étude, ce qui est considérable. Ils appartiennent certainement à un groupe à fort risque de développer la maladie cœliaque, et doivent être considérés comme porteurs d'une maladie cœliaque latente, pouvant se déclarer à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Suite à ce dépistage initial, la question du suivi de ces enfants à risque avec une maladie cœliaque potentielle est primordiale. Un dépistage répété à long terme, et poursuivi à l'âge adulte, semble nécessaire.

Cette étude confirme que la recherche de la prédisposition génétique avec le typage HLA DQB1 est peu contributif pour le diagnostic de la maladie cœliaque dans le groupe de sujets diabétiques de type 1. Cependant cette recherche peut être justifiée pour éliminer définitivement du dépistage à long terme les patients HLA DQ2/8 négatifs, qui eux ne sont pas prédisposés à développer une maladie cœliaque.

La perspective de cette étude est de poursuivre le recueil de données pour tous les enfants diabétiques de type 1 suivis au CHU de Toulouse (au total 813 enfants diabétiques suivis en 2015) afin de préciser la prévalence de la maladie cœliaque et les caractéristiques de cette population.

Les progrès de la recherche ouvrent la voie vers des thérapies alternatives moins contraignantes que le régime à vie sans gluten, qui amélioreraient la qualité de vie des patients. Enfin, en améliorant les connaissances des mécanismes de la maladie cœliaque, des découvertes sur le diabète de type 1 et son traitement pourraient aussi voir le jour.

VII. Annexes

Annexe A

LETTRE D'INFORMATION
DESTINEE AUX ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1 ET LEURS PARENTS
POUR LA RECHERCHE D'UNE INTOLERANCE AU GLUTEN

Madame, Monsieur,

Votre enfant est suivi par l'équipe de diabétologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Toulouse pour un diabète de type 1.

Le diabète de type 1 est associé à un risque plus important de développer la maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une intolérance au gluten permanente.

Elle peut provoquer un raccourcissement des villosités de l'intestin grêle. Il s'ensuit une malabsorption des aliments (en particulier du fer, du calcium et de l'acide folique) qui peut aussi entraîner un déséquilibre du diabète. Le régime sans gluten strict est le seul traitement efficace connu qui permet une disparition des symptômes et prévient l'apparition de complications dont l'ostéoporose (déminéralisation des os). Les diabétiques de type 1 appartiennent à un groupe à risque de développer cette maladie sous une forme inapparente (asymptomatique).

Les sociétés savantes recommandent la recherche de cette intolérance chez tous les diabétiques de type 1. Cette recherche consiste à doser les anticorps anti- transglutaminase, anti- endomysium et à réaliser un typage HLA lors du prélèvement sanguin du suivi annuel.

Je soussigné(e)représentant légal de
l'enfant..... né(e) le

Atteste avoir reçu une information éclairée du Docteur.....

Et autorise le prélèvement sanguin pour l'enfant
pour la recherche de l'intolérance au gluten

Fait à, le

Nom et signature du médecin

Signature du représentant légal

Signature de l'enfant

Annexe B

Recueil de données pour le dépistage de la maladie cœliaque chez les enfants suivis pour un diabète type 1

Nom (3 1ères lettres) :

Date de recueil:

Prénom (3 1ères lettres) :

Médecin :

Date de naissance :

Sexe :

Date de diagnostic du diabète :

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--------------------------|--|
| Dates | | | | | Moyenne des HbA1c | Equilibre du diabète : oui 1 : < 7,5%/non 0 : >=7,5%/découverte 2 |
| 4 dernières HbA1c sur 1 an (%) | | | | | | |
| Antécédents familiaux (père, mère, fratrie, grands-parents) | | | | Oui (préciser le lien de parenté) | | Non |
| Diabète de type 1 | | | | | | |
| Maladie cœliaque | | | | | | |
| Hypothyroïdie auto-immune | | | | | | |
| Autre auto-immunité (préciser) | | | | | | |

| Antécédents personnels ou Présence des signes cliniques | Oui | Non |
|--|------------|------------|
| Allaitement maternel (durée) | | |
| Douleur abdominale chronique | | |
| Ballonnement abdominal chronique | | |
| Vomissement chronique | | |
| Diarrhée chronique | | |
| Constipation chronique | | |
| Retard de croissance pondérale | | |
| Retard de croissance staturale | | |
| Retard pubertaire * | | |
| Anorexie/perte d'appétit | | |
| Asthénie chronique | | |
| Irritabilité. Troubles de l'attention | | |
| Douleurs osseuses chroniques | | |
| Fractures sur ostéopénie | | |
| Arthropathies | | |
| Dermatite herpétiforme | | |
| Pathologies auto-immunes | | |
| Autres : préciser | | |

| | | |
|---------------|----|----|
| Poids | kg | DS |
| Taille | cm | DS |

| Examens complémentaires | date | résultat |
|--------------------------------|-------------|-----------------|
| Hb (g/dl) | | |
| Fer sérique (µmol/l) | | |
| Ferritine (µg/l) | | |
| HbA1c (%) | | |
| TGO (UI/l) | | |
| TGP (UI/l) | | |

| Examens complémentaires | date | résultat |
|----------------------------------|-------------|-----------------|
| IgA totaux (g/l) | | |
| IgA anti-transglutaminase (U/ml) | | |
| IgA anti-endomysium (U/ml) | | |
| HLA DQ2 | | |
| HLA DQ8 | | |
| Biopsie intestinale | | |

**Retard pubertaire :*

- Chez la fille : absence de développement mammaire après 13 ans ou absence de règles après 15ans

- Chez le garçon : volume des testicules < 4ml ou longueur < 2,5cm après 14 ans

VIII. Bibliographie

1. Aloulou H, Kammoun T, Ben Ayed M, Masmoudi H, Hachicha M. Association diabète de type 1 et maladie cœliaque chez l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture* 2008;21:37–43.
2. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem* 2015;68:1–55.
3. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150–1.
4. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw K-T. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:59–62.
5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797–801.
6. Lundin KE, Sollid LM, Qvigstad E, et al. T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis- or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. *J Immunol* 1990;145:136–9.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.
8. Mouterde O, Hariz MB, Dumant C. Le nouveau visage de la maladie cœliaque. *Arch Pédiatrie* 2008;15:501–3.
9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol WJG* 2012;18:6036–59.
10. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981–2002.
11. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World Perspective and Celiac Disease Epidemiology. *Dig Dis* 2015;33:141–6.
12. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294–302.
13. Ricaño-Ponce I, Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Genetics of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:399–412.
14. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345–50.
15. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25.
16. Olives J-P. Quand doit-on introduire le gluten dans l'alimentation des nourrissons? *Arch Pédiatrie* 2010;17 Suppl 5:S199–203.

17. Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:607–18.
18. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev* 2009;8:316–9.
19. Dolcino M, Zanoni G, Bason C, et al. A subset of anti-rotavirus antibodies directed against the viral protein VP7 predicts the onset of celiac disease and induces typical features of the disease in the intestinal epithelial cell line T84. *Immunol Res* 2013;56:465–76.
20. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, Luinetti O. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012;11:746–53.
21. Olives JP, Voigt JJ, al Saati T, et al. Populations lymphocytaires T de la muqueuse intestinale au cours de la maladie coeliaque chez l'enfant. Etude immunohistochimique. *Gastroentérologie Clin Biol* 1990;14:33–40.
22. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillières Clin Gastroenterol* 1995;9:273–93.
23. Matuchansky C, Bognel C, Bognel JC, Rambaud JC, Bernier JJ. Atrophie villositaire du grêle. Etude histologique par biopsies étagées, mensurations de la muqueuse. Corrélations anatomocliniques et biologiques. *Biol Gastroenterol* 1970;1:27-42.
24. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; (sous presse)
25. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753–8.
26. Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, Björkholm M, Caporaso NE, Landgren O. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91–8.
27. Lohi S, Mäki M, Montonen J, et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009;58:643–7.
28. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042–66.
29. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909–11.
30. Olives J-P, Lamireau T, Ruemmele F, Groupe francophone d'hépatologie gastroentérologie et nutrition pédiatrique (GFHGNP). Nouvelles recommandations Européennes pour le diagnostic de la maladie cœliaque: une réelle simplification? *Arch Pédiatrie* 2014;21:241–4.
31. Barrett JC, Clayton D, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis finds over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41:703–7.
32. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57:1084–92.

33. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985; 7 Suppl 1:S170–6.
34. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652–7.
35. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
36. Couper JJ, Beresford S, Hirte C, et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:94–9.
37. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:4–17.
38. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55:2142–7.
39. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4037–43.
40. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008 ;31:1546–9.
41. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:18–25.
42. Diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. Haute Autorité de Santé (HAS) 2007. Disponible sur le lien: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_750150/fr/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-enfant-et-l-adolescent Consulté le 21/08/2015.
43. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:257–69.
44. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15:270–8.
45. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:102–14.
46. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:135–53.
47. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:612–4.

48. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1123-32.
49. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012;29:286-9.
50. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:354-9.
51. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:37-40.
52. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013;36:316-21.
53. Pham-Short A, Donaghue K, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med* 2014;31:208-12.
54. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359:2767-77.
55. Doolan A, Donaghue K, Fairchild J, Wong M, Williams AJ. Use of HLA Typing in Diagnosing Celiac Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:806-9.
56. Holding S, Wilson F, Spradbery D. Clinical evaluation of the BioPlex 2200 Celiac IgA and IgG Kits - a novel multiplex screen incorporating an integral check for IgA deficiency. *J Immunol Methods* 2014;405:29-34.
57. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
58. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *Eur J Intern Med* 2013;24:456-60.
59. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia* 2009;52:1820-8.
60. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1294-8.
61. Valerio G, Maiuri L, Troncone R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:1719-22.
62. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998;42:362-5.

63. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MBC, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *São Paulo Med J Rev Paul Med* 2014;132:364–71.
64. Hansson T, Dahlbom I, Tuvemo T, Frisk G. Silent coeliac disease is overrepresented in children with type 1 diabetes and their siblings. *Acta Paediatr* 2015;104:185-91.
65. Milovanovic I, Chantry M, Romon I, Druet C, Fagot-Campagna A, Levy-Marchal C. État de santé, scolarité et comportements à risque des adolescents diabétiques: l'étude Entred-Ado. *Diabetes Metab* 2012;38:A5.
66. Saukkonen T, Väisänen S, Akerblom HK, Savilahti E, Childhood Diabetes in Finland Study Group. Coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr* 2002;91:297–302.
67. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine* 2012;43:108–11.
68. Webb C, Norström F, Myléus A, et al. Celiac Disease Can be Predicted by High Levels of Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Population-Based Screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:787-91.
69. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, et al. High Rate of Spontaneous Normalization of Celiac Serology in a Cohort of 446 Children With Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care* 2015;38:760-6.
70. Schirru E, Jores R-D, Congia M. Prudence is necessary in the application of the new ESPGHAN criteria for celiac disease omitting duodenal biopsy: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:679–80.
71. Clouzeau-Girard H, Rebouissoux L, Taupin J-L, et al. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:729–33.
72. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 2012;19:88.
73. Elias J, Hoorweg-Nijman JJG, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabet Med* 2015;32:834–8.
74. Auricchio R, Paparo F, Maglio M, et al. In vitro-deranged intestinal immune response to gliadin in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1680–3.
75. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1096–100.
76. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194–204.
77. De Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio M do C. Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:482–9.

78. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World J Diabetes* 2013;4:130–4.

**ETUDE DE LA PREVALENCE DE LA MALADIE CŒLIAQUE DANS
UNE POPULATION D'ENFANTS DIABETIQUES DE TYPE 1
Dépistage systématique selon les nouvelles recommandations
européennes**

La maladie cœliaque est une maladie immunitaire induite par le gluten, chez des sujets génétiquement prédisposés, s'exprimant par une symptomatologie clinique variable, avec des anticorps spécifiques et une entéropathie. Les diabétiques de type 1 représentent un groupe à risque. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la maladie cœliaque parmi les enfants diabétiques de type 1 suivis au CHU de Toulouse selon les nouvelles recommandations européennes. Cette étude épidémiologique descriptive transversale a inclus 356 enfants diabétiques de type 1. La prévalence de la maladie cœliaque dans cette population était de 3,3%. Les enfants diabétiques de type 1 génétiquement prédisposés sans auto-anticorps circulant représentent plus de 80% de notre population et doivent être considérés comme porteurs d'une maladie cœliaque latente. Un dépistage répété et poursuivi à l'âge adulte semble nécessaire.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialité Pédiatrie

MOTS-CLÉS : maladie cœliaque - diabète de type 1 - typage HLA type II – prévalence – dépistage - anticorps anti-transglutaminase - anticorps anti-endomysium - atrophie villositaire -

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Jean-Pierre Olives