

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE

Pour l'obtention du grade de

Docteur En Sciences Médicales

*Etude des gènes HLA de prédisposition
chez les enfants cœliaques dans la wilaya de Sétif*

Présentée par le Dr Hakim RAHMOUNE

Maitre-Assistant en Pédiatrie

Soutenue le 24 Juillet 2025

Présidente du jury :

Pr. Mounira AMRANE

Directrice de thèse :

Pr. Meriem ABDOUN

Membre du jury :

Pr. Ouahiba BENRABAH

Pr. Hadeef DJOHRA

Pr. Abdelhak LAKEHAL

Année Universitaire 2024-2025

Dédicaces

*A la mémoire de mes regrettés
grands-parents*

رحمهم الله تعالى رحمة واسعة

Ce travail est dédié:

*A mes parents, mes premiers mentors et mes guides
éclaireurs...aucun mot ne peut les remercier assez*

جزاكم الله خيرا

A ma femme, ma moitié (et bien plus...)

A nos quatre enfants, notre joie

*A mon frère, mon sénior, mon précepteur et mon
précurseur..*

A toute ma famille et ma belle-famille

*A tous ceux qui m'ont soutenu et appuyé, notamment le
Pr Ahmed Abdelaziz*

Aux enfants coeliaques et à leurs familles

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin

الحمد لله وكفى ، و الصلاة والسلام على
حبيبنا المصطفى

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ"

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

Remerciements

A Madame La Professeure Meriem ABDOUN, Directrice de Thèse

Je vous suis immensément reconnaissant de diriger mon travail de thèse. Malgré toutes les difficultés et embûches, vous avez expliqué, guidé, corrigé et révisé – avec beaucoup de patience – cette thèse ; tout en vous efforçant à chaque fois de mettre en exergue les différentes facettes de cette étude pour arriver à bon port et finaliser ce travail.

Je vous prie de croire, Madame la Professeure, en l'expression de toute ma profonde gratitude.

Merci !

À Madame la Professeure Mounira AMRANE, Présidente du Jury

Vous me faites l'immense honneur d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse, et je vous en remercie très sincèrement.

Votre bienveillance, votre écoute et la justesse de vos remarques m'ont profondément marqué.

Je vous suis fort reconnaissant pour l'attention que vous avez portée à mon travail et pour vos suggestions aussi pertinentes que stimulantes.

Veillez croire, Madame la Professeure, en l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A Madame la Professeure Ouahiba BENRABAH,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Vos remarques et suggestions éclairantes ont grandement contribué à affiner et enrichir ce travail.

Je vous prie d'accepter, Professeure, l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Abdelhak LAKEHAL,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci infiniment pour vos innombrables suggestions, vos conseils avisés et votre professionnalisme constant.

Veillez recevoir ici l'expression de toute ma considération et de ma sincère gratitude.

A Madame la Professeure Djohra HADEF,

Je vous remercie sincèrement d'accepter de participer à ce jury de thèse, et vous prie de croire, Madame la Professeure, en l'expression de mes respects les plus profonds.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : American Academy of Pediatrics

AND : Acide désoxyribonucléique

AHS : Alberta Health Services

ACG : American College of Gastroenterology

AGA : American Gastroenterological Association

AND : Academy of Nutrition and Dietetics

ARN : Acide ribonucléique

ATCD : Antécédents

AV : atrophie villositaire

BSG : British Society of Gastroenterology

BSPGHAN : British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

CD : Cluster of Differentiation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CPG : Clinical Practice Guidelines

CREST : Clinical Resource Efficiency Support Team

DT1 : Diabète Type 1

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assays

EDTA : éthylène-diamino-tétra-acétique

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FFPE : Formalin-Fixed Paraffin-Embedded

FODMAP : FermentableOligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

FDA : Food and Drug Administration

HLA : Human Leukocytes Antigen

HWP1 : Hyphal Wall Protein 1

HUGO : Human Genome Organisation

Ig : Immunoglobuline

IFN : Interféron

IL : Interleukine

LT : Lymphocyte T

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux

LIRSSEI : Laboratoire d'Investigation et de Recherche Spécialisées en Santé, Environnement et Innovations

MC : Maladie Cœliaque

NASPGHAN : North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

NIH : National Institutes of Health

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

OR : Odds Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

ppm : parties par mille

RSG : Régime Sans Gluten

SD : Syndrome de Down

TCR : T Cell Receptor

TG : Transglutaminase

TH : T Helper

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VDR : Vitamin D Receptor

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

WGO : World Gastroenterology Organization

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Risque de développer la MC selon les gènes HLA de classe II (HLA DR et HLA DQ)	16
Tableau 2: Prévalence de la MC dans les groupes dits à risque, données actualisées en 2020.....	20
Tableau 3: Régions chromosomiques non-HLA associées à la MC	28
Tableau 4: Facteurs génétiques liés à la physiopathogénie de la MC	29
Tableau 5: Sensibilité et spécificité des différents anticorps de la MC chez l'enfant.....	46
Tableau 6: Répartition de la population d'étude selon l'année de recrutement	85
Tableau 7: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	85
Tableau 8: Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	86
Tableau 9: Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux de MC	86
Tableau 10: Répartition de la population d'étude selon l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs	86
Tableau 11: Répartition de la population d'étude selon les circonstances de découverte/ dépistage.....	87
Tableau 12: Répartition de la population d'étude selon les circonstances de découverte/ Signes cliniques.....	87
Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon la présence de diabète type I	87
Tableau 14: Répartition de la population d'étude selon la sérologie anti-transglutaminase....	88
Tableau 15: Répartition de la population d'étude selon l'histologie.....	88
Tableau 16: Répartition de la population d'étude selon le score de Marsh	88
Tableau 17: Répartition de la population d'étude selon la présence d'arthralgie /arthrite.....	89
Tableau 18: Répartition de la population d'étude selon le statut HLA DQ2/DQ8	89
Tableau 19: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 avec intervalle de confiance à 95 %	89
Tableau 20: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon le sexe avec intervalle de confiance	90
Tableau 21: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les antécédents familiaux de maladie cœliaque.....	90
Tableau 22: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs	90
Tableau 23: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les circonstances de découverte/ dépistage.....	91

Tableau 24: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les circonstances de découverte/ signes digestifs	91
Tableau 25: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la présence de diabète type I	91
Tableau 26: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la sérologie anti-transglutaminase	92
Tableau 27: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon l'histologie.....	92
Tableau 28: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon le score de Marsh.....	92
Tableau 29: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la présence d'arthralgie /arthrite..	93
Tableau 30: Association entre HLA DQ2/DQ8 et le sexe	93
Tableau 31: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la présence d'antécédents familiaux de maladie cœliaque	94
Tableau 32: Association entre HLA DQ2/DQ8 et l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs	94
Tableau 33: Association entre HLA DQ2/DQ8 et le dépistage	95
Tableau 34: Association entre HLA DQ2/DQ8 et signes d'appels.....	95
Tableau 35: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la présence d'un diabète de type I.....	95
Tableau 36: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la sérologie cœliaque	96
Tableau 37: Association entre HLA DQ2/DQ8 et histologie	96
Tableau 38: Association entre HLA DQ2/DQ8 et score de Marsh.....	97
Tableau 39: Association entre HLA DQ2/DQ8 et arthralgie	97
Tableau 40: Tableau récapitulatif de l'analyse bivariée.....	99
Tableau 41: Tableau récapitulatif de l'analyse multivariée	108
Tableau 42: Comparaison de la fréquence des gènes HLA DQ2/DQ8 dans différentes populations cœliaques	113
Tableau 43: Tableau des études Statut HLA et Sexe dans la population cœliaque.....	119
Tableau 44: Tableau comparatif des études Statut HLA et Antécédents familiaux dans la population cœliaque	124
Tableau 45: Tableau comparatif des études Statut HLA et Age des 1 ^{er} signes cliniques.....	127
Tableau 46: Tableau comparatif des études Statut HLA et Signes cliniques.....	132
Tableau 47: Tableau comparatif des études Statut HLA et DT 1 associé.....	135
Tableau 48: Tableau comparatif des études Statut HLA et Sérologie cœliaque	138
Tableau 49: Tableau comparatif des études Statut HLA et Histologie/Score de Marsh	141
Tableau 50: Tableau comparatif des études Statut HLA et Arthralgies.....	145

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Traité d'Arétée de Cappadoce en Latin, 1552.	6
Figure 2: Traité d'Arétée de Cappadoce en Anglais	6
Figure 3: Traité Pédiatrique de Geronimo Soriano publié en 1600	7
Figure 4: Samuel Jones Gee	8
Figure 5: Courbe du Dr. S. Haas rapportant le succès du “Banana Diet” chez huit enfants	9
Figure 6: Willem Karel Dicke (1905-1962)	10
Figure 7: Répartition géographique de la consommation de blé, exprimée en g/habitant/jour	14
Figure 8: Distribution géographique de la prévalence du gène HLA-DQ2	15
Figure 9: Gradient de risque selon les haplotypes HLA selon une prévalence de la MC =1%	16
Figure 10: Prévalence de la MC dans le Monde Arabe	17
Figure 11: Carte du monde selon la séroprévalence de la MC	19
Figure 12: Pathogénèse de la MC	25
Figure 13: Modèle suggéré d'induction de MC par une souche spécifique de réovirus	31
Figure 14: Schéma du microenvironnement incriminé dans le développement de la MC	33
Figure 15: Physiopathogénie de la MC et dysbiose intestinale	34
Figure 16: Schéma des interactions entre Candida, Mastocytes et IL-9 dans la MC	35
Figure 17: Céréales toxiques pour les patients atteints de MC	37
Figure 18: Iceberg de la Maladie Coeliaque	41
Figure 19: Signes Digestifs et Extra-digestifs de la MC	43
Figure 20: Phénotypes cliniques de la MC	44
Figure 21: Mauvaise orientation des biopsies et diagnostic erroné d'atrophie villositaire	48
Figure 22: Classification de Marsh	49
Figure 23: Muqueuse intestinale sous microscope	50
Figure 24 : Muqueuse intestinale normale sous fort grossissement et cellules en goblet	51
Figure 25: Céréales exclues lors du RSG dans la MC	57
Figure 26: Essais cliniques rapportés sur www.clinicaltrials.gov	59
Figure 27: Pathogénie de la MC et traitements à l'essai	60
Figure 28: Nombre croissant et exponentiel des allèles HLA identifiés, mise à jour 2025.	62
Figure 29: Cartographie chromosomique de la région HLA	64
Figure 30: Nomenclature HLA	66
Figure 31: Risque relatif de développer un MC selon les gènes et allèles HLA DQ	68

Figure 32: Effet “dose” des gènes et allèles HLA DQ sur la MC	70
Figure 33: Association HLA-DQ et MC : intérêt de la valeur prédictive négative	71
Figure 34: L’« effet-dose » pour l’haplotype HLA-DQ2.5	74
Figure 35: Le kit “ Celiac Gene Screen®”	81
Figure 36: Heatmap de l'analyse bivariée	98
Figure 37: Analyse multivariée : Statut HLA et Sexe.....	102
Figure 38: Analyse multivariée : Statut HLA et Antécédent familial	102
Figure 39: Analyse multivariée : Statut HLA et Signes digestifs/extra-digestifs	103
Figure 40: Analyse multivariée : Statut HLA et Histologie pathologique	103
Figure 41: Analyse multivariée : Statut HLA et Score de Marsh	104
Figure 42: Analyse multivariée : Statut HLA et Sérologie positive.....	104
Figure 43: Analyse multivariée : Statut HLA et Arthralgies.....	105
Figure 44: Forest Plots avec ORa des variables étudiées.....	105
Figure 45: Heatmap de l’analyse multivariée.....	107
Figure 46: Répartition selon le sexe des maladies auto-immunes les plus fréquentes.....	120
Figure 47: Charte de flux de notre étude.....	150

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Introduction - Problématique.....	1
--	----------

CHAPITRE I: REVUE DE LITTERATURE.....	3
--	----------

1 Maladie Cœliaque : Rappel	3
--	----------

1.1 Introduction	3
------------------------	---

1.2 Définitions	4
-----------------------	---

1.3 Historique de la MC	5
-------------------------------	---

1.4 Epidémiologie de la MC.....	13
---------------------------------	----

1.4.1 Epidémiologie Mondiale de la MC	13
---	----

1.4.2 Epidémiologie au Maghreb et dans le Monde Arabe	17
---	----

1.4.3 Epidémiologie en Algérie.....	18
-------------------------------------	----

1.4.4 Epidémiologie dans les groupes dits « à haut risque ».....	19
--	----

2 Physiopathologie de la MC.....	23
---	-----------

2.1 Rôle de la génétique	27
--------------------------------	----

2.2 Rôle des anticorps et de l'auto-immunité	30
--	----

2.3 Rôle du microbiote intestinal :.....	30
--	----

2.3.1 Rôle des virus :	30
------------------------------	----

2.3.2 Rôle des bactéries	32
--------------------------------	----

2.3.3 Rôle des champignons.....	35
---------------------------------	----

2.3.4 Rôle des parasites	36
--------------------------------	----

2.4 Rôle du gluten.....	37
-------------------------	----

2.4.1 Allaitement et exposition au gluten	38
---	----

2.4.2 Age d'introduction du gluten dans l'alimentation	39
--	----

2.4.3	Quantité de gluten ingéré.....	39
3	Diagnostic de la MC.....	41
3.1	Diagnostic clinique	42
3.2	Diagnostic Sérologique.....	45
3.2.1	Anticorps anti-gliadine	45
3.2.2	Anticorps anti-gliadine désamidée	45
3.2.3	Anticorps anti-réticuline	45
3.2.4	Anticorps anti-endomysium.....	45
3.2.5	Anticorps anti-TG2.....	46
3.3	Diagnostic Histologique	48
3.4	Diagnostic génétique : Intérêt des gènes HLA-DQ.....	52
3.4.1	Patients à risque	52
3.4.2	Patients déjà sous RSG.....	53
4	Prise en charge de la MC.....	55
4.1	Définition du RSG.....	56
4.2	Céréales proscrites et céréales tolérées.....	56
4.3	Efficacité du RSG.....	57
4.4	Diététique, Nutriments & Supplémentations	58
4.5	Autres perspectives thérapeutiques.....	59
5	Pronostic de la MC.....	61
6	Gènes HLA dans la MC.....	62
6.1	Aperçu sur le système HLA (ou CMH Humain).....	62
6.1.1	Introduction	62
6.1.2	Historique	63
6.1.3	Cartographie chromosomique.....	63
6.1.4	Fonction des molécules HLA	64
6.1.5	Nomenclature des allèles HLA.....	65
6.1.6	Typage HLA.....	66
6.2	Implication et rôles du système HLA dans la MC.....	67
6.2.1	Rôle du typage HLA dans la recherche de prédisposition à la MC.....	67
6.2.2	Rôle du typage HLA dans le diagnostic de la MC	71
6.2.3	Rôle du système HLA dans la symptomatologie et le pronostic de la MC	73

CHAPITRE II : ETUDE PRATIQUE

1	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	76
1.1	OBJECTIF PRINCIPAL	76
1.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	76
2	PATIENTS ET METHODES.....	77
2.1	Type de l'étude.....	77
2.2	Population d'étude.....	77
2.2.1	Critères d'inclusion	77
2.2.2	Critères de non-inclusion	77
2.2.3	Taille de l'échantillon.....	77
2.3	Collecte des données cliniques, paracliniques et prélèvement.....	78
2.3.1	Données cliniques et anamnestiques	78
2.3.2	Données paracliniques.....	78
2.3.3	Prélèvements sanguins	79
2.3.4	Consentement parental éclairé.....	79
2.4	Matériels et méthodes du typage HLA.....	80
2.4.1	Type d'échantillon et conditions de prélèvement	80
2.4.2	Principes généraux du typage HLA.....	80
2.4.3	Méthodes utilisées pour le typage HLA	80
2.4.4	Fonctionnement du kit Celiac Gene Screen®	81
2.4.5	Interprétation des résultats.....	81
2.4.6	Avantages du kit Celiac Gene Screen®	82
2.4.7	Matériel utilisé pour le typage HLA.....	82
2.4.8	Méthodologie de réalisation	82
2.5	Variables étudiées, saisie et analyse statistique des données	83
2.5.1	Variables étudiées.....	83
2.5.2	Saisie des données.....	83
2.5.3	Analyse statistique.....	83
2.6	Collaboration scientifique et technique	84
3	RESULTATS	85
3.1	Description de la population étudiée	85
3.2	Résultats du typage HLA DQ2/DQ8.....	89
3.3	Analyse bivariable des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques selon le statut HLA DQ2/DQ8	93

3.3.1	Carte de chaleur (Heatmap) de l'analyse bivariable.....	98
3.3.2	Conclusion de l'analyse bivariable :.....	99
3.4	Analyse multivariable.....	101
3.4.1	Analyse de Corrélation – Forest Plot des OR ajustés.....	101
3.4.1.1	Statut HLA et Sexe	102
3.4.1.2	Statut HLA et Antécédent familial.....	102
3.4.1.3	Statut HLA et Signes digestifs/extra-digestifs	103
3.4.1.4	Statut HLA et Histologie pathologique.....	103
3.4.1.5	Statut HLA et Stade de Marsh ≥ 3	104
3.4.1.6	Statut HLA et Sérologie positive	104
3.4.1.7	Statut HLA et Arthralgies	105
3.4.1.8	Statut HLA et Toutes les variables : Forest Plot Combiné	105
3.4.2	Carte de chaleur (Heatmap) de l'analyse multivariable	107
3.4.3	Conclusion de l'analyse multivariable	108
4	Discussion	110
4.1	Fréquence des gènes HLA DQ2/DQ8 dans la population cœliaque étudiée.....	111
4.2	Statut HLA et Sexe.....	118
4.3	Statut HLA et Antécédents familiaux de MC	123
4.4	Statut HLA et Age d'apparition des premiers signes cliniques	126
4.5	Statut HLA et signes cliniques : digestifs /extra-digestifs	130
4.6	Statut HLA et DT 1	134
4.7	Statut HLA et Sérologie cœliaque.....	137
4.8	Statut HLA et Conclusions histologiques avec score de Marsh.....	140
4.9	Statut HLA et Arthralgies	143
5	Forces, Biais et Limites de l'étude	147
5.1	Forces de l'étude	147
5.2	Limites et biais potentiels de l'étude	147
6	Conclusion et Perspectives.....	149
6.1	Conclusion.....	151
6.2	Perspectives.....	152
	BILBIOGRAPHIE.....	155
	ANNEXES	180

INTRODUCTION

Introduction - Problématique

La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune à manifestations systémiques (classiquement digestives), déclenchée par l'ingestion de gluten (fraction alcool-soluble des protéines composant certaines céréales comme le blé, le seigle et l'orge) chez des sujets génétiquement prédisposés (1).

Ses manifestations réalisent un spectre large, véritable continuum allant des formes silencieuses à celles cliniquement symptomatiques, réalisant le désormais fameux Iceberg de Catassi (2,3).

Elle est de plus en plus reconnue comme un problème croissant de santé publique, tant par sa prévalence (estimée entre 1 et 2% en Amérique du Nord et en Europe Occidentale, et oscillant au Maghreb de 0.9% jusqu'à 5.6 % chez les réfugiés Sahraouis à Tindouf), que par ses conséquences cliniques (régime contraignant et onéreux, risque auto-immun, risque oncogène) et par son impact sur le système de santé (multiplicité des atteintes, hospitalisations, morbidité, coûts direct et indirect...etc.) (4,5).

Si le facteur environnemental principal, déclenchant la cascade auto-immune, est le gluten, la prédisposition génétique est primordiale, localisée sur le chromosome 6 au sein du complexe majeur d'histocompatibilité appelé chez l'Homme « *HLA* » (Human Leukocytes Antigens): en effet, plus de 90 % des malades cœliaques expriment le HLA DQ2 et le reste des malades exprime presque tous le HLA DQ8 (6,7).

En Algérie, les études épidémiologiques relatives à la MC rapportent des chiffres disparates : les premières données de la région de Attatba en 1983 rapportent une prévalence des formes symptomatiques de 1/283, puis à Oran une prévalence de 1/600 (8) .

Des calculs d'incidence plus récents donnent des chiffres de 1.11 ‰ à Tébessa, 0.97 ‰ à Constantine, 0,25 ‰ à Jijel, 0,3 ‰ à Batna, 0,88 ‰ à Khenchela 1,4‰ à Guelma et 1,7 ‰ à Mila (9).

L'étude algéroise de la thèse de Bensmina portant sur 4868 enfants âgés de 6 et 15 ans a rapporté une prévalence sérologique de MC = 0,53% et une prévalence de MC avec preuve histologique = 0,51% (10).

L'épidémiologie des gènes HLA de risque (HLA DQ2 et HLA DQ8) ; tant dans la population générale algérienne que dans celle à risque ou même chez les patients atteints de MC, est en

cours d'exploration et mérite d'être approfondie ; notamment chez l'enfant.

Plusieurs études algériennes intéressantes concernant le HLA et la MC sont retrouvées sur les différentes bases de données nationales algériennes (Bibliothèques électroniques des universités) et internationales (Pubmed[®]/Medline[®], Google Scholar[®]).

L'étude pionnière de Boudjema et al. à Oran en 1994 a relevé, chez une cohorte de 49 patients et 47 sujets contrôles, une non-prépondérance de la position trans de l'hétérodimère DQAI*O501-DQBI*0201, pourtant largement décrite dans la littérature (11).

Vingt ans après, en 2014, une thèse de biologie soutenue à l'université Blida 1 rapporte que sur un échantillon étudié de 34 patients algériens (enfants et adultes, critères diagnostiques de MC non rapportés, score de Marsh absent) et 30 témoins, le gène HLA-DQ2 est présent à une fréquence de 64,70%, versus une fréquence chez les témoins de 40% ($p=0,03$) (12).

En 2018, la thèse d'immunologie de Salhi (13) rapporte les résultats du typage HLA DQ chez 170 patients, dont 90 enfants (avec des critères diagnostiques de MC non précisés et un score de Marsh non-mentionné) versus 100 témoins : il existe une augmentation statistiquement significative de la fréquence du phénotype HLA-DQ2 chez les patients.

D'où l'intérêt premier de notre étude : connaître la fréquence locale du terrain génétique de risque de la maladie cœliaque dans la wilaya de Sétif, permettant de guider éventuellement des programmes futurs de dépistage et de diagnostic.

Une corrélation génotype-phénotype (gènes HLA – présentation clinique) pourrait également être déduite à partir de certains cas index, présageant alors d'une médecine personnalisée et prédictive.

Enfin, ce travail permettrait de redresser le diagnostic en dépistant les enfants dénués de ces gènes de risque, très probablement de faux malades cœliaques chez qui il conviendrait de libérer le régime alimentaire et d'incriminer un autre diagnostic.

CHAPITRE I:

REVUE DE LITTERATURE

1 Maladie Cœliaque : Rappel

1.1 Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une maladie chronique auto-immune et immuno-médiée, secondaire à l'ingestion de gluten, ou plus précisément de gliadine, se développant chez des individus génétiquement prédisposés (1).

Plusieurs autres dénominations ont été jadis utilisées comme l'intolérance au gluten, la sprue non-tropicale ou l'entéropathie de sensibilité au gluten.

Que ce soit dans la population pédiatrique ou adulte, toutes les tranches d'âge peuvent être touchées par la MC.

La maladie cœliaque était classiquement définie chez l'enfant comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale suite à l'ingestion de la gliadine du blé, de l'orge et du seigle.

A côté de cette forme typique du nourrisson dont le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, le développement de marqueurs sérologiques a révélé l'incidence élevée des formes frustes, pauci-symptomatiques, silencieuses voire latentes, faisant de la maladie cœliaque et des manifestations non digestives de l'intolérance au gluten des pathologies fréquentes. Ce sont ces formes qui sont les plus fréquentes chez l'adolescent et l'adulte (2,3).

Ce changement de visage de la MC s'accompagne d'une évolution des stratégies diagnostiques mais également de la définition de la maladie elle-même (2,3).

Actuellement, la MC doit être comprise comme une maladie dysimmunitaire systémique, initiée par la gliadine et les prolamines proches, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, et caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques et d'une entéropathie chez les personnes ayant le phénotype HLA DQ2 ou DQ8

En effet, la MC a une forte composante génétique. Le facteur de risque génétique le plus important de la maladie cœliaque est la présence des hétérodimères HLA-DQ2 (encodés par les allèles A1*05 et B1*02) et HLA-DQ8 (encodés par les allèles A1*03 et B1*0302). Presque tous les patients atteints de maladie cœliaque sont porteurs de l'un ou l'autre de ces types de HLA (HLA-DQ2 chez quelque 95 % des personnes atteintes de maladie cœliaque et HLA-DQ8 chez 5 %) (6,7).

Leur absence a une valeur prédictive négative de plus de 99 %, ce qui exclut essentiellement le diagnostic de maladie cœliaque. Le typage des HLA n'est toutefois pas effectué systématiquement pour poser le diagnostic de MC car près de 30 % de la population est porteuse des HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 mais seules 3-4 % de ces personnes seront atteintes de MC (6,7). Les personnes porteuses de l'HLA-DQ2 homozygote présentent le risque le plus élevé (jusqu'à 40 %) de maladie cœliaque, puis celles hétérozygotes, porteuses des HLA-DQ2 et HLA-DQ8.

Le typage HLA peut s'avérer utile lorsque les résultats de la biopsie sont non-concluants ou chez les personnes ayant entrepris de leur propre initiative un régime sans gluten avant de subir le test sérologique. Le typage HLA peut aussi écarter la maladie cœliaque chez un patient symptomatique dont les tests sérologiques sont négatifs (14–16)

1.2 Définitions

La première définition consensuelle de la MC a été publiée dans Acta Paediatrica en 1970. Cette publication a défini la MC comme une intolérance permanente au gluten avec aplatissement des muqueuses qui guérit sous régime sans gluten, puis rechute lors de la réintroduction du gluten (17).

Récemment, plusieurs termes se sont rajoutés pour encore élargir le spectre des pathologies liés au gluten. En effet, en 2013, un groupe d'experts internationaux réunis en consensus à Oslo, en Norvège, a revu toutes les définitions des termes relatifs à la MC (18), et a ainsi distingué :

- Les «Troubles liés au gluten» (Gluten Related Disorders, en anglais) : terme générique suggéré pour toutes les maladies provoquées par le gluten ; le terme d'intolérance au gluten ne devrait plus être utilisé.
- La MC est définie comme étant «une entéropathie chronique de l'intestin grêle à médiation immunitaire, précipitée par une exposition au gluten alimentaire chez des individus génétiquement prédisposés»

Plusieurs sous-entités de MC sont à distinguer :

- L'appellation de MC symptomatique est réservée pour toutes les formes symptomatiques (terme désormais privilégié par l'ensemble des experts).
- La MC infra-clinique est la maladie qui se situe en dessous du seuil de détection clinique, sans signes ou symptômes orientant vers la pratique d'un examen de dépistage.
- La MC asymptomatique est celle qui n'est accompagnée d'aucun symptôme.
- La MC réfractaire (ou sprue réfractaire) consiste en un ensemble de symptômes et de signes

de malabsorption persistants ou récurrents, associés à une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten strict pendant plus de 12 mois.

- La MC classique est définie comme étant une «MC présentant des signes et des symptômes de malabsorption. Une diarrhée, une stéatorrhée, une perte de poids ou un retard de croissance sont nécessaires pour sa définition. »
- Les termes de MC « typique/atypique », MC « silencieuse », MC « latente » sont à proscrire.

1.3 Historique de la MC

L'histoire sans fin de la maladie cœliaque ne cesse de surprendre !

D'abord, il apparaît que la MC ait existé très tôt dans l'histoire humaine, du temps même de l'Antiquité; tel que le suggère la description faite lors de l'expertise d'un squelette d'une femme de petite taille (140 cm) dans une richissime cité latine dite "Cosa" du Nord de l'Italie, près de Florence, et datant du 1^e siècle a.c ; et ce après corrélation archéologique (villa dans une cité Latine cossue), anthropo-morphologique (signes dénutrition), radio-isotopique (stigmates de malabsorption avec défaut d'émail dentaire et décalcification osseuse) et surtout génétique (présence du gène HLA DQ 2.5 de la MC) (19)

Classiquement, la première description clinique reconnue de la MC a été formulée par le médecin grec Arétée de Cappadoce, du nom d'une province romaine en Asie Mineure (près de la ville moderne de Kayseri en Turquie - anciennement connue sous le nom de Césarée de Cappadoce).

Ce médecin est né entre la période de Cornelius Celsus (30 avant JC-30 après JC) et celle de Galien de Pergame (131-c.200 après JC) et il aurait étudié à Alexandrie puis passé quelque temps en Égypte avant de pratiquer sa médecine à Rome (20, 22, 23).

Il a rédigé un traité général sur les maladies (Figure 1) avec un chapitre sur la "*diathèse cœliaque*", impliquant une prédisposition constitutionnelle à une pathologie. Les symptômes comprenaient la diarrhée (= "écoulement d'aliments non digérés dans un état liquide") et "l'atrophie du corps".

Arétée a alors utilisé le terme "cœliaque", du grec "κοιλιακός" (koiliakós) = abdominal ", localisant ainsi le siège du problème dans la région intestinale. Il y affirme que la MC est plus fréquente chez les personnes âgées et en particulier chez les femmes, peut-être parce que ces patients sont considérés comme plus déficients en « chaleur naturelle » ! Il y distingue également l'état cœliaque chronique de la diarrhée pédiatrique par intolérance alimentaire transitoire. Le lien entre la MC et le blé n'a pas été établi, probablement parce que les céréales

ont toujours représenté une nourriture fondamentale : il paraissait inconcevable qu'elles puissent être responsables d'une telle maladie (21)

Parallèlement aux premières impressions des auteurs de l'Antiquité au XVI^e siècle, la première édition du traité d'Arétée était la traduction latine de Julius Paulus Crassus, professeur de médecine à l'Université de Padoue. Cette traduction fut imprimée en 1552 à Venise (Figure 1), puis réimprimée en 1554 à Paris où la première édition grecque fut également publiée par Jacobus Goupylus la même année, pour l'imprimeur royal d'Henri II.



Source: Tekiner H, Turkish neurosurgery. 2015

Figure 1: Traité d'Arétée de Cappadoce en Latin, 1552. (20)

Aussi, parmi les principales traductions après celle en français par Laennec en 1600 ; la version grecque originale et sa traduction anglaise par Francis Adams (1796-1861), publiée par la Société Sydenham (Figure 2) en 1856, constituent l'une des références les plus citées des écrits d'Arétée (3) (4).

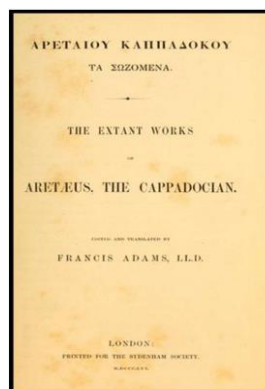


Figure 2: Traité d'Arétée de Cappadoce en Anglais (22)

Source: F. Adams. Sydenham Society. 1856

Cependant, avant même la fin du XIXe siècle et Francis Adams, de nombreux auteurs avaient discuté de la malabsorption, mais leurs récits étaient trop vagues pour évoquer une authentique maladie cœliaque. Ainsi, en 1600, Gerónimo Soriano, un médecin aragonais, a publié l'un des premiers traités exhaustifs en pédiatrie en langue espagnole : « La méthode et l'ordre pour guérir les maladies des enfants » (Figure 3). Il y décrit le traitement de la diarrhée, en précisant qu'il existe différents types, dont l'un est caractéristique de “ceux qui sont cœliaques” (23)

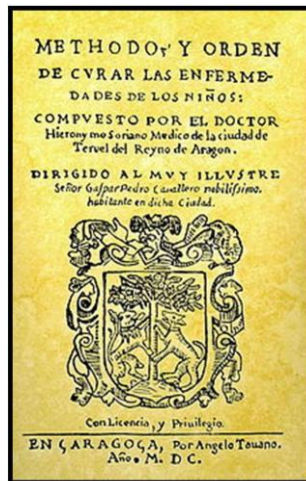


Figure 3: Traité Pédiatrique de Geronimo Soriano publié en 1600 (24)

Source : Matías ML. SPARS. 2020

Entre temps, le gluten a déjà été isolé à partir du blé en 1728 par Giacomo Beccari, professeur à l'Université de Bologne (25). Le terme dérive du latin classique “gluten” = « colle, glu, gomme ». Ce caractère, très apprécié pour les céréales –notamment en boulangerie - est attribué aux gliadines...!

En 1815, le Dr Baillie, un Britannique notait déjà avec pertinence : « Certains patients semblent tirer un avantage considérable de vivre presque entièrement avec du riz » (26).

Ayant probablement eu connaissance de la traduction de F. Adams ; une autre Britannique, le Dr. Samuel Jones Gee (1839 à 1911) a donné en 1887 une conférence ayant comme titre: « Sur l'affection cœliaque ». Selon ses propres mots, la MC était « une sorte d'indigestion chronique qui se rencontre chez les personnes de tous âges, mais... particulièrement apte à affecter les enfants entre 1 et 5 ans ». Le Dr Gee avait noté avec pertinence « si un patient peut être guéri, ce doit être au moyen d'un régime alimentaire ». En 1888, les rapports de l'hôpital Saint-Barthélemy de Londres publient la conférence du Dr Samuel Gee : premier compte rendu détaillé de l'époque "moderne" de ce qu'il a dénommé "Affection cœliaque". (27)

Cependant, son traitement consistait en de la viande crue...et de fines tranches de pain grillé. Ceci constitue, a posteriori, une véritable aberration ! (28)

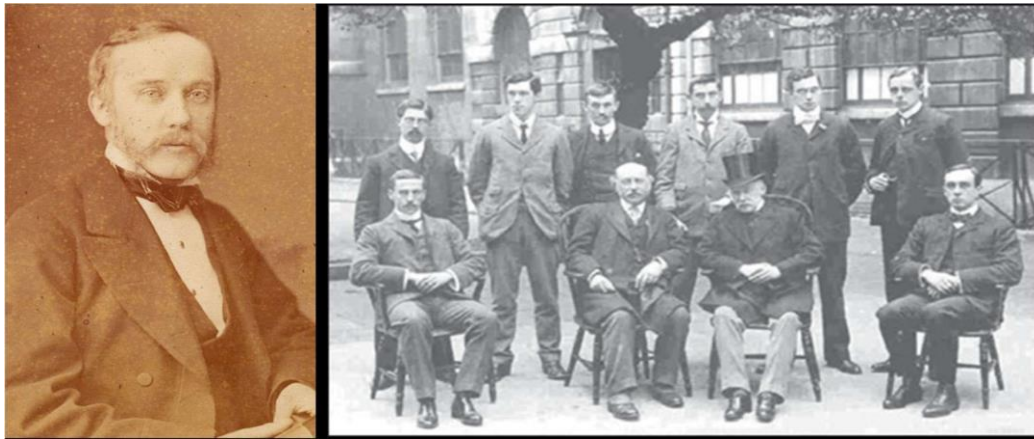


Figure 4: Samuel Jones Gee (1839-1911), photographie de groupe à l'hôpital Saint-Barthélemy de Londres en 1900. (Assis, 2^e à droite portant un couvre-chef) (23)

Source: García-Nieta. OmniaScience. 2014.

Parallèlement, en Allemagne, le Dr Alfred Baginsky rapportait les premières histologies de l'atrophie villositaire en 1888, lésion histologique en cause de la malabsorption chez les enfants cœliaques (29,30)

Plus tard, en 1908, le Dr O.A. Herter a décrit pour la première fois dans la littérature américaine l'affection décrite par le Dr S. Gee, et pendant un certain temps, la maladie était même connue sous le nom de « Maladie de Gee-Herter ». C'était d'ailleurs le terme utilisé par Willem Karel Dicke, pionnier de la découverte de l'agent causal, dans son premier rapport sur le régime sans blé. (31) Ce Dr Herter suggérait que les graisses étaient mieux tolérées que les glucides, puis en 1918 a attiré l'attention sur la mauvaise tolérance du pain (32)

Puis en 1924, un autre Américain, le médecin New-Yorkais Dr. Sidney Haas (1870-1964) rapportait le succès de son traitement pour huit enfants chez qui il avait diagnostiqué une MC (Figure 5). Il a utilisé un régime **“Banana Diet”** : véritable “Specific Carbohydrate Diet”, basé principalement sur les bananes, et véritable ancêtre du régime sans FODMAP ! (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols).

Il a en effet décrit le cas de Porto Rico où “les habitants qui mangent beaucoup de pain souffrent de sprue alors que les agriculteurs qui vivent en grande partie de la banane ne l'ont jamais” (33,34). Ce régime, largement répandu, a donné naissance à une génération entière d'enfants appelés « Banana Babies ». Ce régime a évidemment fonctionné : il n'y a pas de gluten dans les bananes, après tout ! – Cependant, encore une fois, le lien de causalité demeura méconnu. Mais malgré cela, la « Banana Diet » est restée le traitement standard pour les 30-40 ans à venir (11).

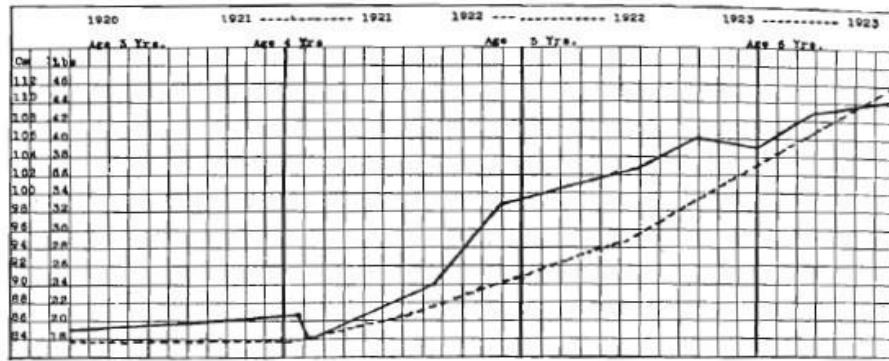


Figure 5: Courbe du Dr. S. Haas rapportant le succès du “Banana Diet” chez huit enfants (23)

Source: García-Nieta. OmniaScience. 2014.

La véritable percée s'est paradoxalement produite pendant la Seconde Guerre Mondiale quelques années plus tard, lorsque le pédiatre néerlandais Willem Karel Dicke (1905-1962) a observé une baisse de la mortalité chez les enfants atteints de maladie cœliaque en cas de pénurie de blé, établissant ainsi un lien de causalité qui allait éclore entre 1934 et 1936. Dr Dicke avait déjà commencé des expériences avec un régime sans blé, mais c'est surtout durant l'hiver dit de la « famine néerlandaise » (hiver 1944-1945), lorsque la livraison de nourriture comme le pain était drastiquement restreinte, qu'il avait judicieusement constaté que le simple fait de consommer moins de céréales et de les remplacer par certains produits alimentaires tels que des bulbes de tulipes améliorait les signes cliniques des enfants cœliaques : alors que les autres enfants semblaient “misérables” par dénutrition, les enfants cœliaques étaient en plein essor pondéral; puis inversement, en consommant du biscuit ou du pain, les enfants cœliaques retombaient à nouveau malades. *“Pour les enfants [cœliaques], la pénurie de nourriture était moins grave que les effets toxiques des produits du blé”, a-t-il rapporté. « Il y avait une différence nette », explique Karel. Ainsi, aux Pays-Bas, le taux de mortalité des enfants cœliaques a chuté de 35% à presque zéro pendant cette famine ! Dicke entreprend son travail original en 1948, à partir de cinq sujets témoins, en fournissant différentes céréales à consommer puis en mesurant soigneusement les poids des patients et leurs stéatorrhées. Il a alors publié ses résultats en 1950 démontrant que la farine de blé et de seigle aggravait les symptômes cœliaques. Surtout, il a également donné aux enfants de l'amidon de blé sans aucun effet néfaste, écartant la théorie selon laquelle les glucides complexes étaient la cause. Avec l'aide d'autres collègues, il a plus tard identifié le gluten comme le coupable ultime. Les médecins ont reproduit les résultats de Dicke et le régime sans gluten est alors devenu le gold standard pour traiter la maladie cœliaque en Europe et en Australie ; alors que son adoption a été beaucoup plus lente*

aux États-Unis, la *Banana Diet* étant restée la norme en raison de la forte influence du Dr Haas qui a rejeté -initialement- la découverte de Dicke (35,36)

La Société Néerlandaise de Gastroentérologie lui a ainsi décerné un orix de distinction en reconnaissance de son travail exceptionnel : la première médaille Dicke a donc été décernée à... Dicke ! Le Dr Dicke a aussi failli recevoir un plus grand honneur, le prix Nobel de médecine. En effet, en 1962, le comité Nobel a proposé le Dr Dicke comme candidat ; mais une semaine plus tard, Dicke est décédé à l'âge de 57 ans et les prix Nobel ne peuvent être décernés à titre posthume (37,38).

Dicke a laissé deux écrits majeurs sur le régime sans gluten, nommément sans blé : le premier est une communication à la Dutch Pediatric Society délivrée par Dicke à Amsterdam le dimanche 24 novembre 1940 dont les actes ont été publiés le 19 avril 1941 dans le *Netherlands Journal of Medicine* (39). Le deuxième est sa thèse en médecine, présentée à l'Université d'Utrecht le 30 mai 1950, où il a explicitement indiqué dans le chapitre III les bases du traitement de la maladie coeliaque par un régime sans blé (40)

Aussi, son fameux exposé oral à l'International Congress of the International Pediatric Association (Zurich, 1950) a été publié dans la revue *Acta Paediatrica* en 1953 (41).

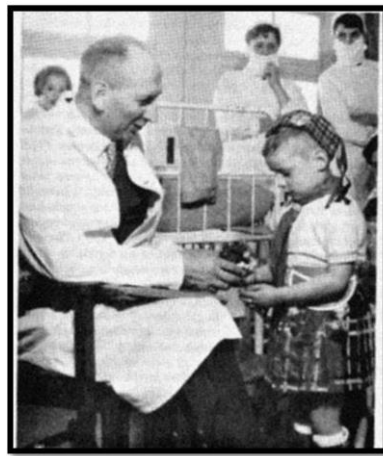


Figure 6: Willem Karel Dicke (1905-1962) (23)

Source: García-Nieta. OmniaScience. 2014.

Puis l'histoire s'accélère... Les anomalies histologiques précises de la muqueuse de l'intestin grêle ont été démontrées par Paulley en 1954 (42)

Ultérieurement, des procédés utilisant la biopsie per-orale réalisées quasi simultanément en Argentine par Royer et en Angleterre par Shiner, ont permis d'asseoir une méthode diagnostique accessible et fiable, (43,44).

Puis, en 1959, le lieutenant-colonel américain Crosby a développé une capsule révolutionnaire permettant la mise-à-nu d'un schéma ultra-structural spécifique et reconnaissable de dommages

au niveau de la muqueuse intestinale proximale (45)

Ainsi, à l'aube des années 60, trois éléments importants étaient alors mis en évidence:

- le gluten est l'agent déclencheur de la MC;
- une lésion muqueuse lui est particulière et facilement identifiable;
- et enfin la disponibilité d'un instrument pour obtenir des biopsies et commencer à percer le mystère de la pathogenèse de la MC.

Entre le milieu et la fin des années 60, il était devenu clair que la MC pouvait être diagnostiquée avec une biopsie intestinale (jéjunale) montrant une atrophie des villosités. Cependant, étant donné que cette lésion pourrait avoir d'autres causes, la communauté médicale a exhorté les médecins à ne pas diagnostiquer la MC jusqu'à ce qu'il puisse être prouvé que le gluten était bien la cause de l'atrophie muqueuse. Les étapes étaient multiples: d'abord, une rémission clinique complète sous régime sans gluten, suivie de la documentation de la normalisation de la lésion, et enfin de sa récurrence une fois le gluten réintroduit dans le régime alimentaire. Ces critères ont été officialisés en 1969 par un groupe d'experts de la toute nouvelle Société européenne de gastroentérologie pédiatrique (*European Society of Paediatric Gastroenterology*, ESGA, aujourd'hui *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, ESPGHAN) en tant que “critères d'Interlaken” qui, pendant plus de 20 ans, ont servi de norme de diagnostic acceptée dans le monde entier (17,36,46). Ces critères d'Interlaken ont cependant négligé une découverte importante faite quelques années plus tôt : que les enfants cœliaques présentaient dans leur sang des anticorps provoqués par l'ingestion de gluten. En effet, des anticorps anti-gliadine ont été isolés par Berger en 1964, et sept ans plus tard, Seah et al. ont identifié pour la première fois non pas une protéine « anti-aliment », mais un véritable auto-anticorps dans le sérum des enfants cœliaques : les anti-réticulines, bien qu'il ait fallu attendre quelques années avant de voir leur utilité diagnostique reconnue (47,48).

Au cours des années 1980, il est devenu de plus en plus évident que la MC pouvait être associée à d'autres conditions apthologiques, principalement des troubles auto-immunes tels que le diabète de type 1, mais aussi certains syndromes génétiques tels que le syndrome de Down. Il était également évident que la MC modifiait les modes de présentation, devenant moins un trouble intestinal et plus un spectre englobant de plus en plus des signes extra-digestifs. Puis à la fin des années 80, une grande étude multicentrique italienne a démontré qu'en s'appuyant sur des critères cliniques et de laboratoire stricts, un diagnostic correct de MC pouvait être atteint dans 95% des cas en se limitant à une seule biopsie initiale (36) : il s'agit alors d'une remise en question des fameux critères d'Interlaken de 1969...

Enfin, en 1997, un groupe d'étude allemand emmené par Dietrich a identifié la transglutaminase tissulaire comme enzyme ubiquitaire clé dans la MC et faisait définitivement

ancrer la MC comme un modèle de maladie auto-immune associée à un gène spécifique et à une réponse antigénique spécifique (49) : la MC est clairement une maladie auto-immune dont l'agent causal (gluten) et l'auto-antigène (transglutaminase, TG) sont maintenant bien établis.

Sur le plan immuno-génétique, déjà en 1961, Taylor a publié une étude immunologique et a relié la maladie à des anticorps circulants (50).

Les associations morbides à la MC commencent à être établies dès 1966 : une entéropathie a été constatée chez 9 des 12 patients atteints de dermatite herpétiforme ; alors que de nombreux troubles neurologiques associés à la MC sont rapportés (51)

Un petit grain de sel est apparu au cours des années 1980 lorsqu'un trouble digestif vague et assez répandu en Europe est décrit dans la grande revue américaine *Gastroenterology* faisant suggérer pour la première fois le terme de “sensibilité non-cœliaque au gluten” (52).

Suite aux avancées sus-citées, des critères ESPGHAN révisés pour le diagnostic de MC ont été publiés en 1990 (53) . Puis suite à l'introduction de nouvelles techniques non invasives (comme les anticorps anti-TG2 et les déterminations génétiques HLA DQ2 / HLA DQ8) de ‘nouveaux’ critères ESPGHAN pour le diagnostic de la MC ont été publiés en 2012 (54). Enfin, en septembre 2019, une nouvelle version simplifiée des critères diagnostiques ESPGHAN a été mise-à-jour et publiée en 2020 (55).

L'histoire continue, et la « révolution cœliaque » traverse l'Atlantique : le pédiatre italien A. Fasano, après avoir déménagé à Boston pour travailler au Massachusetts General Hospital a découvert que la MC était également répandue aux États-Unis : son article princeps de 2003 dans le *JAMA* a lancé un processus de reconnaissance de la fréquence de la MC en Amérique et ouvert la voie à de nombreuses autres études expérimentales, cliniques et populationnelles sur le sujet (56,57). Dès lors, des dizaines et dizaines d'études menées dans les années 2000 et 2010 ont associé la MC à presque tout : le gluten est alors durement vilipendé!

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a commencé alors à imposer l'étiquetage des produits sans gluten en 2013, alors que la mode ‘sans gluten’ a fait grimper le marché mondial à 3,5 milliards de dollars par an, avec une prévision de 4,7 milliards de dollars en 2020. Les pizzas, les livres de cuisine, les restaurants sans gluten puis les applications se sont rapidement multipliés (58). De nos jours, une deuxième révolution semble naître par la voie de la génétique, notamment depuis les grandes études Genome-Wide Association Studies (GWAS) (59–62), les travaux sur l'interaction microbiome-métabolome notamment via le microbiote intestinal (63–66), et la quête continue d'une nouvelle thérapie moins contraignante telle que les thérapies géniques mais aussi les éventuels traitements enzymatiques ou de substitution protidique... (67–70).

1.4 Épidémiologie de la MC

1.4.1 Épidémiologie mondiale de la MC

La MC est une maladie chronique de plus en plus fréquemment rapportée ; son incidence annuelle mondiale varie de 0,9 à 12,9 pour 100.000 et la prévalence des formes symptomatiques est presque 10 à 20 fois plus importante, allant de 8,1 à 204 pour 100.000 (71).

En effet, le nombre de « cœliaques silencieux » est beaucoup plus élevé que le nombre de patients atteints de la MC classique (le terme de « cœliaques silencieux » est une erreur sémantique car la plupart de ces patients sont en réalité pauci-symptomatiques et souffrent de signes non-spécifiques. Nous reviendrons plus loin sur la terminologie de la MC). À titre d'exemple, une étude italienne a signalé que les cas asymptomatiques étaient plus nombreux que les cas symptomatiques dans un rapport de 7/1 (72).

Ainsi, au jour d'aujourd'hui, on estime qu'elle affecte environ 0,5 à 1 pour cent de la population générale dans de nombreuses régions du monde. Dans les populations dites Caucasiennes, en Europe, aux États-Unis et en Australie, les estimations de la prévalence vont de 1:80 à 1: 300 enfants (soit 3 à 13 pour 1000 enfants) (73). De même, une vaste étude de dépistage sérologique aux États-Unis a suggéré une prévalence de 1: 133 chez des patients asymptomatiques et sans facteurs de risque (74).

La MC est également commune dans certaines populations non-caucasiennes, notamment en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Asie du Sud ; alors que la prévalence en Amérique du Sud varie considérablement selon les pays (73). Auparavant considéré comme rare en Chine, de plus en plus de cas sont maintenant signalés avec une forte imprégnation ethnique, et une étude sérologique chez des adolescents et des jeunes adultes en Chine suggère que la prévalence atteint 0,76% (75–77).

En réalité, la prévalence dans certains pays en développement est probablement sous-estimée en raison de l'accès limité aux tests de diagnostic et de la confusion due aux autres maladies diarrhéiques induisant des lésions intestinales similaires.

Par ailleurs, l'incidence de la MC non diagnostiquée a augmenté au cours de ces 5 dernières décennies (78), notamment durant les 30 dernières années, passant de 2-3 jusqu'à 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an (79) . Ainsi, l'incidence estimée de la MC est passée de 1,8/100 000 enfants en 1990-1994 à 11,7/100 000 enfants en 2005-2009 dans le sud-est de

l'Écosse (80).

L'incidence pédiatrique et l'âge au moment du diagnostic ont également augmenté depuis l'introduction et la généralisation des tests d'immunoglobuline A anti-endomysium puis anti-TG ; ce qui témoigne d'une véritable mise-à-nue de la maladie grâce au développement de la sérologie cœliaque (81).

Concernant le sexe, à l'instar des autres maladies auto-immunes, le sexe féminin est bien plus à risque : environ deux fois plus souvent que le sexe masculin ; avec un sex-ratio qui varie en fonction de la stratégie diagnostique utilisée (82). Ainsi, dans une large série italienne de 1436 patients pédiatriques atteints de MC, le sex-ratio Masculin / Féminin= 1/2.3 (83) .

De façon intéressante, et surtout logique, la distribution mondiale de la MC semble calquée à la distribution des gènes HLA de prédisposition; à condition que la population soit aussi exposée au gluten dans sa consommation (84).

Il existe ainsi une forte corrélation entre la consommation de blé (et donc de gluten), les gènes HLA (notamment les gènes HLA-DQ2) et la prévalence de la MC (85) ; comme illustré dans les figures suivantes.

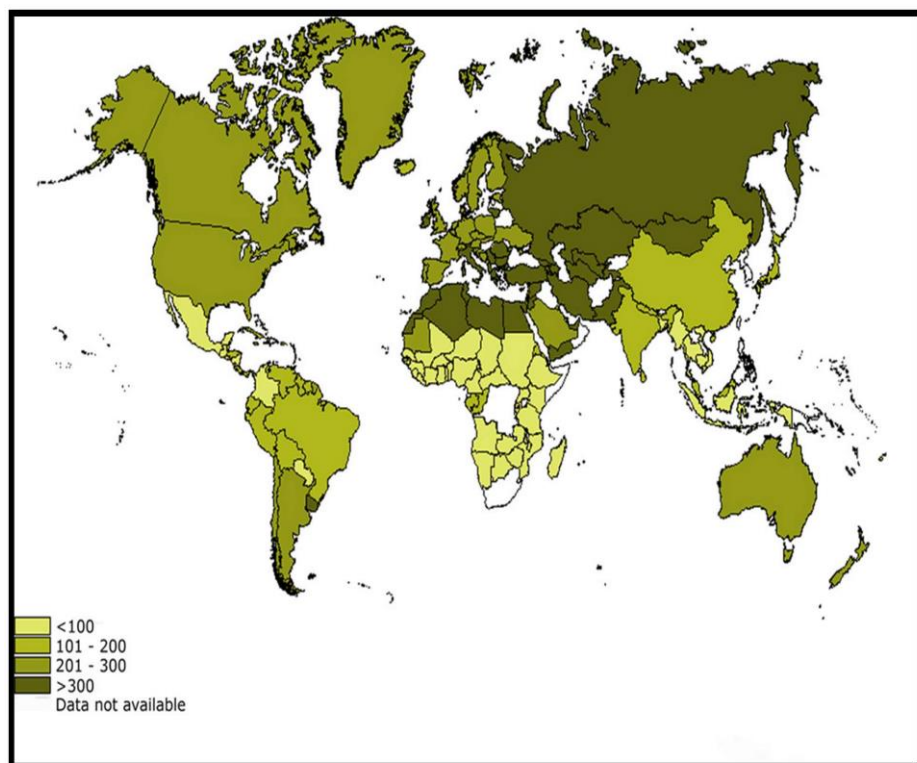


Figure 7: Répartition géographique de la consommation de blé, exprimée en g/habitant/jour(84)

Source: Cataldo F, Montalto G. World J Gastroenterol. 2007

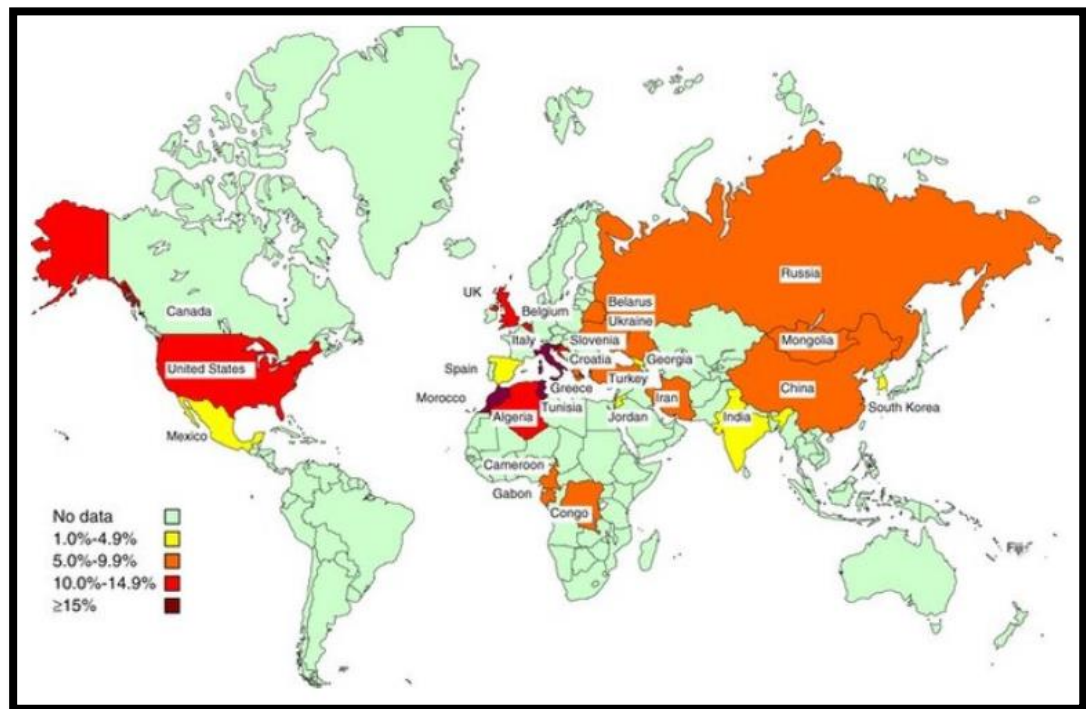


Figure 8: Distribution géographique de la prévalence du gène HLA-DQ2 (71)

Source: Kang JY et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013

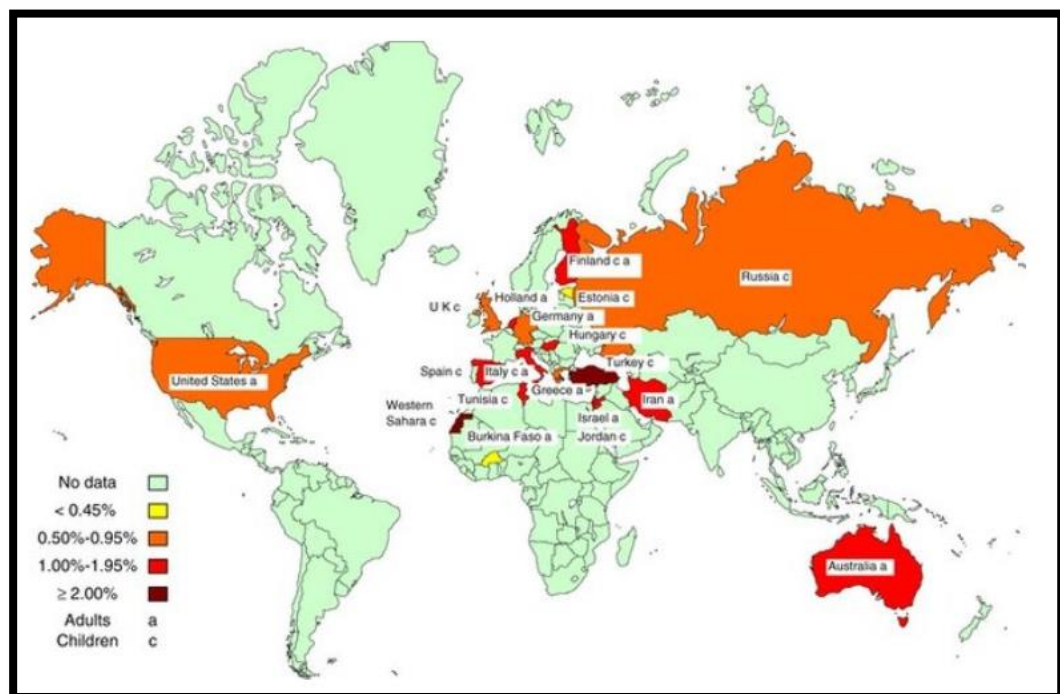


Figure 9: Distribution géographique de la prévalence de la MC (71)

Source: Kang JY et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013

Plus précisément, ces gènes HLA conditionnent le risque de développer une MC selon la combinaison des allèles HLA de classe II (HLA DR4 et surtout HLA DQ2) (86).

Tableau 1: Risque de développer la MC selon les gènes HLA de classe II (HLA DR et HLA DQ) (84)

Typage HLA DR-DQ	Auto-immunité Coeliaque	Maladie Coeliaque	Rapport de risque corrigé pour l'Auto- immunité Coeliaque	Rapport de risque corrigé pour la Maladie Coeliaque
DR3-DQ2/DR3-DQ2 (n = 1374, 21%)	26%	11%	5.70 (95% CI 4.66-6.97)	6.08 (95% CI 4.43-8.36)
DR3-DQ2/DR4-DQ8 (n = 2612, 41%)	11%	3%	2.09 (95% CI 1.7-2.56)	1.66 (95% CI 1.18-2.33)
DR4-DQ8/DR4-DQ8 (n = 1303, 20%)	9%	3%	1.00	1.00
DR4-DQ8/DR8-DQ4 (n = 1114, 17%)	2%	<1%	1.00	1.00

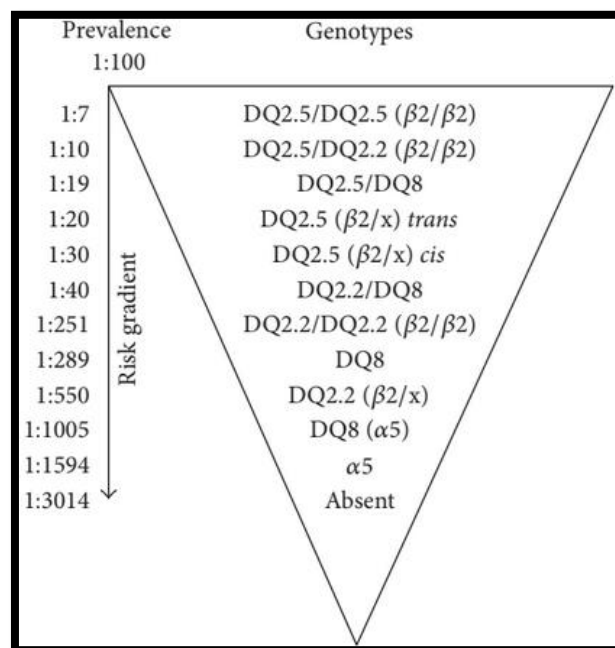


Figure 9: Gradient de risque selon les haplotypes HLA selon une prévalence de la MC =1% (87)

Source : Almeida L.M et al. Autoimmune diseases. 2016.

Aussi, le lien entre la géographie humaine et les gènes HLA de la MC est détaillé dans la partie épidémiologique suivante.

1.4.2 Épidémiologie au Maghreb et dans le Monde Arabe

Il convient d'emblée de préciser que la plus forte prévalence de MC au monde (5.6%) a été rapportée en Algérie dans les camps de réfugiés sahraouis à Tindouf, et que les gènes HLA de prédisposition n'expliqueraient qu'en partie cette sur-prévalence probablement due à l'imbrication de facteurs génétiques (HLA et non-HLA), diététiques (consommation de gluten) et environnementaux (dysbiose intestinale et autres...) (88,89).

Aussi, au Maroc, la prévalence des auto-anticorps spécifiques de la MC a été estimée à 9,1% (IC = 95%) dans une population diabétique de type 1 (adulte et pédiatrique) (90). Concernant les gènes HLA de prédisposition, 87% parmi 115 adultes marocains atteints de MC portaient les hétérodimères DQ2 et/ou DQ8 contre 54,2% des témoins ($p < 0,001$) (91). En Tunisie, la prévalence de la MC chez les enfants scolarisés en primaire a été estimée à environ 1/157 (92), une autre étude dans l'île de Djerba retrouve une prévalence = 0.24-0.34% (93) En Lybie, la prévalence de la MC chez les écoliers par dépistage sérologique (IgA anti-TG2) était de 0,79 à 1,13% (94), alors que la fréquence des gènes DQ2/DQ8 était de 96,8% (95).

Par ailleurs, de récentes études arabes rapportent des chiffres variables mais concordent vers une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la MC ; notamment grâce un terrain génétique prédisposant (gènes HLA-DQ) (96,97).

La figure suivante met en exergue la prévalence de la MC dans le 12 pays du Monde Arabe

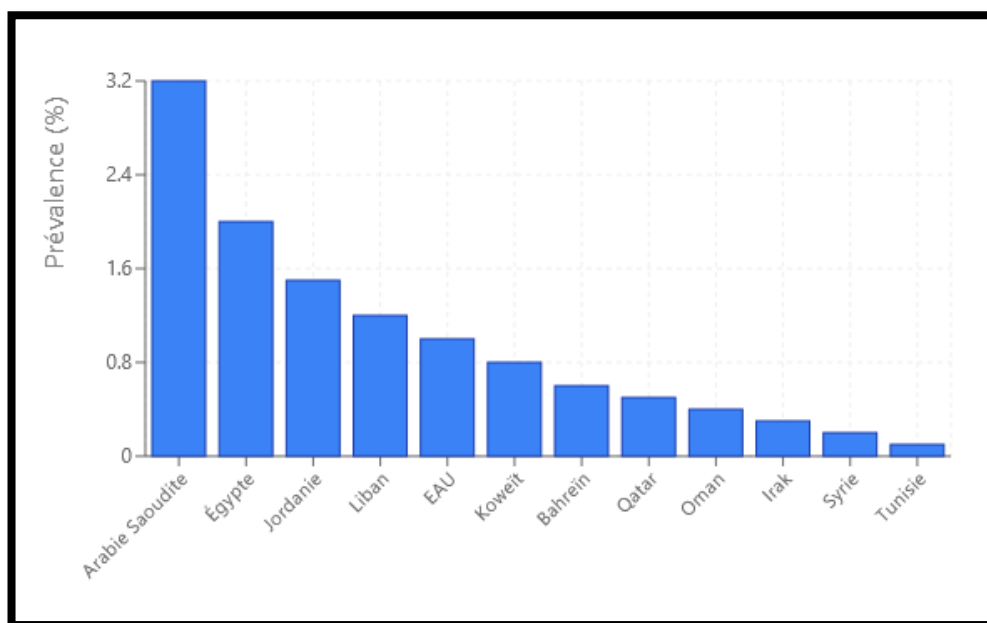


Figure 10: Prévalence de la MC dans le Monde Arabe (96)

Source: EL Metwally A. et al. BMRI. 2020

1.4.3 Épidémiologie en Algérie

Un journal algérien a récemment titré : « Un enfant sur 250 est atteint de la maladie cœliaque en Algérie », en rapportant les propos du Pr. M. Khiati (98).

En réalité, les études épidémiologiques algériennes relatives à la MC rapportent des chiffres disparates : les premières données rapportent une prévalence des formes symptomatiques de 1/283 dans la région de Attatba en 1983, puis à Oran une prévalence de 1/600 (8).

L'étude algéroise de la thèse de Bensmina portant sur 4868 enfants âgés de 6 et 15 ans a rapporté une prévalence sérologique de MC = 0,53% et une prévalence de MC avec preuve histologique = 0,51% (10).

En 2007, la prévalence de la MC symptomatique dans la wilaya d'Oran était de 109 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (soit 1 MC pour 917 enfants âgés de moins de 15 ans) (99)

La même équipe oranaise avait auparavant rapporté un taux de MC sérologique atteignant les 16,4 % chez les enfants diabétiques (100) ; la plus élevée au monde rapportée jusqu'à l'heure actuelle. Dans une autre étude algéroise, la prévalence de la maladie cœliaque était de 8,86 % chez les enfants diabétiques type 1 (101).

Dans la même optique, à Constantine, une prévalence élevée est retrouvée chez des adultes diabétiques de type 1 : sur 253 patients (dont 119 hommes) 55 patients avaient au moins une sérologie cœliaque positive (soit une prévalence sérologique de 21.73% !) et sur 44 patients ayant bénéficié d'une biopsie duodénale. 38 patients ont eu une confirmation histologique de la MC, soit une prévalence de 15,57 % chez les sujets consentants à l'examen endoscopique (102).

Dans une autre étude algérienne au cours d'un dépistage du retard statural dans les écoles primaires, la MC représentait plus de 10% des causes de déficit statural (103).

La première étude en Algérie de dépistage de la MC chez les apparentés de 1^{er} degré avait porté sur 546 cas d'apparentés a retrouvé 44 cas de MC séropositive (soit une prévalence de 8.1%) et une prévalence de MC avec sérologie positive et biopsie duodénale positive de 7,3% chez les apparentés de 1^{er} degré (104).

Concernant le typage HLA dans la MC en Algérie, très peu d'études y ont été dédiées. L'étude pionnière de Boudjema et al. à Oran en 1994 a relevé, chez une cohorte de 49 patients et 47 sujets contrôles, une non-prépondérance de la position trans de l'hétérodimère DQAI*O501-DQBI*0201, pourtant largement décrite dans la littérature (11).

Vingt ans après, en 2014, une thèse de biologie soutenue à l'université Blida 1 rapporte que sur un échantillon étudié de 34 patients algériens (enfants et adultes, critères diagnostiques de MC non rapportés, score de Marsh absent) et 30 témoins, le gène HLA-DQ2 est présent à une fréquence = 64,70% versus fréquence chez les témoins= 40% (p=0,03) (12).

Enfin, en 2018, la thèse d'immunologie de Salhi rapporte les résultats du typage HLA DQ dans une étude cas-témoins de 170 patients, dont 90 enfants (avec des critères diagnostiques de MC non précisés et un score de Marsh non-rapporté) versus 100 témoins : il existe une augmentation statistiquement significative de la fréquence du phénotype HLA-DQ2 chez les patients (85,3%) par rapport aux témoins (43%), avec augmentation non-significative du phénotype HLA-DQ8 (105).

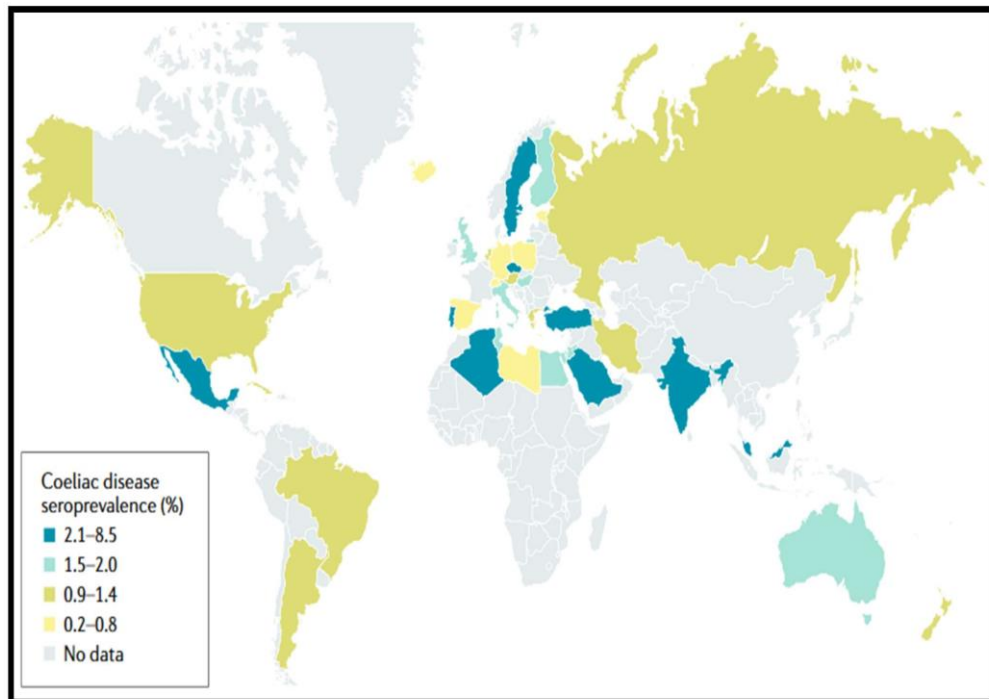


Figure 11: Carte du monde selon la séroprévalence de la MC (106)

L'Algérie considérée comme à forte prévalence. (La couleur intense indique une prévalence élevée)

Source : K. Lindfors et al. Nat Rev Dis Primers. 2019.

1.4.4 Épidémiologie dans les groupes dits « à haut risque »

La prévalence de la MC, notamment celle détectée par dépistage sérologique, est considérablement élevée dans certains groupes de patients par rapport à la population générale : le risque de MC est jusqu'à 10 fois plus élevé que dans la population générale (107-108). En raison de ce risque accru, certains experts suggèrent un dépistage systématique de la MC chez ces enfants dits « à risque », même étant asymptomatiques (107, 109, 110).

Tableau 2: Prévalence de la MC dans les groupes dits à risque, données actualisées en 2020 (111)

	Pourcentage du groupe atteint	Multiplication du risque comparé à la population générale
Population générale caucasienne (USA et Europe) (112)	0.7-1 %	-----
Apparentés 1^e degré des patients MC (112,113)	5-7.5 %	5- 11 x
Apparentés 2^e degré des patients MC (112,113)	2-3 %	2- 4 x
Diabète de type 1 (114,115)	5-10%	7-13 x
Syndrome de Down (114,116)	5-12 %	7-18 x
Déficit en IgA (117)	8 %	11 x
Thyroïdite auto-immune (114,118)	2-7 %	6 x
Syndrome de Turner (114)	4-8 %	5-11 x
Syndrome de Williams (119)	8 %	11 x

Apparentés de patients atteints de MC

Chez les parents du premier degré de patients atteints de MC, la fréquence est estimée à environ 7,5 % (1 sur 13), et à environ 2,3 % (1 sur 43) chez les parents du second degré. Cette fréquence diffère selon le lien de parenté avec le cas initial : une méta-analyse rapporte une prévalence globale de 8,9 % (1:11) chez les fratries, 7,9 % (1:13) chez les enfants, et 3 % (1:33) chez les parents, avec un risque accru chez les apparentés de sexe féminin (120).

Diabète sucré de type 1 (DT1)

La MC présente une forte association avec le diabète de type 1 (121,122). Selon diverses publications, entre 2,6 % et 7,8 % des adultes atteints de DT1 présentent des auto-anticorps IgA

anti-endomysium ou anti-TG2 ; la majorité de ces cas s'avère atteinte de MC confirmée histologiquement, bien que nombre d'entre eux ne présentent aucun symptôme clinique évocateur de la MC (123). Certains chercheurs ont diagnostiqué la MC chez jusqu'à 3,5 % des enfants dont un parent est atteint de DT1, avec une fréquence augmentant selon l'âge (124). Il convient de souligner que la plus forte association connue entre MC et DT1 chez l'enfant (près de 1 sur 6) a été mise en évidence en Algérie, à Oran, par Boudraa et collaborateurs (100).

À noter enfin que la MC et le DT1 partagent des allèles HLA de prédisposition, mais la co-occurrence MC+DT1 n'est pas entièrement expliquée par ces loci de risque génétique partagés (121).

Déficit sélectif en Immunoglobulines A (IgA)

Environ 8 pour cent des personnes présentant un déficit sélectif en IgA ont la MC (125) ; à l'inverse, 1,7 à 3 % des personnes atteintes de la MC ont un déficit en IgA (126)

Étant donné que la plupart des tests sérologiques spécifiques pour la MC sont des anticorps IgA, les patients présentant un déficit en IgA connu nécessitent des stratégies spéciales lors du dépistage de la MC. De plus, la possibilité d'un déficit en IgA non diagnostiqué doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats des tests sérologiques (127).

Thyroïdite auto-immune

Environ 2 à 7 pour cent des personnes atteintes de thyroïdite auto-immune développent la MC (128,129). Cette association est faible pendant l'enfance et semble augmenter avec l'âge (107). À l'inverse, entre 10 et 20 % des personnes ayant une MC présentent une thyroïdite auto-immune, sans que l'évolution clinique de cette dernière ne semble être modifiée par l'instauration d'un régime sans gluten (130). Bien que cette association soit reconnue, la détection d'anticorps antithyroïdiens au moment du diagnostic de la MC a une faible capacité prédictive quant à l'apparition d'une hypothyroïdie. Ainsi, dans une étude portant sur 135 enfants cœliaques, 23 % avaient des anticorps antithyroïdiens positifs au diagnostic ; près de 12 % présentaient une TSH élevée évoquant une hypothyroïdie infraclinique, indépendamment du statut des anticorps. Chez la majorité, les valeurs de TSH se sont normalisées après un suivi moyen de $8,9 \pm 4$ ans sous régime sans gluten (131).

Syndrome de Down (SD)

Le mécanisme de l'association de la MC avec la trisomie 21 ou syndrome de Down n'est pas clair, bien qu'il soit compatible avec la prédisposition, chez les personnes atteintes de SD, à

développer des maladies auto-immunes. En effet, depuis les années 1970, plusieurs études rapportent une association fréquente entre SD et MC : la MC survient chez 5 à 12 pour cent des personnes atteintes de SD (126,132). Une très grande étude populationnelle a retrouvé un risque multiplié par 6 de MC authentifiée par biopsie chez les personnes atteintes de SD, et les estimations regroupées de la prévalence de la MC sont de 1:13 (7,6 pour cent), soit environ cinq à six fois plus de risque que dans la population générale (133).

Aujourd'hui, les principales recommandations internationales tant pour le SD que pour la MC recommandent, chez les patients atteints de SD, un dépistage systématique sérologique de la MC (107,109, 110).

Syndrome de Turner

La prévalence de MC est également augmentée dans le syndrome de Turner (107,134). Une revue systématique a rapporté une prévalence de MC dans le syndrome de Turner de 6,3%. On ignore, par défaut d'études spécifiques, si les allèles HLA de prédisposition à la MC sont plus fréquents chez les patients atteints de syndrome de Turner (126) .

Syndrome de Williams-Beuren

Les patients atteints de syndrome de Williams-Beuren peuvent avoir une prévalence accrue de MC (jusqu'à 9,5 pour cent), mais les données sont assez éparses (135,136) . Pour cela, le Protocole National de Diagnostic et de Soins du Syndrome de Williams-Beuren, élaboré en France par la Haute Autorité de Santé, recommande le dépistage de la MC à l'âge de 3 ans puis une seule fois après l'âge de 3 ans ; à répéter si signes d'appel (137).

Atteinte articulaire

Dans une grande cohorte de 2125 enfants suivis en rhumatologie, 2% avaient une MC (soit environ 3 fois le taux dans la population générale) ; la MC étant rapportée chez 2 à 3% des enfants souffrant d'arthrite juvénile idiopathique (138,139) .

Atteinte hépatique

La MC est associée à l'hépatite auto-immune dans 4-6 % des cas, dans 1-7 % à la cholangite biliaire primitive et dans 9 % aux hyper-transaminasémies inexpliquées (9). Dans une récente étude américaine, 28 parmi 185 enfants cœliaques (soit 15,1%) présentaient une hyper-transaminasémie au moment du diagnostic (140).

2 Physiopathologie de la MC

La MC est un trouble immunitaire déclenché par un agent causal (gluten) chez des individus génétiquement prédisposés (141,142).

Cette maladie auto-immune présente donc 2 composants principaux (143)

- Une prédisposition génétique (présence d'haplotypes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8)
- Un agent déclencheur environnemental « trigger, en anglais » = ingestion de gluten, protéine de stockage retrouvée dans le blé, l'orge et le seigle.

L'identification du principal facteur de risque génétique avec les gènes codant les chaînes α et β et de la molécule HLA-DQ2 (ou plus rarement HLA-DQ8) puis la démonstration du rôle de ces molécules exprimées par les cellules dendritiques dans l'activation des lymphocytes T CD4⁺ intestinaux par les peptides dérivés du gluten représentent des étapes décisives en établissant le lien entre le principal facteur génétique de prédisposition et le facteur environnemental déclenchant, le gluten (7,144).

Les protéines considérées comme « toxiques » chez les personnes atteintes de MC sont les protéines de réserve présentes dans le blé, l'orge et le seigle, exceptionnellement riches en glutamine (environ 15 %) et en proline (environ 30 %), ce qui justifie leur dénomination de prolamines. L'avoine, qui en contient en moindre quantité, est l'objet de discussions quant à sa toxicité, mais elle est aujourd'hui admise comme bien tolérée par la majorité des patients. Parmi les prolamines, celles du blé sont les mieux étudiées et comprennent les α -, γ - et ω -gliadines ainsi que les gluténines à poids moléculaire élevé ou faible. Leur structure compacte, enrichie en prolines, les rend très peu sensibles à l'action des enzymes digestives pancréatiques et de la bordure en brosse, celles-ci ne possédant pas d'activité prolyl-endoréptidase. Les séquences répétées de glutamine et de proline rendent ces protéines particulièrement aptes à être modifiées par la transglutaminase 2 (TG2).

Cette enzyme multifonctionnelle est naturellement présente dans le chorion intestinal, où elle s'active lors de lésions tissulaires pour intervenir dans les processus de réparation, en créant des liaisons croisées entre protéines (7,144). La TG2 peut interagir avec les prolamines, formant ainsi des néo-antigènes reconnus par le système immunitaire. Ce phénomène pourrait expliquer l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre la TG2 chez les individus exposés au gluten, ainsi que leur disparition après mise en place du régime sans gluten. Une seconde fonction enzymatique majeure de la TG2 est la déamidation, qui transforme dans le chorion des résidus glutamine en acide glutamique, avec une efficacité marquée sur les séquences glutamine-X-proline, communes aux prolamines. Par ce mécanisme, la TG2 introduit des charges négatives

dans les peptides issus du gluten, ce qui augmente leur affinité pour les poches peptidiques des molécules HLA-DQ2/8 et favorise la création de complexes stables, bien reconnus par les lymphocytes CD4+.

Cette réponse immunitaire adaptative suppose que le gluten pénètre jusqu'au chorion. L'idée d'un défaut dans la barrière épithéliale facilitant cette entrée est ancienne. Si l'augmentation de la perméabilité intestinale paracellulaire a été décrite lors de la MC active, il semblerait que la translocation des peptides de gliadine s'opère davantage par voie transcellulaire, cette dernière étant altérée chez les malades au stade actif.

Chez les patients souffrant de MC active, les peptides de gliadine liés aux IgA forment des complexes IgA-gliadine, capables d'interagir avec le récepteur de la transferrine (CD71), anormalement exprimé à la surface apicale des entérocytes. Chez ces patients, la dynamique intracellulaire du CD71 empêche la dégradation des complexes IgA-gliadine par les lysosomes et facilite leur passage protégé et rapide de la lumière intestinale vers le chorion, un processus rendu plus efficace encore par l'action de la TG2.

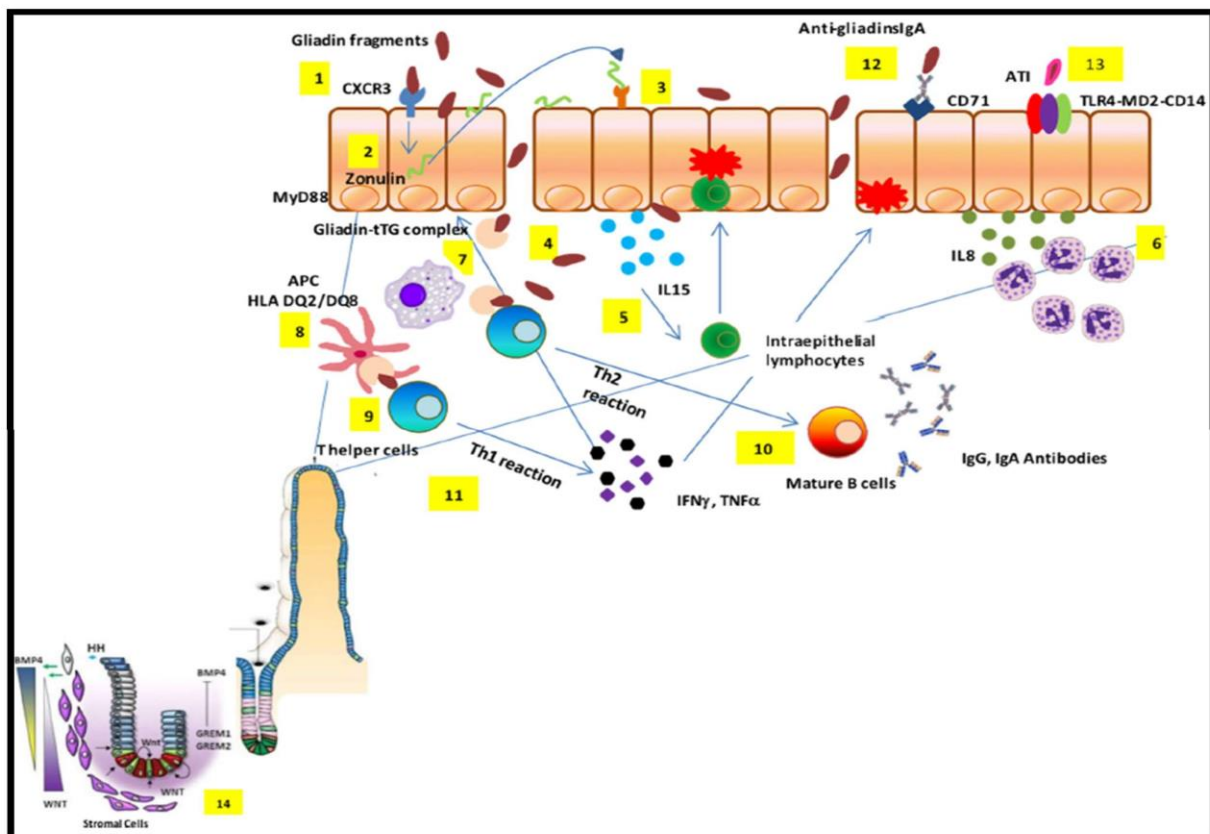
Normalement, le CD71 est localisé uniquement à la face basolatérale des entérocytes. Cependant, dans la MC active, il est surexprimé et détecté à la surface apicale. Le rôle précis de ce mécanisme dans le déclenchement de la MC reste mal défini. Il nécessite la présence d'IgA spécifiques du gluten dans la lumière intestinale. En outre, la surexpression de CD71 peut être induite par une carence en fer ou un renouvellement accru de l'épithélium. Le transport rétrograde des complexes IgA-gliadine pourrait donc représenter un phénomène secondaire qui, à son tour, entretient la réponse immunitaire intestinale contre le gluten.

D'autres éléments environnementaux sont susceptibles de jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie. Parmi les hypothèses anciennes figure celle des infections gastro-intestinales comme déclencheurs. Le mimétisme moléculaire entre des séquences peptidiques dérivées du gluten et celles de pathogènes a déjà été évoqué ; en effet, les infections intestinales provoquent une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interféron alpha (IFN- α) et l'interleukine 15 (IL-15), particulièrement en cas d'infection par des virus à ARN double-brin. Cette hypothèse est renforcée par une étude épidémiologique ayant établi une association entre des infections répétées à rotavirus et l'émergence de la MC chez le nourrisson. Par ailleurs, ces deux cytokines sont produites en excès chez les sujets atteints de MC. Il a également été observé que l'administration thérapeutique d'IFN- α pouvait déclencher une MC, et que cette cytokine induisait la sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes intestinaux. De plus, IFN- α et IL-15 sont capables de se stimuler mutuellement, favorisant ensemble la perte de tolérance au gluten par activation conjointe des cellules dendritiques et des lymphocytes T CD4+ et CD8+.

Des données récentes suggèrent une coopération entre l'IL-15 et les lymphocytes CD4+ du chorion dans l'activation des lymphocytes T CD8+ présents dans l'épithélium. Des expériences ex vivo ont montré que l'IL-15 pouvait induire l'expression de récepteurs de type natural killer (NK) sur les lymphocytes intraépithéliaux (LIE), lesquels, via ces récepteurs, sont capables de détruire les cellules épithéliales exprimant les ligands correspondants. Ce mécanisme, utile en cas d'agression épithéliale par un agent pathogène pour éliminer rapidement les cellules infectées, pourrait être détourné dans la MC à cause de la production excessive chronique d'IL-15, provoquant une attaque de type « auto-immune » de l'épithélium par les LIE.

Enfin, l'IL-15 stimule dans les LIE des voies de signalisation anti-apoptotiques puissantes, contribuant à l'hyperplasie de ces cellules dans la MC, mais aussi à celle des LIE transformés retrouvés dans les complications telles que le lymphome, la MC réfractaire et le lymphome de type EATL (1,7,145).

La figure suivante et sa légende exhaustive récapitulent les principales données physiopathologiques actualisées de la MC.



signalisation dépendante du Toll-Like Receptor 4 via l'adaptateur Myd88 (Myeloid differentiation primary response 88), menant à la sécrétion de zonuline (2). Cette dernière interagit avec l'épithélium et induit une augmentation de la perméabilité intestinale (3). Ce dysfonctionnement de la barrière intestinale, souvent qualifié d'« intestin perméable » ou «leaky gut », permet le passage des peptides de gliadine de la lumière intestinale vers la lamina propria (4).

Ces peptides induisent la libération d'interleukine 15, de facteur de croissance des kératinocytes et d'interleukine 8 (5), ce qui entraîne le recrutement de neutrophiles dans la lamina propria (6). Parallèlement, les inhibiteurs d'alpha-amylase/trypsine engagent le complexe TLR4 – MD2 – CD14, ce qui déclenche une suractivation des marqueurs de maturation immunitaire et stimule la production de cytokines pro-inflammatoires (7).

À la suite d'une apoptose des cellules intestinales induite par l'immunité innée, la TG2 intracellulaire est relâchée. Les peptides de gliadine sont alors soumis à un processus partiel de désamidation (8). La forme désamidée de la gliadine est identifiée par les cellules présentatrices d'antigènes exprimant HLA-DQ2 ou DQ8 (9), qui présentent ces fragments aux lymphocytes T auxiliaires (10). Ces derniers stimulent alors l'activation des lymphocytes B, induisant la production d'anticorps IgM, IgG et IgA dirigés contre la TG2 (11).

En parallèle, les cellules T auxiliaires sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ et le TNF- α (12), qui accentuent encore la perméabilité intestinale et, en synergie avec les lymphocytes T cytotoxiques, conduisent à une atteinte de la muqueuse intestinale. Les entérocytes lésés expriment le transporteur CD71 sur leur membrane apicale, permettant une rétro-transcytose des complexes IgA-gliadine (13), ce qui renforce la translocation du gluten de la lumière intestinale vers la lamina propria.

Enfin, les lymphocytes T CD4⁺ présents dans la lamina propria, stimulés par la gliadine, s'activent et prolifèrent, libérant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires, des métalloprotéases, ainsi que du facteur de croissance des kératinocytes via les cellules stromales. Cela entraîne une hyperplasie cryptique et une atrophie des villosités, conséquence de la destruction des cellules épithéliales intestinales. L'expansion des cryptes s'accompagne d'une prolifération du compartiment des cellules progénitrices immatures sous dépendance WNT, couplée à une inhibition de la voie Hedgehog. L'accumulation de cellules stromales (composantes de la niche des cellules souches intestinales) et d'antagonistes des protéines morphogénétiques osseuses, tels que Gremlin-1 et Gremlin-2, pourrait également participer à l'hyperplasie cryptique caractéristique de la MC (14).

2.1 Rôle de la génétique

La MC est considérée actuellement comme la maladie auto-immune génétique la plus fréquente au monde, affectant 0,5% à 2% de la population générale (146). Le fondement génétique de la maladie a été démontré notamment par la fréquence intrafamiliale élevée et par l'association remarquablement étroite avec le locus du gène de l'antigène leucocytaire humain (HLA) DR3-DQ2 et / ou DR4-DQ8. : plus de 99% des personnes atteintes de la MC ont un HLA DR3-DQ2 et/ou DR4-DQ8, contre environ 40% de la population générale en Europe et aux USA (147).

Cela a été clairement démontré dans une étude prospective multinationale d'enfants atteints de HLA DR3-DQ2 ou DR4-DQ8 suivis depuis la naissance: à l'âge de cinq ans, 26% des homozygotes DR3-DQ2 avaient développé une auto-immunité cœliaque persistante et 11% avaient développé une authentique MC ; les patients homozygotes pour DR3-DQ2 sont les plus à risque de MC , qui se développe chez environ 10% des individus avec ce génotype à l'âge de 5 ans (148). Les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 sont les principaux déterminants de la susceptibilité génétique, dénommés CELIAC1 par le Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee (<http://www.genenames.org>) et codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, porté par presque tous les patients présentant une MC (149,150).

Mais bien que la présence du génotype HLA-DQ2 ou DQ8 soit essentielle à l'apparition de la MC , elle n'est pas en soi suffisante, et d'autres gènes dans des loci non HLA doivent également participer, en plus des facteurs environnementaux (73,151).

Ainsi, la MC a été associée à un large éventail de gènes non-HLA impliqués dans les fonctions des lymphocytes T et B, notamment dans la présentation antigénique et la sécrétion de cytokines. Certains de ces gènes participent à la différenciation (RUNX3, THEMIS, ETS1, SH2B3, IL12A, IL18R1, IL18RAP, IL1RL1, IL1RL2), à la survie cellulaire (FASLG, TNFSF18), à la migration (RGS1), ou à l'activation (CTLA4, ICOS, CD28, CD80, PTPN2, IL2, FASLG, CD247, SH2B3, UBASH3A, PRKCQ, TAGAP, ARHGAP31) des lymphocytes T, ou encore à la présentation de l'antigène (CD80, TNFSF4, CIITA, ELMO1, NFIA) (144,145). D'autres gènes associés à l'activation et au déplacement des lymphocytes T incluent MAP3K7, IL-21, CCR9 et RGS1 ; quant à ceux liés à l'activation et à la maturation des lymphocytes B, on retrouve ICOSLG, RGS1, BACH2, POU2AF1, TNFAIP3 et ZFP36L1 (144,145). Par ailleurs, en lien avec le rôle des cytokines IFN- γ et IL-21 dans les lésions tissulaires, des polymorphismes dans les gènes régulant leur production ont également été associés à la MC (STAT4, TNFRSF9, RUNX3, SOCS1, PTPN2 pour l'IFN- γ ; IRF4 et ICOS pour l'IL-21) (144).

Tableau 3: Régions chromosomiques non-HLA associées à la MC

Source: Hadithi M et al. Ann Intern Med. 2007

Chromosomal region	Candidate genes*	Pathway enriched for target genes
2q12.1	<i>IL18R1</i> and <i>IL18RAP</i>	• Inflammatory bowel disease • Cytokine–cytokine receptor activation
2q32.2–32.3	<i>STAT4</i>	• Inflammatory bowel disease • JAK–STAT signalling pathway
2q33.2	<i>CD28</i>	• Cell adhesion molecules • T cell receptor signalling • Autoimmune thyroid disease • Intestinal immune network for IgA production • Allograft rejection • Type 1 diabetes mellitus
	<i>CTLA4</i>	• Cell adhesion molecules • T cell receptor signalling • Autoimmune thyroid disease
	<i>ICOS</i>	• Cell adhesion molecules • T cell receptor signalling • Intestinal immune network for IgA production
3p22.3	<i>CCR4</i>	• Chemokine signalling pathway • Cytokine–cytokine receptor activation
3p21.31	<i>CCR1</i> , <i>CCR2</i> and <i>CCR3</i>	• Chemokine signalling pathway • Cytokine–cytokine receptor activation
3q25.33	<i>IL12A</i>	• JAK–STAT signalling pathway • Allograft rejection • Type 1 diabetes mellitus • Inflammatory bowel disease • Cytokine–cytokine receptor activation
4q27	<i>IL2</i>	• JAK–STAT signalling pathway • Inflammatory bowel disease • Cytokine–cytokine receptor activation • Allograft rejection • Type 1 diabetes mellitus • Autoimmune thyroid disease • Intestinal immune network for IgA production • T cell receptor signalling
	<i>IL21</i>	• JAK–STAT signalling pathway • Inflammatory bowel disease • Cytokine–cytokine receptor activation
6q23.3	<i>TNFAIP3</i>	NF-κB signalling
7p14.1	<i>ELMO1</i>	Chemokine signalling pathway
10p15.1	<i>PRKCQ</i>	• NF-κB signalling • T cell receptor signalling
16p13.13	<i>SOCS1</i>	JAK–STAT signalling pathway
21q22.3	<i>ICOSLG</i>	• Cell adhesion molecules • Intestinal immune network for IgA production
Xq28	<i>IRAK1</i>	NF-κB signalling

HLA, Human Leukocyte Antigen; JAK, Janus Kinase; NF-Kb, Nuclear Factor-Kb;

STAT, Signal Transducer And Activator Of Transcription.

A ce jour, il existe 13 régions chromosomiques de susceptibilité à la MC répertoriées sur la base OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man[®], Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, USA) : la première, dite CELIAC 1 est celle relative au système HLA (OMIM # 212750, CELIAC 1), alors que la région chromosomique non-HLA la plus incriminée est 5q31-33 (OMIM # 609754, dénommée CELIAC 2) (152).

Enfin, les traits génétiques communs expliquent -au moins partiellement- les différentes associations pathologiques de la MC dans les groupes dits à risque, comme le DT1 ou la thyroïdite (cf. chapitre Epidémiologie : MC dans les groupes à haut risque).

Le tableau suivant résume les principaux gènes (du système HLA et non-HLA) liés à la MC, ainsi que leur implication physiopathologique dans la MC :

Tableau 4: Facteurs génétiques liés à la physiopathogénie de la MC (59)

Source : Serena G et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2019

Gènes	Gènes Candidats	Rôle physiopathologique
HLA	• <u>HLA classe I:</u> DQB*0801	• Reconnaissance spécifique des peptides
	• <u>HLA classe II:</u> DQA1*05; DQB1*02 DQA1*03; DQB1*03	• Présentation /Réactivité des cellules T
	• IL2 - IL21	• Activation/Prolifération des cellules T et B
Non-HLA	• IL18 R1; IL18RAP MYO9B, HP2, PARD3, MAGI2	• Rôle dans la cascade pro-inflammatoire
		• Régulation de la perméabilité intestinale

2.2 Rôle des anticorps et de l'auto-immunité

La MC présente une association bien établie avec diverses maladies auto-immunes, notamment le DT1 et la thyroïdite auto-immune. Par ailleurs, les lésions intestinales observées dans la MC sont liées à la présence de plusieurs auto-anticorps, souvent très spécifiques et sensibles. Des mécanismes immunitaires, tant humoraux que cellulaires, sont impliqués dans cette réponse, et les peptides du gluten responsables de l'activation immunitaire peuvent différer selon l'âge du patient.

Les données actuelles suggèrent que le déterminant principal de cette association fréquente entre MC et maladies auto-immunes réside dans un terrain génétique partagé, en particulier au niveau des gènes HLA. Même si cette hypothèse est cohérente, l'efficacité du régime sans gluten dans la prévention ou la modulation de l'auto-immunité reste à confirmer. Toutefois, un dépistage du DT1 et/ou de dysthyroïdie auto-immune est recommandé chez tous les patients cœliaques, tout comme le dépistage de la MC (d'abord génétique par HLA, puis sérologique) chez les personnes atteintes de ces maladies endocriniennes auto-immunes (153,154).

Ce point est plus amplement discuté au cours des chapitres suivant dans ce travail.

2.3 Rôle du microbiote intestinal :

Il semblerait que les similitudes immunologiques (épitopiques) entre les motifs protéiques de la gliadine et certains pathogènes entéraux puissent être impliquées dans la pathogenèse d'une réponse immunologique aux antigènes du gluten.

2.3.1 Rôle des virus :

Dans une étude pionnière des années 1980, l'analyse de l'alpha gliadine a démasqué une région d'acides aminés qui était homologue à l'enveloppe de la protéine 54 KDa E1b de l'adénovirus 12, suggérant que l'exposition au virus chez une personne sensible pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la MC (155). Différentes infections virales (adénovirus, entérovirus, virus de l'hépatite C et rotavirus) sont associées à une incidence accrue de la MC (156,157).

Ainsi, les infections virales induisent souvent des IFN de type 1 (158). Ces IFN brisent la tolérance orale et précipitent le développement de la MC chez la souris (159,160) ; alors que chez l'Homme, le traitement par IFN α peut déclencher une MC (161–163). En somme, les différents IFN de type 1 sont au cœur du vaste réseau des gènes de susceptibilité de la MC (164,165).

Plus exactement, une étude de 2017 avait ouvert une fenêtre d'opportunité dans ce volet en

dévoilant le lien étroit entre le développement de la MC et le réovirus (166)

En Août 2020, les auteurs de la grande étude *TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young)* ont rapporté le résultat du suivi prospectif des enfants porteurs des haplotypes de risque HLA DQ2 et/ou DQ8 par des échantillons de selles collectés tous les mois depuis la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans : grâce à la métagénomique du virome fécal, les investigateurs ont trouvé une association significative entre les infections à entérovirus entre 1 et 2 ans et l'apport cumulé de gluten à 2 ans avec le risque d'auto-immunité cœliaque ($p = 0,03$), et ce risque était le plus élevé parmi les enfants positifs à l'entérovirus qui avaient un apport cumulé de gluten plus élevé à l'âge de 2 ans (OR 8,3 (IC à 95% = 1,8 à 37,1) .

Les auteurs ont conclu que les infections à entérovirus au jeune âge sont potentialisées par un apport élevé en gluten, et peuvent aboutir au déclenchement d'une auto-immunité cœliaque chez les enfants génétiquement prédisposés (167).

Il existe donc un faisceau d'indices (immunologiques en premier qui impliquent des agents infectieux, en particulier des virus, comme agents déclencheurs de la MC (168).

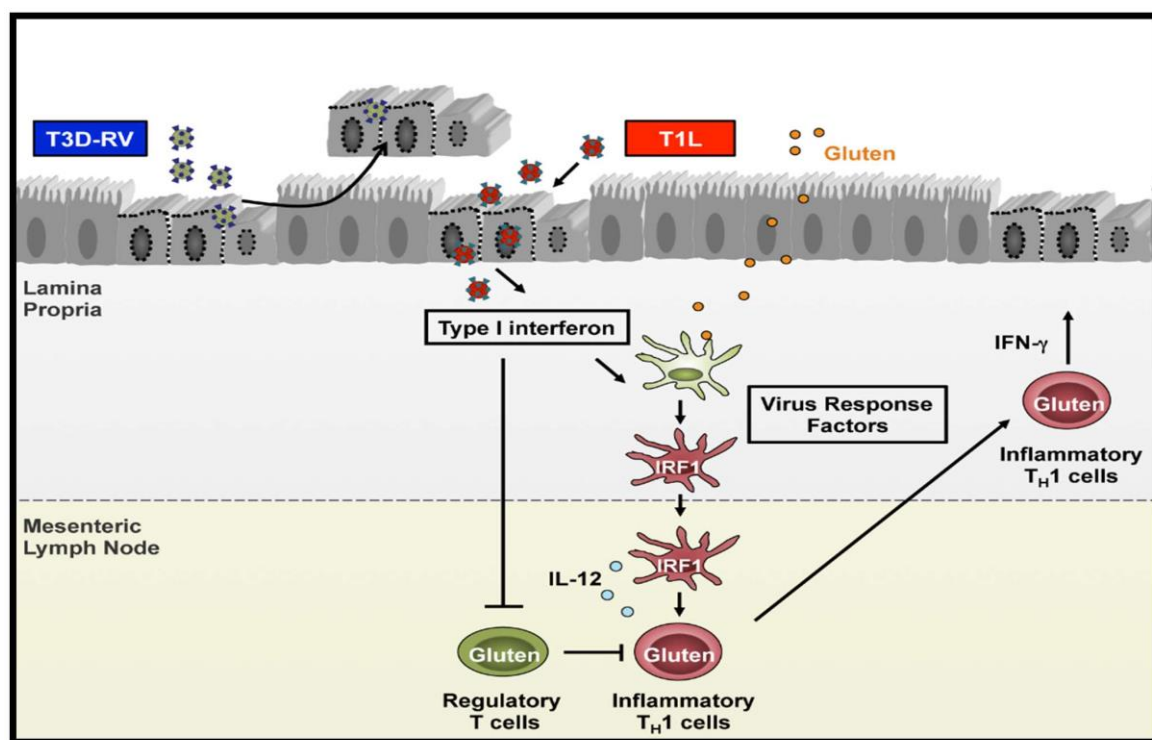


Figure 13: Modèle suggéré d'induction de MC par une souche spécifique de réovirus (166)

Source : Bouziat R et al. Science. 2017.

2.3.2 Rôle des bactéries

Les études sur la flore bactérienne intestinale (portant essentiellement sur le rôle potentiel de la dysbiose, des antibiotiques et des probiotiques) ne cessent de croître ces dernières années

En effet, les facteurs environnementaux modifient le microbiote intestinal et, à leur tour, les changements du microbiote modulent les réponses muqueuses et immunitaires.

En 2004, le microbiote (bactérien) intestinal a été lié pour la première fois à la MC lorsqu'une étude a décrit la présence de bactéries en forme de bâtonnet dans la muqueuse intestinale de patients atteints de MC (169).

Les preuves actuelles provenant d'études sur des patients atteints de MC soutiennent de plus en plus que la dysbiose (c.-à-d., toutes les altérations de la composition et du fonctionnement du microbiome intestinal) est patente au cours de la MC, même il n'est pas encore clair s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie. Ainsi, la manipulation du microbiote peut modifier sa capacité fonctionnelle et peut être cruciale pour la mise en place d'une application préventive ou thérapeutique potentielle. De plus, les probiotiques sont une excellente source d'endopeptidases pour digérer le gluten (170). La piste de l'utilisation d'enzymes d'origine bactérienne participant à la digestion du gluten est intéressante en raison de son application potentielle comme adjuvant au traitement actuel (diététique) de la MC (171–173).

Des preuves *in vivo* et *in vitro* ont clairement démontré que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans la pathogenèse, le développement et la présentation clinique de la MC, mais les études sur la composition du microbiome intestinal et son rôle en tant qu'élément déclencheur (voire même causal) de la MC sont hétérogènes et parfois contradictoires (173).

Aussi, l'une des avancées majeures dans le domaine des études sur le microbiome au cours des dernières décennies a été le développement d'approches indépendantes de la culture pour identifier et quantifier les composants du microbiote humain. L'étude des acides nucléiques ADN (acide désoxyribonucléique) et ARN trouvés dans les matières fécales ou d'autres échantillons biologiques contourne le besoin de cultures de tissus et permet également la caractérisation de microbes non cultivables (174-175).

Les probiotiques ont également été considérés comme une stratégie pour moduler le microbiome intestinal en un état anti-inflammatoire ; mais actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander leur usage dans le traitement de la MC (170,173).

Des études supplémentaires semblent donc nécessaires pour explorer les modifications microbiennes à visées thérapeutiques combinées à des essais humains avec des probiotiques en restaurant le microbiome intestinal en un état non-inflammatoire non-immunogène (176).

Également, et de façon très pertinente, une récente étude a exploré le microbiote des patients atteints de MC, avec ou sans autre atteinte auto-immune. Vingt patients MC avec poly-auto-immunité (cas) et 30 sujets correspondants affectés exclusivement par MC (contrôles) ont été sélectionnés. Des différences significatives dans la composition du microbiote intestinal entre les patients atteints de MC avec et sans maladie poly-auto-immune ont été notées : une réduction significative des abondances de Bactéroïdes, de Ruminococcus et de Veillonella a été observée chez les patients atteints de MC avec poly- auto-immunité par rapport aux témoins. Les bifidobactéries étaient particulièrement réduites chez les patients atteints de MC avec thyroïdite de Hashimoto et leur abondance était négativement corrélée avec les valeurs de la circonférence abdominale chez les patients atteints exclusivement de MC. De plus, la durée de la MC était corrélée à l'abondance de Firmicutes (négativement) et d'Odoribacter (positivement), alors que l'abondance de Desulfovibrionacea était corrélée positivement avec la durée de l'auto-immunité. Cette étude a donc conclu que des variations spécifiques des taxons microbiens intestinaux se produisent chez les patients atteints de MC associant une poly-auto-immunité (177).

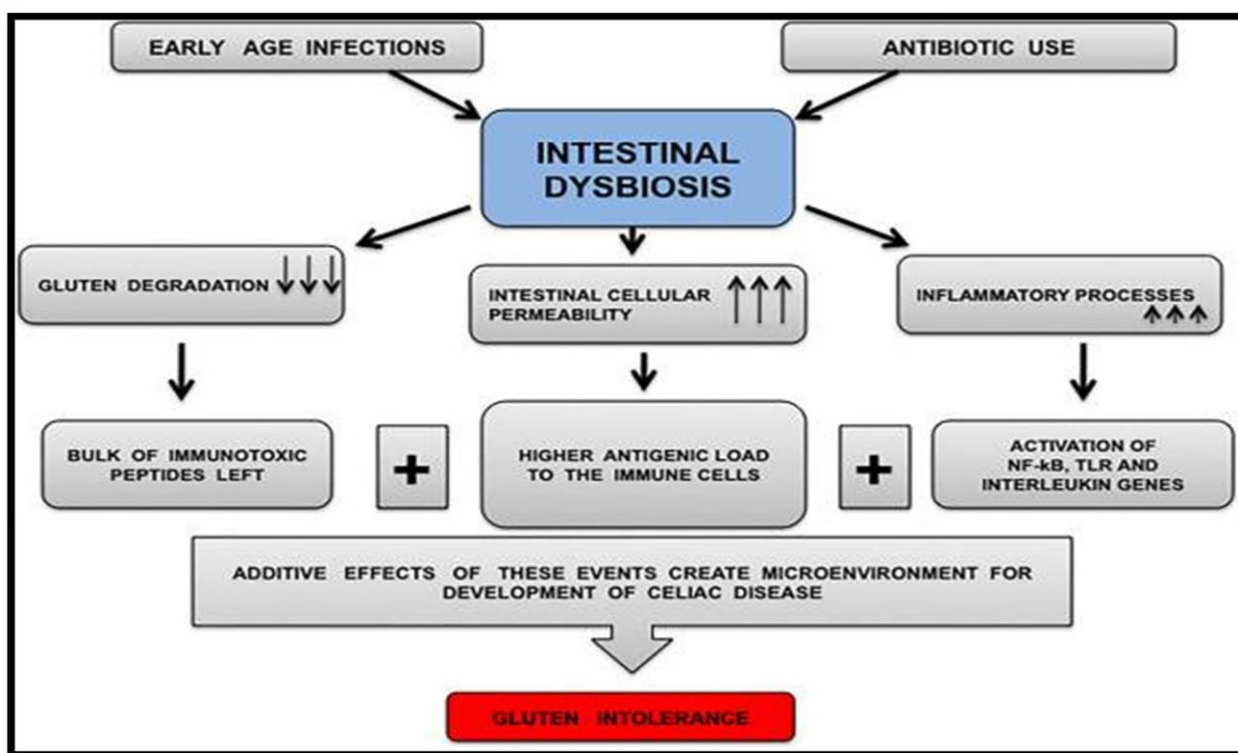


Figure 14: Schéma du microenvironnement incriminé dans le développement de la MC (178)

Source : Chander AM et al. Frontiers in microbiology. 2018.

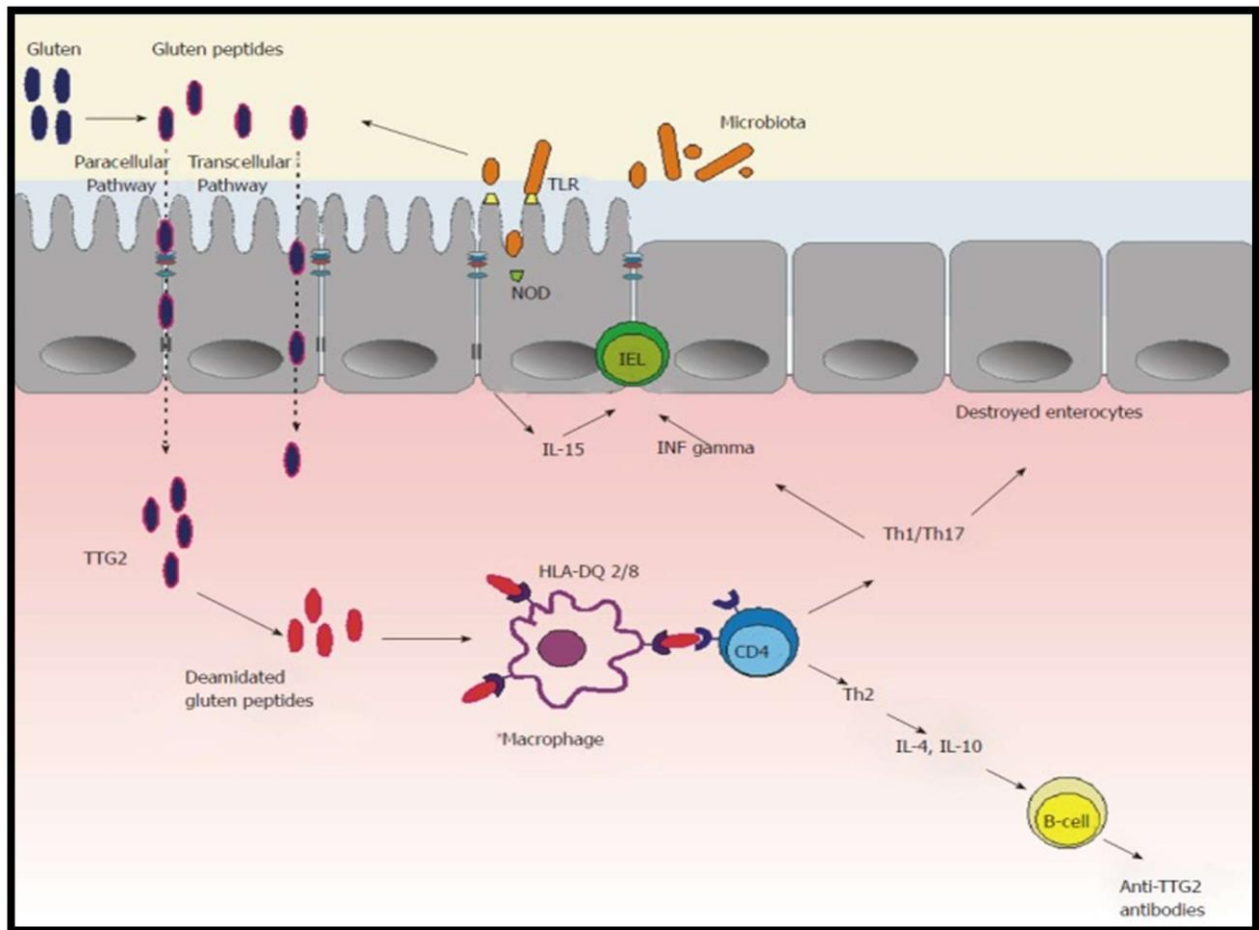


Figure 15: Physiopathogénie de la MC et dysbiose intestinale (179)

Source : Cukrowska B et al. World J Gastroenterol. 2017.

La dysbiose du microbiote active l'immunité innée entraînant des changements pro-inflammatoires, ce qui conduit à une infiltration de l'IEL et à une perturbation de la barrière épithéliale.

Il en résulte un transfert paracellulaire et transcellulaire accru des peptides de gluten immunogènes et l'activation des voies adaptatives pro-inflammatoires Th1 / Th17, conduisant à une atrophie villositaire et à la production d'auto-anticorps anti-TG2 intestinale.

2.3.3 Rôle des champignons

Il existe également une piste mycosique, notamment via le *Candida albicans* ; se basant également sur le mimétisme épitopique dans la genèse de la MC. Ainsi, *Candida albicans*, champignon commensal du tractus gastro-intestinal humain, a été depuis longtemps lié à la MC, entre autres, sur la base de l'observation de la similitude entre le composant de la paroi fongique, la protéine « hyphal wall protein 1 » (HWP1) et les épitopes des cellules T liées à la gliadine au cours de la MC (182,183). Précisément, la TG a été évoquée comme un dénominateur commun dans la réactivité croisée humorale entre HWP1 et la gliadine au cours d'une infection à *Candida*, et le *Candida* pourrait même déclencher une authentique MC dans la population à prédisposition génétique (182,183)

Il est à noter que des découvertes récentes confirment la relation intime entre l'infection à *Candida* et la MC et sa corrélation aux symptômes digestifs: des différences statistiquement significatives sont rapportées entre la prévalence de la numération fécale du *Candida* chez les patients atteints de MC présentant des symptômes digestifs versus les patients non coeliaques (184).

Le résultat de la colonisation de *Candida* dans l'intestin est à l'intersection de nombreuses voies immunologiques (IL-9 / mastocytes) et métaboliques (tryptophane), indiquant finalement le commensalisme de *Candida* par rapport à la pathogénicité dans la MC, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans MC (180).

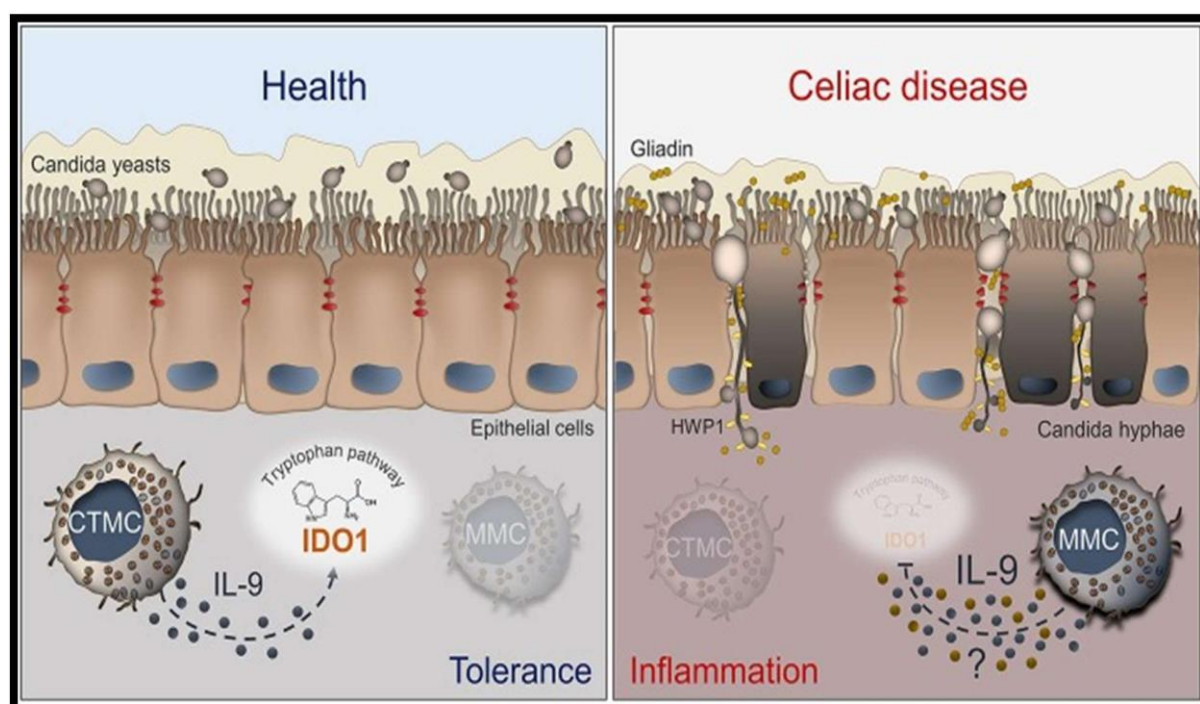


Figure 16: Schéma des interactions entre *Candida*, Mastocytes et IL-9 dans la MC (180)

Source : Renga G et al. Front Immunol. 2019

2.3.4 Rôle des parasites

En dernier lieu, le rôle des parasites intestinaux paraît encore plus intéressant puisqu'évoqué comme inducteur et surtout comme protecteur de la MC.

Ainsi, diverses études, retrouvent une corrélation entre les infections parasitaires (notamment à *Giardia spp.* et à *Toxoplasma gondii*) avec le développement de la MC, tandis que de plus en plus de preuves suggèrent que certains de ces micro-organismes, en particulier les helminthes, peuvent également avoir des rôles protecteurs et même thérapeutiques au cours de la MC (185,186). En effet, la réorientation des propriétés immunomodulatrices des helminthes pour traiter les maladies inflammatoires humaines suscite un vif intérêt, notamment pour la MC et d'autres maladies auto-immunes (187).

Ainsi, dans une étude expérimentale humaine, le *Necator americanus* a favorisé la tolérance et stabilisé ou amélioré les indices testés de toxicité du gluten chez les sujets cœliaques (188). De même, Loukas et ses collègues ont rapporté des résultats prometteurs de l'utilisation de l'ankylostomiase expérimentale pour réduire la sensibilité au gluten chez les patients atteints de MC (189), et une suppression des réponses immunitaires inflammatoires dans la MC par une infection induite à ankylostome (190). D'autres essais restent néanmoins nécessaires et sont actuellement en cours pour établir une place propre à ces infections parasitaires dans la pathogénie (et dans le traitement éventuel) de la MC.

Il est à rappeler, de façon intéressante, que la prévalence de la MC dans la population sahraouie vivant à Tindouf (Algérie) était de 5,6%, soit plus de 5 fois celle de toute population caucasienne; et que les auteurs italiens de l'étude, menés par C. Catassi avaient émis l'hypothèse que la MC pourrait conférer une protection contre les infections intestinales dans cette population (88). En effet, dans une étude microbiologique de la même population menée par une autre équipe italienne, la prévalence estimée de l'infection à *Giardia duodenalis* (34,2%) indique une forte contamination fécale de l'environnement, une constatation renforcée par une analyse copro-parasitologique qui a montré une forte prévalence d'amibes non pathogènes (66,7%) et de *Hymenolepis nana* (14,2%) (191). Enfin, la piste génétique de cette sur-prévalence a été partiellement rejetée au cours d'une étude ultérieure par une autre étude italienne de l'équipe de C. Catassi (192).

2.4 Rôle du gluten

La pathogénie de la MC requiert *sine qua none* une exposition au gluten !

Le gluten constitue la principale protéine de réserve des grains de blé, et les céréales qui en contiennent (comme le blé, le seigle et l'orge) représentent des aliments de base pour une grande partie de la population mondiale. Dans les régimes occidentaux, la consommation moyenne quotidienne de gluten est estimée entre 5 et 20 g. Il s'agit d'un mélange complexe regroupant plusieurs centaines de protéines proches, essentiellement la gliadine et la gluténine.

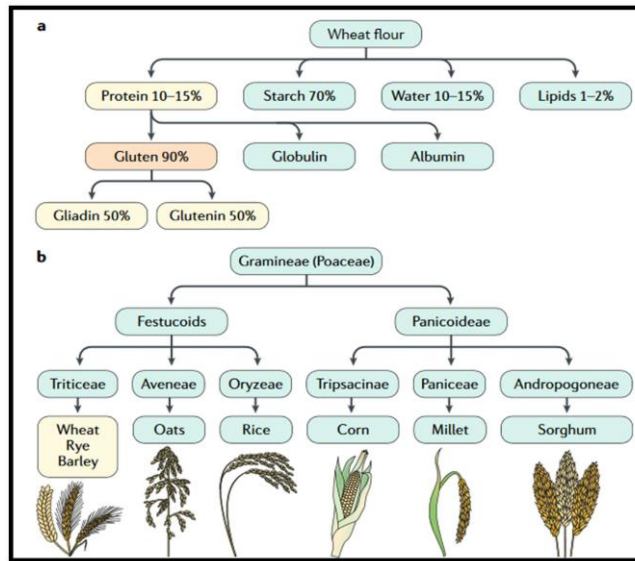


Figure 17: Céréales toxiques pour les patients atteints de MC (106)

Source : Lindfors K et al. Nat Rev Dis Primers. 2019

a- Classification taxonomique des espèces de céréales pour les patients atteints de MC

- Céréales toxiques (Triticeae: blé, seigle et orge), en jaune.
- Céréales vraisemblablement non-toxique (Festucoïdes et Panicoïdeae), en bleu.

b- Teneur en farine de blé préparée à partir de l'endosperme du grain.

Chez les patients atteints de MC, les protéines toxiques du gluten de blé sont les principales protéines de réserve du grain, regroupées en deux grandes familles : les gliadines et les gluténines. La toxicité est surtout attribuée aux gliadines, bien que des données récentes indiquent également un rôle délétère possible des gluténines. Les gliadines, de structure monomérique, se classent en trois sous-groupes – α -, γ - et ω -gliadines – selon leur profil en acides aminés. Les fractions nocives pour les sujets cœliaques sont souvent représentées en jaune orangé dans les schémas.

Les protéines du gluten présentent une grande variabilité due à leur diversité de tailles et de compositions, influencée par le génotype du blé, les conditions environnementales de culture

ainsi que les procédés technologiques utilisés. Cette complexité structurale et les interactions au sein de la matrice protidique confèrent au gluten ses propriétés technologiques uniques, notamment en matière de panification, où il est crucial pour la qualité des pâtes de pain et autres produits boulangers.

Thermorésistant, le gluten possède aussi des propriétés de liaison et d'extension, ce qui le rend très prisé comme additif dans les aliments transformés pour améliorer la texture, l'arôme et la rétention en eau.

Sur le plan biochimique, le gluten est essentiellement un réseau dense de protéines résiduelles subsistant après extraction de l'amidon, représentant environ 80 % des 9 à 10 g de protéines contenus dans la farine.

On distingue deux fractions principales selon leur solubilité dans l'alcool :

- Les gluténines, non solubles dans l'alcool mais dans les solutions basiques, sont des agrégats de haut poids moléculaire, responsables de l'élasticité de la pâte.
- Les prolamines, ou gliadines, solubles dans l'alcool, plus petites, apportent l'extensibilité. Ces dernières contiennent des séquences peptidiques très résistantes à la digestion dans tout le tractus gastro-intestinal, y compris aux enzymes gastriques, pancréatiques et intestinales.

Partant de cette toxicité avérée du gluten dans la physiopathologie de la MC, plusieurs essais cliniques visant à réduire le risque de MC se sont déroulées en se basant sur :

- le rôle protecteur potentiel de l'allaitement maternel pendant l'introduction du gluten
- l'âge d'introduction du gluten
- la quantité ingérée de gluten

2.4.1 Allaitement et exposition au gluten

L'âge de l'exposition initiale au gluten pendant la petite enfance et son association avec l'allaitement ne semblent pas affecter pas le risque d'expression clinique de la MC, mais il existe des preuves que la quantité de gluten dans le régime alimentaire du nourrisson affecte l'âge d'apparition de la maladie chez les individus génétiquement prédisposés.

Pour cela, les recommandations actuelles sont d'introduire le gluten dans le régime alimentaire d'un nourrisson à tout moment entre 4 et 12 mois, comme le recommande deux récents documents de synthèse de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (193-194).

Bien que cela n'ait pas été défini avec précision, ces recommandations ont également suggéré de ne pas introduire rapidement de grandes quantités de gluten (193-194).

Le Comité de nutrition de l'ESPGHAN a publié des recommandations qui précisent la

chronologie et les modalités d'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson. La meilleure période d'introduction du gluten est alors évaluée entre quatre et six mois. Les quantités modérées et progressives sont conseillées. L'allaitement y est fortement conseillé et il est recommandé de le poursuivre pendant la diversification. L'intérêt d'un enfant nourri au sein vient qu'il reçoit journallement des quantités de gluten associées à des facteurs immunologiques (195).

2.4.2 Age d'introduction du gluten dans l'alimentation

La possibilité que l'âge lors de l'exposition initiale au gluten avec l'allaitement maternel affecte le risque d'expression clinique de la MC a été soulevée par plusieurs études observationnelles (196–199), y compris lors de la fameuse « épidémie suédoise » au cours des années 1990, qui semblait être liée à des changements dans les pratiques de suédois au cours de la diversification des jeunes nourrissons (148,200,201).

Deux grands essais randomisés ont ainsi été conduits mais n'ont pas réussi à confirmer cette hypothèse et n'ont rapporté aucune association entre le moment de l'introduction du gluten, l'allaitement et le risque de développer une MC :

- La première étude a inclus 944 nourrissons dans huit pays européens qui présentaient un risque élevé de MC en raison de leur profil génétique (HLD-DQ-2 ou DQ-8 positif et au moins un parent au premier degré atteint de MC). Ils ont été randomisés pour recevoir une petite quantité de gluten par jour de 16 à 24 semaines et ont été comparés à des nourrissons recevant un placebo. Il n'y avait aucune différence dans la prévalence de la MC à l'âge de trois ans, et la prévalence ne variait pas avec l'allaitement maternel en cours. (202)
- La deuxième étude a inclus 832 nourrissons d'Italie présentant un risque tout aussi élevé de MC qui ont été randomisés pour introduire du gluten dans un régime alimentaire à six mois contre 12 mois. L'introduction précoce du gluten était alors associée à un risque plus élevé d'auto-immunité cœliaque et de MC manifeste à l'âge de deux ans, mais il n'y avait aucune différence entre les groupes à l'âge de cinq ans et aucune association avec l'allaitement concomitant.

Ainsi, l'introduction ultérieure du gluten n'a pas modifié le risque global de MC, bien qu'elle ait légèrement retardé l'apparition de la MC (203).

2.4.3 Quantité de gluten ingéré

La quantité de gluten dans l'alimentation du nourrisson pourrait affecter le risque d'expression clinique de la MC, ou du moins précipiter une MC et favoriser son apparition à un âge plus précoce.

Dans une étude prospective internationale observationnelle de plus de 6605 enfants présentant une prédisposition HLA, la quantité d'exposition au gluten au cours des cinq premières années de

vie a été associée au développement de l'auto-immunité cœliaque et d'une MC confirmée.

À l'âge de trois ans, le risque absolu de développer une auto-immunité cœliaque et une MC était de 28 et 21%, respectivement, chez les enfants qui consommaient la quantité de référence de gluten (apport moyen de 3,7 g / jour), contre 34 et 28% pour ceux qui ont consommé 1 g supplémentaire de gluten / jour (1g de gluten correspond à environ une demi-tranche de pain blanc ou 75 g de pâtes cuites). La prévalence élevée de l'auto-immunité cœliaque et de la MC dans cette cohorte reflète la prédisposition génétique de la population étudiée (204).

Ces résultats sont conformes à ceux d'une étude nord-européenne qui a trouvé au moins deux fois plus de risque pour les enfants avec des niveaux plus élevés d'exposition au gluten jusqu'à l'âge de deux ans (205), mais sont en contraste avec une autre étude rapportant que la quantité de gluten consommé entre 11 et 36 mois n'a pas influencé le risque de développer la MC (206). Un suivi à plus long terme de ces enfants s'avère donc nécessaire pour déterminer si la quantité de gluten consommée à un âge précoce a finalement un effet sur le développement ultérieur de MC.

Une étude multicentrique internationale utilisant une approche « multi-omics » (combinant métagénomique et métabolomique) a apporté des données inédites sur les altérations taxonomiques et fonctionnelles significatives du microbiote intestinal au cours de son développement chez les nourrissons génétiquement prédisposés à la MC (207). Cette étude prospective de cohorte, de grande ampleur, intitulée Celiac Disease Genomic, Environmental, Microbiome and Metabolome study (CDGEMM), a porté sur plus de 400 nourrissons ayant un parent au premier degré atteint de MC, donc à risque élevé de développer la maladie.

Des associations multivariées ont été mises en évidence, complétées par des analyses inter- et intra-individuelles, à partir des données métagénomiques et métabolomiques recueillies au cours des six premiers mois de vie. Chez les nourrissons porteurs des allèles HLA DQ2/DQ8 associés au risque de MC, une naissance par césarienne a été associée à une dysbiose intestinale impliquée dans des dérèglements immunitaires et des états inflammatoires. À l'inverse, les analyses longitudinales ont montré que chez les nourrissons à risque, mais non exposés à des facteurs environnementaux délétères, une évolution favorable du microbiote et du métabolome est associée à des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs.

Ces résultats permettent d'établir un lien entre facteurs de risque génétiques (HLA) et environnementaux (dysbiose intestinale, exposition au gluten), et les différents aspects immuno-inflammatoires impliqués dans la MC (207).

3 Diagnostic de la MC

La MC est définie comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé et aux prolamines apparentées, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. En réalité, comme cela a été initialement décrit par Catassi en 1992, la MC est un véritable iceberg, dont seule la forme digestive émerge du niveau de l'eau (3,208–210).

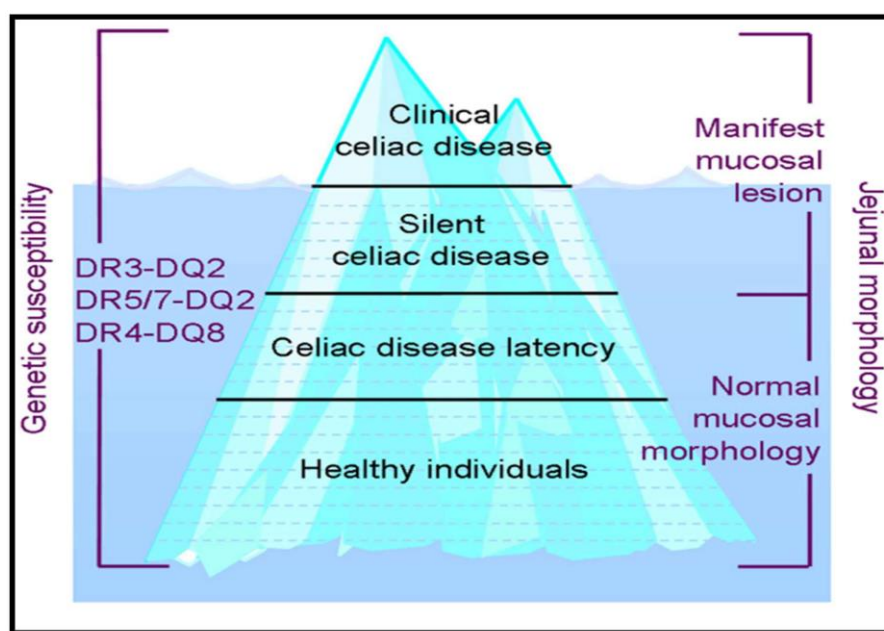


Figure 18: Iceberg de la Maladie Coeliaque

Source : Popp A, Mäki M. Front Pediatr. 2019.

Elle se manifeste classiquement chez le nourrisson de plus de 6 mois par une diarrhée chronique avec météorisme abdominal, anorexie, apathie, cassure de la courbe pondérale et signes de dénutrition

A côté de cette forme digestive typique du petit enfant, diagnostiquée historiquement par biopsie intestinale, le développement de marqueurs sérologiques sensibles a dévoilé la partie immergée de l'iceberg de la MC. Ceci a révélé l'incidence élevée de formes frustes, pauci-symptomatiques, voire latentes, faisant alors de la MC une pathologie génétique et auto-immune fréquente (1, 211-212).

Ce changement de visage de la MC s'accompagne donc d'une évolution des moyens diagnostiques à la disposition cliniciens. Ces examens de laboratoire se doivent d'avoir une sensibilité et une spécificité élevées. Ainsi donc, le diagnostic de la MC repose sur une

combinaison de critères cliniques, sérologiques et histologiques ; parfois complétés par l'étude des gènes HLA (213). L'examen histologique demeure -malgré les avancées techniques et notamment sérologiques- l'examen de référence, véritable « Gold Standard » indispensable pour confirmer le diagnostic de MC (et éliminer les autres diagnostics différentiels) et particulièrement avant la mise en route du régime sans gluten (14, 214-215) .

La discussion ci-dessous relative au diagnostic clinique, sérologique et histologique de la MC s'appuie sur les recommandations émises par plusieurs instances spécialisées (14, 54, 216–220), notamment :

- la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique (ESPGHAN),
- la Société Nord-Américaine de Gastroentérologie Pédiatrique (NASPGHAN),
- l'American Gastroenterological Association (AGA),
- l'American College of Gastroenterology (ACG),
- ainsi que les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis.

3.1 Diagnostic clinique

La clinique ne peut porter à elle seule le diagnostic définitif de MC ; encore moins justifier un régime sans gluten d'épreuve. Le diagnostic de la MC est donc **évoqué** cliniquement chez les patients présentant des symptômes digestifs évocateurs et également chez les enfants dans des groupes à risque accru de développer une MC, symptomatique ou non. Il n'est pas recommandé, par contre, de rechercher une MC chez des patients asymptomatiques et sans facteurs de risque. Le gluten, une fois ingéré dans le tube digestif, passe dans la circulation systémique et induit la production – entre autres- de la TG (qui est une enzyme ubiquitaire), il est donc aisément déductible que la MC s'exprime d'abord par des signes patents digestifs ou par une myriade de signes extra-digestifs très variables.

Le diagnostic est donc cliniquement évoqué chez certains enfants (à condition qu'ils consomment du gluten dans leur alimentation) présentant soit des symptômes gastro- intestinaux classiques, soit des manifestations non-spécifiques et/ou extra-intestinales (127,219,221).

- Formes classiques :

Ce sont les formes les mieux connues et les plus rapidement diagnostiquées.

La forme typique débute après six mois, quelques semaines suivant l'introduction du gluten dans l'alimentation. L'enfant souffre de diarrhée, devient triste, anorexique, apathique ; il "casse" sa courbe de croissance en poids puis en taille. L'abdomen est ballonné, le pannicule adipeux

deviendrait inexistant avec une «fesse triste». Une décompensation aigüe appelée communément « Crise Cœliaque » est possible avec un cortège de signes fait de diarrhées, vomissements et déshydratation (222).

Les anomalies biologiques constituent alors les stigmates indirects de malabsorption : anémie associée à une carence en fer, folates, vitamine B 12 , et zinc, carence en facteurs vitamine-K dépendants (II, VII et X), hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie (223).

Ces signes gastro-intestinaux englobent, notamment chez le nourrisson et jeune enfant :

- Diarrhée chronique
- Ballonnements / distensions abdominales
- Mauvais gain pondéral / Amaigrissement
- Douleurs abdominales
- Constipation
- Vomissements

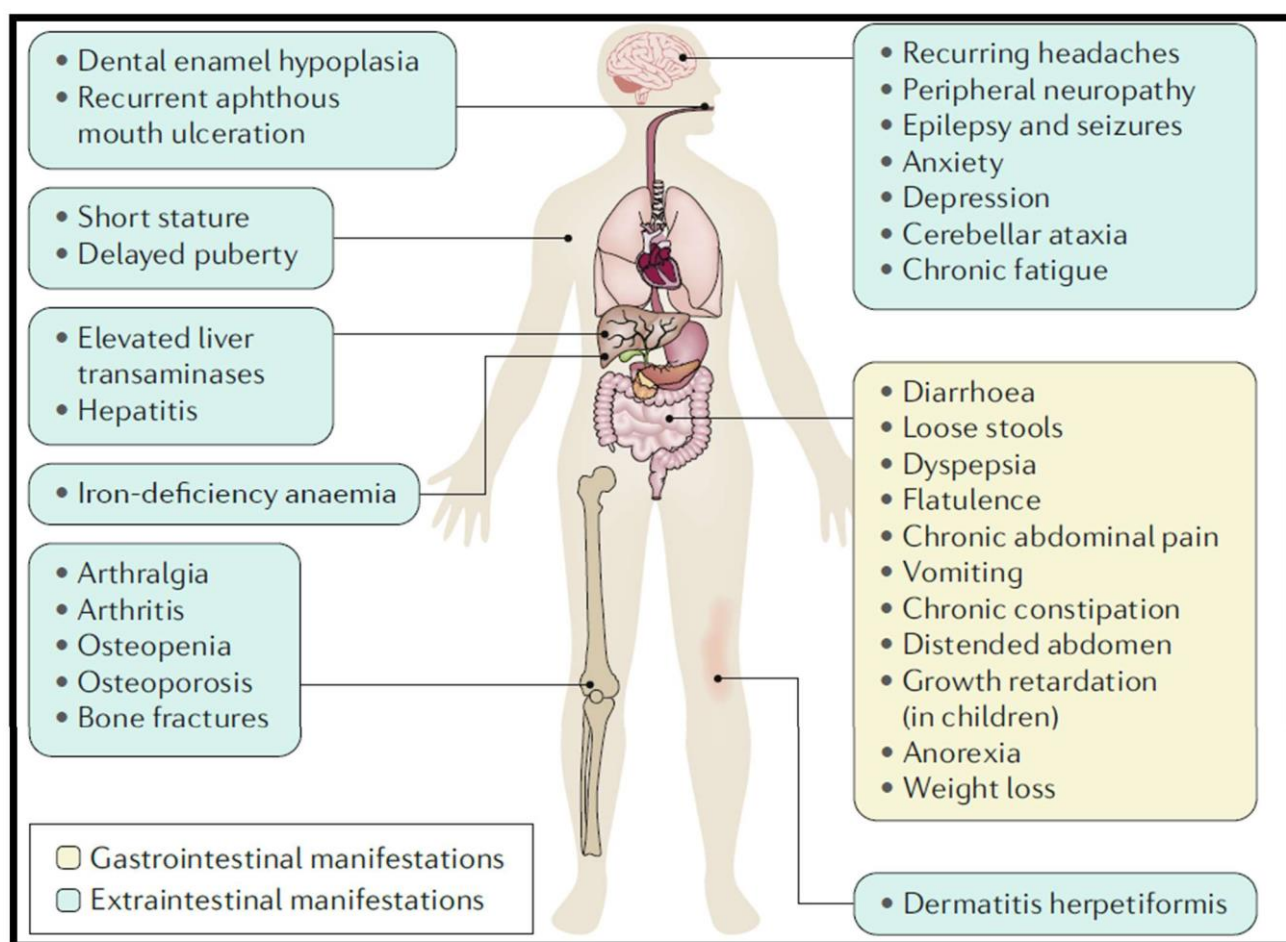


Figure 19: Signes Digestifs et Extra-digestifs de la MC (106)

Source : Lindfors K et al. Nat Rev Dis Primers. 2019.

- Formes pauci-symptomatiques

Ce sont les formes les plus fréquentes. Insidieuses ou trompeuses, elles apparaissent volontiers après l'âge du nourrisson. Elles sont schématiquement considérées comme les conséquences d'une malabsorption chronique sur les différents organes et fonctions (222). Ces formes représentent actuellement la majorité des diagnostics faits chez l'adulte.

Le diagnostic de MC peut être évoqué, par exemple, devant une hypertransaminasémie voire même une hépatopathie sévère inexpliquée, une anémie par carence isolée en fer, en folates ou en vitamine B12, une aphtose buccale récidivante ou un intestin irritable (223).

Les manifestations extra-digestives les plus évocatrices, surtout chez le grand enfant, sont:

- Petite taille ou vitesse de croissance ralentie
- Retard pubertaire
- Anémie ferriprive, souvent réfractaire
- Dermate herpétiforme
- Hypoplasie de l'émail dentaire
- Stomatite aphteuse récurrente
- Ostéopénie ou fracture pathologique
- Troubles neurologiques (Migraine, Ataxie, Epilepsie...) et comportementaux (Irritabilité...)
- Arthrite ou arthralgies (avec ou sans atteinte rhumatismale)
- Cytolyse hépatique (hypertransaminasémie)
- Asthénie chronique

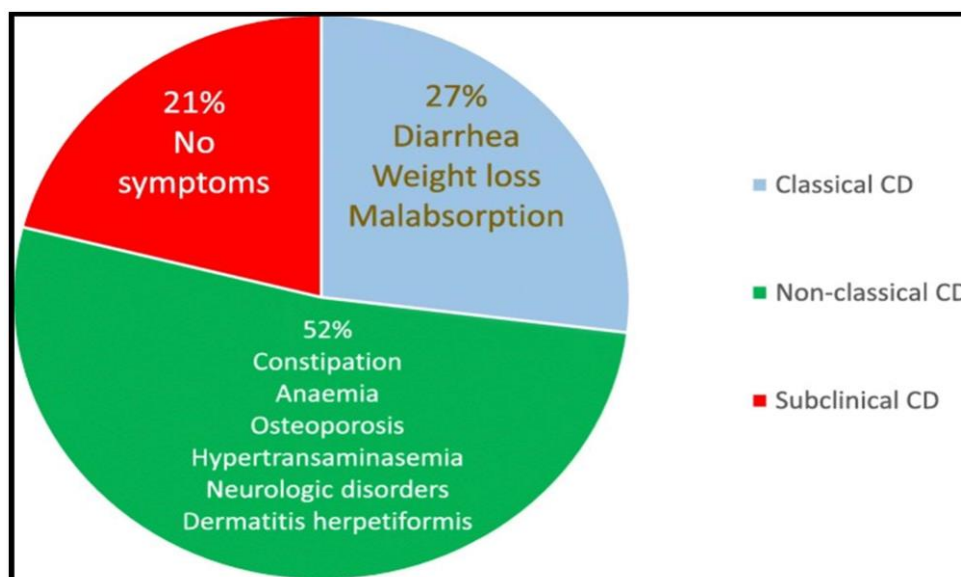


Figure 20: Phénotypes cliniques de la MC (2)

Source : Caio et al. BMC Med. 2019.

3.2 Diagnostic Sérologique

La sérologie cœliaque constitue actuellement la première étape du diagnostic de MC, avant la pratique d'une biopsie sous endoscopie digestive. La première étape de diagnostic consiste donc à effectuer des tests sérologiques, puis leurs résultats, corrélés au niveau de suspicion clinique, déterminent l'indication ou non d'effectuer une biopsie endoscopique (14, 214, 224).

3.2.1 Anticorps anti-gliadine

Les anticorps anti-gliadine ont été les premiers mis en évidence dans la MC. La détection, par méthode ELISA, des IgA et des IgG anti-gliadine est un test largement utilisé actuellement. Néanmoins, leur fiabilité est très variable selon les études. Les IgG antigliadine sont sensibles (50-100 %) mais peu spécifiques (42-98 %), souvent positifs chez des sujets présentant des pathologies digestives diverses (gastroentérite, maladie inflammatoire digestive, mucoviscidose, allergie aux protéines du lait de vache...). Les IgA sont un peu moins sensibles mais plus spécifiques (92-97 %) et mieux corrélées au degré d'entéropathie (224). Les anticorps anti-gliadine standard (première génération) IgA ou IgG sont donc considérablement moins fiables et ne sont pas recommandés (225,226)

3.2.2 Anticorps anti-gliadine désamidée

Le peptide de gliadine désamidé est un anticorps antigliadine de deuxième génération, qui présente une bonne précision diagnostique et peut être particulièrement utile pour les jeunes enfants < 2 ans (227–229).

3.2.3 Anticorps anti-réticuline

Les tests d'anticorps anti-réticuline ont une spécificité raisonnablement élevée, mais une sensibilité plus faible, et ne sont plus couramment utilisés (230).

3.2.4 Anticorps anti-endomysium

L'endomysium est une structure du tissu conjonctif du muscle lisse, notamment présente dans la paroi intestinale grêle. Les anticorps IgA anti-endomysium (EMA) ont une excellente sensibilité (75-98 %) et spécificité (100 %) mais ils requièrent une immunofluorescence indirecte et sont donc opérateur-dépendants (214,224, 231).

En conséquence, l'EMA est généralement utilisée comme test de deuxième ligne pour clarifier le diagnostic chez les patients avec des résultats équivoques des IgA anti-TG2, comme pour les patients asymptomatiques issus d'un groupe à haut risque de développer une MC (214, 232).

3.2.5 Anticorps anti-TG2

L'identification de la TG2 comme cible antigénique majeure dans la MC par Dietrich en 1997 (233) a permis de mettre au point une recherche des anticorps anti-TG2 et a transformé le dépistage, le diagnostic et le suivi sérologique au cours de la MC. La facilité, la fiabilité et le coût modéré de ce test justifient que la recherche seule d'anticorps anti-TG2 soit la première étape du diagnostic de la MC. Le test peut néanmoins être pris en défaut en cas de déficit en IgA, présent chez environ 2 % des sujets cœliaques. Il est alors préconisé de rechercher les IgG anti-TG2. Il est donc impératif d'inclure systématiquement le dosage des IgA totales dans le bilan initial devant une suspicion de MC (214).

La méthode ELISA de deuxième génération offre une excellente sensibilité (85–98 %) et spécificité (94–98 %). Néanmoins, la sensibilité apparaît légèrement réduite chez les enfants de moins de deux ans (216, 224, 234–237).

Chez la majorité des patients, le dosage des anticorps IgA dirigés contre la TG2 constitue le test le plus fiable et le plus informatif, en raison de sa sensibilité élevée, de sa bonne spécificité, et de sa rentabilité supérieure par rapport aux autres auto-anticorps (219, 238).

Tableau 5: Sensibilité et spécificité des différents anticorps de la MC chez l'enfant (243–246)

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
IgA Anti-TG (244–246)	90-100	95-100
IgA Anti-Endomysium (244)	93-100	98-100
IgA Anti-DGP (243)	80-91	91-95
IgG Anti-DGP (243)	88-95	86-98
IgA Anti-Gliadine (244)	52-100	72-100
IgG Anti-Gliadine (244)	83-100	47-94

En résumé, il semble donc que pour la plupart des patients, le test sérologique le plus précis est celui des anticorps IgA anti-TG2 : très sensible, spécifique et plus rentable que les autres tests d'anticorps. Cependant, des résultats faux positifs et faux négatifs peuvent encore se produire avec une certaine fréquence dans les populations à faible risque de MC.

Ces tests doivent être effectués pendant un régime alimentaire contenant du gluten

Pour ceux ayant déjà débuté un régime sans gluten sans évaluation préalable, un « test de provocation au gluten » est indiqué : il consiste à réintroduire environ 3 g de gluten par jour (équivalent à une tranche de pain) pendant au moins six semaines avant de procéder au test sérologique, bien que la durée optimale et la quantité exacte de gluten à consommer restent à préciser (239). En effet, la sérologie peut se négativer en quelques semaines après exclusion du gluten (240).

Enfin, les kits de test rapide en ambulatoire ont une sensibilité et une spécificité quelque peu inférieures, de sorte qu'un test en laboratoire est recommandé chez les patients avec des résultats positifs du test rapide, ou chez ceux dont les résultats du test rapide sont négatifs mais avec une forte suspicion clinique de MC (241, 242).

3.3 Diagnostic Histologique

L'examen histologique reste l'examen de référence indispensable pour confirmer le diagnostic de MC. Les biopsies sont le plus souvent réalisées dans le duodénum distal et doivent être multiples en raison du caractère souvent focal des lésions. La principale difficulté (et principale source d'erreur) pour l'anatomopathologiste est liée à la sous-estimation de la hauteur villositaire lorsque les biopsies sont mal orientées (14,214,247).

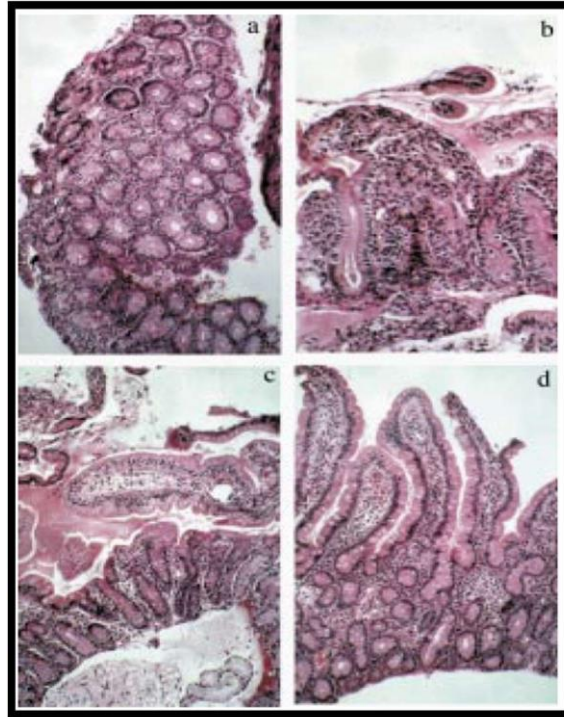


Figure 21: Mauvaise orientation des biopsies et diagnostic erroné d'atrophie villositaire (248)

Biopsies intestinales mal orientées (a, b, c)

Biopsie correctement orientée (d : villosités de hauteur normale, LIE normaux et absence d'infiltrat inflammatoire)

Source : Patey-Mariaud de Serre N, et al. Gastroenterologie clinique et biologique. 2000.

De même, le diagnostic histologique peut être très délicat voire impossible en cas de régime sans gluten débuté intempestivement, estompant les lésions caractéristiques (224)

Les critères histopathologiques évocateurs de la MC sur une biopsie intestinale combinent une atrophie des villosités (AV), une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une densification cellulaire du chorion. L'association d'une AV avec une sérologie positive (anticorps anti-endomysium et/ou anti-TG2) permet d'établir un diagnostic certain (247).

Plus précisément, une infiltration en LIE supérieure à 40 % représente la lésion la plus précoce et la plus spécifique de l'impact du gluten sur l'intestin. Toutefois, cette anomalie peut également survenir dans d'autres contextes immunologiques (tels que l'allergie aux protéines du lait de vache, la maladie de Crohn, la réaction du greffon contre l'hôte ou certaines entéropathies auto-immunes), voire infectieux (comme la giardiasse ou certaines gastro-entérites aiguës) (247). L'hyperplasie cryptique est souvent la première anomalie architecturale détectée, et elle s'accompagne d'une destruction progressive des villosités pouvant aller jusqu'à une disparition complète, donnant un aspect de muqueuse plate (214, 224, 247).

Ces lésions intestinales sont classées en plusieurs grades ou stades. La classification dite de Marsh, de loin la plus utilisée, distingue 05 grades :

- I (muqueuse normale)
- II (atrophie modérée)
- III (atrophie partielle)
- IV (atrophie subtotale)
- V (atrophie totale)

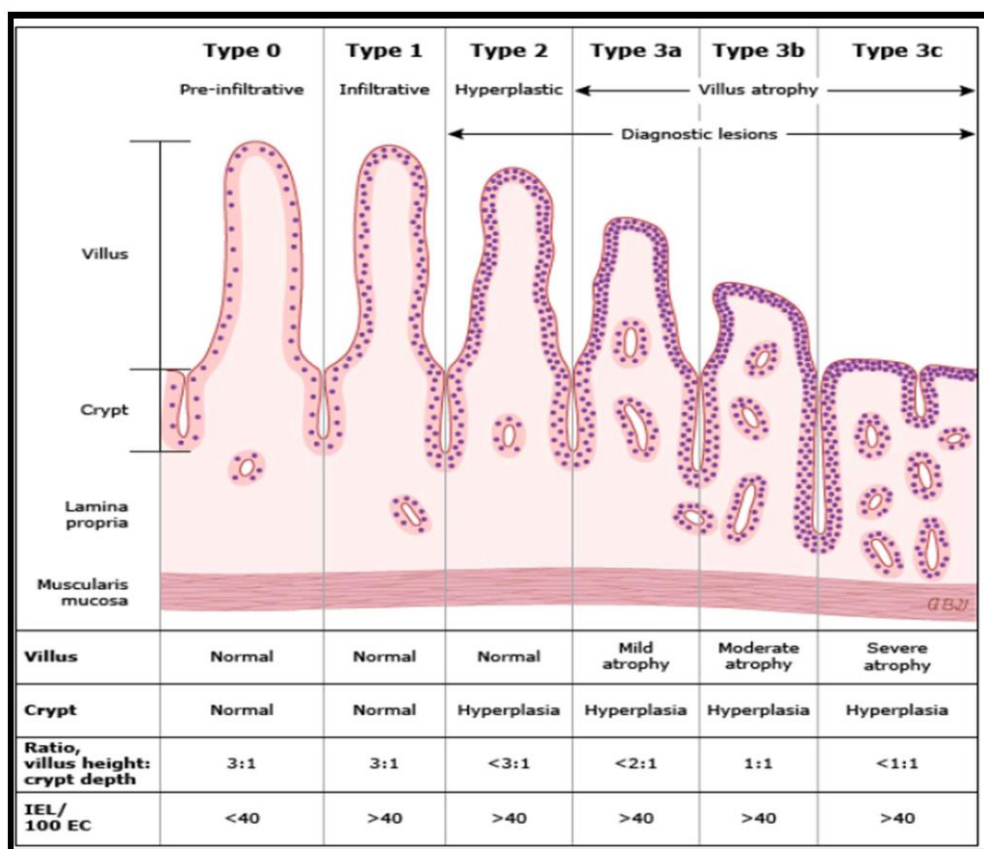


Figure 22: Classification de Marsh (214)

Source: Hill ID et al. UpToDate [En ligne]. 2020.

Cette classification prend en compte aussi le degré d'infiltration lymphocytaire intraépithéliale :

- type 0 (muqueuse normale)
- type I infiltratif (LIE > 40 %, sans modification architecturale)
- type II hyperplasique (LIE > 40 % hyperplasie des cryptes, sans atrophie villositaire)
- type III destructif (LIE > 40 %, hyperplasie des cryptes, atrophie villositaire partielle IIIA, subtotale IIIB ou totale IIIC)

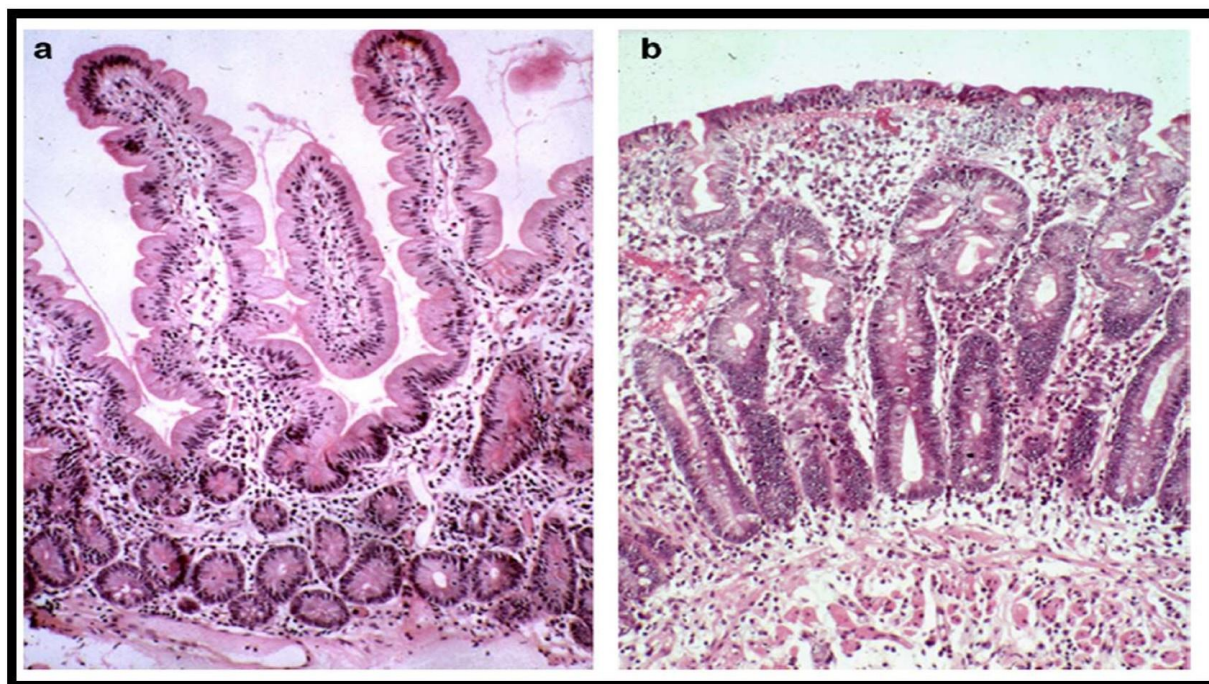


Figure 23: Muqueuse intestinale sous microscope (248)

a : Muqueuse intestinale normale, villosités de hauteur normale

b : Muqueuse avec MC = atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des LIE et de la cellularité du chorion.

Source : Patey-Mariaud de Serre N, et al. Gastroenterologie clinique et biologique. 2000.

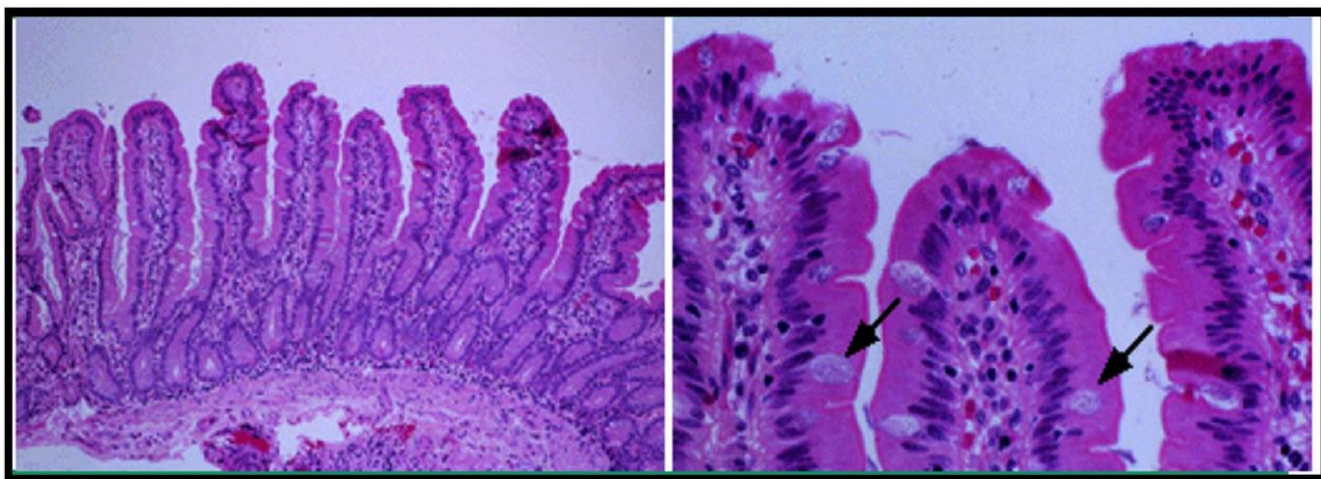


Figure 24 : Muqueuse intestinale normale sous fort grossissement et cellules en goblet (flèches) (214)

Source : Hill ID, Li B, Hoppin A. Diagnosis of celiac disease in children [Internet]. 2020.

Une méthode innovante nommée FFPE a récemment été introduite pour affiner le diagnostic de la MC. Elle permet une quantification fiable des lymphocytes T intraépithéliaux sur des biopsies duodénales fixées au formol et incluses en paraffine (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded, FFPE). Cette technique a démontré d'excellentes performances en termes de sensibilité et de spécificité pour la MC. En tant qu'outil complémentaire à l'examen histologique classique, la détection des lymphocytes intraépithéliaux via immunohistochimie ou cytométrie en flux constitue une avancée prometteuse (249).

La cytométrie en flux appliquée aux biopsies duodénales est de plus en plus utilisée en complément de l'histologie, notamment dans les cas de diagnostic difficile de MC (250). Une revue systématique accompagnée d'une méta-analyse, fondée sur des recherches dans les bases MEDLINE® et EMBASE®, incluant environ mille participants (519 cas et 440 témoins), a permis d'évaluer la performance diagnostique de cette technique. Elle s'est concentrée sur l'augmentation isolée des lymphocytes $\text{TCR}\gamma\delta^+$ et sur le profil immunologique typique de la MC, caractérisé par une élévation des $\text{TCR}\gamma\delta^+$ et une diminution des lymphocytes CD3^- .

Il en ressort que la quantification des $\text{TCR}\gamma\delta^+$ et l'analyse du lymphogramme cœliaque par cytométrie en flux sont associées à une très haute précision diagnostique pour confirmer ou écarter une MC (sensibilité et spécificité $\geq 93\%$ pour chaque paramètre) (251).

3.4 Diagnostic génétique : Intérêt des gènes HLA-DQ

L'association de la MC aux gènes du système HLA est connue depuis plus d'une quarantaine d'années. Initialement, ces associations ont été identifiées avec les allèles de classe I (HLA B8) et classe II (HLA DR3), ce dernier haplotype étant également associé à d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type I, les thyroïdites auto-immunes, les hépatites auto-immunes, le déficit en IgA et, évidemment, la dermatite herpétiforme. Des études ultérieures ont mis en évidence la très forte association avec le phénotype HLA DQ2, exprimé par 90 à 95 % des sujets cœliaques, versus 30 % dans la population générale caucasienne. La plupart des patients expriment l'hétérodimère HLA DQ2 (DQA1*0501/DQB1*02), alors que les patients cœliaques n'exprimant pas le HLA DQ2 possèdent en général le génotype DQ8. Ainsi, très peu de malades (0,4 %) ne possèdent ni DQ2 ni DQ8, ce qui traduit l'excellente valeur prédictive négative de cet outil diagnostique (209, 252-253).

Le typage HLA est donc suggéré pour renforcer le diagnostic (car la MC serait pratiquement exclue chez tout patient n'ayant pas de HLA DQ2 ni DQ8) bien que la valeur diagnostique supplémentaire du typage HLA dans ce contexte soit probablement modeste (54). Cette approche a été appuyée par une grande série rétrospective de patients cœliaques dans laquelle la combinaison de la triade (symptômes digestifs typiques, taux très élevés d'IgA anti-TG2 et anti-endomysium et un typage HLA DQ2/DQ8 positif) était spécifique à 100% pour le diagnostic de la MC, bien que sensible à 50 % seulement (254). Suite à cela, en 2012, l'ESPGHAN avait inclus dans ses recommandations le typage HLA dans le but de réaliser un diagnostic certain sans recours à la biopsie (54).

Cependant, le recours difficile en pratique courante à ce test génétique, ainsi que son modeste apport additionnel dans les cas usuels, expliquent la rétraction du typage HLA dans les recommandations en 2020 de l'ESPGHAN (55).

En pratique clinique, il existe 2 situations justifiant un typage HLA DQ2/DQ8 à visée diagnostique dite "prédictive" (127, 255-256) : **patients à risque ou déjà sous RSG.**

3.4.1 Patients à risque

Dans des groupes à haut risque, comme dans le syndrome de Down, il est possible d'évaluer les types d'antigène leucocytaire humain (HLA) DQ2 et DQ8 comme test de dépistage initial :

1. Ceux qui sont testés positifs pour HLA-DQ2 ou DQ8 devraient ensuite subir un dépistage en série des anticorps associés à la MC tous les 3-5 ans.

2. Ceux dont le test est négatif pour HLA-DQ2 et DQ8 ne nécessitent pas de dépistage supplémentaire, car ils ont un risque très faible de développer la MC.

3.4.2 Patients déjà sous RSG

Pour les patients déjà sous régime sans gluten, avec des anticorps (IgA anti-TG2 et anti-endomysium) qui ne sont pas élevés, la MC ne peut être exclue : le test HLA est alors réalisé pour déterminer si le patient est génétiquement prédisposé à la MC :

- Si ces résultats sont négatifs, la MC est quasiment exclue
- Si le patient est positif pour HLA-DQ2 et/ou DQ8, alors un test de charge au gluten peut être effectué en réintroduisant des quantités modérées de blé dans l'alimentation. Le patient est alors re-testé par les IgA anti-TG2 dès que les signes digestifs apparaissent sinon au bout de 6 mois de régime libre

En résumé, le diagnostic de la MC -évoqué cliniquement devant des formes soit classiques, soit pauci-symptomatiques- reposait traditionnellement sur la pratique de biopsies duodéno- jéjunales démontrant des anomalies caractéristiques.

La stratégie récente d'abstention de biopsies, proposée dans les recommandations de l'ESPGHAN, repose sur la démonstration qu'un taux très élevé d'anticorps anti-TG2 permettait de diagnostiquer la MC chez l'enfant sans recourir à l'endoscopie ni à la biopsie duodénale. Cette méthode ne s'applique toutefois pas aux adultes, pour lesquels la biopsie reste indispensable (110).

Lorsqu'une décision d'éviter la biopsie est envisagée chez l'enfant, il est impératif de suivre rigoureusement les étapes diagnostiques précisées dans les recommandations ESPGHAN de 2012 puis de 2020, afin de limiter les risques de sur- ou de sous-diagnostic.

Cette rigueur est cruciale, en particulier au moment de l'adolescence et lors de la transition vers le suivi adulte, période à laquelle le diagnostic initial de MC peut être remis en cause, aussi bien par le patient que par son nouveau médecin traitant ; alors que si le diagnostic dans l'enfance a été posé selon les directives strictes de l'ESPGHAN, il ne devrait y avoir aucun doute sur la validité du diagnostic.

Les principales hantises sont alors liées à 2 points :

- L'existence d'une pathologie associée non-diagnostiquée, mais détectable à l'endoscopie.
- Les valeurs seuils des différents tests anti-TG22 sont-elles universelles et applicables à toutes les populations ?

Le risque à la fois de sous-diagnostic et de sur-diagnostic de la MC est grand, et ces deux situations pourraient avoir de lourdes conséquences ; ce qui semble justifier le recours systématique à la biopsie (215, 257). Dans ce cas, l'apport de la génétique HLA DQ2/DQ8 dans le diagnostic positif est limité aux cas discordants ou douteux, permettant d'exclure la MC si le test est négatif (la valeur prédictive négative du typage HLA étant de près de 100%).

4 Prise en charge de la MC

Malgré les avancées scientifiques, le régime sans gluten (RSG) constitue encore la pierre angulaire de la prise en charge de la MC.

Ce régime est cher et astreignant, mais constitue actuellement une nécessité inébranlable dans la prise en charge de la MC puisque le gluten est l'agent pathogénique directement responsable dont l'éviction permet la résolution de la stimulation antigénique (213).

Le traitement repose sur l'éviction à vie du gluten alimentaire (présent dans le blé, seigle, orge), cette exclusion du gluten de l'alimentation n'entraîne pas en elle-même de carence car le gluten est facilement substituable par d'autres nutriments (213).

Toutes les recommandations internationales concordent vers la nécessité d'un RSG strict et maintenu à vie. En effet, un RSG bien conduit entraîne une rémission symptomatique, sérologique et histologique chez la quasi-totalité des patients. Ce régime demeure néanmoins contraignant, difficile à suivre en collectivité ou au restaurant (258).

Les six éléments clés de la prise en charge des patients atteints de MC peuvent être résumés par l'acronyme mnémonique anglophone CELIAC (259) :

- Consultation with a skilled dietitian
- Education about the disease
- Lifelong adherence to a gluten-free diet
- Identification and treatment of nutritional deficiencies
- Access to an advocacy group
- Continuous long-term follow-up by a multidisciplinary team

4.1 Définition du RSG

La teneur en gluten des aliments est réglementée par le Codex Alimentarius (accessible sur <http://www.codexalimentarius.net>). Ce codex (révisé en 2008) stipule que les aliments sans gluten sont des aliments ou ingrédients naturellement exempts de gluten, dans lesquels le niveau de gluten mesuré est de 20 mg / kg au total, ou transformé à <100 mg / kg. Selon ce codex, seuls les aliments répondant à ces critères peuvent être étiquetés comme «aliments sans gluten» (18). Dans le même sillage, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a elle aussi publié en 2013 une règle définitive pour définir le terme «sans gluten» dans l'étiquetage des aliments : elle considère le terme «sans gluten» comme signifiant que l'aliment contient moins de 20 ppm de gluten (c'est-à-dire inférieure à 20 mg de gluten par kg d'aliment) (260).

4.2 Céréales proscrites et céréales tolérées

Concernant les céréales, le RSG requiert l'éviction de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge et seigle) et leur substitution par le maïs et le riz.

L'avoine (naturel, pure, non-hybride) qui était autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère constant sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée sous conditions (261). En effet, la relation taxinomique entre les principales céréales prédit leur toxicité relative dans la MC. Le blé, le seigle et l'orge appartiennent aux Triticeae, tandis que l'avoine appartient aux Aveneae. Ainsi, les prolamines du blé, de l'orge et du seigle (gluten, hordéine et sécaline, respectivement), sont génétiquement et structurellement plus similaires les unes aux autres qu'elles ne le sont à la prolamine de l'avoine (avénine). Néanmoins, il existe une certaine réactivité immunologique croisée avec celles du blé, de l'orge et du seigle qui reflète leur ascendance commune (106,213). Il est possible que la tolérance de l'avoine dépende de la quantité consommée. L'avoine contient une homologie de séquences avec les peptides de gliadine (appelée QQQPF), qui se sont révélées activatrices de la MC (262).

L'avoine contient une petite proportion de cette séquence homologue, et cette homologie peut ne pas être pertinente car l'activation des lymphocytes T nécessite des épitopes plus grands. En effet, certaines études cliniques suggèrent que la tolérance à l'avoine dépend au moins en partie de la quantité totale consommée. Une consommation quotidienne d'avoine inférieure à 40 à 60 g / jour par les patients dont la maladie cœliaque est en rémission semble être bien tolérée, tandis qu'un apport quotidien plus important est associé à une récurrence de la maladie (263).

Malgré toutes ces observations, la sécurité à long terme de la consommation d'avoine chez les patients atteints de la maladie cœliaque est incertaine, et la plupart des études qui ont examiné la sécurité de l'avoine ont inclus des patients atteints d'une maladie relativement bénigne ou dont la

maladie était en rémission lors de la réintroduction de l'avoine dans l'alimentation. De plus, certains patients peuvent être extrêmement sensibles aux prolamines d'avoine. L'approche la plus prudente consiste à proposer de l'avoine uniquement aux patients dont la MC est en rémission ; et uniquement en quantités limitées, comme décrit ci-dessus.

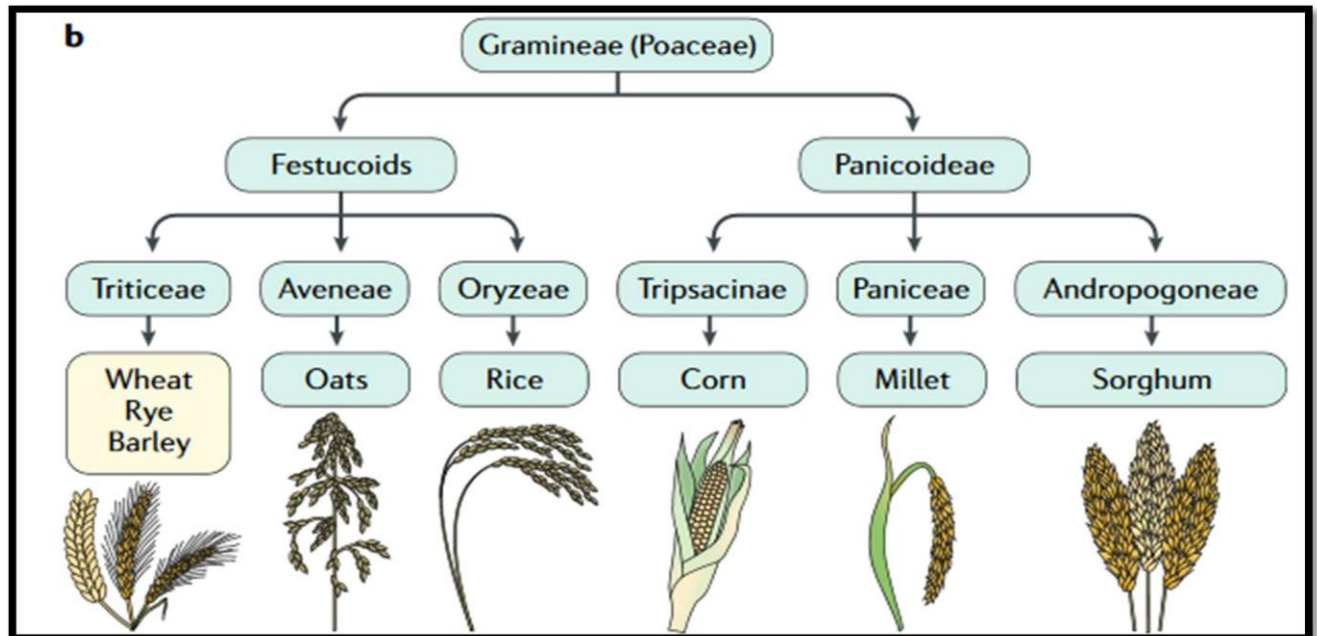


Figure 25: Céréales exclues lors du RSG dans la MC (106)

Classification taxonomique des espèces de céréales pour les patients atteints de MC

- Céréales toxiques (*Triticeae*: blé, seigle et orge), indiquées en jaune
- Céréales vraisemblablement non-toxiques (*Panicoideae* et Autres *Festucoïdes*)

Source : K. Lindfors et al. Nat Rev Dis Primers. 2019.

4.3 Efficacité du RSG

Le RSG permet habituellement la diminution rapide du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), de l'anémie et des aphtes et de la plupart des manifestations extra-digestives (dont la déminéralisation osseuse, argument majeur pour justifier et motiver des patients paucisymptomatiques et chez les adolescents en période de croissance).

L'efficacité et la surveillance du RSG sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime, et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de régime. (106,213).

Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant 12 à 24 mois de RSG. Un contrôle de la reminéralisation osseuse par ostéodensitométrie

après plus d'un an de RSG est souhaitable s'il existait une ostéopénie sévère lors du diagnostic. Le RSG doit être préconisé à vie, en particulier chez l'adulte, car il prévient en partie le risque de complications osseuses, la survenue de maladies auto-immunes et de complications malignes. (106, 213).

4.4 Diététique, Nutriments & Supplémentations

Un RSG idéal devrait être riche en nutriments avec des aliments naturellement sans gluten, équilibré avec des macro et micronutriments, avoir un coût raisonnable et être facilement accessible.

Les aliments de substitution industriels sans gluten fournissent une bonne source de glucides complexes, de protéines, de fibres, d'acides gras, de vitamines et de minéraux, et la fortification ou l'enrichissement des produits céréaliers commerciaux sans gluten couramment consommés devrait être encouragée. Une supplémentation vitaminique en fer, en folates, en calcium et en vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale du traitement (264).

Le rôle des diététiciens et nutritionnistes est évidemment crucial : il permet de s'assurer de la continuité du RSG et de l'équilibre nutritionnel (micro- et macro-nutritionnel) des enfants cœliaques. Les diététiciennes spécialisées en MC jouent un rôle essentiel dans l'éducation et le maintien du RSG pour les patients atteints de MC et leurs familles (264).

L'explication du régime par une diététicienne expérimentée est nécessaire et l'adhésion des malades auprès d'associations de patients est encouragée afin d'obtenir la liste des différents produits sans gluten et les médicaments qui en contiennent. Des analyses prospectives permettent d'évaluer les avantages et le rapport bénéfice-coût de l'apport d'un diététicien dans le traitement et le suivi des patients atteints de MC (265).

Diverses recommandations nutritionnelles dédiées pour les diététiciennes sont également disponibles (266). En effet, la nécessité d'une consultation dédiée par une diététicienne est une recommandation nutritionnelle unanimement partagée par 13 organismes internationaux différents; à savoir: **AAP**- American Academy of Pediatrics; **AND**- Academy of Nutrition and Dietetics; **ACG**- American College of Gastroenterology; **AGA**- American Gastroenterology Association; **AHS**- Alberta Health Services; **BSG**- British Society of Gastroenterology; **BSPGHAN**- British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; **CPG**- Clinical Practice Guidelines; **CREST**- Clinical Resource Efficiency Support Team; **ESPGHAN** ; **NASPGHAN**; **NICE**- National Institute for Health and Clinical Excellence; **WGO**- World Gastroenterology Organization (266).

4.5 Autres perspectives thérapeutiques

Les contraintes imposées par le RSG sont à l'origine d'une compliance insuffisante chez de nombreux patients qui souhaiteraient une alternative à ce régime.

Les études pathogéniques suggèrent de nombreuses cibles potentielles telles que des stratégies de détoxification du blé, l'utilisation d'inhibiteurs de zonuline pour renforcer la perméabilité paracellulaire, des inhibiteurs de la TG2 tissulaire ou encore des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA-DQ2/DQ8 pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T.

Compound	Celiac disease	Non-celiac-wheat sensitivity
Endopeptidases	NCT01560169 (ALV003) (C)	NCT02060864 (AN-PEP) (C)
	NCT00859391 (ALV003) (C)	
	NCT00669825 (ALV003) (C)	
	NCT01255696 (ALV003) (C)	
	NCT01917630 (ALV003) (U)	
	NCT00626184 (ALV003) (C)	
	NCT00959114 (ALV003) (C)	
	NCT00962182 (STAN1) (C)	
	NCT00810654 (AN-PEP) (C)	
	NCT01990885 (BL-7010) (C)	
Gluten sequestering polymer		
Tight junction modulators	NCT00386490 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT03569007 (LARAZOTIDE) (R)	
	NCT00889473 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT00362856 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT00492960 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT00386165 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT00620451 (LARAZOTIDE) (C)	
	NCT01396213 (LARAZOTIDE) (C)	
TG2-inhibitors	2017-002241-30 Clinical Trials Register European Union (ZED 1227) (C)	
Immune therapies	NCT01893775 (Mik-β-1) (C)	
	NCT02637141 (AMG714) (C)	
	NCT02633020 (AMG 714) (C)	
	NCT00540657 (CCX282-B) (C)	
Necator americanus	NCT01661933 (C)	
Nanoparticles	NCT03486990 (CNP-101) (C)	
Gluten vaccine	NCT03644069 (NexVax2) (A)	
Probiotics	NCT03176095 (<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i>) (C)	NCT02810301 (ES1_ <i>B. longum</i>) (U)
	NCT03775499 (<i>B. longum</i>) (A)	NCT03775499 (<i>B. longum</i>) (A)
	NCT04160767 (VivoMixx probiotic mix) (R)	
	NCT01257620 (<i>B. infantis</i>) (C)	
	NCT01699191 (<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i>) (U)	
	NCT03562221 (<i>Lactobacilli</i>) (R)	
	NCT03857360 (Pentabioceel probiotic mix) (R)	
	NCT04014660 (<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i>) (R)	
	NCT03271138 (<i>B. infantis</i>) (C)	
	NCT02244047 (<i>B. breve</i>) (C)	

Figure 26: Essais cliniques rapportés sur www.clinicaltrials.gov (59)

Essai achevé (C), Essai actif (A), Essai en recrutement (R) ou Statut non-précisé (U)

Source : Serena G et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2019

Une des pistes la plus prometteuse semble celle des protéases. Un essai clinique montre que leur utilisation permettrait de couvrir l'ingestion quotidienne de 2 g de gluten (106,213)

Par exemple, sur le site internet de la Celiac Disease Foundation (www.celiac.org), il existe une liste exhaustive d'essais thérapeutiques sur la MC (267) dénombant ainsi en Juin 2025 :

- 09 essais pré-cliniques
- 06 essais en Phase 1
- 11 essais en Phase 2

Une nouvelle drogue, l'acétate de larazotide, a constamment démontré la réduction des symptômes de la MC dans de multiples essais cliniques. L'acétate de larazotide (ou AT-1001) est un octapeptide synthétique dont la séquence est dérivée de la similitude avec la toxine de zonula occludens sécrétée par *Vibrio cholerae*. Il semble améliorer l'intégrité des jonctions serrées, en contrant l'hyper-perméabilité induite par la gliadine et réduisant ainsi l'inflammation de l'intestin grêle (268). En Juillet 2021, des résultats probants des inhibiteurs de TG2 ont été publiés au NEJM : dans cet essai préliminaire, le traitement par ZED1227 (un inhibiteur sélectif de la TG2) a atténué les lésions de la muqueuse duodénale induites par le gluten chez les patients atteints de MC (269-270).

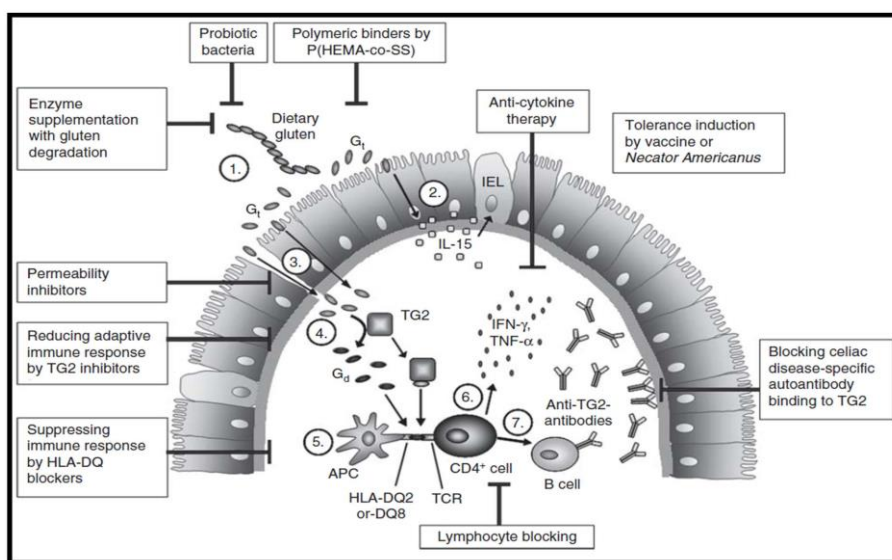


Figure 27: Pathogénie de la MC et traitements à l'essai (271)

Source : Lindfors K et al. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2012

En résumé, le régime sans gluten (RSG) permet de corriger et/ou prévenir les carences, les retards staturo-pondéral et pubertaire et surtout les redoutables complications néoplasiques (adénocarcinomes et les lymphomes du grêle), et l'ostéopénie à l'âge adulte. La principale cause d'échec du régime est sa mauvaise observance. Dans le cas contraire, les complications graves de la MC doivent être recherchées : sprue réfractaire et lymphome T intestinal.

Les principaux enjeux actuels sont de trouver des alternatives au RSG, ainsi que de nouvelles thérapies efficaces dans le traitement des complications lymphomateuses adultes.

5 Pronostic de la MC

La principale cause de mauvaise réponse au RSG (> 50% des cas) est une mauvaise observance du régime (1). L'échec du RSG impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de MC et d'éliminer une autre cause d'atrophie villositaire comme les déficits immunitaires communs variables, les entéropathies auto-immunes ou sprues tropicales. La qualité de son suivi peut être vérifiée en s'appuyant sur l'enquête diététique et les tests sérologiques qui doivent se négativer en quelques mois (même si leur négativité ne permet pas d'éliminer des écarts occasionnels qui peuvent suffire à entretenir les lésions intestinales) (15,16). Il a été largement démontré qu'un diagnostic tardif de MC et/ou le non-respect du RSG induit une mortalité plus élevée par rapport à celle de la population générale. Bien que rares (environ 1% des patients diagnostiqués), les complications majeures comprennent l'hyposplénisme, la sprue réfractaire, le lymphome digestif, l'adénocarcinome de l'intestin grêle et la jéjuno-iléite ulcéreuse. Ces complications surviennent plus fréquemment lorsqu'un diagnostic de MC a été établi chez des patients âgés et/ou chez ceux qui sont homozygotes en HLA DQ2 et ne respectant pas un RSG strict (2,272)

En somme, le RSG reste actuellement le seul traitement efficace de la MC !

Devant une résistance au RSG, il convient donc de renouveler les explorations cliniques, biologiques (notamment auto-immunes cœliaque s et non-cœliaque s), endoscopiques et histologiques voire radiologiques. Il faudrait particulièrement exclure :

- une mauvaise observance au régime sans gluten
- une erreur diagnostique ; exclure les autres causes d'atrophie villositaire : parasitose intestinale, déficit immunitaire commun variable, entéropathie auto-immune...
- une colite microscopique ; un adénocarcinome du grêle, une sprue cœliaque réfractaire, des lymphoproliférations intestinales (ces complications étant classiquement l'apanage de l'âge adulte) (15,16).

6 Gènes HLA dans la MC

6.1 Aperçu sur le système HLA (ou CMH Humain)

6.1.1 Introduction

Le système immunogénétique *Human Leukocyte Antigen* (HLA) fait partie d'un ensemble génétique complexe, nommé complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), localisé chez l'Homme sur le bras court du chromosome 6 (exactement à la bande 6p21.3).

Il s'agit d'un système caractérisé par son polygénisme et son polymorphisme, qui sont à l'origine de nombreuses études réalisées dans le cadre des transplantations ou de l'auto-immunité.

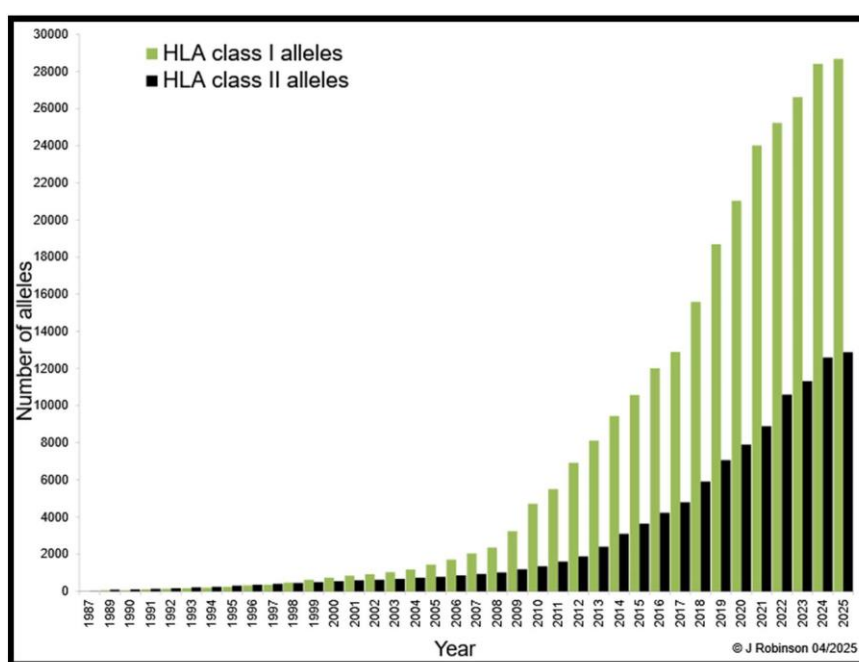


Figure 28: Nombre croissant et exponentiel des allèles HLA identifiés, mise à jour 2025.(273)

Source : HLA Nomenclature. <https://hla.alleles.org> [accédé le 29/04/2025].

Ce système HLA joue, par le biais de nombreuses molécules, un rôle capital dans la réponse immune. La diversité structurale ou polymorphisme de ces nombreuses molécules et leur spécialisation expliquent la diversité fonctionnelle observée et donc les implications cliniques variées de ce système HLA. Celui-ci contribue largement à la différenciation du soi et du non-soi, d'où son rôle en transplantation d'organes et en greffe de cellules souches mais aussi dans le développement d'une réponse à des éléments peptidiques immunogènes comme dans la MC.

C'est ainsi que les molécules HLA, selon différents mécanismes, jouent un rôle quelquefois prépondérant de facteur génétique de susceptibilité ou de résistance à de nombreuses maladies. Ces molécules HLA jouent aussi un rôle dans la veille immunitaire anti-tumorale. (274,275).

6.1.2 Historique

L'identification initiale des premières molécules HLA remonte à 1952, grâce aux travaux de J. Dausset – futur lauréat du Prix Nobel de médecine en 1980 – et marque le début d'une remarquable aventure scientifique et médicale.

Dès 1954, J. Dausset utilisa une méthode de leuco-agglutination sur lame, bien que peu sensible, pour révéler un nouveau système antigène-anticorps apparenté aux groupes sanguins, le groupe leucocytaire. Le premier antigène identifié fut nommé MAC, et d'autres antigènes furent ensuite découverts à l'aide d'une technique sérologique innovante, la cytotoxicité dépendante du complément, mise au point en 1964.

L'élucidation génétique de ce système complexe, structuré en multiples séries alléliques (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP), elles-mêmes réparties en deux classes (I et II), a nécessité plusieurs décennies de collaboration internationale à travers les HLA Workshops depuis 1965.

Au départ, l'étude de la diversité antigénique du système HLA reposait sur des méthodes sérologiques. Toutefois, l'introduction de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) au milieu des années 1980 a permis l'analyse directe de cette variabilité au niveau de l'ADN génomique via des techniques de biologie moléculaire (274, 275).

6.1.3 Cartographie chromosomique

Le système HLA (ou CMH humain) est situé chez l'Homme sur le bras court du chromosome 6, sur une distance totale comprise entre trois et quatre mégabases.

Il est divisé en trois régions:

- la région de classe I télomérique (loci HLA A, B, Cw) ;
- la région de classe II centromérique (loci HLA DR, DQ et DP),
- la région de classe III (gènes de la 21-hydroxylase, des protéines du complément. . .)

Un locus est défini par la localisation d'un gène sur le chromosome. Les loci HLA ont pour caractéristiques principales leur polygénisme (il contient plus de 200 gènes, dont 40 environ codent pour des molécules HLA) et leur polymorphisme (existence d'un très grand nombre de variants alléliques pour chaque locus). Les molécules HLA de classe I sont distribuées sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes d'un individu.

Les molécules HLA de classe II ont une distribution tissulaire restreinte aux lymphocytes T activés, aux lymphocytes B, aux monocytes, aux macrophages et aux cellules dendritiques

Le polymorphisme HLA peut être étudié par une approche sérologique (étude des antigènes à la surface des cellules) ou par une approche de biologie moléculaire (définition des allèles au niveau de l'ADN par l'étude en général des exons deux et trois pour la classe I et de l'exon deux pour la classe II) (274,275).

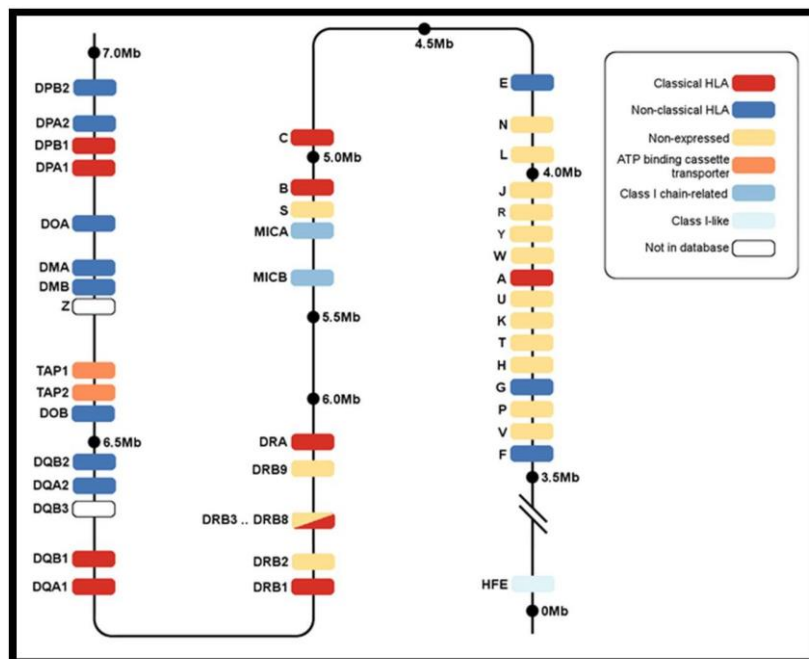


Figure 29: Cartographie chromosomique de la région HLA (273)

Source : HLA Nomenclature. <https://hla.alleles.org> [accédé le 29/04/2025].

6.1.4 Fonction des molécules HLA

La principale fonction des molécules HLA est de lier des peptides antigéniques afin de les exposer à la surface cellulaire pour reconnaissance par les lymphocytes T. La nature des peptides, leur origine intracellulaire, leur mode de traitement ainsi que le type de lymphocyte T impliqué dépendent de la classe de molécules HLA concernée [6].

Les molécules HLA de classe I présentent aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques des peptides de 9 acides aminés, dérivés de protéines endogènes cytosoliques, synthétisées par la cellule elle-même (protéines du soi, antigènes viraux ou tumoraux), après dégradation via le protéasome.

Les molécules de classe II, quant à elles, présentent aux lymphocytes T CD4 des peptides de 12 à 15 acides aminés, issus de la dégradation dans le compartiment endo-lysosomal de protéines exogènes (par exemple d'origine bactérienne extracellulaire), ou de protéines membranaires ou sécrétées (274,275).

6.1.5 Nomenclature des allèles HLA

Depuis 1989, de nombreuses séquences alléliques HLA ont été identifiées et nommées. La mise à disposition de ces nouvelles dénominations et séquences joue un rôle fondamental en milieu clinique. Grâce aux travaux du HLA Informatics Group, en partenariat avec l'Institut Européen de Bioinformatique (EBI), cette nomenclature est accessible via le site web de l'EBI (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla>) ainsi que sur le site <http://hla.alleles.org>.

La base IPD-IMGT/HLA compile à la fois des séquences inédites et des séquences validées, lesquelles sont ensuite rigoureusement analysées et classifiées avant d'être officiellement nommées par le Comité de nomenclature de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les composants du système HLA. Cette nomenclature, bien que complexe, a dû s'ajuster à l'extraordinaire polymorphisme des allèles et à la découverte continue de nouveaux variants (273–275).

- Les antigènes HLA (protéines membranaires identifiables par microlymphocytotoxicité sérologique) sont désignés par le nom du locus, suivi d'un chiffre (ex. : HLA-B27, HLA-DR4).
- Les allèles HLA (détectés via les techniques de biologie moléculaire) sont notés par le nom du gène, un astérisque, puis une suite de 4 chiffres : les deux premiers définissent le groupe antigénique, les deux suivants indiquent le sous-type révélé uniquement par analyse génomique (ex. : HLA-A0201, HLA-B2705, HLA-DRB1*0402).

Ainsi, les deux nomenclatures (sérologique et moléculaire) sont distinctes :

- La nomenclature sérologique indique le locus suivi d'un identifiant antigénique (ex. : HLA-A2, HLA-B27, HLA-DR4).
- La nomenclature génomique précise le gène avec un astérisque et une série de chiffres (deux pour la spécificité, quatre à huit pour les variants alléliques).

Un type HLA à quatre chiffres fournit une identification allélique précise ou spécifique (ex. : HLA-A0201, HLA-B2705, HLA-DRB1*0401). Cette approche est principalement utilisée pour évaluer la compatibilité immunologique entre donneur et receveur dans le contexte d'une greffe de moelle osseuse. Elle est également recommandée dans l'identification de certains allèles liés à des pathologies, telles que la MC (274,275).

Chaque version nouvelle de la nomenclature HLA est régulièrement diffusée et rendue accessible en ligne : les séquences sont soumises à l'approbation du comité OMS chargé de la nomenclature HLA et, suivant les règles établies, se voient attribuer une désignation officielle. Les séquences HLA ont fait l'objet d'une actualisation publiée dans une étude parue en mai 2022 (276).

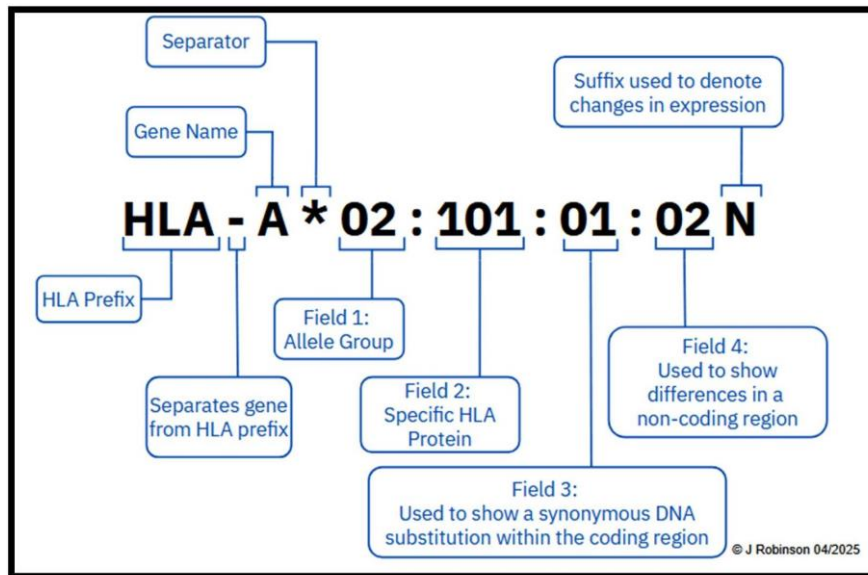


Figure 30: Nomenclature HLA (273)

Source : HLA Nomenclature. <http://hla.alleles.org/> [accédé le 29/04/2025].

6.1.6 Typage HLA

Le typage a été initialement effectué par des méthodes sérologiques, puis des spécificités supplémentaires ont été détectées par typage lymphocytaire mixte en utilisant des cellules de typage homozygotes.

- Pour les loci HLA de classe I (HLA-A, HLA-B), ce sont les lymphocytes T ou totaux qui sont employés.
- Pour les loci de classe II (HLA-DR, HLA-DQ), on utilise les lymphocytes B.

Deux avancées techniques ont permis l'émergence du typage moléculaire HLA et une nomenclature plus précise :

- La connaissance fine de la structure et des séquences des gènes HLA
- L'apparition de la PCR, rendant possible des typages HLA rapides, fiables, basés sur les séquences nucléotidiques des allèles.

La méthode la plus récente repose sur le séquençage de fragments d'ADN amplifiés par PCR. Cette technique semi-automatisée compare les séquences d'ADN à celles référencées dans les banques HLA via un logiciel. Elle est performante, à haut débit, mais reste onéreuse et peu diffusée (274,275).

6.2 Implication et rôles du système HLA dans la MC

Le typage HLA devrait être effectué chez les patients avec un diagnostic incertain de MC: cette catégorie comprend les patients avec une sérologie négative et des modifications infiltrantes légères (stade 1-2 de Marsh) dans les échantillons de biopsie intestinale, ainsi que pour renforcer le diagnostic en présence de symptômes cliniques référés à la MC et à une sérologie positive (taux d'IgA anti-TG2 supérieurs à 10 fois le seuil limite supérieur, et IgA anti-endomysium positives); cas où la biopsie intestinale peut être omise.

En outre, chez les patients asymptomatiques à risque de développer une MC, le typage HLA pourrait être utilisé pour sélectionner ceux qui auront besoin d'un suivi strict basé sur des tests d'anticorps périodiques (généralement annuels).

Nous abordons ici les rôles potentiels du système HLA dans

- la prédisposition génétique,
- le diagnostic,
- la sévérité de la symptomatologie au cours de la MC.

6.2.1 Rôle du typage HLA dans la recherche de prédisposition à la MC

Les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 sont les principaux déterminants de la susceptibilité génétique, appelés CELIAC1 par le HUGO Gene Nomenclature Committee (mis à jour en ligne sur le site dédié <http://www.genenames.org>) et codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8, portées par la quasi-totalité des patients présentant une MC. En effet, près de 95% des patients atteints de MC expriment HLA-DQ2 et les autres portent généralement l'hétérodimère HLA-DQ8, codé par les allèles DQA1 * 0301-DQB1 * 0201 (277,278).

Ces hétérodimères HLA-DQ2 sont codés par les allèles DQA1 * 05 et DQB1 * 02, qui sont impliqués respectivement dans la formation des chaînes α et β de l'hétérodimère. Ils sont hérités dans une des deux configurations différentes:

- DQ2.5 en position "cis", sur le même chromosome
- ou DQ2.5 en position "trans", où chaque allèle est codé sur l'un des deux chromosomes homologues, un chromosome de chaque parent

Le DQ2.5 cis apparaît très fréquemment en déséquilibre de liaison avec l'allèle DRB1 * 03: 01, associé déjà au risque de MC (6).

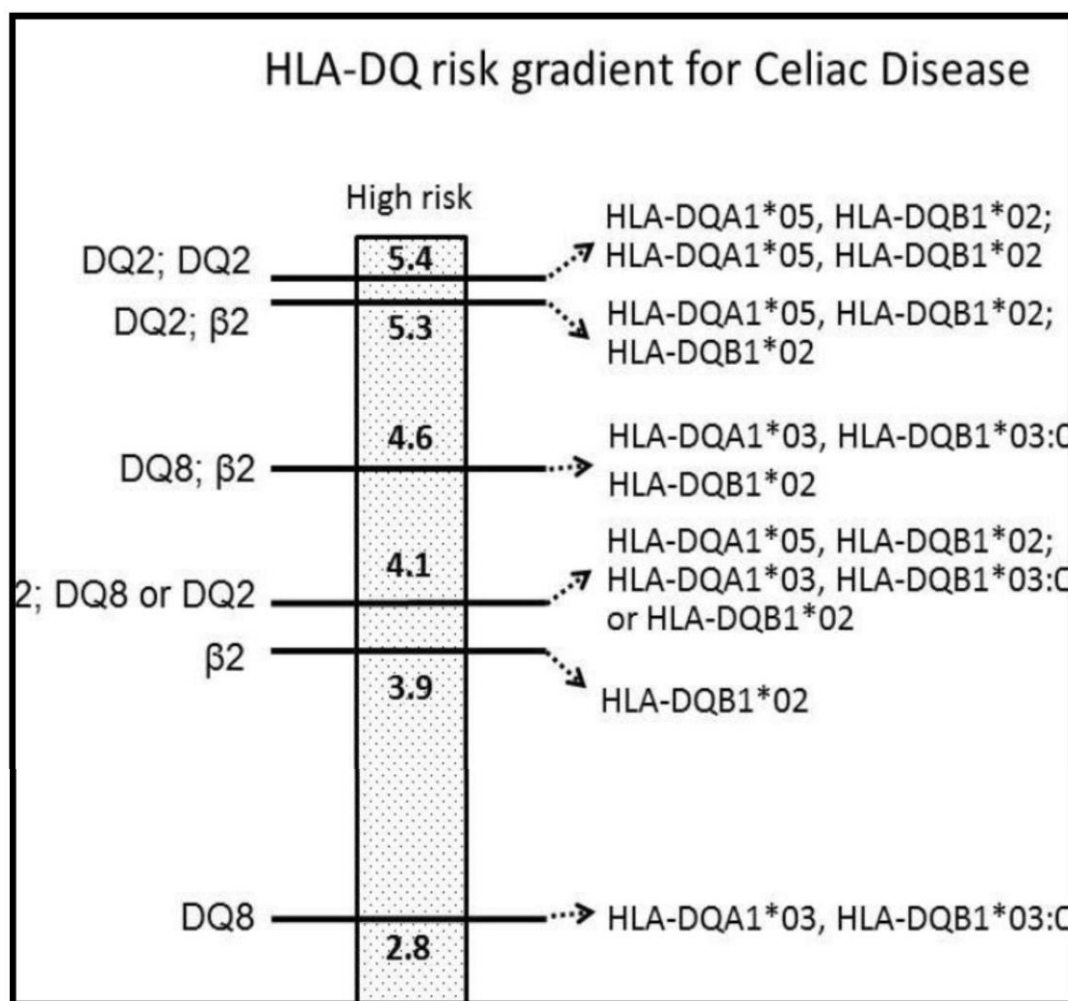


Figure 31: Risque relatif de développer un MC selon les gènes et allèles HLA DQ (281)

Source : Wolters VM, Wijmenga C. Am J Gastroenterol 2008.

Il est toutefois important de souligner que la seule présence d'allèles HLA à risque n'est pas suffisante pour déclencher la maladie : par exemple, bien que l'allèle HLA-DQ2 soit fréquent chez les individus de souche caucasienne (30 % en sont porteurs), à peine 3 % d'entre eux développent une MC (9,10).

Ainsi, le risque pour un sujet porteur de ces allèles d'évoluer vers une MC est estimé entre 36 et 53 % (279). À l'inverse, l'absence de DQ2 indique un risque extrêmement faible de survenue d'une MC (280).

Par ailleurs, le développement de la MC varie selon la « dose génique », mise en évidence surtout pour l'allèle HLA-DQ2 : les sujets homozygotes (avec deux allèles identiques) présentent un risque au moins cinq fois supérieur à celui des hétérozygotes.

De plus, dans une logique mendélienne, une atteinte familiale est détectée chez 5 à 15 % des patients, et la concordance est nettement plus marquée entre jumeaux monozygotes qu'entre

jumeaux dizygotes : respectivement 83-86 % versus 11 % (281,282).

Cette influence HLA sur la susceptibilité à la MC illustre bien l'« effet dose ». Le risque peut alors être stratifié selon le nombre d'allèles DQA105 et DQB102 détenus par un sujet :

Un risque très élevé est observé chez les homozygotes DQ2.5 cis et les hétérozygotes DQ2.5 cis possédant aussi un allèle DQB1*02 additionnel (DQ2.2).

Un risque intermédiaire est observé pour les hétérozygotes DQ2.5 cis avec un seul DQB102 (non DQ2.2), ou pour les porteurs de DQ2.5 en configuration trans (280).

Les hétérodimères DQ2 et DQ8 expliquent à eux seuls près de 40 % de l'héritabilité de la MC, les 60 % restants étant attribués à un nombre encore indéfini (mais croissant) de gènes non HLA. Ces derniers, bien que leur contribution soit modérée (environ 15 %), pourraient permettre d'affiner l'identification des sujets à risque élevé de MC (283,284).

Fait génomique intéressant, il semble que la présence de l'haplotype 8.1 (dit « Ancestral Haplotype ») pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire pour la MC. Avec l'autre haplotype « ancestral » 18.2, ces 2 «haplotypes ancestraux» sont constitués d'allèles DQA1 * 05, DQB1 * 02 et DRB1 * 03: 01. Ces allèles peuvent cependant être retrouvés au sein de nombreuses combinaisons alléliques non-spécifiques et constituer d'autres haplotypes moins fréquents. Ainsi, les haplotypes DRB1 * 03: 01 ont été associés à de nombreuses pathologies dysimmunitaires : le diabète de type 1, la sclérose en plaques ou le déficit en IgA... etc (150).

L'haplotype dit ancestral HLA 8.1 jette donc un regard plus aiguë sur la susceptibilité génétique tant à la MC qu'à d'autres maladies auto-immunes associées.

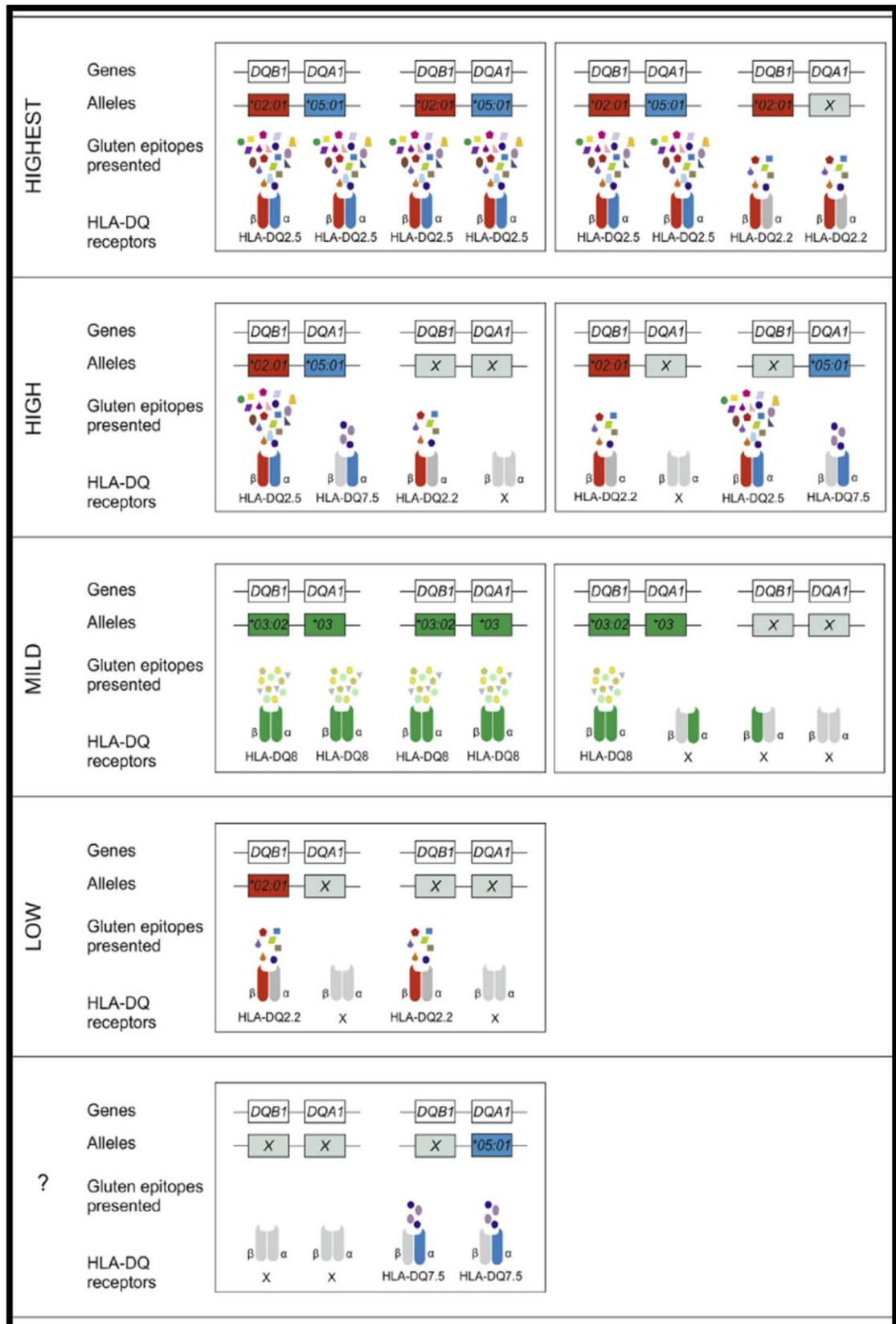


Figure 32: Effet “dose” des gènes et allèles HLA DQ sur la MC(285)

Source : Capittini C et al. Medicina. 2019

6.2.2 Rôle du typage HLA dans le diagnostic de la MC

Les connaissances acquises concernant le système HLA, développées précédemment, permettent d'utiliser le génotypage HLA-DQ dans la stratégie diagnostique de la MC.

Il peut s'avérer utile dans certains cas particuliers, notamment dans les enquêtes chez les sujets à risque, dans les cas douteux avec discordance histo-sérologique ainsi que pour les patients déjà astreints au RSG mais chez qui le diagnostic n'a pas été posé avec certitude.

Mais si sa valeur prédictive négative (VPN) avoisine les 100 % permet d'exclure le diagnostic de MC, sa faible valeur prédictive positive (VPP) = 2–3 % ne lui permet pas de remplacer la sérologie ou l'histologie pour asseoir le diagnostic de MC (274).

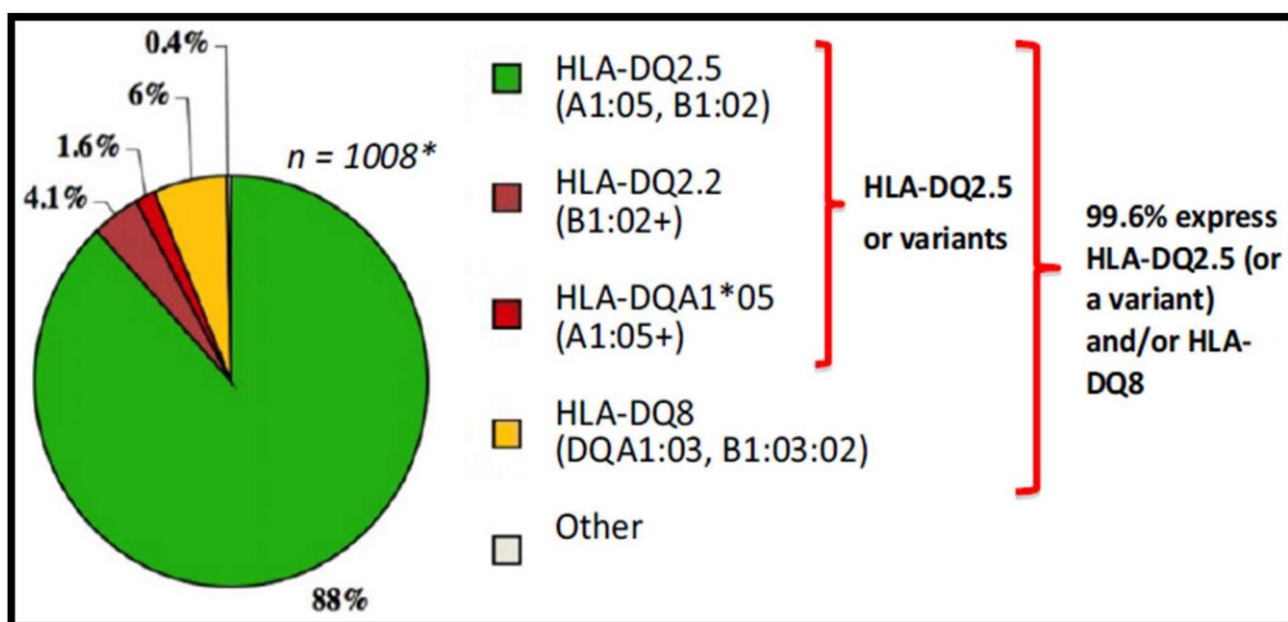


Figure 33: Association HLA-DQ et MC : intérêt de la valeur prédictive négative (286)

Source : Taylor AK et al. Celiac Disease. [Updated 2019 Jan 31]. GeneReviews® [Internet]

Le groupe de travail sur les critères diagnostiques de la MC de l'ESPGHAN a précisé que ce typage HLA était incorporé au sein des nouvelles recommandations de diagnostic de la MC visant à simplifier la démarche diagnostique et à diminuer le recours à la biopsie intestinale. Elles reposent sur l'utilisation des IgA Anti-TG2 et Anti-Endomysium mais aussi sur la présence des allèles HLA DQ2 et DQ8. Ainsi, si la sérologie anti-TG2 est > 10 fois la limite supérieure avec des IgA Anti-Endomysium positives et une présence des HLA DQ8 et/ou DQ2, le diagnostic de MC peut être porté sans recours systématique à la biopsie intestinale (54).

Pour d'autres experts (286), le diagnostic de maladie cœliaque est établi chez un individu dont le

test sérologique cœliaque est positif (taux élevé des IgA anti- TG2 IgA anti-gliadine désamidée et IgA anti-endomysium) avec 2 autres items:

- 1- Histopathologie caractéristique (atrophie villositaire partielle à totale, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux) identifiée sur 4-6 biopsies duodénales, chez un individu sous régime contenant du gluten pendant au moins deux semaines

ET

- 2- HLA DQ2 et/ou DQ8, tel que déterminé par des tests de génétique moléculaire (HLA- DQA1 et HLA-DQB1) confirmant le terrain génétique.

Enfin, d'autres spécialistes (214), recommandent ce typage HLA en cas de :

- Patients présentant une discordance entre la sérologie et l'histologie
- Patients qui refusent l'endoscopie digestive
- Patients suivant un régime sans gluten avec sérologie cœliaque de départ négative
- Patients avec suspicion de MC réfractaire, dont le diagnostic initial incertain

En pratique, 2 situations justifient toujours un typage HLA à visée diagnostique (127,255,256) :

- Patients à risque : pour évaluer les HLA DQ2 et DQ8 comme dépistage initial
 - Ceux qui sont testés positifs pour HLA-DQ2 ou DQ8 sont à risque et devraient subir un dépistage sérologique périodique.
 - Ceux dont le test est négatif pour HLA-DQ2 et DQ8 ne sont pas à risque nécessitent pas de démarche diagnostique ultérieure.
- Patients sous régime sans gluten avec une sérologie négative et une MC qui n'est pas exclue : le test HLA-DQ2 / DQ8 est réalisé pour déterminer si le patient est génétiquement prédisposé à la MC

Puis, selon le typage HLA :

- les résultats sont négatifs = la MC est quasiment exclue
- le patient est HLA-DQ2 et/ou DQ8 positif = un test de charge au gluten devrait être effectué.

Bien que l'absence de gène à risque exclue effectivement un diagnostic de MC, il est important de pouvoir identifier les hétérodimères HLA DQ2 chez les sujets porteurs de la moitié de la molécule DQ2, en particulier de DQB1 * 02, ce qui confère toujours un sur-risque de MC par rapport à la population générale (287).

Aussi, une équipe australienne a publié en Juillet 2020 un score de risque génomique en utilisant des génotypes de risque HLA pour améliorer la prédiction de la MC et guider les critères

d'exclusion diagnostique de MC. Des génotypes HLA utilisés dans cinq études européennes GWAS (Genome-Wide Association Studies) de MC ($n > 15000$) ont été utilisés pour valider un modèle de risque interprétable basé sur le système HLA nommé **HDQ15**, qui a permis d'améliorer les performances de prédiction de la MC. En utilisant les informations de ce modèle pour guider les critères d'exclusion, les auteurs ont constaté que la valeur prédictive positive du dépistage de la MC dans les populations à haut risque peut être augmentée de 55% (de 17,5 à 27,1%) tout en maintenant une valeur prédictive négative supérieure à 99%. Les auteurs suggèrent que le typage HLA est actuellement sous-évalué dans l'évaluation diagnostique de la MC (288).

Le typage HLA est donc suggéré pour renforcer le diagnostic (car la maladie cœliaque serait effectivement exclue chez tout patient qui n'a pas de types HLA DQ2 ou DQ8) mais il n'est pas forcément nécessaire (car la valeur diagnostique supplémentaire de ce typage HLA semble minime, sauf si typage avec score génomique) (55,289)

6.2.3 Rôle du système HLA dans la symptomatologie et le pronostic de la MC

Plusieurs données expérimentales suggèrent que la dose du gène HLA-DQ2 a un fort impact tant sur les manifestations cliniques que sur la gravité potentielle de la MC. En se basant sur cet « effet-dose » des gènes et allèles HLA DQ, notamment DQ2, une myriade d'études internationales a démontré une étroite relation génotype-phénotype dans la MC.

Ainsi, en 2019, une étude rétrospective espagnole sur 463 patients avec MC prouvée histologiquement a exploré l'influence du HLA sur les caractéristiques cliniques et analytiques de la MC pédiatrique. Il s'avère que chez les patients dépourvus de parents au premier degré atteints de MC, le HLA-DQ2.5 avec une double dose de HLA-DQB1 * 02 semble être associé à une présentation clinique classique (digestive) et à des lésions histologiques plus graves (290). Également, une méta-analyse avec revue systématique a regroupé 24 études sur l'association entre les doses de gène HLA-DQB1 * 02 et les caractéristiques cliniques et histologiques de la MC (la présentation clinique, l'histologie, l'âge au moment du diagnostic et les comorbidités) : la MC classique (forme digestive) est plus fréquente avec une dose double HLA-DQB1*02 versus un allèle unique (Odds Ratio OR = 1,758).

Ceci est plus marqué dans la population pédiatrique :

- Double dose versus dose unique : OR = 2,082
- Double dose versus zéro allèle : OR = 3,139

En histologie, l'atrophie villositaire était plus fréquente avec une dose double versus zéro allèle

(OR = 2,626). Une double dose de gène HLA-DQB1 * 02 semble donc prédisposer les patients à développer une MC classique, digestive, avec plus d'atrophie villositaire (291) .

Aussi, une étude menée dans la population sahraouie de Tindouf (où a été rapportée la plus grande prévalence de MC au Monde = 5.6%) a démontré comment les gènes situés dans l'haplotype B8 / DR3 / DQ2 (haplotype HLA 8.1) pouvaient également être liés à des manifestations cliniques spécifiques de la MC (292).

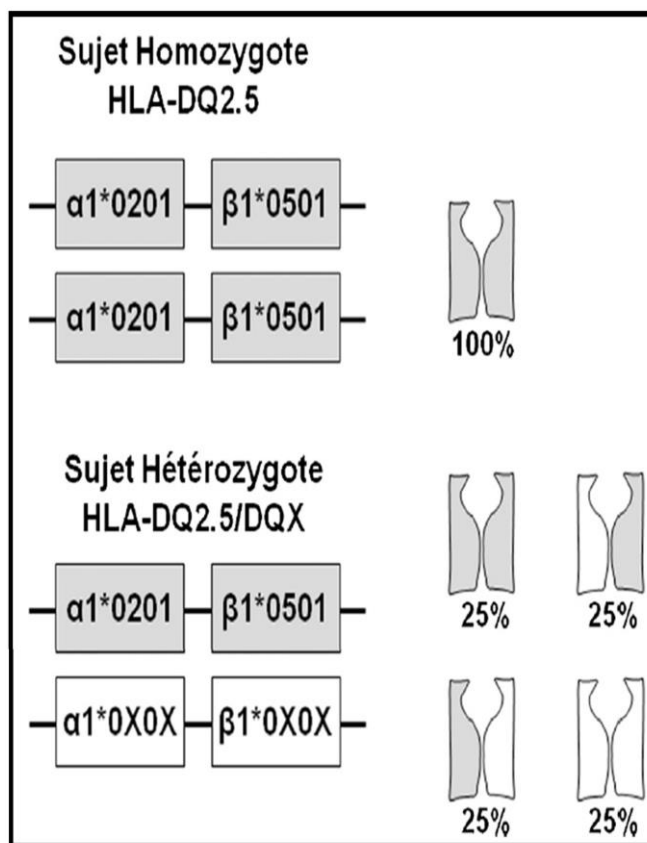


Figure 34: L'« effet-dose » pour l'haplotype HLA-DQ2.5

Source : Roujon P et al. Pathologie Biologie. 2013.

Enfin, les complications tardives, notamment malignes, surviennent plus fréquemment chez les patients homozygotes en HLA DQ2 et ne respectant pas un RSG strict (2, 272).

Cela pourrait donc constituer une aubaine pour l'usage du typage HLA-DQ2 dans la pratique courante: non seulement comme un facteur de risque prédictif, mais aussi comme un facteur de gravité permettant de prévoir les manifestations cliniques ou même les complications futures de la MC (277).

Ainsi donc, la stratification des risques par dose des HLA-DQB1 * 02 nécessite de plus amples études dans le futur, en intriquant plusieurs autres facteurs notamment environnementaux (gluten, microbiote intestinal) et génétiques (gènes non-HLA).

CHAPITRE II :

ETUDE PRATIQUE

1 OBJECTIFS DE L'ETUDE

1.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Estimer la fréquence des gènes de susceptibilité HLA DQ2 et/ou DQ8 chez les enfants atteints de maladie cœliaque dans la région de Sétif.

1.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques des enfants atteints de maladie cœliaque selon leur statut HLA, en vue d'identifier d'éventuelles variations de présentation de la maladie.
- Comparer les profils cliniques et paracliniques des enfants HLA positifs et HLA négatifs, afin de mettre en évidence d'éventuels phénotypes spécifiques.
- Rechercher les facteurs indépendamment associés à la positivité HLA (DQ2 et/ou DQ8) pour mieux comprendre les déterminants du profil génétique de susceptibilité.
- Optimiser la stratégie diagnostique de la maladie cœliaque en tenant compte du statut HLA, dans le but de réduire les erreurs diagnostiques, éviter les régimes sans gluten inappropriés et limiter les examens inutiles, en particulier chez les enfants ne présentant pas les allèles de susceptibilité HLA-DQ2/DQ8.

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude de type **série de cas, prospective** et **descriptive**, menée sur une période de quatre ans, d'octobre 2018 à octobre 2021. Elle a été réalisée auprès de patients âgés de moins de 16 ans au moment de l'inclusion. Le recrutement a été **exhaustif**, incluant **l'ensemble des patients** correspondant aux critères d'inclusion au cours de la période étudiée, afin de refléter de manière représentative les profils génétiques et cliniques des enfants atteints de MC dans la région de Sétif.

2.2 Population d'étude

La population étudiée est constituée de l'ensemble des enfants atteints de maladie cœliaque, recrutés selon le principe du « tout -venant », sans échantillonnage, entre octobre 2018 et octobre 2021.

2.2.1 Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude :

- Les enfants âgés de 16 ans ou moins au moment de l'inclusion.
- Résidant dans la wilaya de Sétif.
- Ayant un diagnostic de maladie cœliaque confirmé selon les critères de l'ESPGHAN 2016.
- Et remplissant l'un des deux cas suivants :
 - * Suivis au CHU de Sétif pour maladie cœliaque.
 - * Se présentant avec un diagnostic de maladie cœliaque déjà posé, quelle que soit l'origine de l'orientation :
 - Par un médecin (généraliste ou spécialiste, du secteur public ou privé)
 - Par une association de malades
 - Par autres moyens, notamment les réseaux sociaux

2.2.2 Critères de non-inclusion

- Refus de l'enfant et/ou du parent
- Absence de donnée histologique ou sérologique évoquant ou confirmant la MC

2.2.3 Taille de l'échantillon

Dans le cadre de cette étude visant à estimer la fréquence des gènes de susceptibilité HLA DQ2 et/ou DQ8 chez les enfants atteints de maladie cœliaque, la détermination de la taille de l'échantillon repose sur les principes d'une estimation de proportion dans une population cible. D'après les données de la littérature internationale, la présence des gènes HLA DQ2 et/ou DQ8 est observée chez plus de 90 % des patients atteints de maladie cœliaque. En prenant une

prévalence estimée à 95 %, une marge d'erreur (précision) de 5 %, et un niveau de confiance de 95 %, la taille minimale de l'échantillon nécessaire a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$n = \frac{Z^2 \cdot P \cdot (1 - P)}{d^2}$$

- $Z = 1,96$ (pour un intervalle de confiance à 95 %)
- $P = 0,95$ (prévalence attendue)
- $d = 0,05$ (marge d'erreur souhaitée)

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,96 \cdot (1-0,96)}{0,05^2} = 73$$

Ainsi, un minimum de 73 enfants atteints de maladie cœliaque est nécessaire pour estimer cette fréquence avec une bonne précision statistique.

Cependant, cette étude a été conçue comme une série de cas descriptive à recrutement " tout venant". Tous les patients répondant aux critères d'inclusion, âgés de moins de 16 ans, résidant dans la wilaya de Sétif et diagnostiqués ou suivis pour maladie cœliaque entre octobre 2017 et octobre 2020, ont été inclus sans échantillonnage préalable. Ce mode de recrutement garantit une représentativité réelle de la population cible.

2.3 Collecte des données cliniques, paracliniques et prélèvement

Les données cliniques, paracliniques et anamnestiques des enfants atteints de maladie cœliaque ont été recueillies de manière prospective par le doctorant, avec l'aide des résidentes en pédiatrie (Dr Harmas, Dr Belhocine, Dr Nouar) et des internes du service. Ce recueil s'est appuyé sur des fiches de renseignement standardisées élaborées spécifiquement pour l'étude (cf. Annexe 01), permettant de centraliser les informations essentielles concernant chaque patient.

2.3.1 Données cliniques et anamnestiques

Les informations cliniques collectées comprenaient :

- Les données épidémiologiques (sexe, âge, lieu de résidence)
- Les antécédents familiaux de maladie cœliaque ou d'autres maladies auto-immunes
- Les signes cliniques digestifs (diarrhée chronique, retard staturo-pondéral, douleurs abdominales...)
- Les signes extra-digestifs (arthralgies, troubles du comportement, fatigue chronique...)
- Les pathologies associées, notamment le diabète de type 1.

2.3.2 Données paracliniques

Les résultats paracliniques ont été recueillis à partir :

- Des dossiers médicaux hospitaliers

- Des comptes-rendus biologiques et histologiques fournis par les familles

a. Résultats sérologiques

Les principaux marqueurs analysés incluaient les IgA anti-transglutaminase (anti-TG) et, pour certains patients, les IgA totales et la recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque, lorsque cela était justifié cliniquement.

b. Résultats histologiques

Les biopsies duodénales ont été classées comme suit :

- **Histologie spécifique** : score de Marsh ≥ 3 , compatible avec une maladie cœliaque certaine
- **Histologie évocatrice** : atrophie villositaire non spécifique ou score de Marsh < 3 , orientant vers une maladie cœliaque probable mais non confirmée

2.3.3 Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés par les infirmières de l'hôpital de jour, après recueil du consentement parental verbal éclairé. Les échantillons ont été identifiés sous un code anonyme pour préserver la confidentialité.

Les échantillons ont ensuite été acheminés selon deux circuits :

- **Vers le laboratoire de recherche LIRSSEI** (Laboratoire de biologie situé au Centre de Lutte Contre le Cancer de Sétif – Faculté de Médecine de Sétif-1), pour conservation et analyses biochimiques
- **Vers les laboratoires pour typage HLA DQ2/DQ8** : soit en ambulatoire, soit vers le laboratoire Biodiagene s.r.l (Palerme, Italie) avec le soutien logistique des Mme Lamia Laraba (Responsable à la firme AlgenPharm)

Pour une minorité de cas, certains prélèvements ont été centrifugés et transférés au laboratoire central du CHU de Sétif pour analyses complémentaires, grâce à la participation du Dr Kendri. Ces examens complémentaires concernaient notamment le dosage des IgA sériques totales et IgA anti-transglutaminase, ainsi que la recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque.

2.3.4 Consentement parental éclairé

Le consentement éclairé concernant l'étude HLA a été obtenu par les parents pour chaque enfant inclus dans l'étude.

Le consentement verbal du parent était suffisant pour réaliser ce test considéré comme un bilan de routine et de première intention selon les dernières recommandations des principales sociétés savantes, notamment de l'ESPGHAN, de la NASPGHAN et de la BSPGHAN.

2.4 Matériels et méthodes du typage HLA

2.4.1 Type d'échantillon et conditions de prélèvement

Pour notre population, la détermination des génotypes HLA a été réalisée sur sang total.

Les échantillons de sang ainsi prélevés ont été conservés à température ambiante, puis envoyés au laboratoire pour analyse sous couvert d'anonymat. Le sang périphérique a été collecté dans des tubes éthylène-diamino-tétra-acétique (EDTA) et stocké à 4 °C. L'ADN génomique a été isolé et une PCR avec une amorce spécifique HLA DQ2 / DQ8 a été réalisée.

2.4.2 Principes généraux du typage HLA

Les procédures de typage HLA sont essentiellement basées sur la biologie moléculaire pour le diagnostic in vitro et sont caractérisées par trois phases opérationnelles fondamentales :

- Extraction d'acide nucléique à partir d'échantillons biologiques
- Amplification génique par PCR
- Détection des gènes cible.

2.4.3 Méthodes utilisées pour le typage HLA

En pratique, les typages HLA des patients ont été effectués par deux méthodes :

- Soit un typage HLA standard Classe II
- Soit un typage simplifié présence/absence d'haplotypes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 associés à la MC en utilisant la technique PCR des amorces spécifiques de séquence « sequence-specific-primer technique » dite PCR-SSP (le kit Celiac Gene Screen®, Biodiogene S.r.L., Palerme, Italie) par test de nucléase fluorogène 5, également appelé test TaqMan® (293).

Ce dernier a été utilisé, de concert avec le directeur de thèse, devant la difficulté de compléter les bilans dans les hôpitaux publics et le coût onéreux des bilans effectués en ambulatoire.



Figure 35: Le kit “ Celiac Gene Screen[®]”

2.4.4 Fonctionnement du kit Celiac Gene Screen[®]

Chaque réaction PCR de ce test contient des paires d'amorces et de sondes spécifiques aux gènes pour les allèles HLA associés à la MC et un gène ménageur.

- Dans les échantillons positifs pour les allèles HLA DQ2/DQ8, les allèles et les sondes cibles FAM ainsi que la sonde de contrôle PCR marquée HEX se lient au fragment de gène approprié. Un fort signal de fluorescence est détecté dans le canal FAM (520 nm) et dans le canal HEX (556 nm).
- Dans les échantillons négatifs pour les allèles HLA DQ2/DQ8, seule la sonde de contrôle PCR marquée HEX hybride le brin complémentaire du fragment de gène de contrôle. Un signal de fluorescence puissant est détecté uniquement dans le canal HEX.

2.4.5 Interprétation des résultats

En résumé :

- Dans les échantillons HLA DQ2/DQ8 POSITIFS, le signal de fluorescence est détecté dans le canal FAM et dans le canal HEX.
- Dans les échantillons HLA DQ2/DQ8 NÉGATIFS, le signal de fluorescence est détecté dans le canal HEX seulement.

2.4.6 Avantages du kit Celiac Gene Screen®

Tous les kits de génétique utilisent le même système d'extraction d'ADN standardisé, le même programme d'amplification génique et le même système de détection, avec un contrôle de l'amplification génique obtenue.

Le kit Celiac Gene Screen® Real Time de dépistage HLA-DQ comprend :

- Une lyse préliminaire de l'échantillon de sang
- Une amplification de l'ADN en une réaction par test
- Une électrophorèse sur gel d'agarose

Il permet une extraction rapide d'ADN avec des réactifs prêts à l'emploi. Il est destiné à l'identification rapide de la sensibilité HLA-DQ2/DQ8 en une seule réaction PCR. C'est un système complet qui comprend tous les composants nécessaires à l'analyse, de l'extraction de l'ADN au résultat final (282).

Ce kit de typage HLA DQ, même s'il ne teste qu'un nombre réduit d'allèles HLA de classe II, a la capacité de délivrer toutes les informations pour une évaluation correcte du risque génétique de MC liée au HLA, avec l'avantage d'une réduction du temps et du coût par rapport au typage complet HLA classe II. En outre, ce test ne nécessite qu'une petite quantité de sang total pour effectuer des amplifications par PCR et obtenir des résultats d'exécution et d'interprétation rapides.

2.4.7 Matériel utilisé pour le typage HLA

- Thermocycleur pour tubes de 0,2 ml avec couvercle chauffant
- Pipettes ajustables 10 µl / 20 µl
- Pointes de pipette 10 µl / 20 µl
- Tubes stériles de 0,5 / 1,5 ml
- Unité d'électrophorèse horizontale
- Alimentation électrique pour électrophorèse
- Trans-illuminateur UV (312 nm)
- Acquisition d'images sur gel agarose

2.4.8 Méthodologie de réalisation

- Extraction d'ADN à partir de 10 µl de sang : 1 min
- Amplification rapide des gènes à l'aide de réactifs prêts à l'emploi : une sonde conjuguée au fluorophore s'hybride à la séquence génomique cible pendant la réaction de PCR, générant un signal fluorescent
- Réactifs PCR fournis : mélange séché pré-aliquoté contenant des amorces, sondes marquées avec des fluorophores et un Taq Mix prêt à l'emploi (dNTPs, MgCl₂, Taq polymérase), stocké à +4 °C
- Système de détection : après amplification, les produits PCR sont analysés en fluorescence

- La procédure aboutit à des résultats en moins de 2 heures

2.5 Variables étudiées, saisie et analyse statistique des données

2.5.1 Variables étudiées

Les variables recueillies au cours de l'étude ont été classées en plusieurs catégories :

- **Variables épidémiologiques**

Année de recrutement, Sexe (Masculin / Féminin), Age, Âge des premiers signes: (6–12 mois, 12–24 mois, 24 mois), Cas familial similaire (antécédents familiaux de MC Oui / Non)

- **Variables cliniques**

Signes d'appel : Digestifs, Extra-digestifs, Découverte fortuite (dépistage), Présence d'un diabète de type 1 associé : Oui / Non, Présence d'arthralgies ou d'arthrites : Oui / Non

- **Variables biologiques (sérologiques)**

Sérologie IgA anti-transglutaminase (anti-TG) : Negative, < 10× la normale, Positive > 10× la normale

- **Variables histopathologiques**

Histologie : Normale, Pathologique spécifique (compatible MC), Pathologique non spécifique,

Stade de Marsh : Stade 3, Stade 4–5.

- **Variables immunogénétiques**

Statut HLA DQ2/DQ8 : Positif / Négatif

2.5.2 Saisie des données

Toutes les données ont été saisies dans une base Microsoft Excel® anonymisée, avec un identifiant unique attribué à chaque patient. Une vérification systématique a été effectuée après la saisie pour détecter et corriger d'éventuelles erreurs ou valeurs manquantes. Cette base de données a ensuite été importée dans un logiciel de traitement statistique pour analyse.

2.5.3 Analyse statistique

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), version 23. Les principales méthodes statistiques appliquées sont les suivantes :

a) Analyse descriptive

- Pour les variables quantitatives : calcul de la moyenne, écart-type et étendu.
- Pour les variables qualitatives : fréquences absolues **et son intervalle de confiance à 95 %** et pourcentages.

b) Analyse bivariée

- Test du Chi² ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives

- Dans le cadre de cette étude descriptive série de cas, les comparaisons entre sous-groupes ont été exprimées en termes de **Prévalence Ratio (PR)** et son intervalle de confiance à 95 %, et non de **risque relatif (RR)**, car aucune mesure d'incidence ni suivi temporel n'était effectué.

c) Analyse multivariée

Régression logistique binaire a été réalisée exprimée en odds ratio ajusté (ORa) avec leur intervalle de confiance à 95 %.

d) Seuil de significativité

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$

2.6 Collaboration scientifique et technique

Ce travail a été réalisé avec la collaboration scientifique des services et unités concernés par l'étude (service de pédiatrie, laboratoire) et la participation de plusieurs médecins généralistes et pédiatres des secteurs publics et privé en adressant leurs patients.

Des internes en médecine et des résidents en pédiatrie ont participé à la collecte des données anamnestiques, cliniques et paracliniques de ces enfants cœliaques, sous la couverture d'un maître-assistant en pédiatrie et toujours en compagnie d'au moins un des 2 parents de l'enfant. Le volet technique biologique a été assuré grâce au support du laboratoire de recherche LIRSSEI de la faculté de médecine de l'université Sétif-1.

L'apport de l'association « El Amel » des patients cœliaques de Sétif a été capital en diffusant l'information à maintes reprises ; et un interne en médecine (Dr Bousri Y) s'est chargé de cette collaboration associative sociétale ; notamment via les réseaux sociaux (Facebook®). (cf. ANNEXE 03).

3 RESULTATS

3.1 Description de la population étudiée

L'étude a porté sur **120 enfants** cœliaques recrutés entre octobre 2018 et octobre 2021.

Tableau 6: Répartition de la population d'étude selon l'année de recrutement

Année de recrutement	Effectif	Pourcentage
2018	22	18,3%
2019	12	10%
2020	38	31,7%
2021	48	40%
Total	120	100%

La majorité des patients ont été recrutés en 2020-2021, soit plus de 70% de la série totale.

Tableau 7: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge

Tranches d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage
3–5	03	2,5%
6 - 8	10	8,3%
9 – 11	62	51,7%
12 – 15ans	45	37,5%
Total	120	100%
Moyenne d'âge ± Écart-type	10,7 ± 2,08 ans	
[Min–Max]	03 – 15 ans	

La population étudiée est majoritairement composée d'enfants âgés de 9 à 15 ans (89,2%), avec un pic dans la tranche d'âge 9-11 ans (51,7 %). L'âge moyen de la série est de 10,7 ans.

Tableau 8: Répartition de la population d'étude selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	47	39,2%
Féminin	73	60,8%
Total	120	100%

L'étude montre une nette prédominance féminine, qui représente 60,8 % de l'effectif total

Tableau 9: Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux de MC

Antécédents familiaux de MC	Effectif	Pourcentage
Oui	67	55,8%
Non	53	44,2%
Total	120	100%

Plus de la moitié des enfants de l'étude (55,8 %) présentent des antécédents familiaux de MC.

Tableau 10: Répartition de la population d'étude selon l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs

Tranches d'âge d'apparition des premiers signes révélateurs	Effectif	Pourcentage
6 – 12 mois	10	8,3%
1 – 2 ans	12	10%
> 2 ans	98	81,7%
Total	120	100%
Moyenne d'âge ± Écart-type	5,9 ± 2,3 ans	
[Min–Max]	6 mois – 12 ans	

Pour une majorité des patients (81,7 %), les premiers signes sont apparus après l'âge de 2 ans.

Tableau 11: Répartition de la population d'étude selon les circonstances de découverte/ dépistage

Circonstances de découverte/ Dépistage	Effectif	Pourcentage
Oui	18	15%
Non	102	85%
Total	120	100%

Le diagnostic a été posé dans le cadre d'un dépistage actif chez 15% des enfants, versus 85% des cas suite à l'apparition de signes cliniques

Tableau 12: Répartition de la population d'étude selon les circonstances de découverte/ Signes cliniques

Circonstances de découverte/Signes cliniques	Effectifs	Pourcentage
Oui	102	85%
Non	18	15%
Si oui :		
- Signes Digestifs	80	78,4%
- Signes Extradigestifs	22	21,6%

Parmi les 102 patients diagnostiqués sur la base de symptômes, les signes digestifs étaient la principale manifestation (78,4 %), contre 21,6 % pour les signes extra-digestifs.

Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon la présence de diabète type I

Présence de diabète type I	Effectif	Pourcentage
Oui	21	17,5%
Non	99	82,5%
Total	120	100%

Une proportion notable de 17,5 % des enfants cœliaques de la série présente un diabète de type 1 associé.

Tableau 14: Répartition de la population d'étude selon la sérologie anti-transglutaminase

Sérologie IgA anti TG	Effectif	Pourcentage
< 20	06	5%
20 - 200	08	6,7%
> 200	52	43,3
Non mentionnée	54	45%
Total	120	100%

Pour les cas où la sérologie était renseignée, une forte positivité (> 10 x la limite supérieure de la normale, soit > 200) est observée chez une large proportion des patients (43,3 % de la série totale). Cependant, la sérologie est manquante (non-mentionnée) pour 45% de l'échantillon

Tableau 15: Répartition de la population d'étude selon l'histologie

Histologie	Effectif	Pourcentage
Spécifique	29	24,2%
Non spécifique	37	30,8%
Non mentionnée	54	45%
Total	120	100%

Les données histologiques ne sont disponibles que pour 55% de la série; parmi lesquels les lésions non spécifiques (30,8 %) sont légèrement plus fréquentes que les lésions spécifiques (24,2 %).

Tableau 16: Répartition de la population d'étude selon le score de Marsh

Score de Marsh	Effectif	Pourcentage
Stade 3	18	15%
Stade 4-5	14	11,7%
Non mentionnée	88	73,3%
Total	120	100%

Le score de Marsh n'est documenté que pour 26,7 % des patients. Parmi ceux-ci, ce sont les stades avancés (3 à 5) qui sont systématiquement rapportés.

Tableau 17: Répartition de la population d'étude selon la présence d'arthralgie /arthrite

Arthralgie /Arthrite	Effectif	Pourcentage
Oui	22	18,3%
Non	98	81,7%
Total	120	100%

La présence d'arthralgie ou d'arthrite est rapportée chez 18,3 % des enfants de l'étude.

3.2 Résultats du typage HLA DQ2/DQ8

Tableau 18: Répartition de la population d'étude selon le statut HLA DQ2/DQ8

Statut HLA DQ2/DQ8	Effectif	Pourcentage
Positif	92	76,7%
Négatif	22	18,3%
Indéterminé	06	5%
Total	120	100%

La grande majorité des patients (76,7 %) sont HLA DQ2/DQ8 positifs. Après exclusion des 5% de statuts indéterminés (n=6), la fréquence de positivité HLA DQ2/DQ8 = 80,7 %.

Tableau 19: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 avec intervalle de confiance à 95 %

	Effectifs	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
HLA DQ2/DQ8			
Positifs	92	80,7%	[73,5 % – 87,9 %].
Négatif	22	19,3%	[12,1 % – 26,5 %]
Total	114		

Chez les patients avec un statut HLA déterminé (N=114), la prévalence de la positivité HLA est estimée à 80,7%., avec intervalle de confiance à 95% indiquant une vraie prévalence entre 73,5% et 87,9%, confirmant une forte association HLA DQ2/DQ8- MC

Tableau 20: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon le sexe avec intervalle de confiance

Sexe	Effectifs HLA +	Pourcentage HLA +	Intervalle de confiance à 95 %
Masculin (N=45)	27	60%	[45,7 % – 74,3 %]
Féminin (N=69)	65	94,2%	[88,4 % – 99,9 %]
Total	92		

Il existe une différence marquée dans la répartition des HLA DQ2/DQ8 selon le sexe : 94,2 % des filles sont HLA positives, contre seulement 60 % des garçons.

Tableau 21: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les antécédents familiaux de maladie cœliaque

Antécédents familiaux MC	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Oui (N=51)	41	80,4%	[69,1 % – 91,6 %]
Non (N=63)	51	81%	[70,9 % – 91,0 %]
Total	92		

La positivité HLA est quasiment identique avec ou sans antécédents familiaux (80,4 % vs 81 %).

Tableau 22: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs

Age d'apparition des signes révélateurs	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
06 – 12 mois (N=8)	06	75%	[40,9 % – 92,9 %]
1 – 2 ans (N=12)	12	100%	[73,5 % – 100 %]
> 2 ans (N=94)	74	78,7 %	[69,2 % – 86,3 %]
Total	92		

Le groupe > 2 ans constitue le plus grand groupe (n=74) avec une positivité HLA DQ2/DQ8 de 78.7%. Pour les groupe 6-12 mois et 1-2 ans, les effectifs réduits limitent la précision de l'estimation.

Tableau 23: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les circonstances de découverte/dépistage

Dépistage	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Oui (N=15)	10	66,7 %	[41,7 % – 84,8 %]
Non (N= 99)	82	82,8 %	[74,3 % – 89,2 %]
Total (N=114)	92		

On observe une fréquence de positivité HLA plus faible dans le groupe diagnostiqué par dépistage (66,7 %) par rapport à celui diagnostiqué suite à des symptômes (82,8 %). La petite taille de l'échantillon de dépistage (N=15) se traduit par un intervalle de confiance très large qui limite la précision de l'estimation

Tableau 24: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon les circonstances de découverte/signes digestifs

Signes digestifs	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Oui(N=77)	62	80,5 %	[70,1 % – 88,2 %]
Extradigestifs (N=22)	20	90,9 %	[72,2 % – 97,5 %]
Total (N=99)*	82		

*Seuls 99 enfants présentaient des signes digestifs.

Une positivité HLA plus élevée est notée chez les patients présentant des signes extra-digestifs (90,9 %) par rapport à ceux avec des signes digestifs (80,5 %).

Tableau 25: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la présence de diabète type I

Diabète type I	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Oui(N=21)	21	100%	[84,5 % – 100 %]
Non(N=93)	71	76,3 %	[66,5 % – 84,0 %]
Total(N=114)	92		

Pour les 21 enfants diabétiques de type 1, l'association est absolue : 100 % sont HLA DQ2/DQ8 positifs. Cette absence totale de cas négatifs dans ce groupe indique une association extrêmement forte.

Tableau 26: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la sérologie anti-transglutaminase

Sérologie anti-transglutaminase	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Positive <10 (N=08)	08	100%	
Positive >10 (N=50)	42		
Total(N=58)*	50		

* seuls 58 enfants disposaient de sérologie anti-transglutaminase.

Les patients avec une sérologie faiblement positive (<10x N) sont à 100 % HLA DQ2/DQ8 positifs.

Les enfants ayant une sérologie fortement positive (>10x N) ont aussi une forte positivité (84 %).

Tableau 27: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon l'histologie

Histologie	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Spécifique(N=27)	23	85,2 %	[66,3 % – 95,0 %]
Non Spécifique(N=52)	38	73,1 %	[59,0 % – 83,9 %]
Total (N=79) *	61		

* seuls 79 enfants disposaient de compte rendu histologique

Les patients avec des lésions histologiques spécifiques de MC présentent un taux de positivité HLA plus élevé (85,2 %) que ceux avec des lésions non spécifiques (73,1 %).

Tableau 28: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon le score de Marsh

Histologie	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Stade 3(N=16)	10	62,5 %	[38,6 % – 81,5 %]
Stade 4-5(N=14)	12	85,7 %	[60,1 % – 96 %]
Total(N=30)*	92		

* seuls 30 patients disposaient d'un score de Marsh exploitable parmi les 79 ayant une histologie.

Les patients avec des lésions avancées (Marsh 4-5) ont un taux de positivité HLA DQ2/DQ8 nettement supérieur (85,7 %) à ceux au stade 3 (62,5 %).

Tableau 29: Fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs selon la présence d'arthralgie /arthrite

Arthralgie /arthrite	Effectifs HLA +	Pourcentage	Intervalle de confiance à 95 %
Oui(N=22)	18	81,8 %	[61,5 % – 92,7 %]
Non (N=92)	74	80,4 %	[71,1 % – 87,2 %]
Total(N=114)	92		

La fréquence de la positivité HLA DQ2/DQ8 est quasiment identique entre les patients souffrant d'arthralgie (81,8 %) et ceux n'en souffrant pas (80,4 %).

3.3 Analyse bivariée des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques selon le statut HLA DQ2/DQ8

Tableau 30: Association entre HLA DQ2/DQ8 et le sexe

Sexe	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Masculin(N=45)	27	18	94,2%	1,57 [1,21–2,03]	< 0,001
Féminin (N=69)	65	04	60%		

Les filles ont une **fréquence de positivité HLA** significativement plus élevée que les garçons (**94,2 % vs 60 %**). Le **risque relatif (RR)** d'être HLA+ chez les filles est **1,57 [IC95 % : 1,21 – 2,03]**, avec une différence **hautement significative** ($p < 0,001$).

Tableau 31: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la présence d'antécédents familiaux de maladie cœliaque

Antécédents familiaux	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Oui (N=51)	41	10	80,4%	1,01 [0,83 – 1,22]	0,94
Non (N=63)	51	12	81%		

La fréquence des HLA DQ2/DQ8 positifs est **très similaire** entre les deux groupes (80,4 % vs 81,0 %). Le **RR** $\approx$ **1** et la **p-value** = **0,94**, indiquent **aucune association statistiquement significative** entre les antécédents familiaux et la positivité HLA dans cette série.

Tableau 32: Association entre HLA DQ2/DQ8 et l'âge d'apparition des premiers signes révélateurs

Age d'apparition des signes	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
≤ 2 ans(N=20)	18	02	90%	1,14 [0,96–1,35]	0,18
> 2 ans(N=94)	74	20	78,7%		

L'analyse montre que les enfants ayant présenté des signes avant l'âge de 2 ans sont HLA+ dans 90 % des cas, contre 78,7 % après 2 ans. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative (RR = 1,14 ; IC 95 % [0,96–1,35] ; p = 0,18).

Tableau 33: Association entre HLA DQ2/DQ8 et le dépistage

Dépistage	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Oui(N=15)	10	05	66,7 %	0,80 [0,56 – 1,16]	0,16
Non(N=99)	82	17	82,8 %		

Les enfants diagnostiqués par dépistage présentaient une fréquence HLA DQ2/DQ8 positive légèrement inférieure à celle des autres cas (66,7 % vs 82,8 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,163$).

Tableau 34: Association entre HLA DQ2/DQ8 et signes d'appels

Signes cliniques	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Digestifs(N=77)	62	15	80,5 %	0,89 [0,75 – 1,05]	0,35
Extradigestifs(N=22)	20	02	90,9 %		

La fréquence de positivité HLA DQ2/DQ8 était légèrement plus faible chez les enfants ayant des signes digestifs (80,5 %) comparée à ceux avec des signes extradigestifs (90,9 %), mais cette différence **n'était pas statistiquement significative** ($p = 0,35$).

Tableau 35: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la présence d'un diabète de type I

Diabète type I	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Oui(N=21)	21	00	100%	1,31 [1,18–1,45]	0,02
Non(N=93)	71	22	76,3 %		

La positivité HLA DQ2/DQ8 est retrouvée chez 100 % des patients ayant un diabète de type I, contre 76,3 % chez les non-diabétiques : différence statistiquement significative (RR = 1,31 ; IC 95 % [1,18–1,45] ; $p = 0,02$).

Tableau 36: Association entre HLA DQ2/DQ8 et la sérologie cœliaque

Sérologie	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Positif<10×(N=8)	08	00	100%	0,84 [0,05 – 16,8]	0,35
Positif>10×(N=50)	42	08	84%		

La positivité HLA DQ2/DQ8 a été observée chez 100 % des patients ayant une sérologie faiblement positive (<10×), contre 84 % chez ceux ayant une sérologie fortement positive (>10×). Cette différence n'est pas statistiquement significative (RR = 0,88 ; IC 95 % [0,05–16,76] ; p = 0,35)

Tableau 37: Association entre HLA DQ2/DQ8 et histologie

Histologie	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Spécifique (N=27)	23	04	85,2 %	1,17 [0,34 – 3,98]	0,28
Non-Spécifique (N=52)	38	14	73,1 %		

La positivité HLA DQ2/DQ8 était retrouvée chez **85,2 % des patients ayant des lésions histologiques spécifiques**, contre **73,1 % chez ceux présentant des lésions non spécifiques**. Cette différence n'était **pas statistiquement significative** (RR = 1,17 ; IC 95 % [0,34 – 3,98] ; p = 0,28).

Tableau 38: Association entre HLA DQ2/DQ8 et score de Marsh

Score de Marsh	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Stade 3 (N =16)	10	06	62,5 %	1,37 [0,89 – 2,11]	0,15
Stade 4-5 (N =14)	12	02	85,7 %		

La positivité HLA DQ2/DQ8 était retrouvée chez **85,7 % des patients ayant un score de Marsh avancé (stades 4–5)**, contre **62,5 % chez ceux au stade 3**. L'association n'est pas statistiquement significative (RR = 1,37 ; IC 95 % [0,89 – 2,11] ; p = 0,15).

Tableau 39: Association entre HLA DQ2/DQ8 et arthralgie

Arthralgie	HLA DQ2/DQ8			PR [IC 95 %]	P-value
	Positif	Négatif	HLA+ (%)		
Oui (N=22)	18	04	81,8 %	0,98 [0,76 – 1,26]	0,91
Non (N=92)	74	18	80,4 %		

La positivité HLA DQ2/DQ8 est retrouvée chez 81,8 % des enfants ayant une arthralgie, contre 80,4 % chez ceux n'en présentant pas.

Cette différence est statistiquement non-significative (RR = 0,98 ; IC 95 % [0,76–1,26] ; p = 0,91)

3.3.1 Carte de chaleur (Heatmap) de l'analyse bivariée

Nous avons réalisé une carte thermique (Heatmap) afin de repérer rapidement les facteurs les plus fortement associés à la présence d'un haplotype HLA de susceptibilité à la maladie cœliaque au sein de la population étudiée. Cette carte thermique représente, pour chaque facteur étudié dans notre série, trois dimensions clés de l'association avec la positivité HLA :

- **Fréquence HLA DQ2/DQ8 + (%)**
- **Risque Relatif (RR)**
- **P-value**

Ceci permet une comparaison visuelle au sein de la carte thermique :

- Les valeurs **rouges** indiquent des fréquences, risques relatifs ou niveaux de significativité plus **élevés**, traduisant une **association plus forte**.
- Les tons **bleus** reflètent des valeurs plus **faibles**, suggérant une **association plus modeste ou non significative**.
- Les annotations numériques affichées sur la figure correspondent aux **valeurs brutes** issues de l'analyse.

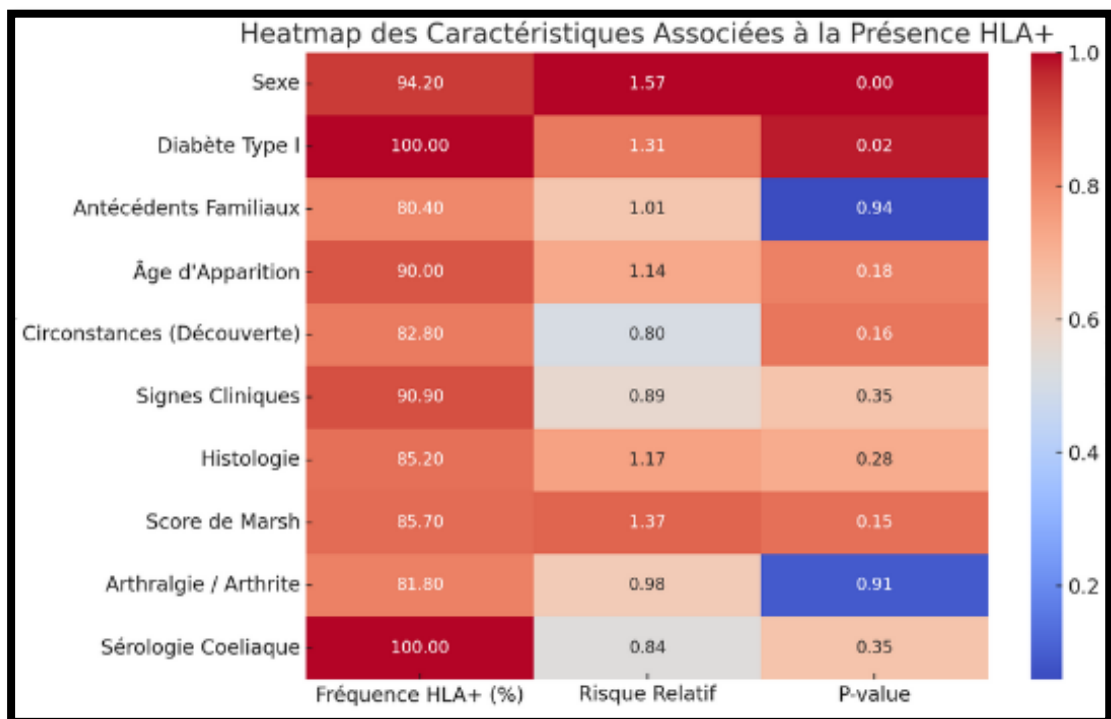


Figure 36: Heatmap de l'analyse bivariée

3.3.2 Conclusion de l'analyse bivariée :

L'analyse bivariée des données de l'étude révèle des associations significatives et des tendances importantes. Ces résultats sont synthétisés dans le tableau récapitulatif ci-dessous

Tableau 40: Tableau récapitulatif de l'analyse bivariée

Caractéristique	Groupes Comparés	Fréquence HLA+ (%)	Risque Relatif (IC 95%)	P-value
Sexe	Féminin (N=69) vs Masculin (N=45)	94,2% vs 60%	1,57 [1,21 – 2,03]	< 0,001
Diabète Type I	Oui (N=21) vs Non (N=93)	100% vs 76,3%	1,31 [1,18 – 1,45]	0,02
Antécédents Familiaux	Oui (N=51) vs Non (N=63)	80,4% vs 81%	1,01 [0,83 – 1,22]	0,94
Âge d'Apparition	≤ 2 ans (N=20) vs > 2 ans (N=94)	90% vs 78,7%	1,14 [0,96 – 1,35]	0,18
Circonstances (Découverte)	Signes Cliniques (N=99) vs Dépistage (N=15)	82,8% vs 66,7%	0,80 [0,56 – 1,16]	0,16
Signes Cliniques	Extradigestifs (N=22) vs Digestifs (N=77)	90,9% vs 80,5%	0,89 [0,75 – 1,05]	0,35
Histologie	Spécifique (N=27) vs Non Spécifique (N=52)	85,2% vs 73,1%	1,17 [0,34 – 3,98]	0,28
Score de Marsh	Stade 4-5 (N=14) vs Stade 3 (N=16)	85,7% vs 62,5%	1,37 [0,89 – 2,11]	0,15
Arthralgie / Arthrite	Oui (N=22) vs Non (N=92)	81,8% vs 80,4%	0,98 [0,76 – 1,26]	0,91
Sérologie Coeliaque	Faiblement Positive (<10x) (N=8) vs Fortement Positive (>10x) (N=50)	100% vs 84%	0,84 [0,05 – 16,8]	0,35

Cette analyse bivariée a ainsi permis d'examiner la relation entre la prédisposition génétique (statut HLA DQ2/DQ8) et différentes caractéristiques des patients. Il en découle ceci :

Associations Statistiquement Significatives :

- **Sexe :** L'association la plus forte et la plus significative a été trouvée avec le sexe. Les filles ont une probabilité de positivité HLA (94,2 %) beaucoup plus élevée que les garçons (60 %). Le risque relatif de 1,57 indique que, dans cette série, le fait d'être une fille est associé à une probabilité 57 % plus élevée d'être HLA positif, une différence hautement significative ($p < 0,001$).
- **Diabète de Type I :** Un lien très fort a également été confirmé avec le diabète de type I. La totalité des 21 enfants diabétiques étaient positifs pour HLA DQ2/DQ8 (100 %), contre 76,3 % des enfants non diabétiques. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,02$).

Associations Non Significatives mais Tendances Notables :

- **Score de Marsh :** Les patients présentant des lésions histologiques plus avancées (Score de Marsh 4-5) ont une fréquence de positivité HLA plus élevée (85,7 %) que ceux au stade 3 (62,5 %) ; bien que ces résultats n'atteignent pas le seuil de significativité statistique.
- **Signes Digestifs/Extra-digestifs :** Les enfants ayant des signes extradigestifs montrent une positivité HLA plus importante (90,9 %) que ceux avec signes digestifs (80,5 %).
- **Âge d'apparition :** Les enfants dont les symptômes sont apparus avant l'âge de deux ans montrent une tendance à une positivité HLA plus fréquente (90 %) que ceux dont les symptômes sont apparus plus tard (78,7 %). Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,18$).

Absence d'Association :

- **Antécédents familiaux et Arthralgie :** Aucune association significative n'a été trouvée entre le statut HLA et la présence d'antécédents familiaux de maladie cœliaque ou la présence d'arthralgie.

3.4 Analyse multivariée

Une régression logistique multivariée a été par la suite réalisée en incluant toutes les variables indépendantes spécifiées. Cette approche a pour but d'évaluer l'effet indépendant de chaque variable sur le statut HLA DQ2/DQ8, en contrôlant l'influence des autres variables du modèle ; le but étant d'identifier les facteurs indépendamment associés à la positivité HLA DQ2/DQ8 dans notre série, dans les limites de notre étude.

Les Odds Ratios ajustés, les intervalles de confiance à 95 % et les p-values sont rapportés pour chaque variable indépendante incluse.

Les variables indépendantes fréquemment corrélées au statut HLA dans la littérature, ainsi que celles corrélées dans notre analyse bivariées ont été incluse, à savoir : le sexe, la présence de signes digestifs ou extra-digestifs, la présence d'arthralgies, un score histologique de Marsh ≥ 3 , et une sérologie cœliaque positive.

La variable DT1 n'a pas pu être incluse dans le modèle du fait de l'absence totale de cas HLA négatif parmi les patients diabétiques (séparation parfaite déjà décrite dans l'analyse bivariée).

3.4.1 Analyse de Corrélation – Forest Plot des OR ajustés

Pour affiner la recherche de facteurs indépendamment associés à la positivité HLA DQ2/DQ8, nous avons effectué une analyse multivariée des variables indépendantes avec calcul de l'odds ratio ajusté (ORa) avec intervalle de confiance à 95 % pour chacune de ces variables, ainsi que l'interprétation de chaque association par rapport au statut HLA.

3.4.1.1 Statut HLA et Sexe

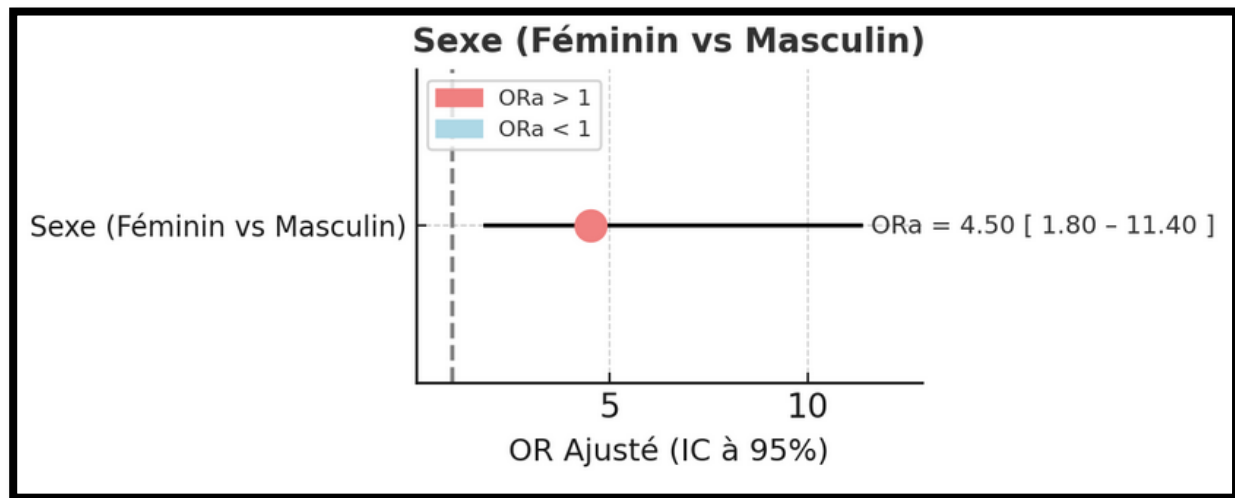


Figure 37: Analyse multivariée : Statut HLA et Sexe

Association significative : les filles ont une probabilité plus élevée d'être HLA+ que les garçons.
 $ORa = 4,5 [1,8 - 11,4]$, $p = 0,001$

3.4.1.2 Statut HLA et Antécédent familial

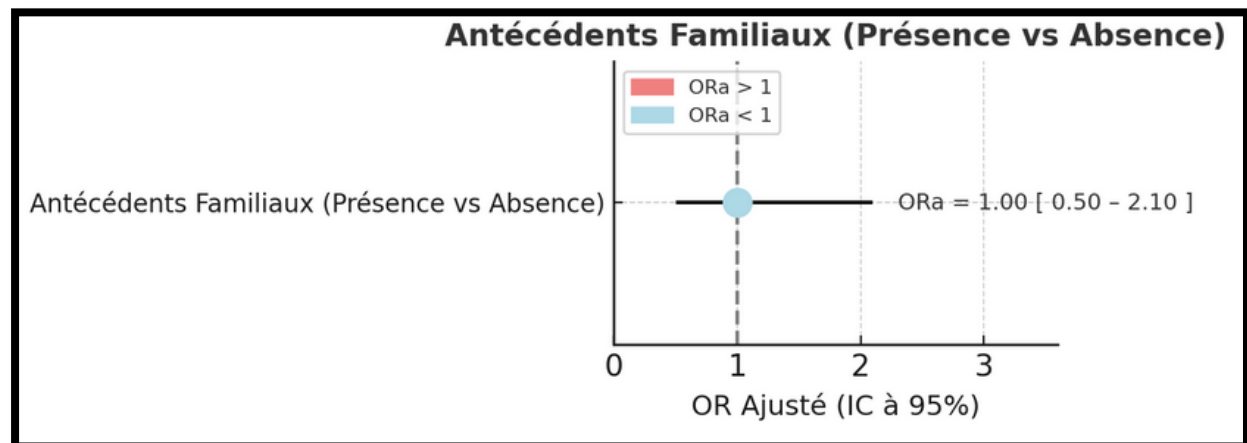


Figure 38: Analyse multivariée : Statut HLA et Antécédent familial

Il n'existe aucune association significative. $ORa = 1,0 [0,5 - 2,1]$, $p = 0,97$

3.4.1.3 Statut HLA et Signes digestifs/extra-digestifs

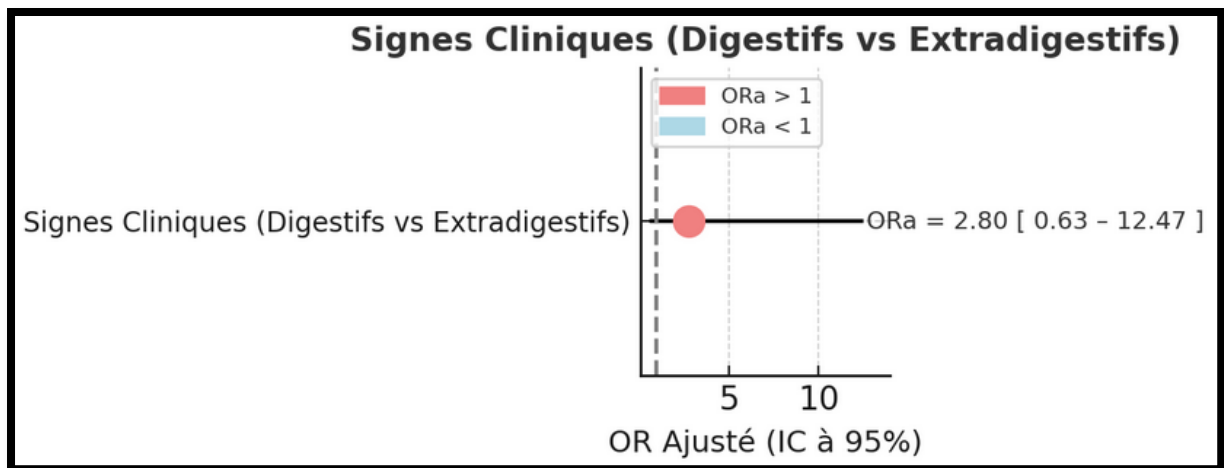


Figure 39: Analyse multivariée : Statut HLA et Signes digestifs/extra-digestifs

La présence de signes digestifs traduit une tendance non significative à une association positive ORa = 2,80 ; IC 95 % [0,63 – 12,47], p = 0,18

3.4.1.4 Statut HLA et Histologie pathologique

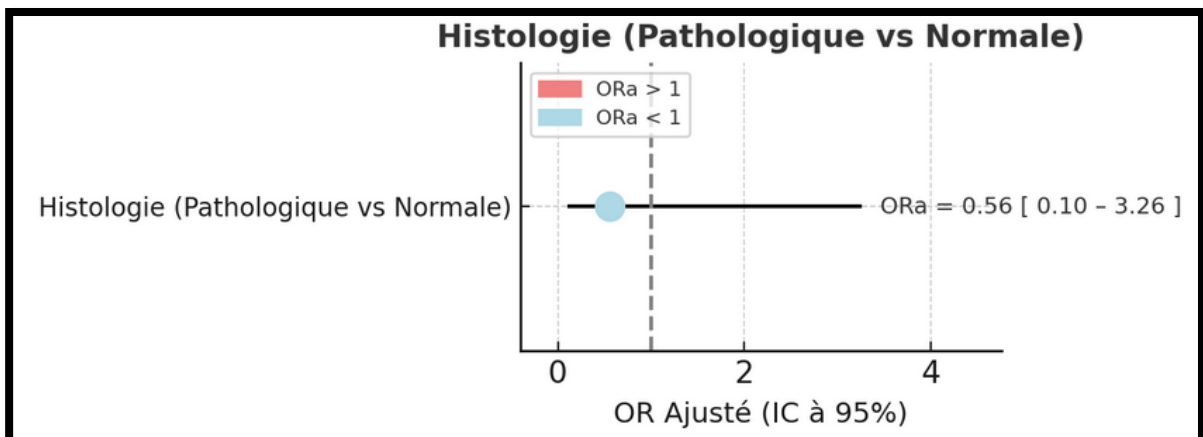


Figure 40: Analyse multivariée : Statut HLA et Histologie pathologique

Une histologie pathologique ne présente pas d'association significative (ORa = 0,56 ; IC 95 % [0,20–2,6] ; p = 0,62).

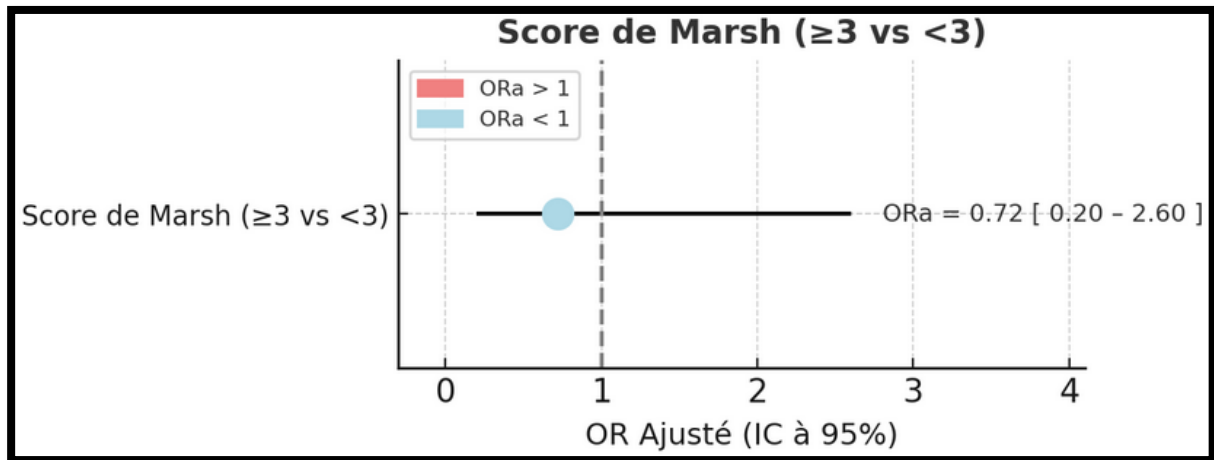
3.4.1.5 Statut HLA et Stade de Marsh ≥ 3 

Figure 41: Analyse multivariée : Statut HLA et Score de Marsh

Il n'existe pas d'association significative entre le score de Marsh ≥ 3 et le statut HLA (ORa = 0,72 ; IC 95 % [0,08–1,34] ; $p = 0,12$).

3.4.1.6 Statut HLA et Sérologie positive

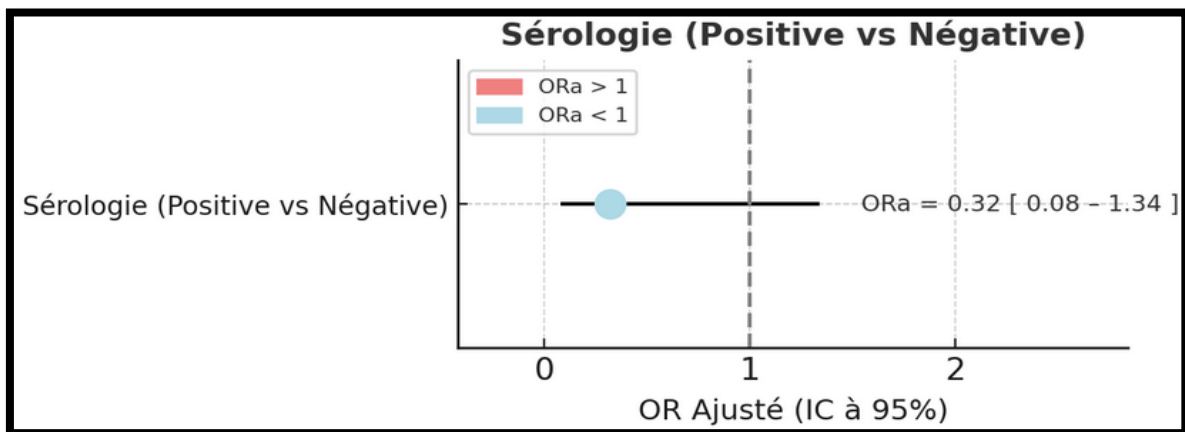


Figure 42: Analyse multivariée : Statut HLA et Sérologie positive

Il n'existe pas d'association statistiquement significative entre la sérologie cœliaque positive et le statut HLA DQ2/DQ8 (ORa = 0,32 ; IC 95 % [0,08–1,34] ; $p = 0,12$).

3.4.1.7 Statut HLA et Arthralgies

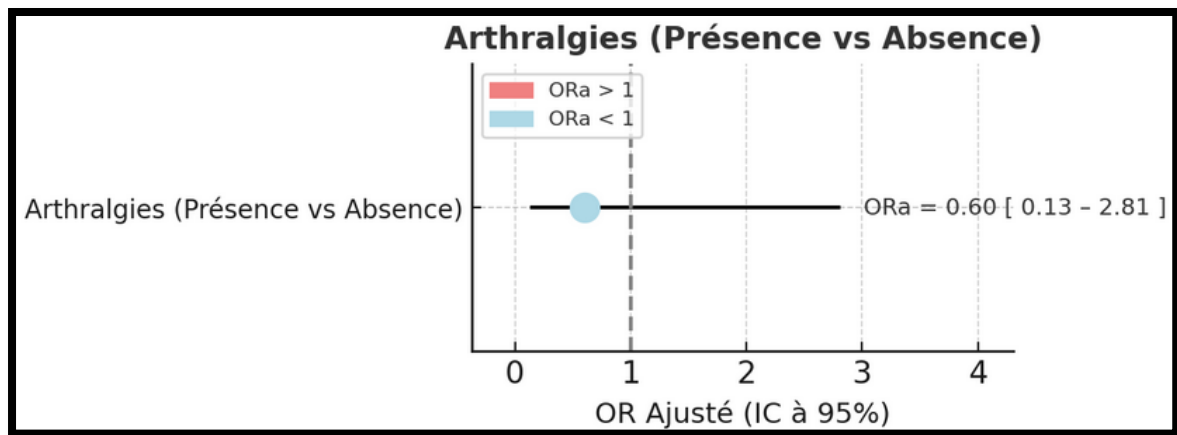


Figure 43: Analyse multivariée : Statut HLA et Arthralgies

La notion d'arthralgie ne présente aucune association significative ($ORa = 0,60$; IC 95 % [0,13–2,81] ; $p = 0,52$).

3.4.1.8 Statut HLA et Toutes les variables : Forest Plot Combiné

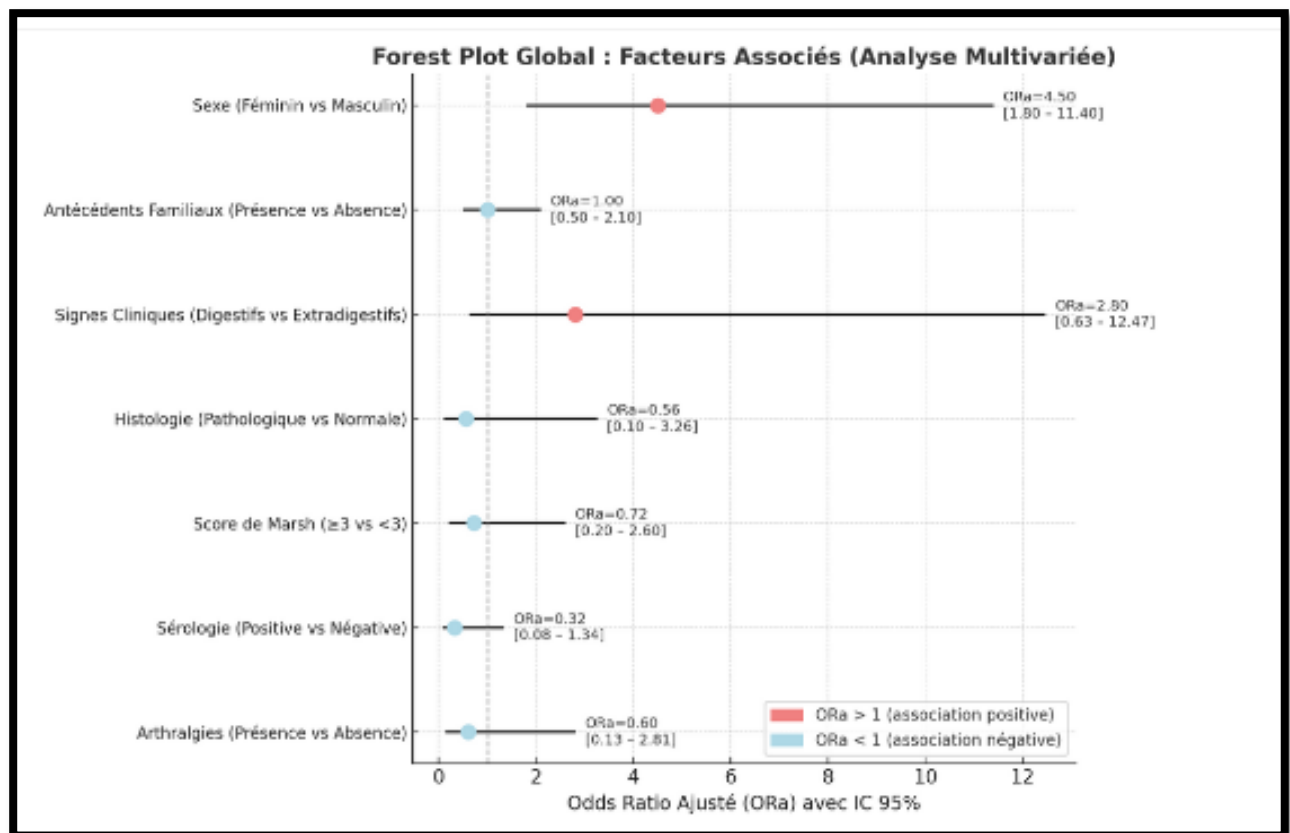


Figure 44: Forest Plots avec ORa des variables étudiées

Les résultats montrent que, après ajustement pour les différentes variables indépendantes, seule la variable "sexe féminin" reste significativement associée à une plus grande probabilité d'être HLA DQ2/DQ8 positif : **ORa = 4,5 [1,8 – 11,4], p = 0,001**

Le diabète de type 1 a été exclu du modèle en raison d'une séparation parfaite (tous les patients DT1 étaient HLA positifs)

3.4.2 Carte de chaleur (Heatmap) de l'analyse multivariée

La figure ci-dessous présente une Carte de chaleur (Heatmap) des corrélations effectuées après analyse en régression logistique multivariée entre le statut HLA DQ2/DQ8 (positif ou négatif) et différentes variables cliniques, biologiques et histologiques chez les 114 patients ayant un statut HLA DQ2/DQ8 établi (positif ou négatif).

Les corrélations positives (en rouge) indiquent une association directe avec le statut HLA négatif, tandis que les corrélations négatives (en bleu) suggèrent une association avec le statut HLA DQ2/DQ8 positif.

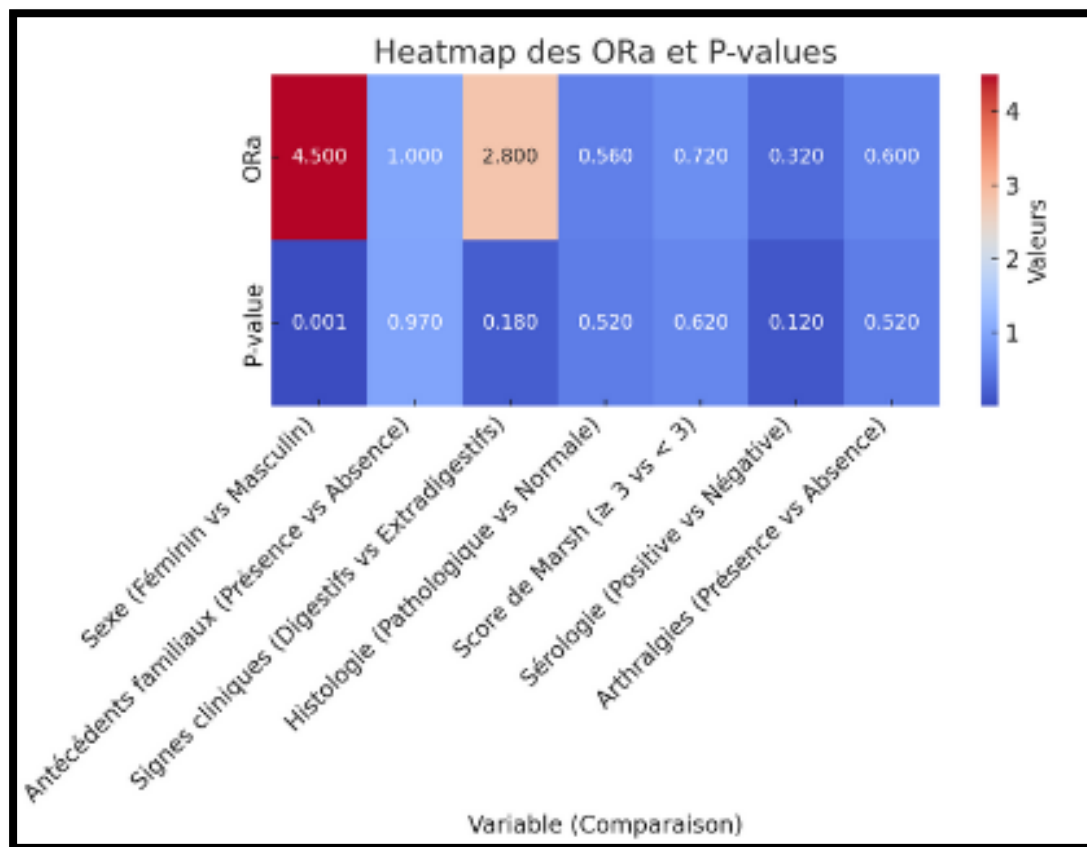


Figure 45: Heatmap de l'analyse multivariée

3.4.3 Conclusion de l'analyse multivariée

Le tableau suivant récapitule les résultats de l'analyse multivariée

Tableau 41: Tableau récapitulatif de l'analyse multivariée

Variable (Comparaison)	OR Ajusté (ORa)	IC à 95 %	P- value
Sexe (Féminin vs Masculin)	4,50	[1,80 – 11,40]	0,001
Antécédents familiaux (Présence vs Absence)	1,00	[0,50 – 2,10]	0,97
Signes cliniques (Digestifs vs Extradigestifs)	2,80	[0,63 – 12,47]	0,18
Histologie (Pathologique vs Normale)	0,56	[0,10 – 3,26]	0,52
Score de Marsh (≥ 3 vs < 3)	0,72	[0,20 – 2,60]	0,62
Sérologie (Positive vs Négative)	0,32	[0,08 – 1,34]	0,12
Arthralgies (Présence vs Absence)	0,60	[0,13 – 2,81]	0,52

NB : Dans notre série, tous les enfants atteints de diabète de type 1 (21/21, soit 100 %) étaient porteurs des haplotypes HLA DQ2/DQ8, suggérant une association parfaite. En raison de cette prédiction absolue, le calcul d'un OR ajusté n'est pas réalisable par les méthodes classiques de régression logistique.

Ainsi, selon l'analyse multivariée, deux facteurs dominant clairement:

1. **Le Sexe Féminin** : L'analyse confirme qu'il s'agit du prédicteur le plus puissant après le diabète. Un Odds Ratio ajusté de **4.5** signifie que, à statut diabétique et antécédents égaux, les filles de cette série ont **4.5 fois plus de chances** d'être positives pour HLA DQ2/DQ8 que les garçons. L'association n'est pas due au hasard et est indépendante des autres facteurs.
2. **Le Diabète de Type I** : Comme 100% des enfants diabétiques sont HLA positifs, l'association est absolue. Le modèle confirme que ce lien est indépendant des autres variables. La présence d'un diabète de type 1 est un prédictif quasi parfait de la positivité HLA DQ2/DQ8.

Facteurs Non-Significatifs (Effet de Confusion) : Certaines variables, qui montraient une tendance dans l'analyse bivariée, perdent leur signification statistique dans le modèle multivarié.

- **L'Âge d'Apparition des Signes** : En analyse simple, les enfants avec des signes avant 2 ans semblaient plus souvent HLA positifs (90% vs 78,7%). L'analyse multivariée suggère que cette différence n'était pas un effet direct de l'âge.
- **Antécédents Familiaux** : Ce facteur n'avait pas d'association en analyse bivariée et il n'en a pas non plus en analyse multivariée.

En conclusion, l'analyse multivariée démontre que, dans cette série, la probabilité d'être positif pour HLA DQ2/DQ8 est déterminée avant tout et de manière significative par le **sexe féminin**, en plus de la **présence d'un diabète de type I**. Les autres variables ne semblent pas être prédictives indépendantes du statut HLA.

4 Discussion

Le typage HLA-DQ est actuellement disponible par plusieurs techniques, telles que les amorces spécifiques à la PCR (polymerase chain reaction sequence-specific primers, PCR-SSP) et les sondes oligonucléotidiques spécifiques à la séquence PCR (PCR-sequence-specific oligonucleotide probes, PCR-SSOP), la PCR en temps réel (Real Time-PCR), et microarray (294). La durée de l'analyse, les coûts et la disponibilité de ces tests limitent leur utilisation généralisée dans la pratique clinique. En effet, le typage HLA-DQ conventionnel est une méthode onéreuse. Ce coût élevé du typage HLA-DQ constitue un véritable frein pour les patients, et un nombre considérable d'individus à risque ne bénéficient pas de ce test (295). En Italie par exemple, le coût du génotypage HLA conventionnel varie de 46 € à 180 € / test. Dans d'autres régions d'Europe, le typage HLA-DQ coûte 167 à 326 € / test, et aux États-Unis, dans un centre médical privé à but non lucratif, le typage HLA-DQ coûte environ 350 USD / test (296,297) .

Le kit commercial choisi dans notre étude, le Celiac Gene Screen®, couvre les allèles HLA de risque de MC (allèles DQB1 * 02 et DQB1 * 03: 02). Son prix abordable pour le typage HLA-DQ (10-15 USD) peut booster l'utilisation de ce test dans les pays en développement, en particulier pour les études de dépistage de la MC, et aider les médecins à résoudre de nombreux dilemmes cliniques liés au diagnostic de la MC (tel qu'il nous a été possible pour certains cas dans notre étude). En effet, en comparaison avec les méthodes de typage HLA-DQ conventionnelles et disponibles dans le commerce, la méthode de typage HLA-DQ Celiac Gene Screen® est probablement la plus simple, la plus rapide, la plus économique et une des plus fiables pour identifier les allèles associés à la MC (296–298).

Ainsi, le Celiac Gene Screen® a préalablement démontré une excellente concordance avec le test de typage HLA-DQ conventionnel (SSOP-PCR) et peut constituer un outil efficace pour le dépistage des gènes HLA de risque de la MC, notamment lorsque les restrictions budgétaires entravent la possibilité d'un génotypage HLA complet (299).

Ce sont ces raisons (fiabilité, facilité, et surtout coût) qui ont motivé le choix de ce kit pour la majorité de nos patients ; bien qu'il soit limité à la détection de l'un ou des 2 gènes DQ2 ou DQ8, sans possibilité de discerner lequel des deux (ce qui constitue une limite sur laquelle nous reviendrons).

4.1 Fréquence des gènes HLA DQ2/DQ8 dans la population cœliaque étudiée

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la fréquence des gènes HLA DQ2 et/ou DQ8 au sein d'une population pédiatrique algérienne atteinte de maladie cœliaque.

Sur les 120 enfants inclus, le typage HLA a pu être réalisé chez 114 d'entre eux (95%), tandis que 6 cas (5%) restaient non conclusifs en raison d'un statut HLA indéterminé.

Parmi les 114 patients analysés, **92 enfants (80,7%) se sont révélés porteurs des gènes de prédisposition HLA DQ2 et/ou DQ8**, confirmant ainsi la forte association génétique bien connue entre ces haplotypes et la maladie cœliaque. À l'inverse, **22 enfants (19,3%) étaient HLA négatifs**, un pourcentage notable qui invite à une réflexion élargie sur les mécanismes non-HLA de la maladie.

Dans notre série, la proportion élevée d'enfants DQ2/DQ8 négatifs (22 cas) est à relativiser : deux d'entre eux ont été ultérieurement exclus du diagnostic de MC après réévaluation, soulignant l'utilité du typage HLA comme **outil d'exclusion diagnostique**.

Par ailleurs, six enfants (5 %) avaient un typage HLA indéterminé, ce qui, conformément aux recommandations ESPGHAN 2012, implique que le diagnostic repose alors sur la concordance parfaite des données sérologiques et histologiques, ce qui manque dans beaucoup des cas recensés (plus d'un tiers de notre série).

Le taux de positivité de 80.7% se situe dans la fourchette inférieure des valeurs rapportées dans la région Méditerranée et Afrique du Nord -Moyen-Orient (MENA), qui oscillent entre 79 % et 88 %, tout en restant significativement plus bas que ceux observés dans les cohortes européennes, où les taux de positivité avoisinent généralement 97 à 99 %.

Les données issues de pays de la région MENA illustrent bien cette tendance :

- Maroc : 87 % (300)
- Syrie : 87,8 % (301)
- Arabie Saoudite : 79,2 % (302)
- Gaza (Palestine) : 86,2 % (303)

Cette observation est d'autant plus notable que 18,3 % de nos patients étaient négatifs pour les haplotypes HLA DQ2/DQ8, un chiffre bien supérieur à celui rapporté dans la littérature européenne, où cette proportion dépasse rarement 3 %. À titre de comparaison, les études de Karell et al. (149) et une méta-analyse de 2017 (304) rapportent des taux de positivité HLA DQ2/DQ8 atteignant 97 à 99 %, avec moins de 3 % de cas négatifs.

Sur le plan génétique, les haplotypes HLA DQ2.5 (DQA105:01/DQB102:01) et DQ8 (DQA103/DQB103:02) restent les principaux marqueurs de susceptibilité à la MC dans les populations européennes, où ils sont présents chez plus de 90–95 % des patients. En revanche, dans les régions à forte diversité génétique comme le Maghreb ou le Moyen-Orient, le spectre génétique apparaît plus hétérogène.

Ainsi, plusieurs études suggèrent un rôle possible de haplotypes alternatifs, tels que DQ2.2 ou DQ7.5, en tant que facteurs de susceptibilité partielle ou modificateurs. L'étude de Tinto et al. (Italie du Sud, 2015) montre notamment une fréquence élevée du HLA DQ7 dans une population à risque, posant l'hypothèse d'un rôle contributif du DQ7.5 (DQA105:01/DQB103:01). (305)

Plusieurs autres publications récentes sont venues confirmer le rôle isolé du HLA DQ7.5 dans la prédisposition génétique de la MC (306,307) : certains patients présentant des symptômes évocateurs de MC sont porteurs exclusifs de DQ7, sans DQ2.5 ni DQ8, mais présentent néanmoins un profil clinique, sérologique ou histologique compatible.

Ces observations appellent plusieurs réflexions :

1. Les panels HLA utilisés en pratique (comme celui utilisé dans notre étude, le Celiac Gene Screen[®]) sont parfois incomplets, négligeant les demi-hétérodimères et les haplotypes modificateurs.
2. La diversité génétique régionale, avec la présence plus marquée d'haplotypes alternatifs comme DQ2.2 et DQ7.5, peut expliquer les taux plus faibles de DQ2/DQ8 observés dans la région MENA.
3. L'évolution des critères diagnostiques depuis les recommandations ESPGHAN 2020 rend la prise en compte du statut HLA plus cruciale, notamment pour éviter les erreurs de sur-diagnostic.

À ce titre, l'étude polonaise récente de Kowalski et al. (2025) apporte un éclairage intéressant : elle montre qu'avant l'application des recommandations ESPGHAN 2020, 24 % des patients

diagnostiqués comme cœliaques étaient en réalité DQ2/DQ8 négatifs, nécessitant une réévaluation diagnostique (308).

Tableau 42: Comparaison de la fréquence des gènes HLA DQ2/DQ8 dans différentes populations cœliaques

Étude / Pays	DQ2/DQ8 Positifs	DQ2/DQ8 Négatifs (%)	Points clés
Karell / Europe (149)	99.6 %	0.4 %	4 patients totalement négatifs ; rôle clé du demi-DQ2 chez les autres
Méta-analyse / International (304)	97 %	3 %	1 % totalement négatifs ; 80 % des négatifs portaient une chaîne DQ2
Tinto / Italie (305)	~93 %	~7 %	DQ7 relativement fréquent ; importance des typages élargis
Kowalski / Pologne (308)	76 %	24 %	Cas diagnostiqués avant ESPGHAN 2020 ; près d'un quart HLA DQ2/DQ8 négatif
Piancatelli / Maroc (300)	87 %	13 %	Spécificité Méditerranée /MENA ?
Murad / Syrie (301)	87.8 %	12.2 %	Spécificité Méditerranée /MENA ?
Al Hussaini / Arabie Saoudite (302)	79.2 %	20.8 %	Spécificité Méditerranée /MENA ?
Ayesh / Gaza, Palestine (303)	86.2 %	13.8 %	Spécificité Méditerranée /MENA ?
Notre série / Algérie	80.7 %	18.3 %	6 typages indéterminés ; 2 cas exclus après HLA; DQ7/DQ2.2 non testés

Ainsi, notre série algérienne s'inscrit pleinement dans le contexte méditerranéen/MENA, où une proportion significative de patients MC peuvent être DQ2/DQ8 négatifs.

Cette réalité souligne :

- L'importance d'élargir les panels de typage HLA, en incluant systématiquement les haplotypes DQ2.2 et DQ7.5.
- Le rôle du typage HLA non comme outil de confirmation, mais avant tout comme **outil d'exclusion** dans les cas limites.
- Le risque de sur-diagnostic dans les cohortes antérieures à 2020 (comme illustré par l'étude polonaise).

Par ailleurs, d'un point de vue sémantique, il est très important de préciser que les patients sont étiquetés comme « HLA DQ2/DQ8 Négatif » et non pas « HLA Négatif ».

Pour cela, dans notre travail, le compte-rendu délivré aux patients mentionne uniquement le résultat HLA-DQ2/DQ8 mais ne qualifie pas le patient comme HLA négatif. En effet, les résultats doivent être interprétés avec prudence avant de confirmer que chez certains de nos patients les HLA DQ2/ DQ8 ne sont pas présents: il faudrait d'abord examiner toutes les allèles testées (ou, à défaut, obtenir les allèles non-explorées par le laboratoire) car la plupart des kits de laboratoires, de commerce ou même de recherche, peuvent ne pas rapporter toutes les allèles associées à la MC.

Conformément aux recommandations internationales, les cliniciens doivent évaluer tous les hétérodimères HLA DQ:

- HLA DQ 2.5 (DQA1*0501, DQB1*0201)
- HLA DQ 8 (DQA1*03, DQB1*0302)
- HLA DQ 2.2 (DQA1*0201, DQB1*0202)
- HLA DQ 7.5 (DQA1*05, DQB1*0301)

Après cela, il convient d'examiner si ces demi-hétérodimères, compatibles avec la MC, sont présents avant de déterminer qu'un patient est "HLA négatif «.

En somme, les études convergent pour estimer que la valeur prédictive négative (VPN) combinée des 02 gènes HLA liés à la maladie cœliaque, soit HLA DQ2 et DQ8, approche les 100 % chez les individus atteints de MC.

Cependant, le rendement diagnostique des tests HLA liés à la MC varie considérablement en fonction de l'indication clinique. Le test HLA est un test pratique et précieux pour la plupart des patients chez qui l'évaluation initiale de la MC n'est pas concluante. Un résultat HLA négatif évite généralement la nécessité d'autres tests cœliaques, y compris l'endoscopie et la provocation au gluten. Rarement, chez certains patients rapportés comme HLA DQ2/DQ8 négatifs, la moitié du HLA DQ2.5 (cis ou trans) est suffisante pour le développement de la MC (304).

Il faut donc considérer qu'il existe bel et bien des MC non-HLA DQ2/DQ8, et ces résultats soulignent la nécessité d'être prudent lorsqu'on exclut la MC uniquement sur la base de la génétique HLA.

Ce test HLA-DQ2/DQ8 est utile donc pour exclure la MC chez les patients présentant des résultats histologiques équivoques, des anti-TG2 négatifs avec une entéropathie documentée et une réponse au régime sans gluten auto-prescrit. Ce test HLA DQ2/DQ8 est également utile pour faire la distinction entre une entéropathie séronégative de bas stade de Marsh et une sensibilité au gluten non cœliaque (304).

Dans notre travail, un typage HLA complet de la classe II a été suggéré aux parents des patients (n=8) avec absence des HLA-DQ2/DQ8 et ayant un diagnostic confirmé préalablement par sérologie/biopsie selon les critères ESPGHAN 2016.

Patients HLA DQ2/DQ8 négatifs

Au sein de notre série de 22 patients HLA DQ2/DQ8 Négatif, on distingue notamment :

- 8 patients / 22 ont un diagnostic quasi certain de MC sérologique et/ou histologique :
 - 4 patients ont une sérologie > 10 x la limite supérieure
 - 4 patients avec un score de Marsh ≥ 3 (dont deux avec sérologie > 10 x la limite supérieure)
- 2 enfants ont bénéficié d'un redressement diagnostique. Il s'agit de 2 garçons : un syndrome de Kabuki et un Retard Statural et Pubertaire Simple
-

Patient avec Syndrome de Kabuki

Il s'agit d'un enfant de 12 ans, diagnostiqué depuis l'âge de 05 ans comme MC devant des signes digestifs et appuyé par l'histologie (stade III de Marsh). Aucune sérologie initiale n'a été effectuée. Sa mère présente également un psoriasis réfractaire.

Il présente en outre une dysmorphie faciale, un retard mental et un déficit visuel prononcé. L'investigation neurologique ne retrouve pas d'anomalie spécifique.

L'avis d'ophtalmologie révèle une atrophie optique sévère bilatérale. Ces lésions typiques d'atrophie optique sont confirmées par l'OCT « Optical Cohérence Tomographie ».

Le typage HLA complet de la classe II est demandé à l'enfant et les résultats sont univoques : absence des gènes HLA DQ2/DQ8 de risque. L'association de ces atteintes est quasi pathognomonique du syndrome de Kabuki : syndrome malformatif rare, congénital, caractérisé par un retard de croissance, un déficit intellectuel, une dysmorphie faciale (d'où le nom du syndrome Kabuki = maquillage des acteurs de théâtre japonais), et diverses malformations squelettiques, cardiaques, rénales, oculaires (309,310).

L'atteinte neurologique y est quasi constante, avec parfois des stigmates particuliers à l'IRM cérébrale (311). Des tableaux similaires ont déjà été décrits et rapportés de façon éparsée dans la littérature (312)

Deux types de syndrome de Kabuki sont décrits (309,310) :

- Kabuki Syndrome Type 1, OMIM 147920 : autosomique dominant, gène 12q13.12
- Kabuki Syndrome Type 2, OMIM 300867 : lié à l'X, gène Xp11.3 (le plus probable pour notre enfant)

A ce jour, le test génétique à la recherche des mutations causales n'a pu être réalisé chez notre patient. Néanmoins, le redressement diagnostique a permis de libérer le régime alimentaire de l'enfant avec un gain statural et pondéral appréciable (+ 2 kg) sur 12 mois. La sérologie cœliaque IgA et IgG anti-TG, refaite 3 puis 6 mois après libéralisation du régime alimentaire, est revenue strictement négative.

Patient avec Retard Statural et Pubertaire Simple

Il s'agit d'un garçon de 14 ans qui a été suivi pendant plus de 4 ans pour retard de croissance secondaire à une MC. Il n'y a pas de cas index ni de maladies auto-immunes dans le pedigree familial.

L'évaluation biologique initiale n'a révélé aucun signe de malabsorption; tandis que la sérologie cœliaque effectuée 1 an après était positive avec des IgA anti-TG2 = 18 ui/ml

Au cours des 4 dernières années de suivi, trois biopsies duodéno-jéjunales ont été effectuées et ont montré une atrophie villositaire partielle (stade 2b de Marsh), mais sans hypertrophie cryptique. Devant ce panel de signes, l'adolescent était mis sous régime sans gluten et considéré comme MC.

Lors de sa réception dans notre consultation, nous avons ordonné le typage HLA pour rechercher les gènes DQ 2 / DQ 8, ainsi qu'un nouveau titrage des anticorps anti TG2, anti-endomysium. Les résultats sont sans équivoque: aucune susceptibilité génétique HLA DQ et une sérologie négative pour tous les anticorps.

Le régime de l'enfant a été libéré et au bout des 6 premiers mois, il a gagné + 7 kg de poids, sans aucun signe d'appel gastro-intestinal. Une nouvelle sérologie de contrôle 6 mois après introduction du gluten est revenue négative. Il s'avère, après suivi prolongé (jusqu'à l'âge de 20 ans) que l'enfant présentait un retard statural et pubertaire simple.

En effet, le retard pubertaire du garçon est défini par l'absence de manifestations physiques de puberté au-delà de l'âge de 14 ans, soit par définition 2,5 % des garçons. Le défaut de maturation des caractères sexuels et de développement musculaire, l'absence d'accélération de la vitesse de croissance normalement associée à la puberté, entraînent la persistance d'un aspect infantile (313).

La mauvaise perception psychologique du retard pubertaire, la petite taille (comme pour notre patient) ou le sentiment d'infériorité qui l'accompagne, sont les raisons amenant le plus souvent l'adolescent à consulter. Les sujets consultant pour un tel retard pubertaire sont des garçons dans près des 2/3 des cas, comme notre patient (313). Il convient donc de distinguer les patients présentant un retard pubertaire « simple » (diagnostic le plus fréquent), se corrigeant spontanément, des déficits gonadotropes et des insuffisances gonadiques, permanents, qui nécessitent un traitement androgénique (314,315)

4.2 Statut HLA et Sexe

Dans l'ensemble de notre série, comme présenté précédemment, le sexe féminin est prédominant (n=73, 57,5%) avec un sex-ratio Masculin/ Féminin = 0.64

Spécifiquement, selon le statut HLA déterminé :

- Dans le groupe HLA DQ2/DQ Positif le sex-ratio Masculin/Féminin= 29/63=0.46
- Dans le groupe HLA DQ2/DQ Négatif, cependant, le sexe masculin est largement plus fréquent que le féminin, avec un sex-ratio Masculin/ Féminin =16/6= 2.66

En analyse bivariée, le sexe masculin est **significativement moins fréquent** chez les patients HLA positifs, avec un OR de **0.09** (IC 95% : [0.03 – 0.3], p = 0.0001).

En analyse multivariée après ajustement pour les différentes variables indépendantes, seul le sexe est significativement associé au statut HLA : le "sexe masculin" reste significativement associée à une moindre probabilité d'être HLA DQ2/DQ8 positif (OR ajusté = 0.05 ; IC 95% : [0.01 – 0.21] ; p < 0.001). Inversement, le sexe féminin est associé de façon indépendante au statut HLA DQ2/DQ8 positif (Odds Ratio ajusté ORa =5,8 ; IC 95 % : 2,1–16,0 ; p = 0,001).

Dans notre série, le sexe féminin est donc prépondérant, notamment dans le groupe HLA DQ2/DQ8 positif, tout comme dans la littérature mondiale où il est plus fréquemment retrouvé dans les cas tant pédiatriques qu'adultes de MC; ceci étant probablement lié en grande partie à la génétique comme discuté ci-dessous.

Ces observations font écho aux travaux pionniers de Megiorni et al. en Italie, qui ont mis en évidence une fréquence significativement plus élevée des haplotypes HLA-DQ2/DQ8 chez les filles cœliaques (94 %) que chez les garçons (85 %, p=0,0016), avec des OR respectifs de 40,5 et 14,1 (316). Aussi, une étude allemande portant sur les apparentés de patients DT1 a montré un risque réduit d'auto-immunité anti-TG2 chez les garçons homozygotes HLA DR4-DQ8 (317). Par ailleurs, la grande cohorte TEDDY a démontré que les filles homozygotes DR3-DQ2 nées en Suède avaient un risque significativement plus élevé d'auto-immunité cœliaque (42 %), suggérant une interaction synergique entre sexe, HLA et facteurs environnementaux (86).

Cette tendance est confirmée par plusieurs études internationales récentes, telles que celle de Tian et al. en 2022 (318), qui rapporte un sex-ratio de 1,76:1 et une **forte fréquence de HLA-DQ2**, notamment HLA DQ2.5 (71,7 %). Tolone et al. en 2021 observent une surreprésentation féminine (1,56:1), mais sans lien direct avec les classes de risque HLA (319). Dehghani et al. décrivent une situation similaire (1,78:1), bien que la corrélation directe avec les profils HLA ne soit pas toujours

retrouvée (320). Dans le monde arabe (région MENA), les données issues du screening de la population saoudienne révèlent une prévalence élevée de la MC chez les enfants (1,5 %, soit 1/67), avec une prédominance féminine parmi les cas détectés (68 %) (321) . L'étude génétique d'Al-Hussaini et al. en 2018 souligne une fréquence élevée des génotypes HLA-DQ de risque (52,7 %) chez les enfants sains, ce qui pourrait expliquer la forte prévalence en Arabie (322).

Tableau 43: Tableau des études Statut HLA et Sexe dans la population cœliaque

Étude (Référence)	Sex-ratio (F/H)	Fréquence HLA-DQ2/DQ8 (%)	Commentaire
Megiorni et al. (316)	1,8:1 (approximatif)	Filles 94 %, Garçons 85 %	Risque HLA DQ2/DQ8 plus marqué chez les filles (OR 40,5 vs 14,1).
Tian et al. (319)	1,76:1	DQ2.5 (71,7%), DQ2.2 (24,5%), DQ8 (3,8%)	Confirme prépondérance féminine et fréquence élevée de HLA-DQ2.
Tolone et al. (319)	1,56:1	Distribution par classe de risque HLA	Prépondérance féminine sans corrélation directe avec HLA.
Dehghani et al. (321)	1,78:1	DQ2/DQ8 élevés	Concordance avec prépondérance féminine.
Études saoudiennes (322-323)	68 % de filles dans les cas identifiés	52,7 % porteurs de HLA-DQ2/DQ8 chez les enfants sains	Prévalence élevée de la MC (1,5 %) et forte prédisposition HLA ; pas de différence significative de répartition M/F dans la susceptibilité HLA
Étude allemande (318)	-	DR4-DQ8 chez garçons = protection relative	Moins d'auto-immunité anti-TG2 chez garçons HLA DR4-DQ8 homozygotes (P=0,014).
Etude TEDDY (États-Unis, Europe) (86)	-	DR3-DQ2 homozygote chez filles suédoises = 42 % d'auto-immunité	Impact synergique du sexe, du génotype HLA DQ et du pays d'origine.
Notre série (Algérie)	Prépondérance féminine (ORa = 5,8)	80.7%	Association statistiquement forte entre le sexe féminin et HLA +.

Ainsi, notre série confirme une association significative entre le sexe féminin et la susceptibilité HLA ($ORa = 5,8$), ce qui dépasse les tendances observées dans les études internationales, qui rapportent une prévalence féminine constante mais sans analyse approfondie selon le sexe pour le statut HLA. Ce qui souligne l'intérêt de pareilles études pour explorer les interactions sexe-HLA dans la maladie cœliaque, notamment dans des populations non-caucasiennes.

Le rôle potentiel des gènes HLA dans le sur-risque féminin a été suggéré depuis 40 ans (323). Ce sur-risque féminin dans la MC est commun avec la plupart des maladies auto-immunes : en effet, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto et le syndrome de Sjögren présentent une prédominance femmes/hommes de 7 à 10/1, alors que la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie présentent un ratio femmes/hommes = 2 à 3/1 (324). Une explication potentielle à cette prédominance féminine pourrait résider dans les nombreux gènes sur les chromosomes X qui se sont avérés être impliqués dans la fonction immunitaire. Lorsque plus d'un chromosome X est présent dans une cellule, comme c'est chez le sexe féminin, toutes les copies (excepté une seule) sont généralement désactivées. Cependant, on estime que jusqu'à 23 % des gènes liés à l'X échappent à cette désactivation, y compris ceux qui affectent la fonction immunitaire (325).

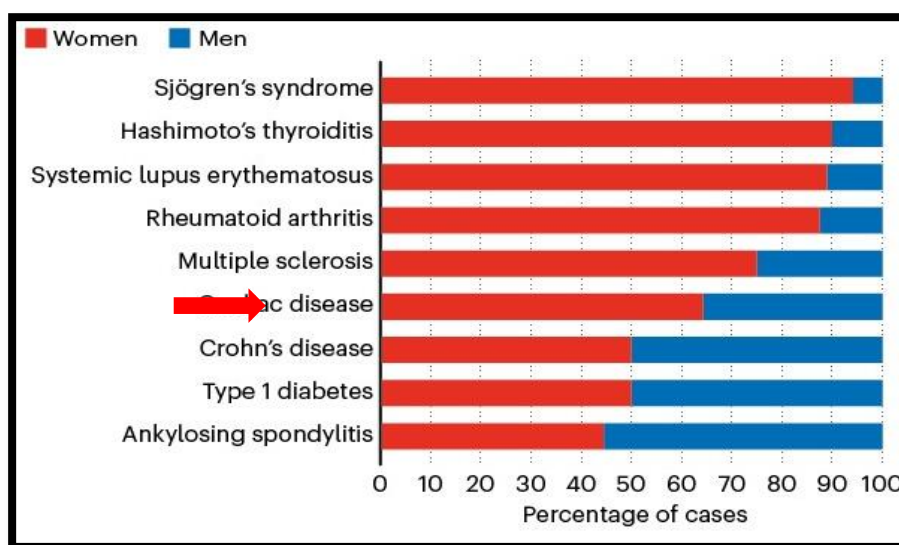


Figure 46: Répartition selon le sexe des maladies auto-immunes les plus fréquentes Pour la MC , un rapport=1.8 féminin /1 masculin (326,327)

Sources :

Tan Il et al. European Journal of Internal Medicine. 2021.

Jansson-Knodell CL et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019

Le fait d'avoir plusieurs copies de ces gènes qui restent actifs pourrait entraîner une réponse immunitaire hyperactive et le développement d'une auto-immunité (326). Ainsi, les hommes atteints du syndrome de Klinefelter, qui ont un chromosome X supplémentaire, développent le lupus et le syndrome de Sjögren à des taux similaires à ceux des femmes (328).

Enfin, les théories les plus récentes sur les causes des différences sexuelles dans les maladies auto-immunes indiquent un ensemble complexe d'interactions entre les hormones, les chromosomes X et d'autres facteurs physiologiques (326).

Spécifiquement, au cours la MC en soi, plusieurs études ont utilisé une approche basée sur la population et ont estimé que le sexe féminin présente un risque presque deux fois plus élevé pour développer une MC rapport au sexe masculin, selon (316,329–331)

Il apparaît donc que le sexe doit être pris en compte dans l'évaluation des risques en raison de la prédominance féminine dans la MC dans d'autres maladies auto-immunes (324,332).

Dans une méta-analyse des apparentés au premier degré atteints de MC, les apparentés de sexe féminin avaient une prévalence plus élevée que ceux de sexe masculin (8,4 % contre 5,2 %, $P = 0,047$) (113). Une autre étude populationnelle suédoise a rapporté que les filles avaient un risque de maladie cœliaque 1,7 fois plus élevé que les garçons, et a suggéré une association causale entre le sexe féminin et la MC, confirmant plusieurs publications antérieures. Les auteurs ont également retrouvé que le sur-risque de MC chez les filles par rapport aux garçons diminuait après l'âge de deux ans (333). Dans leur article, Tan et al. aux Pays-Bas ont utilisé la classification d'Oslo (334) pour classer les patients comme présentant des symptômes « classiques » (c'est-à-dire diarrhée, fatigue, douleurs abdominales, perte de poids) ou des symptômes « non classiques ». Selon cette étude, les symptômes « classiques » étaient plus fréquents chez les patients de sexe féminin (335). Enfin, dans une revue systématique et une méta-analyse publiée en 2019 et à travers une étude de population non-diagnostiquée au préalable (identifiée par un dépistage en population générale), les auteurs ont trouvé un risque plus élevé de MC chez les femmes que chez les hommes. Le risque de maladie cœliaque non détectée était plus élevé chez le sexe féminin que masculin (avec un risque relatif = 1,42 ; $p < 0,00001$).

Ainsi, le risque accru de maladie cœliaque chez les filles et les femmes doit être pris en compte dans les stratégies de dépistage, de diagnostic et de prise en charge (336).

Au regard de l'implication des gènes HLA dans cette surexposition féminine au risque de MC, plusieurs éléments semblent imbriqués. Les différences fondées sur le sexe sont la conséquence de différences génétiques (324) attribuables :

- à l'inactivation du chromosome X,
- à des différences dans l'expression des hormones stéroïdes
- et à des différences d'anatomie, de sexe ou d'expérience de vie.

En réalité, les raisons pour lesquelles HLA DQ2 et DQ8 devraient être plus fréquentes chez les filles et femmes cœliaques ne sont pas claires. Une des éventualités évoquées est que les différences de sexes pourraient conduire à une sélection différentielle des allèles DQ chez les hommes et les femmes atteints de MC, comme les autres maladies auto-immunes (324) . Des différences sexuelles peuvent également exister dans les fréquences des gènes non-HLA récemment découverts, dont beaucoup influenceraient les gènes impliqués dans la réponse immunitaire (337) .

Pour conclure, l'haplotype HLA appelé « HLA 8.1 », englobant les gènes DR3 et DQ2, expose à un risque plus élevé de développer des maladies auto-immunes et l'analyse des données selon le sexe permet de distinguer certains dysfonctionnements immunitaires observés chez la femme mais pas chez l'homme. Ceci semble en accord avec le rôle des gènes liés à l'X et/ou des œstrogènes dans le développement et la progression des maladies auto-immunes telles que la MC (338).

Notre série, bien que de taille limitée, est en parfaite corrélation avec toutes ces données, avec une nette prédominance féminine =60.83%, soit 03 fille /02 garçons. Aussi, de façon intéressante, ce sont deux garçons avec un test HLA DQ2/DQ8 négatif qui ont finalement bénéficié d'un redressement diagnostique (comme détaillé précédemment).

Il s'avère donc que le typage HLA, de préférence complet ou –à défaut – englobant l'haplotype dit « HLA 8.1 » et toute la classe II, permet de mieux stratifier le risque de MC selon le sexe, notamment chez les patients à risque (terrain auto-immun, apparentés de 1^e degré...etc).

4.3 Statut HLA et Antécédents familiaux de MC

Dans notre étude, il y avait 44.16% de cas (42/92 patients HLA DQ2/DQ8 positif) présentant des antécédents familiaux de MC (parents et/ou fratrie). L'**analyse bivariée ne montre pas d'association significative** entre antécédents familiaux et statut HLA DQ2/DQ8 (OR = 0,96 ; p = 0,94). Toutefois, en **analyse multivariée**, une **tendance non significative** est observée en faveur d'une **plus grande probabilité d'être HLA positif en cas d'antécédents familiaux** (ORa = 2,69 ; IC 95 % [0,75–9,67] ; p = 0,13)

Il existe probablement un biais de recrutement car beaucoup de nos patients ont été diagnostiqués soit par dépistage systématique de la MC chez les diabétiques (n=21) ou à la demande parentale (n=1).

Néanmoins, ces chiffres sont en accord avec la **forte composante héréditaire** mise en évidence dans les publications internationales qui convergent vers un **rôle déterminant du statut HLA-DQB1*02**, notamment la **double dose (homozygotie)**, dans le risque de développer la maladie cœliaque, **particulièrement en cas d'antécédents familiaux**.

Ainsi, les différentes études rapportent que :

- **Tous les apparentés au 1er degré d'enfants cœliaques étaient porteurs d'au moins une copie de HLA-DQB1*02** (339–341)
- L'**homozygotie HLA-DQB1*02** multiplie par **5** le risque de développer une MC (342,343)
- En l'absence d'antécédents familiaux, la **double dose de HLA-DQ2.5** est associée à une forme plus classique de la MC (digestive, histologie sévère), et le **portage DQ8** est lié à une **apparition tardive** (344)
- Une étude européenne a même tenté de rationaliser le **dépistage familial en fonction de l'âge et du statut HLA**, illustrant le potentiel d'un dépistage ciblé chez les apparentés porteurs de DQ2/DQ8 (290) .

Par ailleurs, il est rapporté dans la littérature mondiale que les fréquences génotypiques HLA-DQ diffèrent entre les patients atteints de MC en fonction de leurs antécédents familiaux de MC et influence l'apparition de MC. Ainsi, les parents au premier degré des patients atteints de MC sont à haut risque de MC et la prévalence varie de 1,6 à 38 % (113,342,345).

Une méta-analyse qui a porté sur 54 articles publié a trouvé une prévalence combinée de MC = 7,5 %. Les apparentés au premier degré de sexe féminin y avaient une prévalence plus élevée que

les hommes (8,4 % contre 5,2 %, $P = 0,047$) : les sœurs et les filles d'un cas index présentaient le risque le plus élevé d'avoir une MC (1 sur 7 et 1 sur 8, respectivement), alors que le risque était de 1 sur 13 chez les fils, 1 sur 16 chez les frères, 1 sur 32 chez les mères et 1 sur 33 chez les pères (113).

Tableau 44: Tableau comparatif des études Statut HLA et Antécédents familiaux dans la population cœliaque

Étude (Références)	Population étudiée	Antécédents familiaux	Statut HLA- DQ2/DQ8	Résultats clés
344	Parents au 1er degré d'enfants MC	Oui	100 % porteurs ≥ 1 copie HLA- DQB1*02	Homozygotie DQB1*02 = risque $\times 5$ de MC
341–343	Apparentés au 1er degré	Oui	≥ 1 copie HLA- DQB1*02	Tous les apparentés porteurs
346	Patients sans antécédents familiaux	Non	DQ2.5 (double dose) / DQ8	DQ2.5 : forme classique sévère / DQ8 : MC tardive ($p < 0,001$)
290	427 apparentés au 1er degré	Oui	DQ2/DQ8 testés	Stratégie de dépistage selon âge et HLA <10 ans = sérologie répétée si HLA+
344–345	Patients cœliaques vs population générale	--	DQB1*02 (simple ou double dose)	Double dose : OR = 5,3–5,4 / Simple dose : OR = 3,9–4,6
Notre série	92 patients cœliaques	Oui dans 44,16 %	Analyse du statut HLA (présence ou absence DQ2/DQ8)	- Pas d'association significative en bivariée : OR = 0,96 ; $p = 0,94$ - Tendance en multivariée : ORa = 2,69 ; $p = 0,13$

En résumé, notre **prévalence élevée (44,16 %) d'antécédents familiaux** en cas de HLA DQ2/DQ8 positif rejoint les données internationales.

Ceci confirme, dans les limites de notre étude :

- Le **profil génétique HLA-DQ2/DQ8 prédisposant** dans notre série : près de la moitié ont des antécédents de MC ; avec un probable biais de recrutement.
- L'intérêt d'évaluer la **distribution précise du statut HLA (DQ2.5, DQB1*02 simple/double dose, DQ8)** dans notre population pour approfondir le lien génétique.
- Des **stratégies de dépistage ciblé** des apparentés

Nous n'avons pas pu, cependant, explorer le génotype HLA complet (DR et surtout DQ) des enfants MC et de leurs parents pour asseoir une éventuelle corrélation génétique-pronostic ; ce point est rediscuté plus loin.

Il semblerait donc judicieux, au-delà des objectifs de notre étude, de réaliser le typage HLA complet (sinon au moins un typage HLA DQ) pour apprécier le risque réel de MC et de guider l'éventuel dépistage ultérieur.

4.4 Statut HLA et Age d'apparition des premiers signes cliniques

Dans notre série, tous les enfants âgés de **1 à 2 ans** à l'apparition des signes sont HLA **positifs** (12/12), ce qui suggère une forte association potentielle. Les **6–12 mois** ont une proportion moindre (6/8 positifs). Les enfants de **plus de 2 ans** à l'apparition des signes restent majoritairement positifs (74/94), mais avec une proportion légèrement inférieure (~79%).

Après analyse multivariée, la présence de signes digestifs traduit une tendance non- significative à une association positive (ORa = 2,80 ; IC 95 % [0,63–12,47] ; p = 0,18).

Les données internationales convergent vers l'**association probable entre certains profils HLA (notamment DQ2, en particulier en double dose) et une présentation clinique précoce** de la MC, souvent sous forme classique avec signes digestifs francs et atrophie villositaire.

- L'étude de Szakács met en avant que la **double dose HLA-DQB1*02** serait associée à une **forme classique de la maladie**, plus fréquente chez les jeunes (atrophie villositaire marquée) (344).
- Jabri B et Sollid LM soulignent que le **risque de MC symptomatique augmente avec la "dose" génétique** (homozygotie DQ2.5 ou portage DQ2.5 + DQ2.2) (346).
- Bajor et al. retrouvent un **profil HLA différent selon l'âge du diagnostic**, avec une **prévalence plus élevée de DQ2 chez les enfants** par rapport aux adultes, suggérant des **mécanismes immunopathologiques différents** (347).
- L'étude espagnole de Fernández-Cavada-Pollo précise cette tendance en identifiant une **distribution différente des génotypes HLA selon les classes d'âge**, avec une **prédominance DQ2 chez les patients plus jeunes** (348).

Dans ce contexte, **notre série** (bien que petite) apporte une **contribution complémentaire et surtout locale (algérienne)**, avec une **tendance non significative** à une association entre **présence de DQ2/DQ8 et début plus précoce de la maladie** (ORa = 2,80).

Bien que la valeur p (0,18) ne permette pas de conclure statistiquement, l'**odds ratio > 1** suggère un **signal potentiel**, d'autant plus qu'il est en accord avec les tendances observées dans les études internationales.

Tableau 45: Tableau comparatif des études Statut HLA et Age des 1^{er} signes cliniques

Étude / Référence	Population / Méthode	Statut HLA étudié	Âge au diagnostic	Résultat principal
Étude dose HLA- DQB1*02 (344)	Étude génétique (type non précisé)	DQB1*02 (simple vs double dose)	Non précisé (MC classique)	Double dose HLA- DQB1*02 associée à MC classique et début plus précoce
Stratification du risque HLA (346,347)	Revue / Données regroupées	DQ2.5, DQ2.2, DQ8 (homozygote vs hétérozygote)	Non spécifié	Risque accru de MC symptomatique avec dose génétique plus élevée (suggère un lien avec l'âge d'apparition)
Étude espagnole (348)	Cohorte multicentrique espagnole	DQ2, DQ8	Groupes d'âge : enfants /adultes	Profil HLA différent selon l'âge : - DQ2 plus fréquent chez les enfants - DQ8 ou autre chez les adultes
Notre série	Étude locale algérienne	DQ2, DQ8 (présence vs absence)	Âge précoce versus tardif (> 2 ans)	Tendance non significative à une association positive : ORa = 2,80 ; IC 95 % [0,63–12,47] ; p = 0,18

En pratique, les manifestations cliniques révélant la MC diffèrent selon l'âge : les plus fréquentes chez les jeunes enfants sont la diarrhée, l'irritabilité et la perte de poids (MC dite Classique selon la classification d'Oslo (334)), alors que chez les enfants plus âgés, la douleur abdominale est la manifestation la plus fréquente (344)

Le rôle du gluten dans la précocité d'apparition de la MC chez les sujets génétiquement à risque a été longtemps évoqué mais est actuellement révoqué :

- En effet, la célèbre étude prospective de cohorte des nouveau-nés **TEDDY** (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*) a exploré 6436 nouveau-nés dépistés pour des génotypes HLA à haut risque de MC (HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs) en Finlande, en Allemagne, en Suède et aux États-Unis. Il s'avère que les enfants suédois ont été initiés au gluten plus tôt (médiane: 21,7 semaines) par rapport aux États-Unis (médiane: 30,4 semaines) ($p < .0001$). Cependant, l'introduction de gluten avant 17 semaines ou après 26 semaines n'était pas associée à un risque accru de sérologie positive ou de MC, et ce même après ajustement selon le statut HLA.
En conclusion, selon la grande cohorte TEDDY, l'âge d'introduction du gluten n'était pas un facteur de risque indépendant de développement future de MC (86)
- L'essai **PreventCD** a rapporté le modèle de consommation de gluten chez les enfants à risque de MC de 5 pays européens différents. Les modes de consommation de gluten ainsi que la quantité de gluten consommée entre 11 et 36 mois n'y influencent pas le développement de la MC pour la plupart des génotypes HLA apparentés chez 715 enfants présentant un risque génétique HLA (349) .

Statistiquement, le diagnostic de MC a été multiplié par six au cours des deux dernières décennies et le diagnostic a tendance à se faire à des âges plus avancés, ceci étant concordant avec notre série: plusieurs travaux récents décrivent de façon similaire une augmentation constante du nombre de diagnostics de MC. Cette augmentation coïncide avec l'introduction de la sérologie anti-TG2 et anti-endomysium et suggère que leur disponibilité est un facteur déterminant dans l'amélioration des taux de diagnostic de MC (350–352).

Enfin, un âge plus jeune au diagnostic (et donc un régime sans gluten plus précoce) permet une restitution muqueuse intestinale plus rapide : en effet, une méta-analyse de 37 études observationnelles, publiée en 2017, a rapporté que le jeune âge au moment du diagnostic prédispose plus à une restitution histologique de la muqueuse de l'intestin grêle (344).

En spécifiant selon le génotype HLA des patients atteints de MC, il a été rapporté que le « dosage » des différents gènes HLA influence le développement de la MC selon l'aspect homozygote ou hétérozygote , notamment des allèles DQ2.5, DQ2.2 et DQ8 (346)

Ainsi, une double dose du gène HLA-DQB1*02 semble prédisposer les patients à développer une MC classique et une atrophie villositaire. La stratification du risque par dose de gène HLA-DQ2 nécessite donc une clarification supplémentaire dans le future (347)

Une récente étude espagnole a également retrouvé un modèle génétique HLA différent selon l'âge du diagnostic. Cela pourrait suggérer que le mécanisme pathogène de la maladie n'est pas exactement le même dans les groupes d'âge, ce qui pourrait influencer la présentation clinique de la MC (348).

Plus précisément, le rôle des autres gènes HLA de l'haplotype dit « ancestral » HLA 8.1 est aussi incriminé dans l'installation et la progression de la MC.

Déjà en 2003, un groupe d'étude autrichien a effectué un typage HLA dans trois cohortes de patients atteints de MC. L'âge d'apparition dans le premier groupe (N = 200) était avant 15 ans, dans le deuxième groupe (N = 62) entre 15 et 40 ans, dans le troisième groupe (N = 59) après 40 ans. Ils ont observé une augmentation statistiquement significative des fréquences de HLA-B8 et Cw7 (faisant partie de l'haplotype HLA 8.1) avec l'augmentation de l'âge d'apparition et ont conclu que des allèles distincts de la région de classe I du HLA, en plus de ceux HLA DQ, pourraient conduire à une apparition tardive de la MC. En particulier, les apparentés des patients atteints de MC et porteurs de ces allèles HLA de classe I HLA-B8 et Cw7 devraient être suivis attentivement en cas d'apparition tardive de MC (353).

Le rôle donc du dépistage précoce du risque génétique par typage HLA DQ voire de tout l'haplotype HLA 8.1 est donc primordial dans une éventuelle optique de médecine personnalisée pour un diagnostic précoce et une prise en charge individualisée à long terme.

Dans notre série, les 2 cas HLA DQ2/DQ8 négatif où le diagnostic a été redressé sont

- des garçons
- à manifestations juvéniles (> 2 ans).

Les autres enfants HLA DQ2/DQ8 négatif, notamment les 2 enfants ayant présenté une sérologie/histologie non-spécifiques, sont en cours de réévaluation après un typage complet HLA classe II.

Notre étude corrobore, bien que sans significativité statistique, une **hypothèse déjà soutenue par plusieurs travaux** : le **profil HLA**, notamment la **présence de DQ2 (et possiblement sa dose)**, pourrait être un **facteur déterminant dans l'âge de début clinique** de la MC. Ces résultats requièrent des études sur des **populations algériennes plus larges et stratifiées selon les génotypes HLA**, afin de mieux cerner ce rôle prédictif.

4.5 Statut HLA et signes cliniques : digestifs /extra-digestifs

Dans notre série (n=120), le tableau classique (digestif) est prédominant avec 66.66% (n= 80), suivi de celui des signes extra-digestifs avec 18.33% (n= 22), puis des cas diagnostiqués par dépistage 15% (n= 18)

Spécifiquement, la distribution des cas HLA DQ2/DQ8 positifs est comme suit :

- Les cas avec signes **digestifs** sont majoritairement HLA positifs (62/77 $\approx$ 81%).
- Pour les cas identifiés par **dépistage**, 10 sur 15 sont positifs ($\approx$ 67%).
- Les cas à **signes extra-digestifs** montrent une proportion élevée de positifs (20/22 $\approx$ 91%).

En analyse multivariée, la présence de signes digestifs traduit une tendance non-significative à une association positive au HLA DQ2/DQ8 (ORa = 2,80 ; IC 95 % [0,63–12,47] ; p = 0,18).

Notre série, ainsi que plusieurs études internationales, convergent vers une forte association entre certains profils HLA, notamment la **double dose de DQB1*02**, et la **présentation classique digestive** de la MC.

Ainsi, il s'avère que :

- La **présentation classique digestive** est globalement associée à :
 - Un **risque accru de complications** à long terme (multiplié par 7 par rapport à la forme non classique), particulièrement si le diagnostic est tardif : Dans une large étude italienne, Biagi et al. ont rapporté que la présentation classique (digestive) augmente le risque de complications de 7 fois par rapport à la présentation non classique ; alors que chez les patients asymptomatiques, le risque de complication est pratiquement absent. Le risque de développer des complications chez les patients cœliaques y est lié tant à l'âge au moment du diagnostic de MC qu'au type de présentation clinique (354).
 - Une **apparition plus précoce**, souvent avant l'âge de 2 ans, comme le montre un registre pédiatrique prospectif, multicentrique et national des nouveaux cas de MC (n=974) en Espagne (355).

- Le **HLA-DQ2.5**, et plus encore la **double dose de HLA-DQB1*02**, est associé à :
 - Une **présentation digestive plus typique** et à des **lésions histologiques plus sévères**, selon une étude espagnole sur 463 patients confirmés par biopsie intestinale (356).
 - Un **phénotype clinique symptomatique plus marqué** chez les enfants : L'impact des gènes HLA DQ en soi sur la symptomatologie cœliaque a été récemment mis en exergue via une revue systématique et méta-analyse publiée en 2019 incluant vingt-quatre publications: la MC classique était plus fréquente avec une dose double par rapport à une dose unique de l'allèle HLA-DQB1*02 (OR = 1,758). Plus précisément, dans les études pédiatriques, l'effet de la dose génique était plus important (OR = 2,082 et OR = 3,139 pour les comparaisons de dose double versus dose unique et dose double versus zéro dose, respectivement)(347).
- Inversement, d'autres études confirment que la **forme non classique** et l'absence d'antécédents familiaux sont des prédicteurs indépendants d'un **diagnostic plus tardif**, notamment l'étude de Tan et al/ aux Pays-Bas (335)
- Pareil en Espagne, où l'équipe de Zubillaga a testé un total de 133 patients atteints de MC pour les gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1. L'homozygotie DQ2 était significativement associée au sexe féminin, à un âge plus précoce au moment du diagnostic et à un délai plus court entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. L'allèle DQ2 à double dose était plus fréquent chez les patients présentant la présentation classique de la MC (357).
- Dans une étude observationnelle rétrospective italienne monocentrique à Naples incluant 300 patients diagnostiqués avec MC, qui ont tous eu un typage HLA. L'âge précoce d'apparition, au contraire, était associé à des symptômes typiques ($p = 0,045$) Il a été observé des influences statistiquement significatives du risque de classe HLA sur les taux d'IgA anti-TG2 ≥ 100 U/ml ($p = 0,037$). Les auteurs n'ont pas réussi à prouver une association entre les génotypes HLA-DQ et les caractéristiques cliniques chez les patients pédiatriques atteints de MC, bien que les résultats suggèrent un effet du DQ02 sur le titre des anticorps anti-TG2 (319)
- Enfin, une équipe madrilène a réalisé une étude prospective avec 262 enfants HLA DQ2 (+) génotypés à la naissance puis contrôlés entre 2 et 3 ans. La MC a été diagnostiquée chez 4,1% , et dans l'ensemble de la cohorte, 60 % présentaient des symptômes gastro-intestinaux, 7 % une faible prise de poids et 33 % étaient asymptomatiques, soit les 2/3 des enfants HLA DQ2 (+) présentaient une forme classique de MC (358).

Tableau 46: Tableau comparatif des études Statut HLA et Signes cliniques

Étude (pays)	Population étudiée	Présentation clinique principale	Association HLA DQ2/DQ8	Données clés
Biagi et al. (Italie) (320)	Non précisée	Digestive classique	Non spécifiée	Présentation classique = risque de complications x7 ; asymptomatiques = risque quasi nul
Cilleruelo (Espagne) (357)	974 enfants <15 ans	Digestive classique (surtout <2 ans)	Non analysée	Données nationales, tendance au diagnostic précoce
Sdepanian (Espagne) (356)	463 patients biopsiés	Digestive classique	HLA-DQ2.5 double dose	Double dose associée à forme classique + lésions plus sévères
Tan (Pays-Bas) (320)	Non précisée	Non classique = âge plus avancé	Non précisée	Antécédents familiaux négatifs et forme non classique → diagnostic plus tardif
Méta-Analyse (347)	24 études	MC classique plus fréquente	Double dose DQB1*02 vs simple ou nulle	OR pédiatrie : 2,08 (double vs simple) et 3,13 (double vs aucune dose)
Tolone (Italie) (319)	300 enfants	Digestive = âge plus jeune	Tendance HLA-DQ2 vs anti-TG2 élevé	Pas d'association formelle, mais influence HLA sur sérologie (p=0,037)
Zubillaga (Espagne) (357)	133 patients	Digestive classique	Homozygote DQ2	Femme + diagnostic précoce + délai court entre symptômes et diagnostic
Cilleruelo (Espagne) (358)	262 enfants HLA-DQ2+	60% gastro-intestinaux / 33% asymptomatiques	Tous HLA-DQ2+	Même chez enfants asymptomatiques, la forme classique domine
Notre série (Algérie)	120 enfants	Digestive (66.6%) > Extra-digestive (18.3%) > Dépistage (15%)	HLA+ = 81% (digestif), 91% (extra-digestif), 67% (dépistage)	Tendance non significatif entre HLA+ et signes digestifs (ORa=2.80, p=0.18)

Notre série algérienne présente une **tendance modérée**, avec une **association non significative**, **entre les signes digestifs et la positivité HLA** (ORa = 2,80 ; p = 0,18) ; cohérente avec les études internationales où la relation est plus forte en cas de double dose DQB1*02.

Elle s'intègre dans une tendance globale marquée par une **présentation digestive (classique) prédominante**,

Sa prévalence **de HLA DQ2/DQ8 positive élevée chez les patients avec signes extra-digestifs** (91%), contraste légèrement avec certaines études où cette forme est associée à une moindre fréquence **HLA DQ2/DQ8 +**, mais peut être expliquée par un **recrutement pédiatrique ciblé** ou par un **biais de recrutement**.

Il s'avère donc que le typage HLA DQ complet et son « dosage » pourrait impacter la symptomatologie initiale de la MC. Notre étude s'étant limitée à la recherche de la présence d'un des 2 gènes, sans spécifier l'allèle DQ2 ou DQ8, l'intérêt d'un génotypage HLA DQ complet est donc à considérer pour cette population.

4.6 Statut HLA et DT 1

Dans notre série, tous les enfants MC et atteints de **diabète de type 1** sont HLA DQ2/DQ8 **positifs** (21/21), avec **aucun cas négatif**. Cette **séparation parfaite** empêche une conclusion statistique valide, mais cette distribution suggère **une association très forte** entre diabète de type 1 et haplotypes HLA DQ2/DQ8.

Par ailleurs, tous nos cas (DT1 +MC) ont en commun :

- 1- Un diagnostic par dépistage systématique sérologique
- 2- Une apparition du diabète précédant celle de la MC

La MC et le DT1 partagent une base **génétique et immunologique commune**, notamment via les haplotypes **HLA-DQ2/DQ8**, expliquant leur cooccurrence fréquente.

La littérature internationale est abondante sur ce sujet : une vaste cohorte italienne de 4 322 enfants atteints de DT1 a montré une **prévalence deux fois plus élevée de la MC chez les filles** (9,2 %) que chez les garçons (4,8 %), indépendamment de l'âge ou de la présence d'autres maladies auto-immunes. Cette différence suggère une **susceptibilité génétique liée au sexe** dans l'étiopathogénie de la MC (359).

Comme pour notre série, la majorité des cas de MC chez les patients DT1 sont diagnostiqués **après le DT1**, souvent de façon asymptomatique, dans le cadre d'un **dépistage systématique** (148,360,361) : Une méta-analyse internationale portant sur >50 000 patients a rapporté que **94,6 %** des MC chez les DT1 étaient diagnostiquées secondairement (361). Une revue systématique publiée dans *Pediatrics* retrouve un taux similaire de **93 %** (362).

Plus précisément, une étude italienne par Farina et al. a démontré que l'expression d'**allèles HLA à risque**, en plus du DQ2/DQ8, contribue à l'émergence de l'auto-immunité (363) . Une autre étude suédoise a identifié des associations significatives avec les allèles **DRB401:03:01 et DRB301:01:02**, davantage présents chez les enfants atteints de **DT1 avec MC** que dans chaque maladie seule (364) . De même, l'étude de Deja et al. en 2020 souligne que le seul typage HLA DQ2/DQ8 a une **utilité limitée** dans le dépistage ou le diagnostic de MC chez les DT1, et que l'**allèle DR4** module mieux le risque de MC dans cette population (365).

Le **typage HLA chez les DT1 présente une utilité discutable** : dans une étude pakistanaise, **91 %** des enfants DT1 étaient porteurs de DQ2 ou DQ8, mais seulement **25 %** d'entre eux présentaient une MC (366). Une étude espagnole (Madrid, 2021) a retrouvé **91,3 %** de DQ2/DQ8 chez des enfants DT1, mais seulement **8,7 %** étaient négatifs, profitant ainsi de la **valeur prédictive négative** du test HLA DQ2/DQ8 (367) . L'étude d'Agrawal a également retrouvé que **45 %** des enfants DT1 portaient un HLA DQ2.5 contre 0 % chez les témoins, appuyant l'intérêt du typage HLA comme **outil de stratification du risque** (368).

Comme décrit dans notre série, les **phénotypes cliniques souvent atypiques** Les enfants DT1 avec MC sont **souvent asymptomatiques** au moment du diagnostic. Lorsqu'il existe des signes, ils sont **non digestifs** : retard statural, anémie, ostéopénie, puberté retardée ou fluctuations glycémiques sévères. Des hypoglycémies fréquentes ou un diabète instable peuvent également révéler une MC associée (369–371)..

Le **profil génétique HLA fait aussi jaillir la question d'une MC secondaire au DT1** : Une étude norvégienne a démontré que les enfants présentant **à la fois un DT1 et une MC** avaient un **profil génétique HLA similaire aux patients DT1**, davantage qu'aux MC isolées. Cela suggère que le DT1 **favoriserait génétiquement** la survenue ultérieure de la MC via un terrain HLA commun (372).

Tableau 47: Tableau comparatif des études Statut HLA et DT 1 associé

Étude (référence)	Typage HLA DQ2/DQ8 en cas de MC +DT1 (%)	Caractéristiques / Messages clés
Farina (363)	Exploration du rôle d'autres allèles HLA	Susceptibilité génétique liée au sexe. MC souvent diagnostiquée après DT1, asymptomatique.
Méta-analyse (361)	94,6 % DQ2/DQ8+	94,6 % des MC diagnostiquées après DT1. Rôle majeur du dépistage.
Revue systématique (362)	93 % DQ2/DQ8+	Confirmation de la MC post-DT1. Phénotype clinique discret.
Alshiekh (364)	DRB104:03:01 et DRB103:01:02 associés	Profil génétique HLA DT1+MC distinct des MC isolées. Terrain auto-immun commun.
Déjà (365)	DQ2/DQ8 seuls peu discriminants	L'allèle DR4 module mieux le risque de MC chez DT1.
Siddiqui (366)	91 % DQ2/DQ8+	HLA a une bonne valeur prédictive négative, mais faible valeur prédictive positive.
Roldàn Martín (367)	91,3 % DQ2/DQ8+ ; 8,7 % négatifs	Le typage HLA permet d'exclure la MC chez les DQ2/DQ8 négatifs.
Agrawal (368)	45 % porteurs DQ2.5 (0 % chez témoins)	HLA utile pour stratifier le risque de MC chez DT1.
Viken (372)	Profil génétique DT1 ≈ DT1+MC > MC seule	Suggère une MC secondaire au DT1 sur terrain HLA commun.
Notre série	100 % DQ2/DQ8+ (21/21)	Tous les cas DT1+MC diagnostiqués par dépistage, MC postérieure, aucun cas HLA négatif. Forte association HLA-MC chez DT1.

Notre série confirme et illustre la cohérence génétique entre le DT1 et la MC, avec

- une association étroite au HLA DQ2/DQ8
- un diagnostic secondaire de MC au cours du suivi du DT1
- et une forme asymptomatique révélée par dépistage.

Cette convergence renforce l'intérêt d'un suivi sérologique régulier chez les patients DT1, plus que d'un typage génétique systématique, dont la valeur prédictive négative est forte mais la rentabilité reste discutée. En effet, le typage HLA peut être un outil de dépistage très utile (373) de la MC chez les patients atteints de DT1 mais ne semble pas être une méthode rentable en raison de l'association très fréquente (voire quasi constante) du DT1 avec les génotypes à risque de MC (c'est-à-dire des gènes HLA DQ2/DQ8).

En revanche, la place d'un typage HLA plus complet pour l'appréciation du risque futur demeure entière ; notamment lorsque le typage est réalisée sur toute la classe II (comprenant en particulier tous les haplotypes HLA DR et DQ)

Un typage HLA complet serait donc souhaitable, à long terme, pour nos patients MC et diabétiques.

4.7 Statut HLA et Sérologie cœliaque

Dans notre série de MC (n=120), plus de la moitié des patients n'ont pas de taux de référence retrouvés (n= 68, 56.66%)

Cette série est répartie selon les résultats sérologiques par statut HLA ainsi:

- Seuls 48 enfants (52.17%) des patients HLA DQ2/DQ8 Positif ont une sérologie positive, dont 40 ont une sérologie > 10 x la limite supérieure
- Dans le groupe HLA DQ2/DQ8 Négatif, 6 enfants seulement (27.3%) ont une sérologie positive (tous avec une sérologie > 10 x la limite supérieure).

L'analyse bivariée montre une **tendance non significative** (OR = 1,75 ; p = 0,257). En analyse multivariée, **aucune association statistiquement significative** n'a été retrouvée entre la sérologie positive et le statut HLA (ORa = 0,32 ; IC 95 % [0,08–1,34] ; p = 0,12).

Ces résultats suggèrent une **faible dépendance au statut HLA DQ2/DQ8** pour prédire une sérologie positive >10×LSN dans notre série.

Les études internationales appuient le fait que le statut HLA, notamment la présence et le **nombre d'allèles DQB1*02** ou l'haplotype **DR3-DQ2**, influence significativement le **niveau d'anticorps anti-transglutaminase (TG2)** et donc la **sérologie cœliaque positive**, y compris à des niveaux élevés (>10× la limite supérieure de la normale) :

- **En Espagne** : Une **association tendancielle** a été notée entre l'allèle HLA-DQB1*02 et la présence d'anticorps cœliaques (p = 0,09), suggérant une influence génotypique sur la séropositivité(356) .
- **En Italie (374)** : Une étude sur 124 enfants a montré une **relation dose-dépendante** entre le nombre d'allèles HLA-DQB1*02 et le **taux d'anti-TG2** :

- Homozygotes → taux les plus élevés.
- Hétérozygotes → taux intermédiaires.
- Négatifs → taux les plus bas.

Les différences étaient statistiquement significatives (p < 0,02 et p < 0,01).

- **Aux États-Unis, Denver(375)**: Chez 22 346 nouveau-nés, les enfants ayant développé une séropositivité persistante aux anti-TG2 (19 cas) étaient majoritairement porteurs du **HLA DR3**, étroitement lié au HLA-DQ2 (16 sur 19 cas).

- **Enfin, la grande étude TEDDY issue d'une large cohorte multicentrique a confirmé que les enfants avec deux copies de DR3-DQ2 (homozygotes) présentaient une prévalence de l'auto-immunité cœliaque (anticorps anti-TG2) de 26 % à 5 ans, contre 11 % pour les hétérozygotes. Cette étude souligne le rôle fondamental de l'homozygotie DR3-DQ2 dans la séropositivité et le développement de l'auto-immunité cœliaque (148).**

Tableau 48: Tableau comparatif des études Statut HLA et Sérologie cœliaque

Étude / Pays	Population étudiée	Association HLA et sérologie	Résultats significatifs
Martinez /Espagne (358)	Cohorte pédiatrique	Influence du DQB1*02 sur présence d'auto-Ac anti-TG2	p = 0,09 (tendance)
Nenna / Italie (377)	124 enfants cœliaques	Taux d'anti-TG2 corrélés au nombre d'allèles DQB1*02 (homozygotes > hétérozygotes > négatifs)	p < 0,02 ; p < 0,01
Hoffenberg / USA – Denver (378)	22 346 nouveaux-nés	16/19 enfants avec Ac TG2 persistants portaient au moins 1 allèle DR3 (lié à DQ2)	Forte corrélation
Cohorte internationale TEDDY (148)	Cohorte internationale	Risque d'autoimmunité : 11 % (hétérozygotes DR3-DQ2), 26 % (homozygotes DR3-DQ2) à 5 ans	Très significatif
Notre série/Algérie	120 enfants suivis pour MC	52,17 % de sérologie positive chez HLA+, 27,3 % chez HLA– ; sérologie >10×N chez tous les HLA– positifs	ORa = 0,32 ; p = 0,12 (non significatif)

Ainsi donc, la majorité des études internationales retrouvent donc un lien direct entre le statut HLA (en particulier DQB1*02 et DR3-DQ2) et la probabilité de sérologie anti-TG2 positive, notamment à un taux élevé. Cela conforte l'idée que **l'homozygotie** ou la **présence multiple des allèles HLA à risque** amplifie la réponse immunitaire.

Dans **notre série algérienne**, ce lien est **moins marqué** avec une tendance positive mais sans association significative.

Cela pourrait être lié :

- à une **distribution HLA différente** dans la population algérienne,
- à une **variabilité génétique locale**,
- ou à une **sous-détection** des sérologies de référence (taux manquants chez plus de la moitié des cas).

Aussi, notre série s'est limitée à la recherche des gènes HLA DQ2/DQ8 chez les enfants atteints de MC. Ce qui rappelle, encore une fois, l'intérêt du typage HLA classe II élargi englobant toutes les allèles HLA DQ et DR à la recherche des gènes de risque, de leur association (DQ et DR) et de leur aspect homo-/ hétérozygote ; notamment à la recherche d'éventuelles spécificités algériennes.

4.8 Statut HLA et Conclusions histologiques avec score de Marsh

Pour les résultats histologiques de notre série, nous notons que :

- Près d'un tiers de la série totale (30.83%, n=37/120) ne présentent pas de biopsie intestinale de référence, et ce avec une répartition assez similaire : six enfants des patients HLA DQ2/DQ8 Négatif (27.3%) et 28 enfants des patients HLA DQ2/DQ8 Positif (30.43%) ne présentent aucune biopsie initiale de référence
- Sur les 83 biopsies pathologiques, seul un quart est spécifique de MC (n=29, soit 24.1% du total de la série) et près des $\frac{3}{4}$ des biopsies (73.33%) ne rapportent pas de score de Marsh.
- Tous nos patients ayant bénéficié d'une biopsie intestinale ont une histologie évocatrice voire spécifique : tous les résultats histologiques décrivent un stade de Marsh ≥ 3 et aucun patient ne présente un stade 1 ou 2 de Marsh.
- Plus d'un quart des enfants (26.66%) sont scorés aux stades 3, 4 ou 5 de Marsh à la biopsie intestinale.
- L'analyse bivariée retrouve une **tendance non significative à une moindre positivité HLA DQ2/DQ8** pour les cas à histologie **pathologique non spécifique**, mais elle ne retrouve aucune association statistiquement significative entre le stade de Marsh et la positivité HLA DQ2/DQ8.
- L'analyse multivariée ne retrouve aucune association significative avec la conclusion histologique, ni avec le score de Marsh

Plusieurs études ont exploré le lien entre **statut HLA DQ2/DQ8** et **lésions histologiques intestinales** chez les patients atteints de MC. Il s'avère que la prédisposition génétique au locus HLA-DQB1 influence la sévérité de la lésion muqueuse de manière dose-dépendante =

- L'homozygotie pour l'allèle DQB1*0201 est associée à une sévérité plus élevée du score histologique de Marsh ($p < 0,008$) (377)
- **Un effet dose-dépendant du gène HLA-DQB1*02** (présent dans DQ2) a été rapporté avec des patients **homozygotes DQB1*02** présentant un **risque accru de lésions sévères** (atrophie villositaire, Marsh ≥ 3). Ce lien est corroboré par une méta-analyse récente: **une double dose DQB1*02 augmente le risque d'atrophie villositaire** (OR = 2,63 ; IC95% = 1,06–6,51) (376).
- Chez les porteurs de **HLA-DQ8**, des études animales ont mis en évidence son rôle dans **l'amplification de l'immunité de type Th1** via l'IFN- γ , contribuant aux lésions

histologiques : l'IFN- γ est essentiel au développement de l'atrophie villositaire au cours de la MC et l'IL-15 dans la lamina propria joue un rôle dans l'induction de l'immunité TH1, tandis que HLA-DQ8 favorise et amplifie les voies en aval de l'IFN- γ (377).

- Une étude comparative sur 532 patients (dont 16 avec MC et déficit en IgA) a révélé que ceux avec un **génotype HLA à faible risque** (non DR3/non DR4) présentaient **des formes histologiques plus modérées** (Marsh 0–3a) (378)
- Enfin, les difficultés de standardisation de la lecture histologique en Algérie sont fréquemment soulignées, comme par Salhi (379), limitant la robustesse de certaines comparaisons inter-études.

Tableau 49: Tableau comparatif des études Statut HLA et Histologie/Score de Marsh

Étude	Pays	Population étudiée	Lien HLA et Histologie	Points clés
(377)	Italie	Patients MC	Homozygotie DQB1*0201 → score Marsh plus élevé (p<0,008)	Sévérité des lésions augmentée en présence d'une double dose DQB1*02
(379)	Méta-analyse	Données internationales	Double dose DQB1*02 → risque accru d'atrophie villositaire (OR = 2,63 ; IC95% = 1,06–6,51)	Confirmation d'un effet dose HLA sur la sévérité histologique
(380)	Études animales	Modèles murins HLA-DQ8	DQ8 favorise voies IFN- γ , essentielles à l'atrophie villositaire	Implication immunopathologique de DQ8 dans les lésions histologiques
(381)	Italie	532 patients MC (dont 16 avec déficit IgA)	Génotypes HLA à faible risque = formes histologiques modérées (Marsh 0–3a)	Moins de sévérité histologique chez les patients HLA non DR3/non DR4
(382)	Algérie	Etude prospective cas / témoins	Non-Exploré	Pas de standardisation histologique : aucun score de Marsh mentionné
Notre série	Algérie	120 enfants MC	Aucune association significative entre statut HLA et sérologie >10×LSN (ORa = 0,32 ; p = 0,12)	Faible dépendance au HLA pour prédire une sérologie positive dans cette population

Notre série présente donc quelques particularités :

- Une proportion importante de cas sans biopsie initiale ($\approx 31\%$), comparable à Salhi.
- Tous les cas biopsiés présentent un Marsh ≥ 3 , ce qui pourrait refléter un biais de sélection
- **Pas d'association significative** entre score de Marsh et statut HLA, ni en bivariée ni en multivariée, ce qui contraste avec les grandes cohortes européennes.
- Absence de forme légère (Marsh 1–2) dans notre série, ce qui limite l'analyse de gradation histologique en fonction du génotype HLA.

Une éventuelle analyse comparée ultérieure de nos 2 sous-groupes de patients cœliaques (HLA DQ2/DQ8+ versus HLA DQ2/DQ8-) nécessiterait une démarche ordonnée:

- 1° : stratifier d'abord selon la présence des allèles HLA DQ2 ou HLA DQ8
- 2° : compléter par un statut HLA complet; notamment à la recherche des autres hétérodimères HLA DQ
- 3° enfin : à corrélér, concomitamment, au statut IgA sériques totales

Ainsi donc, une étude poussée du typage HLA DQ voire même de tout le HLA classe II (englobant essentiellement HLA DR et DQ) pourrait établir une meilleure corrélation HLA-Histologie ; en plus de la corrélation HLA-Pronostic déjà évoquée précédemment.

4.9 Statut HLA et Arthralgies

Dans notre série, plus d'un sixième (22/120) des patients ont rapportés la notion d'arthralgies. Ces arthralgies n'étaient pas accompagnées d'arthrites, et avaient un caractère apyrétique, labile et fugace. Un seul cas de douleurs rachidiennes épisodiques a été rapporté à l'anamnèse

Ainsi, 22/92 (soit 24%) des patients à HLA déterminé présentent des arthralgies, qui sont répartis en :

- 18 HLA DQ2/DQ8 positif, soit 19.6% (18/92)
- 04 HLA DQ2/DQ8 négatif, soit 18.2% (04/22)

La présence de ces arthralgies **n'est pas significativement associée** à la positivité HLA : OR = **1,09** (IC 95% : [0,33 – 3,63], $p = 0,8826$). L'analyse multivariée aussi ne retrouve aucune association significative (ORa = 0,60 ; IC 95 % [0,13–2,81] ; $p = 0,52$).

L'exploration phosphocalcique et vitaminique D, et la mesure de la densité minérale osseuse n'ont pas été disponibles lors du recueil des données. Notre série (purement pédiatrique) n'a pas recherché la présence de synovite ou d'enthésite, bien que certaines études internationales soulignent leur **fréquence élevée notamment chez l'adulte**, même en l'absence de symptômes.

La prévalence des arthralgies dans notre série (18,3 % de la série, 24%) est **inférieure** à celle retrouvée dans la littérature internationale (30,3 %), mais elle reste non négligeable et confirme l'intérêt du dépistage systématique :

- Une méta-analyse pédiatrique de 2020 regroupant 12 études (1996–2017) a montré une diminution significative de la **densité minérale osseuse (DMO)** et du **contenu minéral osseux** chez les enfants cœliaques ($p < 0,0001$) (380)
- L'**ostéopénie** et l'**ostéoporose** (enfants et adultes compris) peuvent affecter jusqu'à **75 %** des patients, **même en l'absence de symptômes digestifs** (381–386), et une méta-analyse de 2015 a rapporté une **augmentation de 30 % du risque de fracture** (387)
- Une étude indienne en 2017 a révélé une **synovite infra-clinique échographique** chez 31,7 % des enfants récemment diagnostiqués avec MC (388), montrant l'importance d'un dépistage articulaire même sans expressions cliniques.

En effet, la MC est désormais reconnue comme **maladie auto-immune systémique**, affectant divers organes, en particulier le **squelette et les articulations**. Les atteintes les plus fréquentes

comprennent un **rachitisme, des fractures pathologiques, des arthralgies ou arthrites**, et des **spondylarthropathies érosives**(389).

Au regard de la carence en vitamine D, l'absence de données biologiques et ostéodensitométriques dans notre série empêche toute comparaison directe avec les données internationales sur la DMO ou les fractures. Il est reconnu que la MC entraîne une **malabsorption de la vitamine D**, altérant l'absorption intestinale du calcium par **dérégulation du récepteur VDR** et des protéines de jonction Claudin-2 et E-cadhérine (390) . Ces anomalies s'associent à une **ostéoporose accrue en cas de non-observance du régime sans gluten (RSG)** (391), certains **experts préconisant même une supplémentation systématique en vitamine D** chez les cœliaques (392) . La normalisation du métabolisme phospho-calcique (calcium, 25(OH)D3, PTH) et l'amélioration de la DMO surviennent généralement **après 6 mois de RSG** (393) .

Les **arthralgies ou arthrites** peuvent précéder le diagnostic de MC. Bourne en 1985 avait déjà rapporté des cas où l'**arthrite précédait de plusieurs années le diagnostic de MC**, avec amélioration sous RSG (394) . Une **méta-analyse de 2017** portant sur 10 154 patients a retrouvé des arthralgies dans **30,3 %** des cas, une ostéomalacie : 18,3 %, douleurs osseuses : 6,1 %, et un risque **2,73 fois plus élevé d'ostéoporose** dans la MC vs témoins(395) . Ce niveau de prévalence **justifie un dépistage de la MC** chez les enfants présentant douleurs ou arthrites inexplicables.

Par ailleurs, d'un point de vue maladies rhumatismales, la MC et la **polyarthrite rhumatoïde (PR)** partagent des **associations HLA de classe II**, notamment HLA-DR et DQ. Cette région code les molécules de présentation des antigènes aux lymphocytes CD4+ (396,397) . Plusieurs autres données convergentes montrent que l'**inflammation intestinale précède l'atteinte articulaire** (398) . Aussi, une étude napolitaine a montré une **prévalence élevée d'enthésite échographique** chez des patients MC asymptomatiques, indépendamment du RSG ou des taux d'Ac anti-TG2 (399) . Toutefois, les données internationales semblent **contradictoires** : alors que certains cas de **MC avec arthrite juvénile idiopathique (AJI)** ont été rapportés (400) , une étude prospective turque **n'a retrouvé aucun cas de MC** chez 96 enfants AJI (401) .

Tableau 50: Tableau comparatif des études Statut HLA et Arthralgies

Étude / série	DMO / fractures	Vitamine D / Ca	Synovite / enthésite	HLA DQ/DR	Commentaires
Méta-analyse (398)	Douleurs osseuses : 6,1%, Ostéomalacie : 18,3 % ; ↑ fracture	---	---	---	Arthralgies fréquentes ; risque d'ostéoporose ×2,73 chez les MC.
Étude indienne (391)	---	---	Synovite infra-clinique échographique : 31,7 %	---	Argument pour le dépistage articulaire même sans plainte.
Étude italienne (402)	---	---	Enthésite échographique fréquente, même asymptomatique	Indépendant du statut anti-TG2 et RSG	Donnée en faveur de l'atteinte articulaire silencieuse.
Études PR et MC (399,400)	---	---	---	HLA-DR et DQ	Partage d'haplotypes HLA de classe II entre MC et PR.
Méta-analyse pédiatrique (383)	↓ significatif de DMO et contenu osseux	---	---	---	Données chez l'enfant ; implication du squelette dans la MC même sans symptômes.
Études diverses (384–389)	Ostéopénie/ostéoporose jusqu'à 75 % des patients	---	---	---	Fréquence élevée, souvent silencieuse.
Méta-analyse fracture (390)	↑ 30 % du risque de fracture	---	---	---	Confirme la fragilité osseuse dans la MC.

Études mécanistiques (393)	↑ ostéoporose si non-observance du RSG	Carence vitamine D ; atteinte VDR, Claudin-2, E-cadhérine	---	---	Justifie la supplémentation en vitamine D.
Etude MC et DMO (396)	Amélioration de la DMO après 6 mois de RSG	Normalisation Ca, 25(OH) D3, PTH	---	---	Efficacité du RSG sur le métabolisme osseux.
Étude turque MC et AJI (404)	---	---	Aucun cas de MC parmi 96 AJI	---	Résultats contradictoires dans la relation MC–AJI.
Notre série	---	---	---	DQ2/DQ8 : non associé aux arthralgies	Pas d'association HLA–arthralgies ; OR = 1,09 (p = 0,88).

Notre étude a permis d'évaluer directement l'association entre arthralgies et statut HLA chez l'enfant cœliaque. Elle confirme que les arthralgies sont fréquentes ($\approx 24\%$) mais faiblement spécifiques, et sans lien génétique significatif avec le statut HLA DQ2/DQ8.

Les douleurs articulaires dans la MC semblent davantage liées à des facteurs métaboliques (vitamine D, absorption calcique) et au terrain inflammatoire intestinal qu'à un profil HLA particulier. Un complément de bilan phosphocalcique et vitaminique et une surveillance rhumatologique sont donc nécessaires à long terme pour nos patients. Conformément aux recommandations diététiques au cours de la MC(402), une vérification du statut en vitamine D est ordonnée à nos patients trimestriellement, sinon -à défaut- à chaque automne.

Un typage HLA classe II complet (HLA-DQ, DR) voire même la recherche de l'haplotype HLA 8.1 pourraient être, là aussi, utiles dans une approche de médecine prédictive et préventive, pour les douleurs articulaires chroniques dans la MC.

5 Forces, Biais et Limites de l'étude

5.1 Forces de l'étude

Notre étude présente quelques points forts à souligner :

1. **Etude algérienne et locale** sur la prévalence des gènes HLA DQ2/DQ8 chez des enfants adressés maladie cœliaque, comblant une lacune importante dans la littérature nord-africaine.
2. **Population exclusivement pédiatrique**, permettant une analyse ciblée des particularités cliniques et immunologiques de la maladie cœliaque chez l'enfant, souvent sous-représenté dans les études régionales.
3. **Stratification phénotypique détaillée**, intégrant des variables cliniques, sérologiques et histologiques, afin de mieux explorer le lien entre profil HLA, pexamens paracliniques.
4. **Analyse statistique multivariée**, conduite après exclusion rigoureuse des cas HLA indéterminés, permettant d'identifier les déterminants indépendants de la positivité HLA au sein de la population étudiée.

5.2 Limites et biais potentiels de l'étude

Cette étude n'a pu éviter quelques limites et contraintes, conduisant parfois à une interprétation nuancée des résultats. Ces limites imposent donc une interprétation prudente des résultats et soulignent le besoin d'études de validation multicentriques algériennes plus larges.

1. Etude monocentrique dans un centre de soins tertiaires (CHU Sétif), favorisant potentiellement les phénotypes complexes et particuliers (tels que le diabète de type 1). Ce caractère monocentrique limite la généralisation à une population algérienne plus large.
2. Biais de recrutement et de sélection : pourrait donc surestimer l'association HLA-DQ2/DQ8 positif
 - Doute diagnostique pour certains patients, notamment ceux suivis hors du CHU Sétif
 - Surreprésentation des cas familiaux (44,16%) et des enfants diabétiques (17.5%).
3. Taille de l'échantillon limitant la puissance pour certaines associations
4. Données manquantes (sérologie IgA anti-TG initiale et scores de Marsh) diminuant la validité des corrélations avec le statut HLA.

5. Limites techniques :

- Résultat limité à la présence ou non de l'ensemble HLA DQ2 et DQ8 (séparation entre les 2 gènes impossible lors du test Celiac Gene Screen®)
- Couverture allélique partielle (absence de détection variants rares (DQ7.5, DQA1*05), impliqués dans 2-4 % des MC séronégatives, expliquant possiblement certains résultats négatifs.
- Un séquençage NGS aurait été optimal pour les cas HLA-négatifs.

Il serait donc souhaitable de compléter les résultats de ce travail par une autre étude avec un recrutement multicentrique et plus large (enfants et adultes), des données plus exhaustives et une génotypage HLA complet permettant une analyse multivariée poussée et des conclusions plus significatives.

6 Conclusion et Perspectives

Notre travail a atteint ses principaux objectifs, à savoir déterminer la présence des gènes HLA DQ2/DQ8 dans une population d'enfants cœliaques de Sétif.

Ainsi, sur 120 enfants englobés par notre étude :

- Quatre-vingt-douze enfants sont HLA DQ2/DQ8 positifs, soit 76.66% de la série totale et 80.70% de la série des enfants avec un typage HLA déterminé
- Vingt-deux enfants HLA DQ2/DQ8 négatifs
 - Deux ne sont définitivement pas atteints de MC (après redressement diagnostique et élimination du risque génétique HLA DQ2/DQ8)
- Six patients ont un typage HLA indéterminé
 - Cette situation est prévisible et citée comme éventualité aux recommandations ESPGHAN 2012 pour laquelle le diagnostic repose sur l'association sérologie-histologie, éventuellement à reprendre au cas par cas (54).

Egalement, plusieurs objectifs secondaires ont été atteints :

- En effet, nous avons pu exclure la MC chez certains enfants et en redresser le diagnostic.
- Nous avons confirmé la prépondérance du tableau digestif
- Nous avons confirmé la prépondérance du sexe féminin, chez les patients MC et surtout chez les patients MC+DT1 qui sont tous HLA DQ positif
- Nous avons également confirmé la forte liaison HLA de la MC pédiatrique au diabète de type 1.
- Nous avons retrouvé une grande fréquence d'atteinte à type d'arthralgies

Nous suggérons, conformément aux recommandations internationales, d'élargir l'usage de cet important outil génétique au bénéfice notamment :

- des populations à risque de MC
- et aux cas conflictuels avec discordance entre la clinique, la sérologie et l'histologie.

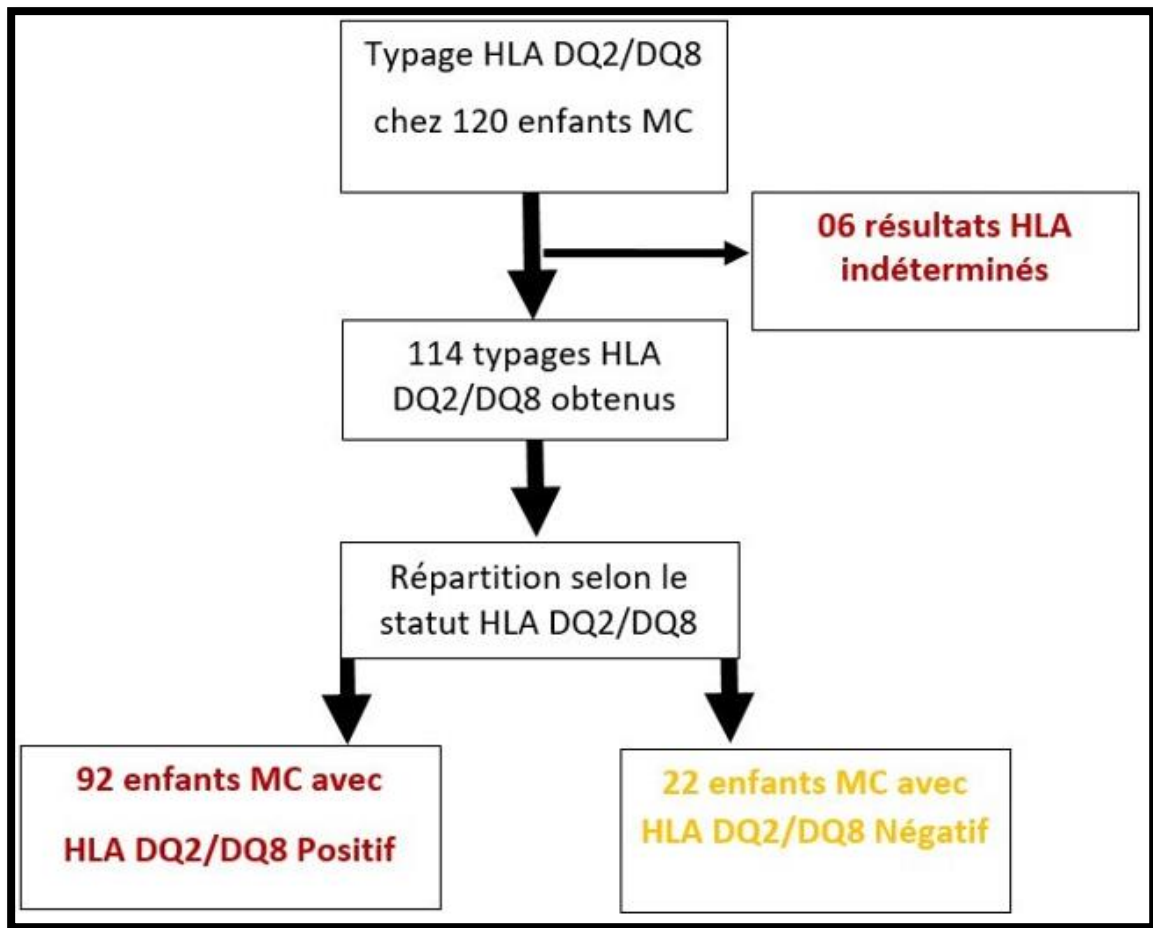


Figure 47 : Charte de flux de notre étude

6.1 Conclusion

Les résultats de notre échantillon de 120 patients pédiatriques algériens confirment que la majorité des enfants atteints de MC (76.66% de la série totale, 80.70% de la série après exclusion des typages indéterminés) ont un statut HLA-DQ2/DQ8 positif, et ce dans la limite technique des examens effectués. Ce chiffre correspond à la fourchette des prévalences retrouvée dans les pays Arabes et Méditerranéens.

Ainsi, le typage des gènes HLA DQ de prédisposition à la MC constitue un outil très appréciable d'appui diagnostique, de confirmation ou surtout d'exclusion de la MC dans les cas conflictuels ou douteux.

Ce test permet aussi (et notamment lorsqu'il s'agit d'un typage HLA complet) de stratifier les sujets selon leur risque de développer une MC et donc de guider leur surveillance ultérieure.

Egalement, la corrélation génotype-phénotype (HLA de préférence typant toute la classe II (DQ+DR) et signes cliniques) mérite une attention particulière dans le cadre d'une médecine moderne de précision, personnalisée et prédictive, permettant un suivi plus individualisé des patients cœliaques.

Enfin, un typage complet HLA à la recherche de l'haplotype HLA 8.1 dit « ancestral » est de plus en plus réalisé par les chercheurs au cours des maladies auto-immunes et pourrait être contributif dans un certain nombre de cas. Sa véritable place reste à définir dans le panel des explorations au cours de la MC ; plusieurs études étant en cours.

L'avenir semble donc promis à une véritable « carte génétique individuelle » (telle que le typage HLA) proposée à chaque patient atteint de MC en vue d'une prise en charge précoce, personnalisée et optimale.

6.2 Perspectives

Il s'avère donc que le typage HLA trouve toute sa place dans la panoplie d'examens au cours :

- du dépistage ciblé de la MC,
- de la suspicion de la MC,
- et/ou de la confirmation de la MC.

La population à tester peut ainsi être distinguée en 3 groupes majeurs :

1. Sujets symptomatiques avec sérologie négative:

Une fausse négativité, typique de certains patients cœliaques avec histologie intestinale évocatrices (les lésions pariétales intestinales sont rapportées avec une fréquence allant jusqu'à 15% - 20% de tous les cas.) est alors suivie d'une biopsie duodéno-jéjunale uniquement chez les patients ayant une prédisposition HLA à la MC. Ceci permet donc d'éviter un examen invasif (endoscopie digestive haute et biopsies intestinales) et coûteux (lecture histologique) pour les sujets HLA DQ2/DQ8 négatifs.

2. Cas douteux, avec discordance histo-sérologique :

En effet, il n'est pas rare qu'un patient présente des anticorps anti-TG2 négatifs malgré une atteinte histologique duodénale associant soit une atrophie de degré variable soit une inflammation muqueuse marquée (duodénite lymphocytaire).

Étant donné que ces lésions intestinales peuvent être attribuées à plusieurs autres conditions pathologiques autres que la maladie cœliaque, le typage HLA DQ permet de trier les patients et d'identifier les sujets qui doivent subir des procédures supplémentaires avant d'asseoir un diagnostic de certitude et un régime alimentaire contraignant.

3. Apparentés des patients cœliaques :

Environ 10 à 20% des parents au 1^{er} degré des cas index de MC risquent de développer une MC. Ce risque est augmenté chez les frères et sœurs des enfants cœliaques ayant un typage HLA DQ2/DQ8 correspondant.

En utilisant le génotypage HLA, une proportion considérable de parents au 1^{er} degré pourrait ainsi être exclue à vie d'un dépistage abusif ou répété, parfois même invasif.

A contrario, le typage HLA ne semble pas recommandé comme test de dépistage initial chez les personnes à risque faible ou moyen de MC en raison de sa faible valeur prédictive positive (403).

En effet, la Valeur Prédictive Positive (VPP) traduit la probabilité qu'un enfant porteur d'un HLA-DQ2 ou DQ8 soit effectivement atteint de MC. Elle aide à interpréter un résultat positif. Cette VPP est faible, car ces allèles sont fréquents dans la population générale (notamment maghrébine et caucasienne). A l'inverse, la Valeur Prédictive Négative (VPN) du test HLA-DQ2/DQ8 traduit la probabilité qu'un enfant ne présentant pas ces allèles ne soit pas atteint de la maladie. Dans ce cas précis, la VPN est, très élevée (souvent > 95-98 %), et l'absence d'HLA-DQ2 et DQ8 rend le diagnostic de MC très improbable.

A l'inverse, la faible valeur prédictive positive (VPP) = 2–3 % ne permet pas de remplacer la sérologie ou l'histologie pour asseoir le diagnostic définitif de MC.

Ainsi, vu la VPN très élevée et la VPP faible, ce génotypage HLA-DQ2 et DQ8 est tout d'abord utile pour exclure le diagnostic de la maladie cœliaque.

Bien qu'un test positif ne soit généralement pas un diagnostic en soi de la maladie cœliaque, plusieurs recommandations récentes mettent davantage l'accent sur le test HLA dans le contexte de populations de patients pédiatriques spécifiques.

Selon les directives ESPGHAN 2012, le typage HLA devait être effectué chez les patients avec un diagnostic incertain de MC: cette catégorie comprend les patients avec une sérologie négative et des modifications légères sur de petits échantillons de biopsie intestinale (1).

À l'âge pédiatrique, le typage HLA devrait être effectué pour renforcer le diagnostic en présence de symptômes cliniques évoquant la MC et/ou d'une sérologie franchement positive (anticorps anti-TG22 supérieurs à 10 fois le seuil limite supérieur et EMA positive). Dans ce cas, la biopsie de l'intestin grêle peut être omise. Cette approche n'a pas été confirmée dans les dernières recommandations de l'ESPGHAN publiées en 2020 (127)

Aussi, chez les patients asymptomatiques à risque de développer une MC, le typage HLA pourrait être utilisé pour sélectionner ceux qui auraient besoin d'un suivi strict basé sur des tests sérologiques périodiques (généralement annuels). Actuellement, certains auteurs proposent d'étendre le génotypage HLA DQ comme premier pallier de dépistage (404), notamment pour certaines populations atteintes de pathologies pouvant répondre au régime sans gluten, les MICI par exemple, au vu de leur possible association à la MC et de l'intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique (HLA DQ lié à la non-réponse aux anti-TNF chez les patients atteints de MICI (405)

« Par ailleurs, la création d'un registre local/national de MC (incluant les données HLA) est indispensable pour harmoniser les pratiques et consolider les connaissances épidémiologiques. Il permettrait de :

1. standardiser les critères diagnostiques (HLA, sérologie, histologie)
2. générer des données épidémiologiques fiables sur l'incidence, la prévalence et éventuellement les phénotypes locaux
3. faciliter la recherche par des analyses comparative rigoureuses et des études cas-témoins bien appairées
4. améliorer la vigilance clinique »

Il semble donc évident qu'une nouvelle approche personnalisée basée sur le profil HLA est souhaitable pour appuyer un dépistage et/ou un diagnostic précoce, précis et non invasif, et pour définir des stratégies préventives et thérapeutiques guidées par le génotype HLA.

Avec des coûts en constante diminution pour le typage HLA et la disponibilité de kits commerciaux dédiés aux gènes HLA DQ2/DQ8 (comme celui utilisé dans notre étude), cette nouvelle approche de dépistage pourrait être suggérée pour éliminer le diagnostic de MC car elle pourrait soustraire, à vie, plus de 60 % de la population cœliaque d'un dépistage sérologique (337,404,406) , d'autant que la valeur prédictive négative de ce typage HLA DQ avoisine les 100 % (274) : en effet, une telle démarche dépend évidemment de la population étudiée car la proportion des HLA-DQ8 et surtout HLA-DQ2 est élevée dans les groupes à risque (parents au premier degré de patients atteints de MC, syndrome de Down, maladies auto-immunes comme le diabète de type 1...). Ceci est particulièrement important lorsqu'il s'agit d'enfants présentant des signes évocateurs de MC : l'exclusion, à vie, du risque de MC permettrait de réorienter le praticien vers d'autres hypothèses diagnostiques.

Dans un futur proche et suivant les résultats des recherches en cours, un dépistage non pas systématique mais plutôt élargi de la MC est suggéré, notamment par des experts italiens, en « inversant la pyramide » et ce en envisageant une stratégie de dépistage en deux étapes, en commençant par l'analyse ciblée HLA-DQ, puis suivie par la sérologie cœliaque uniquement chez les patients prédisposés HLA-DQ positifs (341).

BILBIOGRAPHIE

1. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 23;17(1):142.
3. Catassi C, Ratsch I, Rossini M, Fabiani E, Sgattoni C, Bordicchia F, et al. Celiac Disease 2000-Uncovering an iceberg. *Riv Ital Pediatr-Ital J Pediatr*. 1992 Oct 1;18(5):594–6.
4. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1–18.
5. Barada K. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J Gastroenterol*. 2010;16(12):1449.
6. 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(1):88.
7. Malamut Georgia, Cellier C. Maladie coeliaque. In: *Traité de médecine AKOS*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 1–5.
8. Société Algérienne de Pédiatrie. Epidémiologie de la Maladie Coeliaque. In: *Table ronde: Actualités sur la Maladie Coeliaque de l'Enfant [Internet]*. Hydra, Alger; 2000 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <http://www.sante.dz/sap/Maladiecoeliaque.doc>
9. Ait Idir K. Épidémiologie de la maladie coeliaque dans le monde. *Batna J Med Sci*. 2020;7:1–5.
10. Bensmina M. Détermination de la prévalence de la maladie coeliaque chez les enfants d'âge scolaire de la wilaya d'Alger. [Alger]: Université Alger 1; 2014.
11. Boudjema A, et al. Study of HLA-Celiac disease associations in Western Algeria. *Hum Immunol*. 1994 Feb;39(2):145–145.
12. Bougrab N. Implication des gènes HLA classe II dans la susceptibilité à la maladie coeliaque. [Blida]: Université Blida 1; 2014.
13. Salhi Belanteur K. Immunogénétique de la MC dans une population algérienne. Etude Cas-Témoins. [Alger]; 2018.
14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–56.
15. Cerf-Bensussan N, Jabri B. La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *médecine/sciences*. 2001 Nov 1;17(11):1129–38.
16. Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie coeliaque. *Can Fam Physician*. 2016 Jan;62(1):e11–7.
17. Meeuwisse G. Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 59:461–3.
18. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
19. Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born?: the Italian case from the archeologic site of Cosa. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Aug;44(7):502–3.
20. Tekiner H. Aretaeus of cappadocia and his treatises on diseases. *Turk Neurosurg [Internet]*. 2014 [cited 2019 Jun 9]; Available from:

http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.12347-14.0

21. Macchia D, Lippi D, Bianucci R, Donell S. President John F Kennedy's medical history: coeliac disease and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Postgrad Med J*. 2020 Apr 27;postgradmedj-2020-137722.
22. Adams F. *The extant works of Aretaeus: the cappadocian*. London; 1856.
23. García-Nieto VM. A History of Celiac Disease. In: *Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity* [Internet]. OmniaScience. OmniaScience; 2014 [cited 2019 Jun 9]. p. 45–59. Available from: <https://www.omniascience.com/books/index.php/monographs/catalog/book/80>
24. Matías ML. La historia oculta de la recuperación de Jerónimo Soriano, fundador de la pediatría española y mundial: turolense universal. *Bol Soc Pediatría Aragón Rioja Soria*. 2020;50(1):54–8.
25. Beccari J. De Frumento. *Bononiensi Sci Artium Inst Atque Acad Comment*. 1745;2:122–7.
26. Baillie M. *Med Trans R Coll Physicians*. 1815;5:166.
27. Gee S. *St Bartholomew's Hosp Rep*. 1888;24:17–20.
28. <https://elisabosley.com/2015/04/11/whats-the-history-and-current-state-of-celiac-disease-and-the-gluten-free-diet/>.
29. Toscano E. Historical views on celiac disease: the contribution of Adolf Baginsky (1843-1918). *Acta Paediatr*. 2007 Jan 2;93(3):417–8.
30. Baginsky A. *Lehrbuch der Kinderkrankheiten für Ärzte und Studierende*. S. Hirzel. 1905.
31. Auricchio S, Troncone R. History of coeliac disease. *Eur J Pediatr*. 1996 Jun;155(6):427–8.
32. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2008;26(2):112–20.
33. Haas SV. The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dis Child*. 1924;28(4):421–37.
34. Haas SV. Celiac disease: its specific treatment and cure without nutritional relapse. *J Am Med Assoc*. 1932;99(6):448–52.
35. How Famine Under the Nazis Revealed the Cause of Celiac Disease. A food shortage helped one doctor prove his theory [Internet]. 2018 [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.atlasobscura.com/articles/history-of-celiac-disease>
36. Guandalini S. A brief history of celiac disease. *Impact Publ Univ Chic Celiac Dis Cent*. 2007;7(3):1–2.
37. Burki TK. Gluten-free diets: the grain of truth. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;2(12):853.
38. Yan D, Holt PR. Willem Dicke. Brilliant Clinical Observer and Translational Investigator. Discoverer of the Toxic Cause of Celiac Disease. *Clin Transl Sci*. 2009 Dec;2(6):446–8.
39. Dicke W. Eenvoudig dieet bij het syndroom van Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1915;1715–6.
40. Dicke W, Dicke WK. Coeliakie. Een Onderzoek Naar de Nadelige Invloed Van Sommige Graansorten Op de Lijder Aan Coeliakie. *Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. With Summary in English.* [With a Folding Diagram.]. [Utrecht]: Utrecht; 1950.

41. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1953 Jan;42(1):34–42.
42. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J.* 1954 Dec 4;2(4900):1318–21.
43. Royer M, Croxatto O, Biempica L, Balcazar Morrison AJ. [Duodenal biopsy by aspiration under radiosopic control]. *Prensa Med Argent.* 1955 Aug 19;42(33):2515–9.
44. Shiner M. Duodenal biopsy. *Lancet Lond Engl.* 1956 Jan 7;270(6906):17–9.
45. Crosby W, Kugler H. Intestinal biopsy capsule. 2881756, 1959.
46. Lentze MJ, Auricchio S, Cadranell S, Milla PJ, Kelly D, McNeish AS, et al. Chapter 2. ESPGHAN: 50 Years Memories—The Early Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Apr;66:S20.
47. Berger E, Buerger-Wolff A, Freudenberg E. [DIAGNOSTIC VALUE OF THE DEMONSTRATION OF GLIADIN ANTIBODIES IN CELIAC DISEASE]. *Klin Wochenschr.* 1964 Aug 15;42:788–90.
48. Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 1971 Sep 25;2(7726):681–2.
49. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997 Jul;3(7):797–801.
50. Taylor KB, Truelove SC, Thomson DL, Wright R. An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. Serological reactions to gluten and milk proteins. *Br Med J.* 1961 Dec 30;2(5269):1727–31.
51. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb 28;9(5):295–9.
52. Falchuk ZM. Gluten-sensitive diarrhea without enteropathy: fact of fancy? *Gastroenterology.* 1980 Nov;79(5 Pt 1):953–5.
53. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child.* 1990 Aug;65(8):909–11.
54. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136–60.
55. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141–56.
56. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 10;163(3):286–92.
57. Sanders DS. Coeliac disease: is case finding the correct ethical and logistical approach? *Gut.* 2003 Jul;52(7):1070–1; author reply 1071.
58. Akhondi H, Ross AB. Gluten And Associated Medical Problems. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538505/>
59. Serena G, Lima R, Fasano A. Genetic and Environmental Contributors for Celiac Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 18;19(9):40.

60. Fernandez-Jimenez N, Bilbao JR. Mendelian randomization analysis of celiac GWAS reveals a blood expression signature with diagnostic potential in absence of gluten consumption. *Hum Mol Genet.* 2019 15;28(18):3037–42.
61. Leonard MM, Bai Y, Serena G, Nickerson KP, Camhi S, Sturgeon C, et al. RNA sequencing of intestinal mucosa reveals novel pathways functionally linked to celiac disease pathogenesis. *PloS One.* 2019;14(4):e0215132.
62. Östensson M, Montén C, Bacelis J, Gudjonsdottir AH, Adamovic S, Ek J, et al. A possible mechanism behind autoimmune disorders discovered by genome-wide linkage and association analysis in celiac disease. *PloS One.* 2013;8(8):e70174.
63. Abed N, Cherouat N el houda, Mohammedi H, Rouabah A, Rouabah L. Characteristics of Celiac Disease in Childhood of Eastern Algeria. *Adv Res Life Sci.* 2019 Apr 1;3(1):5–10.
64. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients.* 2019 Oct 8;11(10).
65. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):115–26.
66. Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PloS One.* 2012;7(3):e33387.
67. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;29(3):503–21.
68. Sulic AM, Kurppa K, Rauhavirta T, Kaukinen K, Lindfors K. Transglutaminase as a therapeutic target for celiac disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2015 Mar;19(3):335–48.
69. Moheb-Alian A, Forouzesh F, Rostami-Nejad M, Rostami K. Mesenchymal stem cells as potential therapeutic approaches in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016 Dec;9(Suppl1):S1–7.
70. Toft-Hansen H, Rasmussen KS, Staal A, Roggen EL, Sollid LM, Lillevang ST, et al. Treatment of both native and deamidated gluten peptides with an endo-peptidase from *Aspergillus niger* prevents stimulation of gut-derived gluten-reactive T cells from either children or adults with celiac disease. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2014 Aug;153(2):323–31.
71. Kang JY, Kang AHY, Green A, Gwee KA, Ho KY. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Aug;38(3):226–45.
72. Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 1996 May;412:29–35.
73. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14;18(42):6036–59.
74. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003 Feb 10;163(3):286–92.
75. Yuan J, Zhou C, Gao J, Li J, Yu F, Lu J, et al. Prevalence of Celiac Disease Autoimmunity Among Adolescents and Young Adults in China. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017 Oct;15(10):1572-1579.e1.
76. Wang X qiong, Liu W, Xu C di, Mei H, Gao Y, Peng H ming, et al. Celiac disease in children with diarrhea in 4 cities in China. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Oct;53(4):368–70.

77. Yuan J, Gao J, Li X, Liu F, Wijmenga C, Chen H, et al. The Tip of the “Celiac Iceberg” in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paul F, editor. PLoS ONE. 2013 Dec 4;8(12):e81151.
78. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):88–93.
79. Lamireau T, Clouzeau H. Épidémiologie de la maladie cœliaque. *Pathol Biol*. 2013 Apr;61(2):e1–4.
80. White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, et al. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics*. 2013 Oct;132(4):e924–931.
81. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):1572–8.
82. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Aug;40(8):950–7.
83. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):15–9.
84. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2153–9.
85. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014 Dec;46(12):1057–63.
86. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):42–9.
87. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, Almeida FC de, Selleski N, et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. Mageed R, editor. *Autoimmune Dis*. 2016 Nov 30;2016:5409653.
88. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, Asmar RE, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *The Lancet*. 1999 Aug;354(9179):647–8.
89. Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001 Dec;58(6):402–6.
90. Oujamaa I, Sebbani M, Elmoumou L, Bourrahoute A, El Qadiry R, El Moussaoui S, et al. The Prevalence of Celiac Disease-Specific Auto-Antibodies in Type 1 Diabetes in a Moroccan Population. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:7895207.
91. Piancatelli D, Ben El Barhdadi I, Oumhani K, Sebastiani P, Colanardi A, Essaid A. HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci Basel Switz*. 2017 Jan 6;5(1).
92. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;19(8):687–94.
93. Ben Hariz M, Laadhar L, Kallel-Sellami M, Siala N, Bouraoui S, Bouziri S, et al. Celiac disease in Tunisian children: a second screening study using a “new generation” rapid test. *Immunol Invest*. 2013;42(4):356–68.

94. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011 Sep;43(9):688–91.
95. Alarida K, Harown J, Di Pierro MR, Drago S, Catassi C. HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes in celiac and healthy Libyan children. *Dig Liver Dis*. 2010 Jun;42(6):425–7.
96. El-Metwally A, Toivola P, AlAhmary K, Bahkali S, AlKhathaami A, AlSaqabi MK, et al. Vol. 2020, *BioMed Research International*. Hindawi; 2020 [cited 2020 Sep 8]. p. e6865917
The Epidemiology of Celiac Disease in the General Population and High-Risk Groups in Arab Countries: A Systematic Review. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/6865917/>
97. Younes N, Younes S, Alsharabasi OA, El Zowalaty ME, Mustafa I, Jahromi M, et al. Immunogenetics of Celiac Disease: A Focus on Arab Countries. *Curr Mol Med*. 2020;20(4):275–85.
98. Citoyen L. Un enfant sur 250 est atteint de la maladie cœliaque en Algérie [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://lecitoyenonline.com/sant%C3%A9/un-enfant-sur-250-est-atteint-de-la-maladie-c%C5%93liaque-en-alg%C3%A9rie.html>
99. Boudraa G, Bessahraoui M, Bouziane Nedjadi K, Niar S, Naceur M, Bouchetara A, et al. SFP-P013 – Épidémiologie – Evolution de l’incidence de la maladie coeliaque chez l’enfant de l’ouest algérien (1975-2007). *Arch Pédiatrie*. 2008 Jun 1;15(5):949.
100. Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour F, Touhami M. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr*. 1996 May;85(s412):58–60.
101. Raache R, Azzouz M, Aissou A, Amroun H, Boudiba A, Abbadi MC, et al. Prévalence de la thyroïdite auto-immune et de la maladie cœliaque chez les sujets diabétiques. *Ann Endocrinol*. 2015 Sep 1;76(4):530.
102. Kitouni Y, et al. Prévalence de la maladie cœliaque chez les diabétiques de type 1 adultes à Constantine. *Diabetes Metab*. 2013;39(S1):A84.
103. Boutrid N. Plus d’un enfant petit sur dix est cœliaque ! In: Congrès de la société algérienne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique. Centre International des Conférences, Alger; 2019.
104. Lounes F, et al. P.139 - Intérêt du dépistage de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré en Algérie [Internet]. [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.snfge.org/content/interet-du-depistage-de-la-maladie-coeliaque-chez-les-apparentes-de-premier-degre-en-algerie>
105. Salhi Belanteur K. Immunogénétique de la MC dans une population algérienne. Etude Cas-Témoins. [Alger]: Université Benyoucef Benkhedda, Alger 1; 2018.
106. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Dec;5(1):3.
107. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1–19.
108. Størdal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Oct;57(4):467–71.

109. Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):393–406.
110. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210–28.
111. Hill ID, Li B, Hoppin A. Diagnosis of celiac disease in children. *Diagn Celiac Dis Child* [Internet]. 2020 [cited 2020 May 15]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children>
112. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003 février;163(3):286–92.
113. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539–48.
114. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):1–19.
115. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 juillet;37(1):67–71.
116. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 décembre;131(6):1981–2002.
117. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1996 Oct;77(4):333–6.
118. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JGC. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):303–6.
119. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):767–8.
120. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539–48.
121. Hagopian W, Lee HS, Liu E, Rewers M, She JX, Ziegler AG, et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics*. 2017 Nov;140(5).
122. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul;37(1):67–71.
123. Seissler J, Schott M, Boms S, Wohlrab U, Ostendorf B, Morgenthaler NG, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia*. 1999 Dec;42(12):1440–1.

124. Hummel M, Bonifacio E, Stern M, Dittler J, Schimmel A, Ziegler AG. Development of celiac disease-associated antibodies in offspring of parents with type I diabetes. *Diabetologia*. 2000 Aug;43(8):1005–11.
125. Meini A, Pillan NM, Villanacci V, Monafo V, Ugazio AG, Plebani A. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA-deficient children. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1996 Oct;77(4):333–6.
126. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 Dec;131(6):1981–2002.
127. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–56.
128. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007 Oct;5(3):184–92.
129. Sattar N, Lazare F, Kacer M, Aguayo-Figueroa L, Desikan V, Garcia M, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):272-275.e1.
130. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):51–5, 55.e1.
131. Cassio A, Ricci G, Baronio F, Miniaci A, Bal M, Bigucci B, et al. Long-term clinical significance of thyroid autoimmunity in children with celiac disease. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):292–5.
132. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):871–5.
133. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):237–42.
134. Nadeem M, Roche EF. Coeliac disease in Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2013 Aug;98(8):649–50.
135. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):767–8.
136. Santer R, Pankau R, Schaub J, Bürgin-Wolff A. Williams-Beuren syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Oct;23(3):339–40.
137. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2020 Sep 3]. Syndrome de Williams-Beuren. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1722186/fr/syndrome-de-williams-beuren
138. Lepore L, Martelossi S, Pennesi M, Falcini F, Ermini ML, Ferrari R, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):311–3.
139. Sherman Y, Karanicolas R, DiMarco B, Pan N, Adams AB, Barinstein LV, et al. Unrecognized Celiac Disease in Children Presenting for Rheumatology Evaluation. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):e68-75.
140. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, Hill I. Hypertransaminasemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):340–3.

141. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992 Jun;21(2):405–25.
142. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000 Jul;119(1):234–42.
143. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347–53.
144. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012 Jun 29;36(6):907–19.
145. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493–525.
146. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S47–51.
147. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JWR, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 4;147(5):294–302.
148. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):42–9.
149. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
150. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 9):17–21.
151. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 2;362(9381):383–91.
152. OMIM Entry Search - “CELIAC DISEASE, SUSCEPTIBILITY TO” [Internet]. [cited 2020 Sep 10]. Available from: https://omim.org/search?index=entry&search=%22CELIAC+DISEASE%2C+SUSCEPTIBILITY+TO%22&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=100
153. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(1):67–77.
154. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17(12):1169–75.
155. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. 1987 Aug;28(8):995–1001.
156. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333–40.
157. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2009 Feb;8(4):316–9.
158. Devendra D, Eisenbarth GS. Interferon alpha--a potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2004 Jun;111(3):225–33.

159. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet Lond Engl*. 2000 Oct 28;356(9240):1494–5.
160. Takayama S, Iwaki K, Nishida Y, Tanaka M, Fujii M, Ohashi K, et al. Effects of oral administration of interferon-alpha on antibody production in mice with induced tolerance. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. 1999 Aug;19(8):895–900.
161. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 20;131(2):157–8.
162. Vasudevan A, Lubel JS. New-onset of celiac disease during interferon-based therapy for hepatitis C. *Gastroenterol Rep*. 2015 Feb;3(1):83–5.
163. Singh A, Zaeri N, Ho IK. Onset of Celiac Disease after Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon Based Triple Therapy. *Case Rep Hepatol*. 2015;2015:763497.
164. Wapenaar MC, van Belzen MJ, Fransen JH, Sarasqueta AF, Houwen RHJ, Meijer JWR, et al. The interferon gamma gene in celiac disease: augmented expression correlates with tissue damage but no evidence for genetic susceptibility. *J Autoimmun*. 2004 Sep;23(2):183–90.
165. Kumar V, Gutierrez-Achury J, Kanduri K, Almeida R, Hrdlickova B, Zhernakova DV, et al. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Hum Mol Genet*. 2015 Jan 15;24(2):397–409.
166. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017 07;356(6333):44–50.
167. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K, et al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1416–22.
168. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLOS Pathog*. 2018 Sep 20;14(9):e1007181.
169. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):894–904.
170. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. 2019 Oct;11(10):2375.
171. Francavilla R, Cristofori F, Vacca M, Barone M, Angelis MD. Advances in understanding the potential therapeutic applications of gut microbiota and probiotic mediated therapies in celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 3;14(5):323–33.
172. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr*. 2020 Jan 1;11(1):160–74.
173. Akobeng AK, Singh P, Kumar M, Al Khodor S. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *Eur J Nutr [Internet]*. 2020 Jul 10 [cited 2020 Sep 15]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02324-y>
174. Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients*. 2019 Oct;11(10):2403.
175. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterol Clin*. 2019 Mar 1;48(1):115–26.

176. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. 2019 Oct;11(10):2375.
177. Frontiers | Fecal Microbiota Signatures in Celiac Disease Patients With Poly-Autoimmunity | Cellular and Infection Microbiology [Internet]. [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00349/full>
178. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Sep 15];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221985/>
179. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Nov 14;23(42):7505–18.
180. Renga G, Bellet MM, Stincardini C, Pariano M, Oikonomou V, Villella VR, et al. To Be or Not to Be a Pathogen: *Candida albicans* and Celiac Disease. *Front Immunol*. 2019;10:2844.
181. Boutrid N, Amrane M, Rahmoune H. The yeast behind the sprue: is it true? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(23):10182–3.
182. Nieuwenhuizen WF, Pieters RHH, Knippels LMJ, Jansen MCJF, Koppelman SJ. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet Lond Engl*. 2003 Jun 21;361(9375):2152–4.
183. Corouge M, Loridant S, Fradin C, Salleron J, Damiens S, Moragues MD, et al. Humoral immunity links *Candida albicans* infection and celiac disease. *PloS One*. 2015;10(3):e0121776.
184. Harnett J, Myers SP, Rolfe M. Significantly higher faecal counts of the yeasts *Candida* and *Saccharomyces* identified in people with coeliac disease. *Gut Pathog*. 2017;9:26.
185. Yoosuf S, Iprek GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:193.
186. Shariati A, Aslani HR, Shayesteh MRH, Taghipour A, Nasser A, Safari H, et al. Are Viruses and Parasites Linked to Celiac Disease? A Question that Still has no Definite Answer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(14):1181–93.
187. Smallwood TB, Giacomini PR, Loukas A, Mulvenna JP, Clark RJ, Miles JJ. Helminth Immunomodulation in Autoimmune Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 16];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00453/full>
188. Croese J, Giacomini P, Navarro S, Clouston A, McCann L, Dougall A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb 1;135(2):508-516.e5.
189. Daveson AJ, Jones DM, Gaze S, McSorley H, Clouston A, Pascoe A, et al. Effect of Hookworm Infection on Wheat Challenge in Celiac Disease – A Randomised Double-Blinded Placebo Controlled Trial. *PLOS ONE*. 2011 Mar 8;6(3):e17366.
190. McSorley HJ, Gaze S, Daveson J, Jones D, Anderson RP, Clouston A, et al. Suppression of inflammatory immune responses in celiac disease by experimental hookworm infection. *PloS One*. 2011;6(9):e24092.
191. Lalle M, et al. High genetic polymorphism among *Giardia duodenalis* isolates from Sahrawi children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103:834–8.
192. Catassi C, Doloretta Macis M, Räscher IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001 Dec;58(6):402–6.

193. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):507–13.
194. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):119–32.
195. Molkhou P. Maladie cœliaque et introduction du gluten chez le nourrisson. *J Pédiatrie Puériculture.* 2010 May;23(2):112–3.
196. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child.* 2006 Jan 1;91(1):39–43.
197. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002 May 1;75(5):914–21.
198. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early Feeding and Risk of Celiac Disease in a Prospective Birth Cohort. *Pediatrics.* 2013 Nov 1;132(5):e1202–9.
199. Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):607–18.
200. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr.* 2000;89(2):165–71.
201. Ivarsson A, Myléus A, Norström F, Pals M van der, Rosén A, Högborg L, et al. Prevalence of Childhood Celiac Disease and Changes in Infant Feeding. *Pediatrics.* 2013 Mar 1;131(3):e687–94.
202. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1304–15.
203. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med.* 2014 Oct 2;371(14):1295–303.
204. Aronsson CA, Lee HS, Segerstad EMH af, Uusitalo U, Yang J, Koletzko S, et al. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. *JAMA.* 2019 Aug 13;322(6):514–23.
205. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-Control Study on a Swedish Birth Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Mar 1;14(3):403–409.e3.
206. Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J, et al. The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2017 Apr 1;105(4):890–6.
207. Leonard MM, Karathia H, Pujolassos M, Troisi J, Valitutti F, Subramanian P, et al. Multi-omics analysis reveals the influence of genetic and environmental risk factors on developing gut microbiota in infants at risk of celiac disease. *Microbiome.* 2020 Sep 11;8(1):130.

208. Catassi C, Rätsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jan 22;343(8891):200–3.
209. Lamireau T, Clouzeau H. Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Arch Pédiatrie*. 2008 Jun;15(5):504–5.
210. Catassi C. New Celiac Icebergs Are Spotted, Other Are Slowly Emerging: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Dec;65(6):601–2.
211. Garg K, Gupta RK. What a practitioner needs to know about celiac disease? *Indian J Pediatr*. 2015 Feb;82(2):145–51.
212. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S68–73.
213. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *Rev Médecine Interne*. 2010 Jun;31(6):428–33.
214. Hill ID, Li B, Hoppin A. Diagnosis of celiac disease in children. 2020 [cited 2020 May 15]. Diagnosis of celiac disease in children. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-children>
215. Reilly NR, Husby S, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease: to biopsy or not? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):60–6.
216. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156–65.
217. *Gastroenterology* [Internet]. Vol. 131. *Gastroenterology*; 2006 [cited 2020 Oct 1]. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087935/>
218. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885–9.
219. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677.
220. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28–30, 2004. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S1–9.
221. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Aug;47(2):214–9.
222. Mouterde O, Dumant C, Mallet E. Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathol Biol*. 2013 Jun;61(3):e53–5.
223. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1731–43.
224. Lamireau T, Clouzeau H. Comment confirmer le diagnostic de maladie cœliaque ? *Arch Pédiatrie*. 2008 Jun;15(5):504–5.
225. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S25–32.
226. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, Uhlig HH, Stern M, Hauer A, et al. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul;55(1):21–5.

227. Prause C, Ritter M, Probst C, Daehrich C, Schlumberger W, Komorowski L, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1):52–8.
228. Rahmoune H, Boutrid N, Bioud B. Efficiency of Deamidated Gliadin Peptides for Screening Celiac Disease Autoimmunity. *JAMA Pediatr.* 2018 01;172(5):496–7.
229. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, Hiele M, Bossuyt X. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2010 Jul 4;411(13–14):931–5.
230. Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, Sfar MT, Harbi A, Essoussi AS, et al. Anticorps anti-endomysium, anti-réticuline et anti-gliadine, intérêt dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathol Biol.* 2001 Feb;49(1):47–52.
231. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr.* 1996 May;85(s412):42–5.
232. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep;28(6):805–13.
233. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997 Jul;3(7):797–801.
234. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J Pediatr.* 1999 Feb;134(2):166–71.
235. Basso D, Guariso G, Fasolo M, Pittoni M, Schiavon S, Fogar P, et al. A New Indirect Chemiluminescent Immunoassay to Measure Anti-tissue Transglutaminase Antibodies: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Nov;43(5):613–8.
236. Maglio M, Tosco A, Paparo F, Auricchio R, Granata V, Colicchio B, et al. Serum and Intestinal Celiac Disease-associated Antibodies in Children With Celiac Disease Younger Than 2 Years of Age: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):43–8.
237. Panetta F, Torre G, Colistro F, Ferretti F, Daniele A, Diamanti A. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years: Anti-tissue transglutaminase under 2 years. *Acta Paediatr.* 2011 May;100(5):728–31.
238. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics.* 2016;138(3).
239. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013 Jul;62(7):996–1004.
240. Isaac DM, Rajani S, Yaskina M, Huynh HQ, Turner JM. Antitissue Transglutaminase Normalization Postdiagnosis in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):195–9.
241. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JWR, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med.* 2007 Sep 4;147(5):294–302.
242. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ.* 2007 Dec 15;335(7632):1244–7.

243. Agardh D. Antibodies Against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides and Tissue Transglutaminase for the Identification of Childhood Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;5(11):1276–81.
244. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S25-32.
245. Basso D, Guariso G, Fasolo M, Pittoni M, Schiavon S, Fogar P, et al. A New Indirect Chemiluminescent Immunoassay to Measure Anti-tissue Transglutaminase Antibodies: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):613–8.
246. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):73–81.
247. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathol Biol*. 2013 Apr;61(2):e13–9.
248. Patey-Mariaud de Serre N, al. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000 mai;24(4):436–46.
249. Popp A, Taavela J, Graziano P, Parente P, Covelli C, Lamacchia C, et al. A New Intraepithelial $\gamma\delta$ T-Lymphocyte Marker for Celiac Disease Classification in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) Duodenal Biopsies. *Dig Dis Sci*. 2020 Nov 3;
250. Valle J, Morgado JMT, Ruiz-Martín J, Guardiola A, Lopes-Nogueras M, García-Vela A, et al. Flow cytometry of duodenal intraepithelial lymphocytes improves diagnosis of celiac disease in difficult cases. *United Eur Gastroenterol J*. 2017 Oct;5(6):819–26.
251. Fernández-Bañares F, Carrasco A, Martín A, Esteve M. Systematic Review and Meta-Analysis: Accuracy of Both Gamma Delta+ Intraepithelial Lymphocytes and Coeliac Lymphogram Evaluated by Flow Cytometry for Coeliac Disease Diagnosis. *Nutrients*. 2019 Aug 23;11(9):E1992.
252. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
253. Molecular basis of celiac disease - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10837052/>
254. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martinez MJ, Leis R, et al. ESPGHAN 2012 Guidelines for Coeliac Disease Diagnosis: Validation Through a Retrospective Spanish Multicentric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Feb;62(2):284–91.
255. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):ITC5-1-ITC5-15; quiz ITC5-16.
256. Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Arch Dis Child*. 2013 Oct;98(10):806–11.
257. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PHR, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut*. 2016;65(8):1242–51.
258. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):127–36.

259. James SP. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on Celiac Disease, June 28–30, 2004. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):S1–9.
260. Federal Register [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 7]. Food Labeling; Gluten-Free Labeling of Foods. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2013/08/05/2013-18813/food-labeling-gluten-free-labeling-of-foods>
261. Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, Caporelli N, Francavilla R, Cucchiara S, et al. Safety of Oats in Children with Celiac Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*. 2018;194:116–122.e2.
262. Shidrawi RG, Day P, Przemioslo R, Ellis HJ, Nelufer JM, Ciclitira PJ. In vitro toxicity of gluten peptides in coeliac disease assessed by organ culture. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Aug;30(8):758–63.
263. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ*. 1997 Jan 18;314(7075):159–60.
264. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(2):175–82.
265. Mahadev S, Simpson S, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green PHR. Is dietitian use associated with celiac disease outcomes? *Nutrients*. 2013 May 15;5(5):1585–94.
266. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Patelida M, Gkiouras K, Klonizakis M, et al. Dietary management of celiac disease: Revisiting the guidelines. *Nutrition*. 2019 Oct;66:70–7.
267. Celiac Disease Foundation [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Future Therapies. Available from: <https://celiac.org/about-celiac-disease/future-therapies-for-celiac-disease/>
268. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 1;8(3):335–45.
269. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):35–45.
270. Jabri B. Transglutaminase 2 Inhibition for Prevention of Mucosal Damage in Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 1;385(1):76–7.
271. Lindfors K, Lähdeaho ML, Kalliokoski S, Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Future treatment strategies for celiac disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2012 Jul;16(7):665–75.
272. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 Mar;4(3):315–9.
273. HLA Nomenclature @ hla.alleles.org [Internet]. [cited 2020 Oct 4]. Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>
274. Roujon P, Guidicelli G, Moreau JF, Taupin JL. Immunogénétique de la maladie cœliaque. *Pathol Biol*. 2013 Apr;61(2):e5–11.
275. Moalic V. Comment est réalisé un typage HLA ? *Réanimation*. 2008 Jun;17(4):407–11.
276. Marsh SGE. Nomenclature for factors of the HLA system, update January, February, and March 2022. *HLA*. 2022;99(6):674–701.
277. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2018;89(Suppl 9):17–21.

278. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469–77.
279. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet*. 1997 Jul;61(4):307–17.
280. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun*. 2015 Nov;64:26–41.
281. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):190–5.
282. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, Polanco I, Vazquez C, Schreuder GT, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*. 1983 Jun 1;24(6):532–7.
283. Xavier RJ, Rioux JD. Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug;8(8):631–43.
284. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):834–40, 840.e1-3.
285. Capittini C, De Silvestri A, Rebuffi C, Tinelli C, Poddighe D. Relevance of HLA-DQB1*02 Allele in the Genetic Predisposition of Children with Celiac Disease: Additional Cues from a Meta-Analysis. *Medicina (Mex)*. 2019 mai;55(5):190.
286. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, Green PH. GeneReviews®. 1993 [cited 2020 Oct 6]. Celiac Disease. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
287. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):19–37.
288. Erlichster M, Bedo J, Skafidas E, Kwan P, Kowalczyk A, Goudey B. Improved HLA-based prediction of coeliac disease identifies two novel genetic interactions. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 Jul 30 [cited 2020 Oct 5]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41431-020-0700-2>
289. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924–35.
290. Martínez-Ojinaga E, Fernández-Prieto M, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jun 13;19(1):91.
291. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(2):e0212329.
292. López-Vázquez A, Fuentes D, Rodrigo L, González S, Moreno M, Fernández E, et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):662–7.
293. Celiac Gene Screen « BioDiagene - Molecular Diagnostic Essentials [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://biodiagene.com/2009/03/24/589/celiac-gene-screen/index.html>

294. Fasano ME, Dametto E, D'Alfonso S. HLA Genotyping: Methods for the Identification of the HLA-DQ2,-DQ8 Heterodimers Implicated in Celiac Disease (CD) Susceptibility. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2015;1326:79–92.
295. Martins R de CA, Gandolfi L, Modelli IC, Almeida RC de, Castro LC, Pratesi R. Serologic screening and genetic testing among brazilian patients with celiac disease and their first degree relatives. *Arq Gastroenterol*. 2010 Sep;47(3):257–62.
296. 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 J Br Diabet Assoc*. 2015 Jun;32(6):834–8.
297. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical Utility of Celiac Disease-Associated HLA Testing. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep 1;59(9):2199–206.
298. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):695–9.
299. Verma AK, Singh A, Gatti S, Lionetti E, Galeazzi T, Monachesi C, et al. Validation of a novel single-drop rapid human leukocyte antigen-DQ2/-DQ8 typing method to identify subjects susceptible to celiac disease. *JGH Open*. 2018;2(6):311–6.
300. Piancatelli D, Ben El Barhdadi I, Oumhani K, Sebastiani P, Colanardi A, Essaid A. HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci Basel Switz*. 2017 Jan 6;5(1).
301. Murad H, Jazairi B, Khansaa I, Olabi D, Khouri L. HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation. *BMC Gastroenterol*. 2018 Dec;18(1):70.
302. Al-Hussaini A, Eltayeb-Elsheikh N, Alharthi H, Osman A, Alshahrani M, Sandogji I, et al. HLA-DQ genotypes relative risks for celiac disease in Arabs: A case-control study. *J Dig Dis*. 2019 Nov;20(11):602–8.
303. Ayesh BM, Zaqout EKh, Yassin MM. HLA-DQ2 and -DQ8 haplotypes frequency and diagnostic utility in celiac disease patients of Gaza strip, Palestine. *Autoimmun Highlights*. 2017 Dec;8(1):11.
304. Fernández-Bañares F, Arau B, Dieli-Crimi R, Rosinach M, Nuñez C, Esteve M. Systematic Review and Meta-analysis Show 3% of Patients With Celiac Disease in Spain to be Negative for HLA-DQ2.5 and HLA-DQ8. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017 Apr;15(4):594–6.
305. Tinto N, Cola A, Piscopo C, Capuano M, Galatola M, Greco L, et al. High Frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *PLOS ONE*. 2015 Sep 23;10(9):e0138324.
306. Flores-Marin DL, Linden J, Frank E, Pena R, Silvester JA, Therrien A. HLA-DQ7 haplotype among individuals with suspected celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2024 Aug 1;56(8):1414–6.
307. Maimaris S, Schiepati A, Scarcella C, Badulli C, Biagi F. HLA-DQ7.5 and coeliac disease. *Int J Immunogenet*. 2024;51(3):192–3.
308. Kowalski MK, Domżał-Magrowska D, Małeczka-Wojcieszko E. Evaluation of the Frequency of HLA-DQ2/DQ8 Genes Among Patients with Celiac Disease and Those on a Gluten-Free Diet. *Foods*. 2025 Jan;14(2):298.
309. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle

- (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Apr 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62111/>
310. Adam M, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review: Kabuki syndrome. *Clin Genet*. 2004 Oct 20;67(3):209–19.
 311. Boisgontier J, Tacchella JM, Lemaître H, Lehman N, Saitovitch A, Gatinois V, et al. Anatomical and functional abnormalities on MRI in kabuki syndrome. *NeuroImage Clin*. 2019;21:101610.
 312. Geneviève D, Amiel J, Viot G, Le Merrer M, Sanlaville D, Urtizberea A, et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: Report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature: Atypical Findings in Kabuki Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Aug 15;129A(1):64–8.
 313. Retard pubertaire chez le garçon | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/retard-pubertaire-chez-le-garcon>
 314. Soliman AT, Sanctis VD. An approach to constitutional delay of growth and puberty. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(5):698–705.
 315. Harrington J, Palmert MR. Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep 1;97(9):3056–67.
 316. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):997–1003.
 317. Winkler C, Jolink M, Knopff A, Kwarteng NA, Achenbach P, Bonifacio E, et al. Age, HLA, and Sex Define a Marked Risk of Organ-Specific Autoimmunity in First-Degree Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Sep;42(9):1684–91.
 318. Shi T, Feng Y, Li ZQ, Lu JJ, Abudurexiti A, Maimaitireyimu A, et al. Clinical presentation, biochemical profile, and HLA haplotype frequency of celiac disease among adults in Northwest China. *J Dig Dis*. 2022 Aug;23(8–9):506–15.
 319. Tolone C, Piccirillo M, Dolce P, Alfiero S, Arenella M, Sarnataro M, et al. Celiac disease in pediatric patients according to HLA genetic risk classes: a retrospective observational study. *Ital J Pediatr*. 2021 May 5;47(1):107.
 320. Dehghani SM, Dara N, Gharesifar B, Shahramian I, Dalili F, Salarzaei M. Prevalence of HLA DQ 2, 8 in children with celiac disease. *Hum Antibodies*. 2021 May 19;29(2):123–8.
 321. Al-Hussaini A, Troncone R, Khormi M, AlTuraiki M, Alkhamis W, Alrajhi M, et al. Mass Screening for Celiac Disease Among School-aged Children: Toward Exploring Celiac Iceberg in Saudi Arabia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Dec;65(6):646–51.
 322. Al-Hussaini A, Alharthi H, Osman A, Eltayeb-Elsheikh N, Chentoufi A. Genetic susceptibility for celiac disease is highly prevalent in the Saudi population. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2018;24(5):268–73.
 323. De Marchi M, van Loghem E, de Lange E, Ansaldi N, Carbonara AO. [Interaction between HLA, Gm and sex in the predisposition to celiac disease]. *Pathologica*. 1983;75 Suppl:57–9.
 324. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008 Sep;8(9):737–44.

325. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017 Oct 11;550(7675):244–8.
326. Sohn E. Why autoimmunity is most common in women. *Nature*. 2021 Jul 15;595(7867):S51–3.
327. Natri H, Garcia AR, Buetow KH, Trumble BC, Wilson MA. The Pregnancy Pickle: Evolved Immune Compensation Due to Pregnancy Underlies Sex Differences in Human Diseases. *Trends Genet TIG*. 2019 Jul;35(7):478–88.
328. Laffont S, Guéry JC. Deconstructing the sex bias in allergy and autoimmunity: From sex hormones and beyond. *Adv Immunol*. 2019;142:35–64.
329. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Nov;30(11):1077–81.
330. Ivarsson A, Persson LÅ, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol*. 2002 Jul;18(7):677–84.
331. Wingren CJ, Björck S, Lynch KF, Ohlsson H, Agardh D, Merlo J. Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012 Feb;101(2):185–91.
332. Lenti MV, Di Sabatino A. Disease- and gender-related characteristics of coeliac disease influence diagnostic delay. *Eur J Intern Med*. 2021 Jan;83:12–3.
333. Wingren CJ, Agardh D, Merlo J. Sex differences in coeliac disease risk: a Swedish sibling design study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012 Nov;44(11):909–13.
334. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
335. Tan IL, Withoff S, Kolkman JJ, Wijmenga C, Weersma RK, Visschedijk MC. Non-classical clinical presentation at diagnosis by male celiac disease patients of older age. *Eur J Intern Med*. 2021 Jan;83:28–33.
336. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 Sep;17(10):1954-1968.e13.
337. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GAR, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*. 2008 Apr;40(4):395–402.
338. Candore G, Balistreri CR, Campagna AM, Colombo A, Cuppari I, Di-Carlo D, et al. Genetic Control of Immune Response in Carriers of Ancestral Haplotype 8.1: The Study of Chemotaxis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov 1;1089(1):509–15.
339. Lopes LHC, Muniz JG, Oliveira RP, Sdepanian VL. Celiac Disease in Brazilian First-degree Relatives: The Odds Are Five Times Greater for HLA DQ2 Homozygous. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 May;68(5):e77–80.
340. De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, Tagliacarne SC, et al. HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains. *Pediatr Res*. 2018 Mar;83(3):564–72.

341. Poddighe D, Capittini C, Gaviglio I, Brambilla I, Marseglia GL. HLA-DQB1*02 allele in children with celiac disease: Potential usefulness for screening strategies. *Int J Immunogenet.* 2019 Oct;46(5):342–5.
342. Högborg L, Fälth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jan;38(1):61–5.
343. Wessels MMS, de Rooij N, Roovers L, Verhage J, de Vries W, Mearin ML. Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients. *Eur J Pediatr.* 2018 Nov 1;177(11):1585–92.
344. Szakács Z, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PloS One.* 2017;12(11):e0187526.
345. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008 Sep;6(9):983–7.
346. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;3(9):516–25.
347. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PloS One.* 2019;14(2):e0212329.
348. Fernández-Cavada-Pollo MJ, Alcalá-Peña MI, Vargas-Pérez ML, Vergara-Prieto E, Vallcorba-Gómez-del-Valle I, Melero-Ruiz J, et al. Celiac disease and HLA-DQ genotype: diagnosis of different genetic risk profiles related to the age in Badajoz, southwestern Spain. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013 Sep;105(8):469–76.
349. Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J, et al. The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2017 avril;105(4):890–6.
350. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, González M, Navarro E, Canales P, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients.* 2020 Jan;12(1):156.
351. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul 23;17(1):142.
352. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14(1):194.
353. Vogelsang H, Panzer S, Mayr WR, Granditsch G, Fischer GF. Distribution of HLA class I alleles differs in celiac disease patients according to age of onset. *Dig Dis Sci.* 2003 Mar;48(3):611–4.
354. Biagi F, Schieppatti A, Maiorano G, Fraternale G, Agazzi S, Zingone F, et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2018 Jun;50(6):549–52.
355. Cilleruelo ML, Roman-Riechmann E, Sanchez-Valverde F, Donat E, Manuel-Ramos J, Martín-Orte E, et al. Spanish national registry of celiac disease: incidence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Oct;59(4):522–6.

356. Martínez-Ojinaga E, Fernández-Prieto M, Molina M, Polanco I, Urcelay E, Núñez C. Influence of HLA on clinical and analytical features of pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2019 juin;19(1):91.
357. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I, Ormaechea V, García-Urkía N, Vitoria JC. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Genetic Markers and Clinical Presentation in Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 May;34(5):548–54.
358. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 May;62(5):739–45.
359. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, 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 Jun;27(6):1294–8.
360. Bianchi M, Cartabia M, Clavenna A, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, et al. Serological screening for celiac disease in a northern Italian child and adolescent population after the onset of type 1 diabetes: a retrospective longitudinal study of a 7-year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;28(6):696–701.
361. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):1034–40.
362. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 2015 Jul 1;136(1):e170–6.
363. Farina F, Picascia S, Pisapia L, Barba P, Vitale S, Franzese A, et al. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles, Conferring Susceptibility to Celiac Disease and Type 1 Diabetes, Are More Expressed Than Non-Predisposing Alleles and Are Coordinately Regulated. *Cells*. 2019 Jul;8(7):751.
364. Alshiekh S, Maziarz M, Geraghty DE, Larsson HE, Agardh D. High-resolution genotyping indicates that children with type 1 diabetes and celiac disease share three HLA class II loci in DRB3, DRB4 and DRB5 genes. *HLA*. 2021;97(1):44–51.
365. Deja G, Sikora D, Pyziak-Skupien A, Klenczar K, Deja R, Jarosz-Chobot P. The Usefulness of Genotyping of Celiac Disease-Specific HLA among Children with Type 1 Diabetes in Various Clinical Situations. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 22;2020:e7869350.
366. Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, Bhutto MA. Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and -DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 19;100(11):e24954.
367. Roldán Martín MB, Márquez Romero C, Guerra Vilches E, Ruiz Usabiaga J, Barrio Castellanos R, Martín Frías M, et al. Celiac disease screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: What test should be performed? *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021 Mar;68(3):153–8.
368. Agrawal N, Bhandari S, Andleeb Z, Singh U. HLA-DQ Genotyping in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease. In: *ESPE Abstracts [Internet]*. 2018 [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p2-p091>
369. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, et al. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to

- endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2001 May;15(5):297–301.
370. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldhör T, Battelino T, Bratanic N, et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Sep;41(3):317–21.
371. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Jan;32(1):37–40.
372. Viken MK, Flåm ST, Skriverhaug T, Amundsen SS, Sollid LM, Drivvoll AK, et al. HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease. *HLA*. 2017;89(5):278–84.
373. Moheb-Alian A, Forouzesh F, Sadeghi A, Rostami K, Aghamohammadi E, Rostami-Nejad M, et al. Contribution of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes in type one diabetes patients with/without celiac disease. *J Diabetes Complications*. 2019 Jan;33(1):59–62.
374. Nenna R, Mora B, Megiorni F, Mazzilli MC, Magliocca FM, Tiberti C, et al. HLA-DQB1*02 dose effect on RIA anti-tissue transglutaminase autoantibody levels and clinicopathological expressivity of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Sep;47(3):288–92.
375. Hoffenberg EJ, MacKenzie T, Barriga KJ, Eisenbarth GS, Bao F, Haas JE, et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr*. 2003;143(3):308–14.
376. Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, et al. HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(1):48–53.
377. Abadie V, Kim SM, Lejeune T, Palanski BA, Ernest JD, Tastet O, et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature*. 2020 Feb 27;578(7796):600–4.
378. Schirru E, Jores RD, Rossino R, Corpino M, Cucca F, Congia M. Low-Risk Human Leukocyte Antigen Genes and Mild Villous Atrophy Typify Celiac Disease With Immunoglobulin A Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Jun 1;72(6):889–93.
379. Salhi Belanteur K. Immunogénétique de la MC dans une population algérienne. Etude Cas-Témoins. [Alger]; 2018.
380. Fedewa MV, Bentley JL, Higgins S, Kindler JM, Esco MR, MacDonald HV. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2020 Jun;23(2):200–11.
381. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and Celiac Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016 Apr;14(2):43–8.
382. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:198025.
383. Lucendo AJ, García-Manzanares A. Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2013 Mar;105(3):154–62.
384. Grace-Farfaglia P. Bones of contention: bone mineral density recovery in celiac disease—a systematic review. *Nutrients*. 2015 May 7;7(5):3347–69.
385. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):112–9.

386. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017 Mar;28(3):781–90.
387. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;100(1):25–34.
388. Garg K, Agarwal P, Gupta RK, Sitaraman S. Joint Involvement in Children with Celiac Disease. *Indian Pediatr*. 2017 Nov 15;54(11):946–8.
389. Hoffmanova I, Sanchez D, Džupa V. Bone and Joint Involvement in Celiac Disease. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2015;82(4):308–12.
390. Aydemir Y, Erdogan B, Türkeli A. Vitamin D deficiency negatively affects both the intestinal epithelial integrity and bone metabolism in children with Celiac disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(4):101523.
391. Kaya M, Şipal S, Polat U, Sezikli M. Frequency of Vitamin D Deficiency and Osteoporosis in Celiac Patients. *Kocaeli Med J*. 2019;8(3):80–8.
392. Jackson RI, Cardigan T, Duncan H, Sinclair L, Buchanan E, Gerasimidis K, et al. using one-off dosing to treat vitamin D deficiency in paediatric coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(6):e138.
393. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):262–5.
394. Bourne JT, Kumar P, Huskisson EC, Mageed R, Unsworth DJ, Wojtulewski JA. Arthritis and coeliac disease. *Ann Rheum Dis*. 1985 Sep;44(9):592–8.
395. Daron C, Soubrier M, Mathieu S. Occurrence of rheumatic symptoms in celiac disease: A meta-analysis: Comment on the article" Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity" by Dos Santos and Lioté. *Joint Bone Spine* 2016. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):645–6.
396. Rahmoune H, Boutrid N, Amrane M, Bioud B. Human leukocyte antigen is better than serological screening for celiac diseases in rheumatological arthritis. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28:227–8.
397. Koning F, Thomas R, Rossjohn J, Toes RE. Coeliac disease and rheumatoid arthritis: similar mechanisms, different antigens. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Aug;11(8):450–61.
398. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: Joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1038–47.
399. Atteno M, Costa L, Tortora R, Cozzolino A, Del Puente A, Caso F, et al. The occurrence of lower limb enthesopathy in coeliac disease patients without clinical signs of articular involvement. *Rheumatology*. 2013;52(5):893–7.
400. Michelin CM, Aikawa NE, Diniz JC, Jesus AA, Koda YK, Silva CA. Association of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and celiac disease - a case report. *Acta Reumatol Port*. 2011 Dec;36(4):404–7.
401. Sahin Y, Sahin S, Barut K, Cokugras FC, Erkan T, Adrovic A, et al. Serological screening for coeliac disease in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol*. 2019 Jun;20(2):95–8.
402. Duerksen D, Pinto-Sanchez MI, Anca A, Schnetzler J, Case S, Zelin J, et al. Management of bone health in patients with celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2018 Jun;64(6):433–8.

403. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2018;89(Suppl 9):17–21.
404. Francavilla R, Castellaneta S. Inverting the Diagnostic Pyramid in Celiac Disease: HLA Typing for Screening Suspects of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul;63(1):e20.
405. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(1):189–99.
406. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of Pediatric Celiac Disease According to HLA Haplotype and Country. *N Engl J Med.* 2014 juillet;371(1):42–9.

ANNEXES

Annexe 01 : Fiche de renseignements de l'étude

Consultation de Gastro-entérologie Pédiatrique

Service de Pédiatrie– CHU Sétif

Fiche - Maladie Coéliquaue

CONSULTATION DE GASTRO-PEDIATRIE LE

Nom :

Prénom :

Date /Lieu de Naissance :

.....

Adresse Postale complète

.....

Téléphone(s) du (des) parent(s) :

Mobile:

Fixe:

E-mail du (des) parent(s) :

.....@.....

.....@.....

Naissance :

*Voie :..... *Terme * Apgar :.....

*Poids *Taille

Cas similaire familial : OUI/ NONLe(s)quel(s).....**Antécédents pathologiques /Associations (Diabète, M.Auto- immunes...)**

.....

.....

.....

.....

Age 1^e signes révélateurs :

.....

Type des 1^{ers} signes révélateurs :

.....

.....

.....

Mesures Anthropométriques Date _____ :

* Poids (DS/ Percentiles).....

* Taille (DS/ Percentiles).....

* B.M.I =

* P.Brachial :.....

* P.C (DS/ Percentiles).....

* P.B /P.C =

* P.Ombilical : (cm) :.....

SIGNES D'APPEL ACTUELS:

.....

.....

.....

Signes Osseux

.....

.....

.....

Sérologies coeliaques (Date _____)

IgA Totales :

IgA-Gliadine

IgG-Gliadine

IgA-Transglutaminase 2

IgG-Transglutaminase 2

IgA-Gliadine Déamidée

IgA-Gliadine Déamidée

IgA-Endomysium

Endoscopie Digestive Haute

(Date _____ Dr : _____)

.....

.....

Histologie

.....

.....

.....

Classification Marsh :

.....

.....

Typage HLALieu.....Méthode.....Résultat.....

Classe I	Classe II

Annexe 02 : Fiche de résultats HLA

Consultation de Gastro-entérologie Pédiatrique

Dr H. Rahmoune

Service de Pédiatrie— CHU Sétif

Fiche - Maladie Cœliaque : Typage HLA

Nom / Prénom :

Motif de Typage HLA : Maladie Cœliaque

Méthode de Typage HLA : technique PCR des amorces spécifiques de séquence « sequence-specific-primer technique » **PCR-SSP**

Résultats génotype HLA DQ2 / DQ8

Présence / Absence hétérodimère

HLA-DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) et/ou HLA-DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302)

Conclusion

Présence /Absence des gènes HLA DQ2 / DQ8 de risque de Maladie
Cœliaque

Annexe 03: Collaboration sociétale avec l'association El Amel des Malades Coeliaques de Sétif
(Invitation via les réseaux sociaux)



Annexe 04 : Réception des enfants coeliaques (avec distribution de produits sans gluten)

Annexe 05 : Fiche technique (Page de garde) du kit Celiac Gene Screen®

Celiac Gene Screen Real Time Instructions for use	
	
Celiac Gene Screen Real Time	
Cat. No. BDR301	
24 tests	
Ver. 01 2020.05.02	
Index	
Application	pag.2
Test Principle	pag.2
Kit Components and Preparation of Reagents	pag.2
Material and Instruments Not Supplied	pag.3
Performance Criteria	pag.3
Clinical Sample	pag.3
Warnings and Precautions	pag.4
Procedure	pag.5
Real Time PCR	pag.6
Interpretation of Results	pag.7
Validation	pag.7
Troubleshooting	pag.8
References	pag.9

Ed.01 Mod.01/P11/00 EN	1
------------------------	---

Annexe 6 : Feuille de résultats Excel des typages HLA par Celiac Gene Screen®

Well	Sample Name	Detector	Task	Ct	StdDev Ct	Quantity	Mean Qty	St
A1	1	IC	Unknown	27.44				
A1	1	DQ SCREEN	Unknown	Undet.				
A2	9	IC	Unknown	26.3249				
A2	9	DQ SCREEN	Unknown	30.573				
B1	2	IC	Unknown	31.2586				
B1	2	DQ SCREEN	Unknown	Undet.				
B2	10	IC	Unknown	28.9232				
B2	10	DQ SCREEN	Unknown	35.532				
C1	3	IC	Unknown	27.2969				
C1	3	DQ SCREEN	Unknown	Undet.				
C2	11	IC	Unknown	28.1072				
C2	11	DQ SCREEN	Unknown	32.3434				
D1	4	IC	Unknown	27.8925				
D1	4	DQ SCREEN	Unknown	33.136				
D2	12	IC	Unknown	26.3343				
D2	12	DQ SCREEN	Unknown	33.2452				
E1	5	IC	Unknown	30.4414				
E1	5	DQ SCREEN	Unknown	34.1171				
E2	13	IC	Unknown	31.02				
E2	13	DQ SCREEN	Unknown	36.1936				
F1	6	IC	Unknown	29.8748				
F1	6	DQ SCREEN	Unknown	37.7436				
F2	14	IC	Unknown	30.7827				
F2	14	DQ SCREEN	Unknown	35.4652				
G1	7	IC	Unknown	27.8459				
G1	7	DQ SCREEN	Unknown	30.9262				
G2	15	IC	Unknown	29.614				
G2	15	DQ SCREEN	Unknown	34.2231				
H1	8	IC	Unknown	27.2912				
H1	8	DQ SCREEN	Unknown	30.6836				
H2	16	IC	Unknown	28.1092				
H2	16	DQ SCREEN	Unknown	32.6081				

Annexe 7 : Attestation Des Laboratoires BioDiagene® (Palerme, Italie)



To Whom It May Concern,

We hereby confirm that we received dried blood spot (DBS) samples sent via DHL from Dr. Hakim RAHMOUNE in the year 2021 for the purpose of HLA screening in Algerian celiac children.

The analysis was successfully performed in our laboratory using the HLA Celiac Gene Screen kit. The resulting HLA genotyping data were directly communicated to Dr. Hakim RAHMOUNE upon completion.

Sincerely,

Palermo, 05.02.2023

BioDiagene S.r.l.
Dott. Giovanni Maria Maggiore
Amministratore Unico



BIODIAGENE S.R.L. Via Aquileia, 34 - 90144 PALERMO, ITALIA - ☎ +39 091 6932138
CAPITALE SOCIALE EURO 65.617,00 I.V. - ISCR. REG. IMPRESE DI PALERMO R.E.A. 256678, COD. FISCALE E P. IVA 05464070829
✉ info@biodiagene.com; ✉ biodiagenesrl@pec.it; 🌐 biodiagene.com



RESUME

La maladie cœliaque, dont la prévalence en Algérie est considérée comme élevée, est une maladie auto-immune déclenchée par le gluten chez des individus génétiquement prédisposés porteurs d'haplotypes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Cette thèse analyse, chez 120 enfants atteints de maladie cœliaque à Sétif (2018–2021), la fréquence de ces haplotypes et leurs corrélations phénotypiques. Une positivité HLA élevée (80,7 %) est observée, en accord avec les données du bassin méditerranéen. Le sexe féminin est significativement associé à la présence des haplotypes à risque (OR ajusté $\approx 4,5$), tandis que le diabète de type 1 coexiste chez 17,5 % des enfants, tous porteurs de DQ2/DQ8.

Fort de sa valeur prédictive négative remarquable, le génotypage HLA constitue l'outil de première intention pour écarter la maladie cœliaque, affiner la stratification du risque et inscrire la prise en charge dans une véritable médecine personnalisée et prédictive.

MOTS-CLÉS: Maladie cœliaque, gènes HLA-DQ2/DQ8, Enfants, Algérie, Médecine de précision.

DESCRIPTION:

Ce travail de thèse s'intéresse à l'étude des haplotypes HLA-DQ2/DQ8 et de leurs associations cliniques chez l'enfant algérien atteint de maladie cœliaque.

SUMMARY

Celiac disease, whose prevalence in Algeria is considered high, is an autoimmune disorder triggered by gluten in genetically predisposed individuals carrying HLA-DQ2 or HLA-DQ8 haplotypes. This thesis evaluates, in 120 children with celiac disease followed in Sétif (2018–2021), the frequency of these haplotypes and their clinical correlates. A high HLA positivity rate (80.7%) is reported, consistent with Mediterranean epidemiology. Female sex shows a significant association with risk haplotypes (adjusted OR ≈ 4.5), while Type 1 Diabetes co-occurs in 17.5% of children, all of whom carry DQ2/DQ8.

Supported by its remarkable negative predictive value, HLA typing stands as the first-line tool to rule out celiac disease, refine individual risk stratification, and anchor clinical care within a truly personalized and predictive pediatric medicine framework.

KEYWORDS: Celiac disease, HLA-DQ2/DQ8 genes, Children, Algeria, Precision Medicine.

DESCRIPTION:

This doctoral thesis investigates HLA-DQ2/DQ8 haplotypes and their clinical associations in Algerian children with celiac disease.

الملخص

الداء البطني (داء السيلياك) مرض مناعي ذاتي واسع الانتشار في الجزائر، يُسببه الغلوتين لدى الأفراد ذوي الاستعداد الوراثي الحاملين للأنماط الوراثية HLA-DQ2 أو HLA-DQ8.

تُحلل هذه الأطروحة تواتر هذه الأنماط الوراثية وارتباطاتها الظاهرية لدى 120 طفلاً مصاباً بالداء البطني في سطيف (2018-2021) حيث لوحظت إيجابية عالية لـ HLA (80.7%)، وهو ما يتوافق مع بيانات دول البحر الأبيض المتوسط. كما ارتبط جنس الأنثى ارتباطاً وثيقاً بوجود أنماط وراثية عالية الخطورة (نسبة الأرجحية المعدلة ≈ 4.5)، بينما وُجد داء السكري من النوع الأول لدى 17.5% من الأطفال، وجميعهم حاملون للأنماط الوراثية DQ2/DQ8.

بفضل قيمته التنبؤية السلبية المرتفعة، يُعدّ الترميط الجيني لمستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) الأداة الأولى لاستبعاد داء السيلياك، وتحسين تصنيف المخاطر، ودمج الإدارة في طبّ تنبؤيّ مُخصّص ودقيق.

الكلمات المفتاحية: داء السيلياك، جينات HLA-DQ2/DQ8، الأطفال، الجزائر، الطب الدقيق.

الوصف

تهدف هذه الأطروحة إلى دراسة الأنماط الوراثية HLA-DQ2/DQ8 وارتباطاتها السريرية لدى الأطفال الجزائريين المصابين بداء السيلياك.