

ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE CÉLIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : ÉTUDE DE 114 CAS PÉDIATRIQUES

Rim Kallel*, Saloua Krichen-Makni*, Sameh Ellouze*, Chiraz Châari*, Slim Charfi*, Ahmed Sellami*, Mohamed-Nabil Tahri**, Mongia Hachicha***, Tahya Sellami-Boudawara*

* : Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

** : Service de gastro-entérologie, *** : Service de pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

R. Kallel, S. Krichen-Makni, S. Ellouze, C. Châari, S. Charfi, A. Sellami, M.-N. Tahri, M. Hachicha, T. Sellami-Boudawara

R. Kallel, S. Krichen-Makni, S. Ellouze, C. Châari, S. Charfi, A. Sellami, M.-N. Tahri, M. Hachicha, T. Sellami-Boudawara

ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE CÉLIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : étude de 114 cas pédiatriques

HISTOLOGICAL FEATURES OF CELIAC DISEASE IN SOUTH TUNISIA: A STUDY OF 114 PAEDIATRIC CASES

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 262 - 266

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°04) : 262 - 266

RÉSUMÉ

Prérequis : Rapporter les aspects histologiques de la maladie cœliaque chez une population pédiatrique (âge < 15 ans) du sud Tunisien.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de biopsies duodénales concernant 114 patients porteurs d'une maladie coeliaque, diagnostiquée sur une période de 6 ans (Janvier 1999 à décembre 2004). La confirmation diagnostique reposait sur l'étude anatomopathologique des biopsies duodénales, couplée à des tests sérologiques et sur une épreuve clinique au gluten.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 6,2 ans (avec des extrêmes de 6 mois et 15 ans), le sexe ratio était de 0,71. La symptomatologie clinique était dominée par la diarrhée chronique (48%), le retard staturo-pondéral (50%) et l'anémie (20,1%). Histologiquement, une lymphocytose intra-épithéliale (stade 1) était retrouvé dans 12,2 % des cas, un stade 2 était présent dans 1,7 % des cas et un stade 3 (atrophie villositaire) dans 86% des cas. L'instauration d'un régime sans gluten était indiqué pour tous les malades ; seuls les patients n'ayant pas présenté une amélioration clinique (11 cas) avaient bénéficié de biopsie de contrôle, l'atrophie villositaire était persistante chez 80% de ces malades.

Conclusion : L'étude histologique des biopsies duodénales constitue une étape essentielle pour le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une maladie coeliaque.

SUMMARY

Aim: to report the histological features of celiac disease in a paediatric population originating from south Tunisia.

Methods: A retrospective study of a series of duodenal biopsies from 114 children with celiac disease diagnosed over a period of 6 years (from January 1999 to December 2004). The diagnosis was confirmed by histological results, serological studies and clinical response to gluten free diet.

Results: the average age of patients was of 6.2 years (range 6 months-15 years). Sex ratio was 0.71. Symptoms were dominated by chronic diarrhea (48%), weight loss (50%) and anemia (20.1%). Histological findings showed an intraepithelial lymphocytosis (Marsh type 1) in 12.2 % of cases, type 2 was present in 1.7 % of cases and type 3 (villous atrophy) in 86% of cases. A treatment with a gluten-free diet was indicated for all patients, only the cases who haven't presented a clinical amelioration (11 cases) have benefited a control biopsy; a villous atrophy was persistent in 80% of this patients.

Conclusion: Histological features in duodenal biopsies for the diagnosis and the follow-up of patients with coeliac disease. This allows an appropriate treatment and prevents further complications.

MOTS - CLÉS

biopsie, maladie coeliaque, atrophie villositaire, enfant, régime sans gluten.

KEY - WORDS

biopsy, coeliac disease, villous atrophy, child, gluten free diet.

الخصائص التشريحية للداء الايطن في الجنوب التونسي: دراسة حول 114 طفل

الباحثون : قلال، ريم - كريشان ماكني، س - اللوز، س - شعري، ش - شرفي، س - سلامي، أ - طاهري، م - ن - حشيشا، م سلامي بودوارة . ت.

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الخصائص التشريحية للداء الايطن لدى الأطفال 15 سنة (سنة) في الجنوب التونسي.

الدراسة شملت 114 طفل خلال فترة 6 سنوات (من جانفي 1999 إلى ديسمبر 2004) تشخيص المرض كان بواسطة التحليل التشريحي من خلال خزعة عضجية مع التحاليل المصلية والتجربة السريرية للغلوتين. معدل أعمار الأطفال كان 6.2 سنة (من 6 أشهر إلى 15 سنة) نسبة الذكور كانت 0.71. الأعراض السريرية تمثلت غالبا في الإسهال المزمن (48%) التلكؤ للقامة والميزان (50%) وفقر الدم. (20.1%) التحليل التشريحي بين كثرة للمقاويات في الظهاروم (12.2%) فرط التنسج للخيايا (1.7%) و ضمور زغابي. (86%) جميع الأطفال خضعوا للحمية الخالية من الغلوتين، الذين لم يتحسنوا سريريا 11 (طفل) خضعوا للتحاليل التشريحية التي بينت بقاء الضمور الزغابي في 80% من هذه الحالات.

التحليل التشريحي للخزعة العضجية يعد مرحلة هامة من تشخيص ومتابعة حالات الداء الايطن.

الكلمات الأساسية : خزعة، الداء الايطن، طفل، ضمور زغابي

La maladie coeliaque (MC) est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Son étiopathogénie est complexe, multifactorielle et ses manifestations cliniques sont variées [1]. Bien que la maladie survienne à tout âge, les formes symptomatiques intéressent majoritairement les enfants et les adolescents [2].

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments ; cependant la biopsie duodénale constitue une étape primordiale et représente le « gold standard » pour retenir le diagnostic [3,4]. Le traitement de la maladie repose sur le régime sans gluten (RSG) [3]. Dans ce travail, nous rapportons les aspects histologiques de la MC dans une population pédiatrique du sud Tunisien.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de biopsies duodénales colligées dans le laboratoire d'anatomie et de cytologies pathologiques de Sfax sur une période de 6 ans (Janvier 1999 à décembre 2004) intéressant 114 enfants suivis pour une MC. Le diagnostic de MC était retenu en se basant sur les éléments cliniques, sérologiques et histologiques ; en effet, tous les patients ont bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale, permettant de faire des biopsies duodénales ; au moins deux fragments ont été prélevés et fixés au Bouin. Une parfaite inclusion en paraffine et trois niveaux de coupe perpendiculaires à la surface épithéliale, afin de bien visualiser l'axe cryptes-villosités, ont été réalisés. Les lames ont été colorées à l'hématoxyline éosine et examinées par deux anatomopathologistes expérimentés afin de bien évaluer les différents aspects histologiques et de classer les lésions selon la classification de Marsh modifiée de 1999 [5]. Un seuil de 40 lymphocytes/100 cellules épithéliales a été considéré ; une muqueuse avec un rapport villosité/crypte = 3 :1 (avec un nombre de lymphocyte intra épithéliale normal) est considérée comme une muqueuse normale, la diminution de ce rapport définit les différents stades d'atrophie. La surveillance des patients était clinique, à un mois après instauration du RSG, puis tous les 6 mois. Un contrôle histologique après 6 mois était réalisé dans 11 cas devant l'absence d'amélioration clinique.

RÉSULTATS

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 6,2 ans avec des extrêmes de 6 mois et 15 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 1 et 5 ans (44% des patients). On notait une prédominance féminine (sex-ratio était de 0,71). Des antécédents familiaux de MC étaient rapportés dans 7 cas (5,1 % des cas). Des antécédents personnels de maladies auto-immunes étaient signalés dans 10 cas (9% des cas) ; il s'agissait essentiellement d'un diabète insulino-dépendant (8 cas), plus rarement de pathologies dysthyroïdiennes à type de thyroïdite d'Hashimoto (2 cas). Le retard staturo-pondéral et la diarrhée chronique étaient les deux principaux signes révélateurs de la maladie (tableau 1).

La fibroscopie oesogastroduodénale, réalisée pour tous les patients, a trouvé un aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans 34 cas (30%) et un aspect normal dans 80 cas

(70%). L'étude anatomopathologique des biopsies duodénales a montré des lésions de différents stades d'évolution : 14 cas (12,2%) avec une lymphocytose intra-épithéliale et classés stade 1 (fig n°1), 2 cas (1,7%) ont présenté en plus une hyperplasie des cryptes et ont été classés ainsi stade 2 (fig n°2), la majorité des patients (86%) ont présenté une atrophie villositaire de degré variable (stade 3) (fig n°3) Tableau 2. La recherche de giardias, chez tous nos patients, était négative. La durée moyenne du suivi des patients étudiés était de 2 ans avec des extrêmes de 2 mois à 9 ans. Un régime sans gluten était instauré chez tous les patients. L'évolution était favorable pour 103 patients, avec tarissement des signes cliniques ; par ailleurs, deux patients avaient présenté une hypoplasie de l'émail dentaire. L'étude histologique des biopsies de contrôle des patients non améliorés cliniquement réalisées après 6 mois, avait montré la persistance d'atrophie villositaire de degrés variables (stade 3) chez 9 des 11 malades.

Tableau 1 : Principaux symptômes révélateurs de la maladie coeliaque

Symptômes révélateurs		Nombre	%
Symptômes digestifs	diarrhée chronique	55	48
	douleur abdominale	6	5
	signes de malabsorption	7	6,1
	vomissement	3	2,6
Symptômes extra digestifs	retard staturo-pondéral	57	50
	anémie	23	20,1
	altération de l'état général	12	10

Figure 1 : Lymphocytose intra épithéliale: stade 1 de Marsh

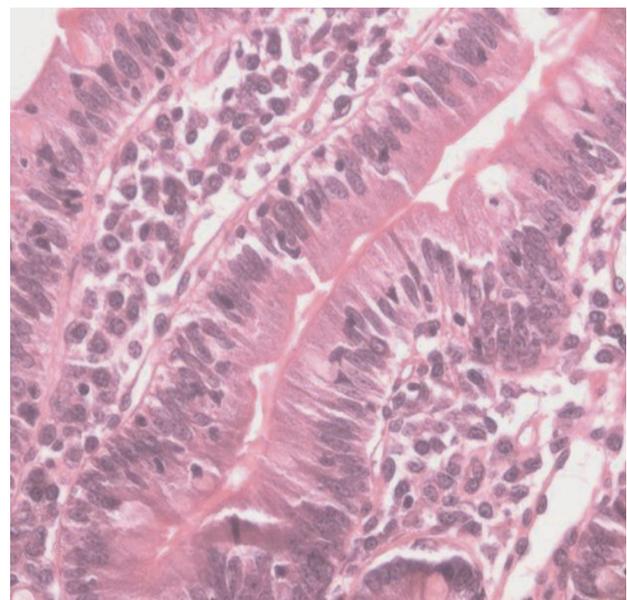


Figure 2 : Hyperplasie des cryptes: stade 2 de Marsh

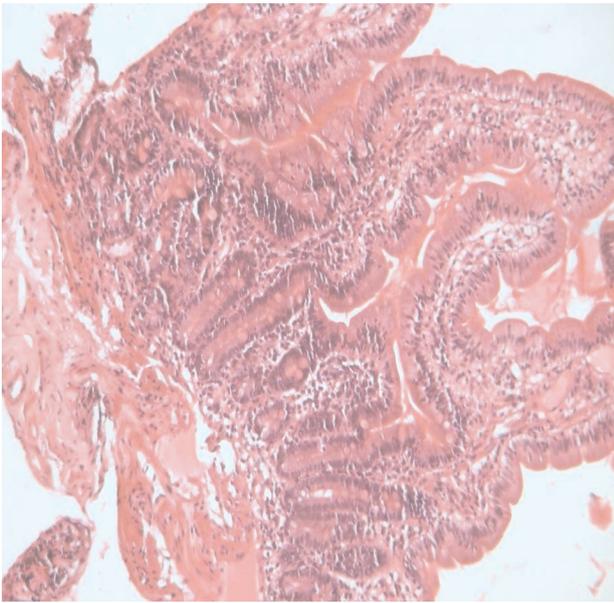
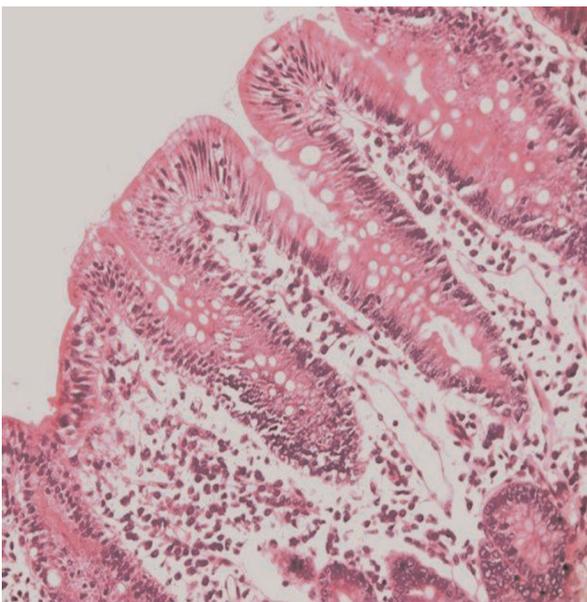


Figure 3 : Atrophie villositaire totale: stade 3 c de Marsh



DISCUSSION

La MC est une maladie auto-immune de physiopathologie complexe, sa fréquence varie d'une région à une autre dans le monde; sa prévalence est élevée en Europe, estimée en Italie dans une population infantile à 1/200 [3]. En Tunisie, la prévalence de la MC est de 1/700 dans une population de donneurs sanguins apparemment sains [5]. L'incidence de la MC est en constante augmentation du fait des études de dépistage à grande échelle réalisées au sein de la population générale par le biais d'outils sérologiques [6]. Dans une étude

réalisée au service de pédiatrie de Sfax (Tunisie) portant sur la période de 1977 à 1992 [7], l'incidence moyenne rapportée est de 6 nouveaux cas par an ; dans notre étude, réalisée dans le même service entre la période 1999 à 2004, une augmentation nette de l'incidence de cette pathologie a été constaté (15 nouveaux cas/an). Ces chiffres sont encore sous estimés du fait de l'émergence de formes frustes, silencieuses (infra cliniques mais histologiquement patentes) et latentes (sans lésions histologiquement patentes) qui représentent la partie immergée de l'iceberg. La MC touche surtout l'enfant de sexe féminin (sexe ratio garçon/fille = 1/1,7) avec un âge moyen de 6 ans 4 mois [8,9]. Cette affection survient sur un terrain génétiquement prédisposé, exprimant essentiellement la molécule HLA DQ2 et moins fréquemment l'association DR4- DQ8, ce profil se voit dans 90 à 95% des cas [10]. Le gluten, facteur déclanchant de la maladie, agit par un mécanisme immunologique et déclenche une réaction inflammatoire avec production d'anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase avec prolifération lymphocytaire intra-épithéliale de type CD8+ et CD3+[11,12]. Les formes symptomatiques de la maladie coeliaque demeurent plus fréquentes dans la population pédiatrique [2]. Les signes cliniques sont représentés essentiellement par le retard de croissance, la diarrhée chronique, la distension abdominale, l'hypotonie musculaire et l'anorexie ; cependant, de nombreux cas de formes silencieuses ont été rapportés chez les patients à risque (diabète insulino-dépendant et parent de premier degré) [2, 14]. Pour notre série d'étude, la majorité des patients avaient présenté une diarrhée chronique et/ou un retard staturo-pondéral. La prévalence de la MC est très importante chez l'enfant atteint de dermatite herpétiforme, d'hypoplasie de l'émail dentaire, de diabète insulino-dépendant et de déficit en Ig A, moins fréquemment avec un retard statural et une thyroïdite auto-immune [14]. Dans notre série, 9% des patients avaient présenté des antécédents de maladies auto-immunes. Le diagnostic de MC repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et histologiques ; les données histologiques sont d'un grand intérêt aussi bien pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité de la maladie et le suivi ultérieur des malades. Les biopsies doivent être orientées par un endoscope ; l'aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale peut être révélatrice d'une atrophie, l'appréciation des vaisseaux sous muqueux est aussi considéré comme un signe évoquant le diagnostic [8, 14]. Ces signes endoscopiques sont surtout observés chez l'adulte et les enfants âgés de plus que 10 ans, mais généralement absents chez les petits enfants [8]. Des biopsies au niveau du segment distal du duodénum sont recommandées [8, 14]. D'un autre côté, on n'a pas démontré de différence significative entre les résultats histologiques de biopsies provenant d'une muqueuse duodénale ou jéjunale [8,15]. Les lésions histologiques évocatrices du diagnostic de la MC associent une atrophie villositaire, une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité des cellules inflammatoires du chorion [11]. Plusieurs classifications histologiques ont été proposées dans la littérature, celle de Marsh (1992) modifiée en 1999 par Oberhuber et al. [16,17] est actuellement la plus utilisée. Concernant le stade 1, infiltratif,

de lymphocytose intra-épithéliale, le seuil à considérer pour une augmentation significative du nombre des LIE a fait l'objet de nombreuses variations. Cependant, la tendance actuelle consiste à diminuer ce seuil passant ainsi de 40 à 30 voire à 25 lymphocytes par 100 cellules épithéliales [15, 17, 18, 19, 20]. Pour notre étude, nous avons retenu un nombre de 40 par 100 cellules épithéliales, seuls 12% avaient présenté une simple lymphocytose intra-épithéliale. La présence de ces LIE n'est pas limitée à la muqueuse intestinale; en effet ils peuvent se voir tout le long du tube digestif [22] ; ainsi une colite lymphocytaire est présente dans 30% des MC [23]. La lymphocytose intraépithéliale est le premier signe qui traduit l'effet du gluten sur la muqueuse duodénale, ce signe à lui seul n'est pas spécifique de la MC. D'autres lésions épithéliales peuvent être rencontrés comme : un index mitotique > 0,2% au niveau des LIE, une diminution de la hauteur épithéliale (cellules cylindriques deviennent cubiques voire aplaties), une perte de la polarité nucléaire avec pseudostratification des cellules épithéliales, une diminution des cellules caliciformes et une atteinte de la bordure en brosse [14]. L'augmentation de la densité cellulaire (lymphocyte, plasmocyte, mastocyte et polynucléaire neutrophile éosinophile) au niveau de la lamina propria est un signe aussi évocateur [14]. Le stade 2, associé à la lymphocytose intraépithéliale une hyperplasie cryptique qui correspond à la première modification architecturale. Le stade 3, destructif, se manifeste par une atrophie partielle ou totale des villosités avec diminution du rapport villosité/crypte [14, 17, 24]. Dans l'étude de Ravelli et al. [8], à propos de 112 enfants, l'atrophie villositaire a représenté 92,7% ; dans notre série, cette atrophie était présente dans 86% des cas. L'atrophie villositaire est la plus caractéristique de la MC et elle représente le stade avancé de la maladie. Il n'a pas été rapporté de relation entre la symptomatologie clinique et le degré de l'atrophie villositaire [25]. La durée moyenne d'évolution du stade 1 au

stade 3 est estimée à 3 ans ce qui explique que le stade 1 et 2 sont rarement observés après l'âge de 10 ans [8, 17]. Le diagnostic d'une atrophie villositaire ne doit pas être synonyme de MC, en effet plusieurs conditions pathologiques de nature variable peuvent être associées à une atrophie villositaire tel qu'une intolérance aux protéines du lait de vache, une giardiasis, la sprue tropicale et la dermatite herpétiforme [14, 17]. Certaines anomalies épithéliales congénitales entraînant une atrophie villositaire, sont particulièrement spécifiques à l'enfant tel que l'atrophie microvillositaire et la dysplasie épithéliale [11]. Le régime sans gluten (RSG) bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines [26], les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à quelques années, plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte [19,27]. Par ailleurs le nombre de LIE diminue tout en restant généralement supérieure à la normale (20 à 35/100 cellules épithéliales) [11], dans notre série 90% des malades étaient améliorés cliniquement par le RSG. Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts de régime et c'est l'étiologie la plus probable des malades chez qui la biopsie de contrôle a révélé la persistance de l'atrophie villositaire. Si les symptômes persistent après un RSG pendant 6 mois, le diagnostic de sprue réfractaire doit être évoqué, elle se voit dans 5 à 8% des MC [11]. Les complications de la MC infantile sont essentiellement un retard statural, une diminution de la densité minérale de l'os, une hypoplasie de l'émail dentaire qui touche 30% des enfants non traités, ou éventuellement des maladies neurologiques allant des neuropathies périphériques par carence en vitamine B12 à l'épilepsie associée ou non à des calcifications cérébrales [6]. L'apparition de néoplasies digestives malignes à type de lymphome T, ou d'adénocarcinome du grêle sont rapportés à un âge plus avancé [10].

RÉFÉRENCES

1. Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC et al. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998;15:3879-86.
2. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:467-78.
3. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;22:200-3.
4. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:389-400.
5. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:33-6.
6. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994;35:61-4.
7. Hachicha M, Chaabouni M, Marrekchi S et al. Profil épidémiologique de la maladie coeliaque de l'enfant (à propos de 118 cas). *Tunis Med* 1999;77:6-11.
8. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177-85.
9. Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993-2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr* 2005;147:239-43.
10. Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, Dubucquoi S. La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *Rev Med Int* 2004;25:22-34.
11. Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Schmitz J, Brousse N. Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Ann Pathol* 2001;21:319-33.
12. Oberhuber G, Vogelsang H, Stolte M, Muthenthaler S, Kummer AJ, Radaszkiewicz T. Evidence that intestinal intraepithelial lymphocytes are activated cytotoxic T cells in celiac disease but not in giardiasis. *Am J Pathol* 1996;148:1351-7.
13. George EK, Jansen TL, Mearin ML, Mulder CJ. Epidemiology of celiac disease in The Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24 Suppl 1:7-9.
14. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS 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;40:8-18.
15. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003;442:124-8.
 16. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease : time for a standardized report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
 17. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
 18. Mahadeva S, Wyatt JI, Howdle PD. Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant ? *J Clin Pathol* 2002;55:424-8.
 19. Bardella MT, Velio P, Cesana BM et al. Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology* 2007;50:465-71.
 20. Chang F, Mahadeva U, Deere H. Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. *APMIS* 2005;113:385-99.
 21. Mino M, Lauwers GY. Role of lymphocytic immunophenotyping in the diagnosis of gluten sensitive enteropathy with preserved villous architecture. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1237-42.
 22. Wu TT, Hamilton SR. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol* 1999 ;23:153-8.
 23. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? *Hum Pathol* 1998;29:1433-40.
 24. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biolmed Pharmacother* 2000;54:368-72.
 25. Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:142-8.
 26. Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC, Bouhnik Y. Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:115-23.
 27. Schmitz J. Particularités de la maladie coeliaque chez l'enfant. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:42-9.