



HAL
open science

Maladie cœliaque pédiatrique et dépistage des maladies auto-immunes associées : revue de la littérature et recueil des pratiques professionnelles

Hélène Escassut

► **To cite this version:**

Hélène Escassut. Maladie cœliaque pédiatrique et dépistage des maladies auto-immunes associées : revue de la littérature et recueil des pratiques professionnelles. Pédiatrie. 2021. dumas-03481917

HAL Id: dumas-03481917

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03481917>

Submitted on 15 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE

Pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

ESCASSUT Hélène, Charlotte

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 19h15.

**Maladie cœliaque pédiatrique et dépistage des maladies
auto-immunes associées : revue de la littérature et recueil
des pratiques professionnelles**

Directeur de thèse : Monsieur **CARON Nicolas**, Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon

Président du jury : Monsieur **MERLIN Etienne**, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame **BOUTELOUP Corinne**, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand.

Madame **BORDERON Corinne**, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand

Madame **FEL Solenne**, Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame **PROVOST Anaïk**, Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
THÈSE D'EXERCICE

Pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

ESCASSUT Hélène, Charlotte

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 19h15.

**Maladie cœliaque pédiatrique et dépistage des maladies
auto-immunes associées : revue de la littérature et recueil
des pratiques professionnelles**

Directeur de thèse : Monsieur **CARON Nicolas**, Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon

Président du jury : Monsieur **MERLIN Etienne**, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame **BOUTELOUP Corinne**, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand.

Madame **BORDERON Corinne**, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand

Madame **FEL Solenne**, Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame **PROVOST Anaïk**, Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

□□□□□

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean- Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale Option clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio- Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie

M. LLORCA Pierre-Michel
M. PEZET Denis
M. SOUWEINE Bertrand
M. BOISGARD Stéphane

Mme DUCLOS Martine
M. SCHMIDT Jeannot
M. BERGER Marc
M. GARCIER Jean-Marc

M. ROSSET Eugénio
M. SOUBRIER Martin
M. ABERGEL Armando
Mlle BARTHELEMY Isabelle
M. RUIVARD Marc

Psychiatrie d'Adultes
Chirurgie Digestive
Réanimation Médicale
Chirurgie Orthopédique et
Traumatologie
Physiologie
Médecine d'Urgence
Hématologie
Anatomie-Radiologie et Imagerie
Médicale
Chirurgie Vasculaire
Rhumatologie
Hépatologie
Chirurgie Maxillo-Faciale
Médecine Interne

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M. CAILLAUD Denis
M. VERRELLE Pierre
M. D'INCAN Michel
Mme JALENQUES Isabelle
M. GERBAUD Laurent

M. TAUVERON Igor

M. MOM Thierry
M. RICHARD Ruddy
M. SAPIN-DEFOUR Vincent
M. BAY Jacques-Olivier
M. COUDEYRE Emmanuel
Mme GODFRAIND Catherine
M. LAURICHESSE Henri
M. TOURNILHAC Olivier
M. CHIAMBARETTA Frédéric
M. FILAIRE Marc

M. GALLOT Denis
M. GUY Laurent
M. TRAORE Ousmane
M. ANDRE Marc
M. BONNET Richard
M. CACHIN Florent
M. COSTES Frédéric
M. FUTIER Emmanuel
Mme HENG Anne-Elisabeth
M. MOTREFF Pascal
Mme PICKERING Gisèle
M. RABISCHONG Benoît
M. CHABROT Pascal

Pneumo-phtisiologie
Radiothérapie option Clinique
Dermatologie -Vénérologie
Psychiatrie d'Adultes
Epidémiologie, Economie de la Santé
et Prévention
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
Oto-Rhino-Laryngologie
Physiologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Cancérologie
Médecine Physique et de Réadaptation
Anatomie et Cytologie Pathologiques
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hématologie
Ophtalmologie
Anatomie – Chirurgie Thoracique et
Cardio-Vasculaire
Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Hygiène Hospitalière
Médecine Interne
Bactériologie, Virologie
Biophysique et Médecine Nucléaire
Physiologie
Anesthésiologie-Réanimation
Néphrologie
Cardiologie
Pharmacologie Clinique
Gynécologie Obstétrique
Radiologie et Imagerie Médicale

M. DESCAMPS Stéphane
Mme HENQUELL Cécile
M. POMEL Christophe

Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique
Bactériologie Virologie
Cancérologie – Chirurgie Générale

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle
M. FAICT Thierry
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna
M. TCHIRKOV Andréï
M. CORNELIS François
M. LESENS Olivier
M. AUTHIER Nicolas
M. BROUSSE Georges
M. BUC Emmanuel
M. LAUTRETTE Alexandre
Mme BRUGNON Florence

M. ESCHALIER Romain
M. MERLIN Etienne
Mme TOURNADRE Anne
M. DURANDO Xavier
M. DUTHEIL Frédéric
Mme FANTINI Maria Livia
M. SAKKA Laurent
M. BOURDEL Nicolas
M. GUIEZE Romain
M. POINCLOUX Laurent
M. SOUTEYRAND Géraud
M. EVRARD Bertrand
M. POIRIER Philippe
Mme PHAM DANG Nathalie

Mme SARRET Catherine

Biochimie et Biologie Moléculaire
Médecine Légale et Droit de la Santé
Pédiatrie
Cytologie et Histologie
Génétique
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pharmacologie Médicale
Psychiatrie Adultes/Addictologie
Chirurgie Digestive
Néphrologie Réanimation Médicale
Biologie et Médecine du
Développement et de la Reproduction
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Cancérologie
Médecine et Santé au Travail
Neurologie
Anatomie – Neurochirurgie
Gynécologie-Obstétrique
Hématologie
Gastroentérologie
Cardiologie
Immunologie
Parasitologie et Mycologie
Chirurgie Maxillo-Faciale et
Stomatologie
Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale
Nutrition Humaine
Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît
M. TANGUY Gilles

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie
Gastroentérologie

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
Mle AUMERAN Claire
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien
M. BUISSON Anthony

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du

M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Développement et de la Reproduction Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

À NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur MERLIN Etienne,

Professeur, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand

Pédiatrie

Je te remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Merci de ta disponibilité, de ton accompagnement tout au long de mon internat et plus globalement dans ton implication au sujet de notre enseignement en pédiatrie.

À NOTRE JURY DE THESE

Madame BOUTELOUP Corinne

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, faculté de médecine de Clermont-Ferrand. Service d'Hépatogastroentérologie et Nutrition.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et je vous remercie de votre avis expérimenté sur le sujet. Avec toute ma gratitude.

Madame BORDERON Corinne

Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand. Pédiatrie.

Je te remercie de faire partie de mon jury de thèse et également du soutien que tu m'as apportée tout au long de mon internat.

Madame FEL Solenne

Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand.
Pédiatrie

Je te remercie de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ton aide qui a largement contribué à l'aboutissement de ce travail à travers tes lumières d'endocrinologue.

Madame PROVOST Anaïk,

Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU de Clermont-Ferrand, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Pédiatrie

C'est un honneur de t'avoir comme membre de mon jury. Merci pour ta bienveillance et ton amitié. Ton professionnalisme et ton humanité sont un modèle pour moi.

Monsieur CARON Nicolas,

Praticien Hospitalier, Hospices Civils de Lyon. Pédiatrie.

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et confié cette thèse. Merci pour ton investissement, ta disponibilité et ton soutien dans ce travail.

Mais surtout, je te suis reconnaissante pour ton implication, ton encadrement, ton écoute et ta bienveillance tout au long de mon internat. Ta façon d'exercer la pédiatrie et de la transmettre sont une référence pour moi et je suis contente d'avoir pu apprendre à tes côtés aux urgences pédiatriques et en consultations.

DEDICACES PERSONNELLES

A mes parents, pour leur présence et leur soutien indéfectibles pendant toutes ces années de médecine, celles d'avant et probablement celles encore d'après. Je ne serai pas arrivée jusqu'ici sans vous. Merci pour les repas de dernière minute, les dépannages de voiture au cœur de la nuit, les déménagements qui n'en finissent plus et pour tout le reste. Je vous aime.

A Louis, mon grand « petit-frère » pour la personne que tu es, dont je suis tellement, tellement fière. Merci d'être toujours là pour moi et de me supporter tous les jours. Encore quelques années avant que ce ne soit ton tour !

A tous les membres de ma famille, qui de près ou de loin, ont accompagné mon aventure avec une mention spéciale pour Mamette et son implication dans mon parcours.

A Loïc, le copain globe-trotter que les (trop) nombreux kilomètres n'ont jamais éloigné,

A Jessica et Danny, les amitiés de Jeanne D'Arc, pour leur bienveillance et leur présence,

Au trio indétrônable :

Jennifer, docteur bien avant nous. Je suis pressée de visiter ta nouvelle maison et heureuse de voir la vie que tu as construite avec Arthur

Guillaume, le meilleur ami du premier jour, beaucoup de souvenirs partagés et plein d'autres à venir. Vraiment, merci pour tout.

Yasmine, depuis nos toutes premières colles de P1 à notre fin d'internat il s'en est passé ! Tellement heureuse de te compter parmi mes amis, j'attends ta crémaillère à Bordeaux et la planification de notre prochaine destination de vacances !

A Hugo, en mémoire à tous les souvenirs d'externat et à tous ceux qui ont suivi, à tes conseils de dernière minute, aux séjours exotiques et aux week-end mémorables. Hâte de repartir à l'aventure !

Aux Turlupins, Quentin l'exilé, Nicolas, Boris, Maixent, Manon, Amandine sans qui ces années de médecine n'auraient pas eu la même saveur.

A la joyeuse équipe de Montluçon et leurs 400 coups ici et là-bas, JD, Julie, Laetitia, Simon, Amandine,

A mes rencontres de pédiatrie, les deux Camille, Brahim, Grégory, Julien et Loïc avec qui il est bon de passer du temps même si nos emplois du temps sont difficiles à accorder,

A Aurore, pour ton amitié, ta gentillesse et ta bienveillance. Ce semestre en pédopsychiatrie à tes côtés m'a énormément apporté

A Paul et Maria, les copains du Puy en Velay, pour votre bonne humeur légendaire,

A Elsa, Anouk, Camille, Xavier, Quentin et Arthur qui m'ont supportée ce semestre et qui ont probablement beaucoup trop entendu parler de cette thèse,

A Céline ma coloc ponote et bien plus que ça, merci d'avoir été là tout ce temps. Après toutes ces larmes et ces fous rires, on l'a fait ! Tellement heureuse d'avoir fait ta rencontre, il fallait bien un internat de pédiatrie à Clermont-Ferrand pour qu'on se rencontre, mais ça valait le coup.

A Maëva, Louisa, Marie, les super copines pédiatres, je vous souhaite le meilleur et je nous souhaite de continuer à boire des coups en refaisant le monde comme on le fait déjà,

A tous les autres futurs pédiatres de la promo 2017, pour le beau chemin parcouru ensemble, Céline, Morgane et Olivier

A l'ensemble des équipes avec qui j'ai travaillé et auprès desquelles j'ai beaucoup appris, à Estaing, en pédopsychiatrie, à Montluçon, au Puy et à Aurillac.

Et enfin, à tous mes petits patients et leurs parents qui ont encore tout à m'apprendre.

TABLE DES MATIERES

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	13
<i>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</i>	15
<i>Introduction</i>	16
<i>Recueil des pratiques professionnelles</i>	18
Matériel et méthodes	18
a) Méthode	18
b) Matériel	18
c) Outil statistique	19
Résultats	20
a) Données générales	20
b) Dépistage de l'hypothyroïdie auto-immune	20
c) Dépistage de l'hyperthyroïdie auto-immune	21
d) Dépistage du diabète de type I	21
e) Dépistage de l'hépatite auto-immune	22
f) Autres pathologies	23
<i>Discussion</i>	23
<i>Conclusion</i>	32
<i>RESUME DE L'ARTICLE</i>	33
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	35
<i>ANNEXES</i>	45
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	57

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

AHAI : anémie hémolytique auto-immune

AJI : arthrite juvénile infantile

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : aspartame aminotransférase

CBP : cholangite biliaire primitive

CSP : cholangite sclérosante primitive

DTAI : dysthyroïdie auto-immune

DT1 : diabète de type 1

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

GAD : glutamate acid decarboxylase

GFHGNP : Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique

GGT : gamma glutamyl transférase

HAI : hépatite auto-immune

HAS : haute autorité de santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

IA2 : insulinoïde antigen 2

IC : intervalle de confiance

ICA : anticorps anti-îlots

INVS : institut national de veille sanitaire

Ig : immunoglobuline

LED : lupus érythémateux disséminé

LKM1 : liver kidney microsome 1

PAL : phosphatase alcaline

pH : potentiel hydrogène

RA : réserve alcaline

TG : transglutaminase

TPI : thrombopénie auto-immune

TPO : thyroperoxydase

TRAK : anti récepteur à la TSH

TSH : thyroid stimulating hormone

ZnT8 : zinc transporter 8

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

- Tableau I.* Recherche des anticorps parmi les médecins dépistant le diabète de type I. 55
- Tableau II.* Dosage des anticorps dirigés contre le pancréas au cours du suivi analysé en fonction de la tranche d'âge des médecins. 56

FIGURES

- Figure 1.* Flow Chart 50
- Figure 2.* Répartition géographique des participants 51
- Figure 3.* Nombre de pathologies recherchées en fonction de l'âge et du pays d'exercice des participants. 52
- Figure 4.* Dépistage de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune en fonction de l'âge des médecins. 53
- Figure 5.* Fréquence de dépistage de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune au cours du suivi. 54

Introduction

La maladie cœliaque se définit comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à une fraction de la portion protéique du blé, de l'orge et du seigle.

C'est une des affections les plus courantes en Europe. La présentation dite « classique » touche 1 individu sur 2500 à 3000, mais la prévalence est largement sous-estimée car l'expression clinique est très variable. Pour chaque cas diagnostiqué, il existerait 3 à 7 malades non identifiés, on estime ainsi qu'une personne sur 100 serait atteinte (1,2), avec un sex ratio de 2 à 3 femmes pour 1 homme. L'incidence a beaucoup augmenté en 30 ans. Cette hausse s'explique par la meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses et par l'existence de facteurs environnementaux et de gène de prédisposition.

Son diagnostic repose sur un dosage biologique parfois associé à la réalisation de biopsies intestinales (3). Le traitement consiste en un régime strict à vie qui nécessite un suivi médical et diététique régulier, recommandé à 15 jours après l'endoscopie puis 6 mois plus tard et enfin de façon régulière, une fois par an (4).

De nombreuses publications font état de l'association des maladies auto-immunes chez les patients cœliaques (5–13). Elle concernerait plus les femmes (8).

Une étude réalisée aux États-Unis en 2008 chez des adultes cœliaques, a démontré que 13,2 % des malades avaient au moins une atteinte auto-immune (14). Cette prévalence en

pédiatrie est comprise entre 7,2% et 14% (5,15), soit environ 7 fois plus que dans la population générale. Ce risque est corrélé aux antécédents familiaux d'auto-immunité (16).

L'équipe de Ventura *et al.* a mis en évidence que ces comorbidités étaient diagnostiquées le plus souvent (dans 77,5% des cas) avant que la maladie cœliaque ne soit détectée. (5)

En 2019, l'European Society for Study of Celiac Patient a publié de nouvelles directives et préconise un dépistage de la fonction thyroïdienne au diagnostic, à 24 mois, 36 mois puis tous les 1 à 2 ans (17).

Aujourd'hui en France, il n'existe pas de recommandation consensuelle quant au dépistage des maladies auto-immunes chez l'enfant cœliaque.

L'objectif de notre travail est de faire un état des lieux des pratiques professionnelles sur la stratégie de dépistage réalisée par les hépatogastroentérologues pédiatriques francophones amenés à suivre des enfants cœliaques.

Recueil des pratiques professionnelles

Matériel et méthodes

a) *Méthode*

Il s'agit d'une étude transversale descriptive réalisée auprès des hépatogastroentérologues pédiatriques francophones.

b) *Matériel*

Un questionnaire composé de 22 questions à réponses courtes ou fermées leur a été envoyé afin de pouvoir obtenir puissance et reproductibilité pour cette étude. (*Annexe I*). Les réponses enregistrées ont été anonymisées.

Ce questionnaire a été créé à partir de Google Form, et, envoyé par mail le 19 avril 2021 avec une relance le 6 mai 2021 et une clôture définitive le 25 mai 2021.

Il est décomposé en cinq grandes parties :

- 3 questions interrogeaient le profil des médecins
- 8 le dépistage des dysthyroïdies auto-immunes
- 4 le dépistage du diabète de type I
- 4 le dépistage des hépatites auto-immunes
- 3 le dépistage d'autres pathologies

Le dépistage du diabète de type I, des dysthyroïdies auto-immunes et de l'hépatite auto-immune ont été détaillés car ce sont les maladies les plus fréquemment retrouvées chez les enfants cœliaques au regard de la littérature.

La population incluse correspond aux adhérents du Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP), qui dénombre 187 membres.

Ils se répartissent géographiquement comme suit : 152 en France, 9 en Algérie, 8 en Belgique, 4 au Maroc, 4 au Canada, 2 en Tunisie, 2 au Liban, 2 en Italie, 1 au Sénégal, 1 au Togo, 1 au Mali, et, 1 en Roumanie.

Cette base de données a été utilisée car elle est la plus complète et accessible pour contacter les hépatogastroentérologues pédiatres francophones.

c) Outil statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%.

Les variables, toutes qualitatives, ont été décrites par des effectifs et pourcentages.

Les taux de dépistage des différentes pathologies associées à la maladie cœliaque ont été présentés avec un intervalle de confiance (IC) à 95%.

Des comparaisons selon la tranche d'âge des médecins ont été réalisées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher.

Résultats

a) Données générales

Sur les 187 membres de la GFGHNP, il y a eu 56 répondants soit 29,9%. *Figure 1.*

7 médecins ont entre 25 et 35 ans, ce qui représente 12,5% de l'échantillon, 28 ont entre 35 et 45 ans (50,0%) et 21 ont plus de 45 ans (37,5%).

La grande majorité des participants exerce en France (89,29%). *Figure 2.*

7,1 % des répondants ne recherchent aucune pathologie associée à la maladie cœliaque, tandis que 5,4 % en recherchent 1, 1,8 % en recherchent 2, 28,6% en recherchent 3 et enfin 57,1% en recherchent 4. *Figure 3.*

b) Dépistage de l'hypothyroïdie auto-immune

Au total 49 médecins réalisent un dépistage de l'hypothyroïdie auto-immune soit 87,5%, [IC 95% : 75,9 à 94,8%]. Il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge.

Figure 4.

Parmi ces 49 médecins, au diagnostic, 19 d'entre eux (soit 38,8%) font un dosage des anticorps anti-TPO. 49 dosent la TSH (100%), 24 dosent la T3 (49,9 %) et 40 dosent la T4 (81,6%). 5 praticiens, soit 10,2% dosent les anticorps anti-thyroglobuline.

Au cours du suivi, 13 dosent les anticorps anti-TPO (26,5%), 43 dosent la TSH (87,8%), 17 dosent la T3 (34,7%) et 29 dosent la T4 (59,2%). 2 participants, soit 4,1% dosent les anticorps anti-thyroglobuline.

6 médecins (soit 12,2%) ne réalisent pas de bilan de contrôle au cours du suivi tandis que la majorité d'entre eux font un dépistage annuel (61,2%). *Figure 5.*

c) Dépistage de l'hyperthyroïdie auto-immune

Au total 45 médecins réalisent un dépistage de l'hyperthyroïdie auto-immune soit 80,4% [IC 95% : 67,6 à 89,8%]. Il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge.

Figure 4.

Parmi ces 45 médecins, au diagnostic, 6 d'entre eux (soit 13,3%) font un dosage des anticorps anti-TRAK. 45 dosent la TSH (100%), 20 dosent la T3 (44,4%) et 35 dosent la T4 (77,8%).

Au cours du suivi, 4 dosent les anticorps anti-TRAK (8,9%), 39 dosent la TSH (86,7%), 14 dosent la T3 (31,1%) et 27 dosent la T4 (60,0%).

6 médecins (soit 13,33%) ne réalisent pas de bilan de contrôle au cours du suivi tandis que la majorité d'entre eux font un dépistage annuel (57,78%). *Figure 5.*

d) Dépistage du diabète de type I

Au total, seuls 37 médecins réalisent un dépistage du diabète de type I soit 66,1% [IC 95% : 52,2 à 78,2%] de notre échantillon. Il n'existe pas de différence significative entre les tranches d'âge. *Figure 4.*

Parmi ces 37 médecins, au diagnostic, 8 font une recherche d'anticorps dirigés contre le pancréas (21,62%) : anti-GAD pour 100%, anti-IA2 pour 75%, anti-insuline pour 75% et anti-

ZnT8 pour 50%. *Tableau I.* 28 médecins réalisent une glycémie à jeun (75,7%) et 21 une hémoglobine glyquée (56,8%).

Au cours du suivi, seuls 4 médecins soit 10,8% recherchent les anticorps : anti-GAD pour 100%, anti-insuline pour 50%, anti-IA2 pour 50%. Aucun ne dose les anticorps anti-ZnT8.

Tableau II.

Au cours du suivi, 26 dosent une glycémie à jeun (70,3%) et 19 une hémoglobine glyquée (51,4%).

4 médecins (soit 10,8%) ne réalisent pas de bilan de contrôle au cours du suivi tandis que la majorité d'entre eux font un dépistage annuel (70,3%). *Figure 5.*

e) Dépistage de l'hépatite auto-immune

Au total 50 médecins réalisent un dépistage de l'hépatite auto-immune soit 89,3% [IC 95% : 78,1 à 96,0%]. Il n'existe pas de différence significative par tranche d'âge. *Figure 4.*

Au diagnostic, 50 d'entre eux (soit 100,0 %) font un dosage des transaminases, 37 dosent PAL et GGT (74,0%), 29 dosent la bilirubine (58,0%), 4 réalisent un bilan de coagulation (8,0%) et 3 recherchent les anticorps anti-LKM1 (6,0%). 4 répondants (8,0%) complètent ce bilan avec la recherche d'anticorps anti-muscle lisse (6,0%), anti-ADN (4,0%), anti-cytosol (2,0%), anti-actine (2,0%) et une électrophorèse des protéines sériques (2,0%).

Au cours du suivi, 44 d'entre eux (soit 88,0 %) font un dosage des transaminases, 31 dosent PAL et GGT (62,0%), 22 dosent la bilirubine (44,0%), 3 réalisent un bilan de coagulation (6,0%) et 2 recherchent les anticorps anti-LKM1 (4,0%). 1 médecin (2,0%) réalise une électrophorèse des protéines sériques.

6 médecins (soit 12,0%) ne réalisent pas de bilan de contrôle au cours du suivi tandis que la majorité d'entre eux font un dépistage annuel (74,0%). *Figure 5.*

f) Autres pathologies

4 médecins explorent d'autres pathologies auto-immunes (7,1%). 2 d'entre eux (50,0%) recherchent une thrombopénie auto-immune, 3 un vitiligo (75,0%) et 1 une anémie auto-immune (25,0%).

Discussion

Notre étude descriptive démontre une hétérogénéité des pratiques gastropédiatriques même si la majorité des participants dépistent le diabète de type I (66,1%), l'hypothyroïdie (87,5%), l'hyperthyroïdie (80,4%) et l'hépatite auto-immune (89,3%) alors même qu'il n'existe pas de recommandations suggérant de rechercher ces maladies.

Le taux de réponse au questionnaire est correct avec 29,9% de répondants. De par la méthode de recueil il existe un biais de volontariat.

Il aurait pu être intéressant de répertorier le type d'exercice pratiqué par les personnes interrogées (consultations spécialisées en centre hospitalo-universitaire, consultation en hôpital général ou consultation libérale) pour évaluer une éventuelle disparité des prises en charge.

Notre travail s'est porté sur les membres du groupe francophone. Il y a peu de praticiens qui exercent en dehors de la France, rendant les données de l'analyse par pays peu exploitables.

Figure 2.

L'âge des médecins étant corrélé à l'expérience clinique, nous avons voulu en évaluer l'impact. Aucune différence ne se dégage des résultats.

La question du dépistage des maladies auto-immunes s'inscrit dans une problématique de santé publique. Un dépistage s'envisage lorsqu'une maladie est fréquente ou grave et qu'il existe un test sensible, d'emploi facile, rapide, peu cher, valide, reproductible et acceptable pour la population. L'étude du diabète de type I, des dysthyroïdies auto-immunes et des hépatites auto-immunes ont retenu notre attention pour cette raison.

Quatre pathologies ont été exclues de notre enquête compte tenu de leur moindre fréquence :

- La cholangite biliaire primitive (CBP) (18,19) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) (20–22) sont associées statistiquement à la maladie cœliaque, mais elles ne surviennent que de manière exceptionnelle chez l'enfant (18,23),
- La maladie de Sjögren classiquement décrite chez les patients cœliaques (24,25) ne recensant que 200 cas pédiatriques en 2017 (26),
- Enfin, la maladie d'Addison est étroitement liée à la maladie cœliaque (27–29), mais sa prévalence n'est que de 5 à 10 cas pour 100 000 habitants toutes tranches d'âge confondues.

D'autres maladies auto-immunes ne semblent pas surreprésentées chez les enfants cœliaques. C'est le cas de la gastrite atrophique auto-immune (5,30) et du lupus érythémateux disséminé (LED) dont l'association est peu étudiée et non établie en population pédiatrique (31–33).

Enfin, d'autres maladies ne peuvent pas être dépistées en raison d'une absence de test suffisamment spécifique. L'arthrite juvénile infantile en fait partie (AJI). Les enfants qui en sont atteints déclarent plus souvent une maladie cœliaque (34–36), cependant, il existe peu de données sur le risque des patients cœliaques à débiter une AJI.

Pour les dysthyroïdies auto-immunes (DTAI), la majorité des répondants à notre étude réalisent une surveillance de la TSH et de la T4. Pour l'hypothyroïdie, plus d'un tiers des médecins dosent les anticorps anti-TPO au diagnostic, puis un quart les contrôlent régulièrement au cours du suivi. Pour l'hyperthyroïdie auto-immune, 13,3% puis 8,9% des répondants dosent les anticorps anti-TRAK respectivement au diagnostic puis au cours du suivi.

Chez l'enfant, les deux dysthyroïdies les plus fréquemment observées sont celles de Hashimoto et de Basedow.

La prévalence pédiatrique de la maladie de Hashimoto est comprise entre 1,2% (37) et 3% (38). La pathologie peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 40 et 45 ans (39). En population pédiatrique, elle se manifeste typiquement au moment de la puberté, rarement avant 5 ans.

La prévalence pédiatrique de la maladie de Basedow est de 0,2% (37) avec une incidence annuelle d'environ 0,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants, survenant le plus souvent durant la deuxième décennie. Les filles sont 5 à 7 fois plus souvent atteintes. Il y a un pic à l'adolescence et un nadir avant 4 ans.

Le lien dysthyroïdies et maladie cœliaque est retrouvé dans de nombreuses publications (11,40–46).

En population pédiatrique, la prévalence de la maladie cœliaque chez les sujets atteints de DTAI est de 6,2% (47). Celle des DTAI chez les patients cœliaques est très variable, évaluée entre 2,4% et 40% (38).

Selon les études, la maladie cœliaque est tantôt plus souvent associée à l'hyperthyroïdie (2.6%-5,8%) (47,48) ou à l'hypothyroïdie (1.4%-5%) (41).

Le lien dysthyroïdie et maladie cœliaque est plus marqué chez les enfants que chez les adultes (11,41,46,47). La prévalence des anticorps anti-TPO serait d'environ 29% dans la population cœliaque (49). Une étude réalisée en 2000 chez des sujets cœliaques âgés de 2 à 18

ans, révèle la présence d'anticorps dirigés contre la thyroïde dans 41,1% des cas, ce qui est environ 12 fois plus que les individus indemnes (50).

Depuis 2012, les recommandations internationales sont donc en faveur d'un dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez tous les enfants atteints d'une thyroïdite auto-immune au diagnostic (51), mais, les dosages biologiques et leur fréquence ne sont pas consensuels (52). La question du dépistage des DTAI chez les enfants cœliaques se pose toujours (53). L'association maladie cœliaque et DTAI prédispose à la survenue d'autres comorbidités auto-immunes. (45)

Selon les préconisations de la HAS (Haute Autorité de Santé), la recherche d'une dysthyroïdie se fait en première intention par le seul dosage de la TSH (54). En cas d'anomalie, le bilan doit être complété par un prélèvement des hormones thyroïdiennes.

Pour le diabète de type I (DT1), notre travail met en évidence que le suivi réside essentiellement sur l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun. Le dépistage sérologique est réalisé par 21,6% des médecins qui recherchent le DT1 soit 14% des praticiens de notre échantillon. Les seuls résultats significatifs par comparaison des tranches d'âge sont ceux des anticorps anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline au cours du suivi. Cette significativité n'a pas de traduction clinique et disparaît lorsque les tranches d'âge sont regroupées. (*Tableau II*).

Le diabète de type I touche 200 000 personnes en France. D'après les données de l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire) de 2019, l'incidence est estimée à 19,1 pour 100 000 chez les enfants de 6 mois à 14 ans. Le pic de découverte se situe entre 10 et 14 ans.

La première association faite entre le diabète de type I et la maladie cœliaque a été suggérée en 1969 (55).

La prévalence de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques de type I est évaluée de 4,4% à 11,1% (40,56). Les données concernant la prévalence du DT1 chez les patients

cœliaques datent des années 80, elle serait comprise entre 1,4 à 5,4% (9). L'incidence annuelle du diabète en population cœliaque est de 126 pour 100 000 habitants (8).

Une étude de cohorte à grande échelle réalisée en 2006 a mis en évidence que la maladie cœliaque est associée à un risque statistiquement significatif accru de DT1 avant l'âge de 20 ans avec un sur-risque d'acidocétose ou de coma diabétique (57). Cette augmentation du risque a été observée indépendamment du fait que la maladie cœliaque ait été diagnostiquée entre 0 et 2 ans ou entre 3 et 20 ans.

Le sexe féminin et un diagnostic de diabète précoce (posé avant l'âge de 4 ans) sont des facteurs de risque de développer une maladie cœliaque (58).

En cas de co-affection, le diabète est souvent diagnostiqué en premier comme en témoigne une étude prospective réalisée en 2017 (59). En effet, le diagnostic de maladie cœliaque ne précède celui du DT1 que dans 10 à 25% des cas (58).

Une méta-analyse conduite en 2015 par Pham-Short *et al.* a mis en évidence que la plupart des cas de maladie cœliaque étaient diagnostiqués dans les 5 ans suivant le diagnostic du diabète de type I (60). Cette constatation est à l'origine des recommandations internationales chez le patient diabétique qui préconisent un dépistage annuel de la maladie cœliaque jusqu'à 5 ans suivant l'apparition du diabète et en cas de symptômes évocateurs de la pathologie (61). Il n'existe pas de recommandation quant au dépistage du diabète chez les enfants cœliaques.

La HAS suggère un dépistage de la maladie cœliaque au diagnostic de DT1 (62).

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont : l'insuline, la GAD, l'IA2, le ZnT8 et les antigènes insulaires. Au diagnostic de DT1, 92% des malades ont au moins un anticorps détecté dans le sang (63). Les ICA sont les anticorps dirigés contre des antigènes insulaires révélés par immunofluorescence sur des coupes de pancréas humain. Pour des raisons méthodologiques, ils ont été supplantés par les autres. Nous ne les avons pas inclus dans notre questionnaire. Aucun des participants à notre étude n'a mentionné les rechercher.

La présence de trois ou quatre auto-anticorps dirigés contre le pancréas est associée à un risque compris entre 60 et 100% de développer un DT1 dans les cinq à dix années suivantes (64). La rapidité d'évolution vers une maladie symptomatique est corrélée à l'âge de la séroconversion, à des marqueurs génétiques, au sexe et au type d'auto-anticorps (65).

Chez les patients cœliaques adultes, la prévalence des auto-anticorps dirigés contre le pancréas a été estimée selon les études entre 9 % et 23% (66,67).

Une étude prospective observationnelle réalisée en Bavière (Allemagne) en 2020 (68) s'est intéressée au dépistage de masse du diabète de type I au moyen d'un dosage des anticorps dirigés contre le pancréas. L'équipe a dosé les anticorps anti-GAD, anti-insuline, anti-IA2 et anti-ZnT8 afin de préciser la prévalence de la maladie pré-symptomatique dans la population générale ainsi que le risque de progression vers un diabète et l'acidocétose. Elle a aussi évalué le stress psychologique d'un tel dépistage chez les parents.

90 632 enfants (âge médian 3,2 ans) ont été inclus. Le sujet était considéré comme « pré symptomatique » lorsque son prélèvement retrouvait deux anticorps dirigés contre le pancréas. L'étude a établi que les enfants dépistés comme à risque (220 au total), ont évolué vers un diabète symptomatique à hauteur de 9% par année avec une surveillance d'une durée de quatre ans et trois mois. La sensibilité du test a été de 95%. Ce risque semblait être corrélé aux nombres d'anticorps retrouvés et augmenté en cas de positivité des anticorps anti-IA2. En termes de conséquence psychologique, le stress des parents était supérieur en cas de dépistage positif mais diminuait au cours du suivi pour être finalement comparable aux parents dont les enfants n'étaient pas à risque. Enfin, seuls 5% des découvertes de diabète l'ont été en acidocétose.

Pour rappel en France au diagnostic, environ 40% des enfants sont en acidocétose ($\text{pH} < 7,30$ ou réserve alcaline (RA) $< 15\text{mmol/L}$) et 11,4% à 14,8% en acidocétose sévère ($\text{pH} < 7,10$ ou RA $< 5\text{mmol/L}$) (69). 8,4% à 6,6% des enfants font un séjour en unité de soins intensifs (69), et malheureusement, cinq à six jeunes décèdent chaque année en France.

Cette étude soulève la question de la réalisation d'un dépistage du diabète dans une population à risque telle que celle des enfants cœliaques et sa faisabilité.

La découverte de diabète se fait le plus souvent au cours d'une décompensation aiguë. La mesure d'une glycémie à jeun et d'une hémoglobine glyquée ne semblent pas être les marqueurs biologiques de dépistage les plus pertinents. La glycémie à jeun ne s'élève qu'au moment de la décompensation. L'hémoglobine glyquée est le témoin de l'équilibre glycémique des trois mois précédents et sert surtout de marqueur pour le suivi d'un diabète connu.

Pour l'hépatite auto-immune (HAI), le dépistage réside essentiellement en un dosage des transaminases et en un bilan de cholestase. Seuls 3 médecins recherchent les anticorps anti LKM1 (5,35%).

L'HAI est une maladie rare et grave, de découverte pédiatrique dans 80% des cas. Son incidence annuelle est de 0,4 pour 100 000 habitants et sa prévalence de 3 pour 100 000 habitants avec une grande inhomogénéité dans le monde. L'âge de début est variable, elle peut même survenir chez le nourrisson. Il existe une prédominance féminine avec un sex ratio de 9. De nombreuses études font état de l'association maladie cœliaque et HAI (70).

Une méta analyse de 2013 confirme ce lien statistique fort. Ainsi, le risque d'être atteint d'HAI est multiplié par 180 chez l'enfant cœliaque et, réciproquement, les enfants avec une HAI ont un surrisque de développer la maladie cœliaque qui est d'environ six fois plus que la population générale. Les prévalences de la maladie cœliaque chez les enfants atteints d'HAI et inversement étaient respectivement de 6,3 % et 1,4 % (71).

Par ailleurs la maladie cœliaque est à l'origine de lésions hépatiques inflammatoires qui lui sont propres, même quand la maladie est isolée, on parle alors d'« hépatite cœliaque ». Cette dernière se manifeste par l'élévation persistante des aminotransférases même en l'absence de symptôme digestif chez un enfant qui n'a pas de signe clinique de maladie chronique du foie.

Cette hépatite est le plus souvent séronégative. L'histologie retrouve des lésions d'hépatite lobulaire réactive et une portite, modérément active. Cette « hépatite cœliaque » guérit biologiquement et histologiquement avec un régime sans gluten bien conduit, et rechute à son arrêt. La distinction avec une HAI séronégative est souvent difficile.

Le dépistage de la maladie cœliaque chez les patients atteints de HAI est recommandé (72).

La majorité des répondants à notre enquête déclare rechercher une HAI (89.3%) au moyen d'un bilan avec aminotransférases et bilan de cholestase. Ces résultats peuvent être biaisés par la recherche concomitante de l'hépatite cœliaque.

La plupart des médecins réalisent une surveillance annuelle qui correspond à la fréquence de consultation recommandée d'un enfant cœliaque auprès de son gastroentérologue.

7,1 % de notre population recherche d'autres pathologies : anémie auto-immune (AHAI), thrombopénie auto-immune (TPI) et vitiligo.

En ce qui concerne la AHAI, son incidence est évaluée dans les pays occidentaux à environ 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants. Elle peut survenir à tous les âges de la vie y compris avant 4 ans. En population pédiatrique l'incidence annuelle est estimée à 0,8/100 000 (73). Chez les enfants, la forme la plus courante d'AHAI est due à des auto-anticorps chauds (74). Une étude de 2004 conduite par Gabrielli *et al.* n'a pas montré d'association statistique entre AHAI et maladie cœliaque (75) mais, aucune étude prospective n'a été menée. Seuls quelques très rares cas ont été décrits dans la littérature (76,77). Une étude de 2019, a fait état de l'association de l'AHAI avec les Ig antitransglutaminases (TG) tissulaires, cependant, seul un patient sur les 23 a été diagnostiqué atteint de maladie cœliaque (78). L'explication physiopathologique reste à détailler.

L'incidence annuelle de la TPI est estimée entre 1/25 600 et 1/37 000 en Europe, avec

un sex-ratio de 1,3:1. La TPI peut survenir à tout âge mais on observe une répartition bimodale de l'incidence de la maladie, avec un pic avant l'âge de 18 ans et un autre après 60 ans. L'estimation actuelle de l'incidence d'une TPI aiguë chez les enfants se situe entre 19 et 64 pour 100 000 par an (79). Bien que certaines équipes n'établissent pas de lien entre TPI et maladie cœliaque (5,80), des travaux récents associent maladie cœliaque et TPI (81,82). Une étude rétrospective réalisée en population pédiatrique fait état d'un surrisque de TPI dans cette population avec un risque relatif d'environ 2 (83).

La physiopathologie soutenant ces associations de maladies fait intervenir de nombreux composants. D'une part il existe un bagage génétique commun par l'intermédiaire du système HLA (84) ainsi que d'autres gènes de susceptibilité (85).

D'autre part, interviennent le microbiote intestinal, le rôle de certaines infections ou encore la réponse immunitaire.

L'imputabilité de l'exposition au gluten est controversée (86). Guidetti *et al.* (6) en 2001 et Viljamaa *et al.* (8) en 2005 n'établissent pas de lien entre la consommation de gluten et le développement de maladies auto-immunes tandis que d'autres études ont démontré que la prévalence des manifestations auto-immunes augmentent avec l'âge au diagnostic (5), que le suivi d'un régime strict permet de diminuer les anticorps spécifiques d'organe (87) et qu'il est un facteur protecteur vis-à-vis de la dysautoimmunité (16).

Enfin, plusieurs études suggèrent la participation d'un autre élément : la perte de la fonction de barrière intestinale cause et/ou conséquence de la maladie cœliaque (88–90). C'est un phénomène complexe qui fait intervenir entre autre la zonuline et dont l'expression perturbée au cours de la maladie cœliaque permettrait l'exposition d'antigènes dans la sous muqueuse intestinale (91).

Conclusion

La maladie cœliaque est une pathologie fréquente dont l'incidence est en augmentation. Elle peut se manifester à tout âge et son diagnostic est fréquemment réalisé à l'âge pédiatrique. L'association de cette dernière aux maladies auto-immunes est reconnue depuis de nombreuses années. Notre étude révèle que les gastropédiatres francophones prennent en compte ce facteur dans leur pratique quotidienne lors du suivi des enfants cœliaques. Ainsi, une majorité d'entre eux dépistent annuellement plusieurs d'entre elles.

La revue de la littérature suggère la réalisation au diagnostic d'un dépistage des dysthyroïdies, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune, au moyen du dosage de la TSH, des anticorps impliqués dans le développement du diabète de type I et des enzymes hépatiques. Par la suite, au cours du suivi, il semble pertinent de poursuivre la surveillance par le dosage de la TSH et des enzymes hépatiques.

Les résultats de notre étude soulèvent la question d'une stratégie de dépistage uniformisée dans la prise en charge des patients cœliaques. Des études médico-économiques doivent être menées pour en évaluer la faisabilité et la pertinence.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pierre CLAVELOU



Le Président du Jury,

Etienne MERLIN

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Etienne Merlin'.

RESUME DE L'ARTICLE

MALADIE CŒLIAQUE PEDIATRIQUE ET DEPISTAGE DES MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES : REVUE DE LA LITTERATURE ET RECUEIL DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Introduction : La maladie cœliaque concerne 1 personne sur 100 en Europe. Elle est fréquemment de découverte pédiatrique. Son association avec d'autres maladies auto-immunes est avérée et a fait l'objets de nombreuses études. Pour autant il n'existe pas de recommandations pédiatriques ni adultes quant au dépistage de ces pathologies en France.

Objectifs : Réaliser un état des lieux des pratiques professionnelles gastropédiatriques en matière de dépistage des comorbidités auto-immunes chez les enfants cœliaques.

Méthodes : Revue de la littérature et envoi d'un questionnaire de 22 questions aux 187 membres du Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP).

Résultats : Nous avons obtenu 29,94% de réponses. La grande majorité des participants exerce en France. 7,14% des répondants ne recherchent pas de pathologie associée à la maladie cœliaque, tandis que 5,36% en recherchent 1, 1,79% en recherchent 2, 28,57% en recherchent 3 et enfin 57,14% en recherchent 4. 87,5% des médecins dépistent l'hypothyroïdie auto-immune, 80,36% l'hyperthyroïdie auto-immune, 66,07% le diabète de type I et 89,29% l'hépatite auto-immune. 7% de notre échantillon recherche d'autres maladies : vitiligo, thrombopénie auto-immune et anémie auto-immune.

Conclusion : En l'absence de consensus, la majorité des médecins de notre étude réalisant le suivi d'enfants cœliaque recherche 3 à 4 maladies auto-immunes. La mise en pratique du dépistage de ces maladies est hétérogène. La littérature retrouve une association étroite entre maladie cœliaque et diabète de type I, dysthyroïdie et hépatite auto-immune. Actuellement, le dépistage sérologique du diabète en population à risque se discute. Dans ce cadre, les enfants cœliaques seraient des candidats potentiels à la recherche des anticorps dirigés contre le pancréas. Ces résultats soulèvent la question d'une stratégie de dépistage uniformisée dans la prise en charge des enfants cœliaques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rewers M. Epidemiology of Celiac Disease: What Are the Prevalence, Incidence, and Progression of Celiac Disease? *Gastroenterology*. apr 2005;128(4):5.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. dec 2010;42(8):587-95.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Kurppa K. ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. jan 2012;54(1):136-60.
4. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2008;28(9):1042-66.
5. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. aug 1999;117(2):297-303.
6. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. oct 2001;49(4):502-5.
7. Ciaran P Kelly RJF. Celiac Sprue. *N Eng J Med*. jan 2002;346(3):180-8.
8. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. apr 2005;40(4):437-43.
9. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. sept 1994;35(9):1215-8.
10. Duggan JM. Coeliac disease: the great imitator. *Med J Aust*. may 2004;180(10):524-6.

11. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res.* oct 2007;5(3):184-92.
12. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocr Rev.* aug 2002;23(4):464-83.
13. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* oct 2016;22(38):8472-79.
14. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun.* sept 2008;31(2):160-5.
15. Petaros P, Martelossi S, Tommasini A, Torre G, Caradonna M, Ventura A. Prevalence of Autoimmune Disorders in Relatives of Patients with Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* jul 2002;47(7):1427-31.
16. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* jul 2008;6(7):753-8.
17. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J.* jun 2019;7(5):583-613.
18. Thevenot T, Mathurin P, Martino VD, Nguyen-Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G, et al. Maladie cœliaque et atteinte hépatique. *2013;27:28-42.*
19. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut–liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* mar 2013;7(3):253-61.
20. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O, Elgjo K, Jenssen E, Kolmannskog F. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* jan 1994;21(6):1061-6.
21. Volta U, Muratori P, Fuentes D. Celiac Disease in Autoimmune Cholestatic Liver

Disorders. *Am J Gastroenterol.* oct 2002;97(10):2609-13.

22. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac Disease and Risk of Liver Disease: A General Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* jan 2007;5(1):63-69.
23. Liberal R, Gaspar R, Macedo G. Pediatric-onset primary biliary cholangitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* jul 2019;51(7):1064-5.
24. Balaban DV, Mihai A, Dima A, Popp A, Jinga M, Jurcut C. Celiac disease and Sjögren's syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* sept 2020;8(18):4151-61.
25. Khammassi N, Mohsen D, Kort Y, Abdelhedi H, Cherif O. Association syndrome de Gougerot Sjogren et maladie cœliaque. *Pan Afr Med J.* sept 2015(22):33.
26. Majdoub I, Kallel S, Hsairi M, Snoussi M, Charfi M, Ben Halima A, et al. Syndrome de Goujerot-Sjögren primitif de l'enfant : à propos d'un cas. *Arch Pédiatrie.* dec 2017;24(12):1249-52.
27. O'leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckely B, O'Halloran DJ et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM.* feb 2002;95(2):79-82.
28. Myhre AG, Aarsetøy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High Frequency of Coeliac Disease among Patients with Autoimmune Adrenocortical Failure. *Scand J Gastroenterol.* jan 2003;38(5):511-5.
29. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of Primary Adrenal Insufficiency in Patients with Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2007;92(9):3595-8.
30. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* dec 2018;89(8-S):100-3.

31. Sahin Y, Sahin S, Adrovic A, Kutlu T, Cokugras FC, Barut K et al. Serological screening for celiac disease in children with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* jul 2019;6(3):142-5.
32. Mirza N, Bonilla E, Phillips PE. Celiac disease in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Clin Rheumatol.* apr 2007;26(5):827-8.
33. Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus.* dec 2016;25(14):1509-19.
34. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* feb 2005;44(4):517-20.
35. 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.* aug 1996;129(2):311-3.
36. Gheita TA, Fawzy SM, El-Din AMN, Gomaa HE. Asymptomatic celiac sprue in juvenile rheumatic diseases children. *Int J Rheum Dis.* apr 2012;15(2):220-6.
37. Rallison ML, Dobyns B rown M, Keating FR, Rall J oseph E, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* may 1975;86(5):675-82.
38. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, Di Mario F, Fornaroli F, Leandro G, et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* dec 2018;89(9-S):11-6.
39. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* apr 2014;13(4-5):391-7.
40. Canova C. Celiac Disease and Risk of Autoimmune Disorders: A Population-Based Matched Birth Cohort Study. *J Pediatr.* jul 2016;174:146-152.
41. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbohm A, Ludvigsson JF. Risk of Thyroid

- Disease in Individuals with Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2008;93(10):3915-21.
42. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune Thyroid Disease and Celiac Disease in Children: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* jul 2003;37(1):63-6.
 43. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Children with Celiac Disease and Effect of Gluten Withdrawal. *J Pediatr.* jul 2009;155(1):51-55.
 44. Van der Pals M, Ivarsson A, Norström F, Högberg L, Svensson J, Carlsson A. Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Children with Celiac Disease Compared to Healthy 12-Year Olds. *Autoimmune Dis.* jan 2014;2014:1-6.
 45. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* nov 2001;139(5):738-40.
 46. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Alibrandi A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different pattern of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* feb 2017;176(2):133-141.
 47. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowitz B, Green PHR, Kämpe O, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid.* jul 2016;26(7):880-90.
 48. Midhagen G, Järnerot G, Kraaz W. Adult Coeliac Disease within a Defined Geographic Area in Sweden: A Study of Prevalence and Associated Diseases. *Scand J Gastroenterol.* jan 1988;23(8):1000-4.
 49. Velluzzi F, Lai MA, Loviselli A. Thyroid and Celiac Disease: Clinical, Serological, and Echographic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* jan 1998;93(6):976-9.
 50. Kowalska E, Wąsowska-Królikowska K, Toporowska-Kowalska E. Estimation of antithyroid antibodies occurrence in children with coeliac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul-Aug 2000;6(4):719-21.

51. 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.* jan 2012;54(1):136-60.
52. Kumral D. Celiac Disease Screening for High-Risk Groups: Are We Doing It Right? *Dig Dis Sci.* sep 2020;65(9):2743.
53. Reilly NR, Verma R. Time to Screen Children with Celiac Disease for Thyroid Disease?. *J Pediatr.* jul 2016;174:7-9.
54. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte. Recommander les bonnes pratiques. feb 2018.
55. Walker-Smith JA, Grigor W. Coeliac disease in a diabetic child. *Lancet.* may 1969;1(7603):1021.
56. Camarca M, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* mar 2012;38(1):10.
57. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac Disease and Risk of Subsequent Type 1 Diabetes: A general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care.* nov 2006;29(11):2483-8.
58. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger Age at Onset and Sex Predict Celiac Disease in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: An Italian multicenter study. *Diabetes Care.* jun 2004;27(6):1294-8.
59. Hagopian W, Lee H-S, Liu E, Rewers M, She J-X, Ziegler A-G, et al. Co-occurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity. *Pediatrics.* nov 2017;140(5):e20171305.
60. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Hons-I M, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics.* jul 2015;136(1):170-6.
61. International Diabetes Federation. Diabetes in childhood and adolescence guidelines.

2011.

62. Haute Autorité de Santé. Diabète de type I de l'enfant et de l'adolescent. Guide - affection de longue durée. jul 2007.

63. Boitard C. Le diabète de type 1. Des biomarqueurs à une prévention. Bull Académie Natl Médecine. jan 2017;201(1-3):297-310.

64. Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. INSERM. aug 2017.

65. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. JAMA. jun 2013;309(23):2473.

66. Bruno G, Pinach S, Martini S. Prevalence of type 1 diabetes-related autoantibodies in adults with celiac disease. Diabetes Care. may 2003;26(5):1644-5.

67. Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Dracoulacos D, Xefteri M, Karamouzis M. Autoantibodies Predicting Diabetes mellitus Type I in Celiac Disease. Horm Res Paediatr. 1999;52(3):119-24.

68. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. jan 2020;323(4):339.

69. Choleau C, Maitre J, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, et al. Effet à un an de la campagne nationale de prévention de l'acidocétose au moment du diagnostic de diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent. Arch Pédiatrie. apr 2015;22(4):343-51.

70. Anania C, Luca ED, Castro GD, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. World J Gastroenterol. may 2015;21(19):5813-22.

71. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis: J Pediatr Gastroenterol Nutr. jun

2013;56(6):663-70.

72. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol.* feb 2017;23(5):776-91.

73. Aladjidi N, Jutand M-A, Beaubois C, Fernandes H, Jeanpetit J, Coureau G, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer.* dec 2017;64(12):e26683.

74. Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Setting. *J Clin Med.* jan 2021;10(2):216.

75. Gabrielli M, Candelli M, Franceschi F, Cremonini F, Nista EC, Santarelli L, et al. Primary autoimmune haemolytic anaemia and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* jan 2004;39(6):605-6.

76. Sassenou I, Rabhi M, Berady S, Hachim M, Toloune F. Maladie cœliaque et auto-immunité : à propos d'un cas d'association à une anémie hémolytique auto-immune. *Rev Médecine Interne.* jan 2006;27(1):75-6.

77. Miller DG. Coeliac disease with autoimmune haemolytic anaemia. *Postgrad Med J.* sept 1984;60(707):629-30.

78. Ghosh K, Ghosh K, Agarwal R, Shah K, Mishra K. Anti tissue transglutaminase antibody in idiopathic autoimmune haemolytic anemia. *Transfus Apher Sci.* oct 2019;58(5):693-6.

79. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* mar 2010;85(3):174-80.

80. Sarbay H. Investigation of Celiac Disease in Patients Followed by Immune Thrombocytopenic Purpura Diagnosis and Comparison with Literature. *North Clin Istanb.* aug 2017;4(2):160-4.

81. Bibbò S, Fozza C, Pes GM, Rojas R, Manetti R, Dore MP. Increased Frequency of Immune Thrombocytopenic Purpura in Coeliac Disease and Vice Versa: A Prospective Observational Study. *Gastroenterol Res Pract.* apr 2018;2018:1-4.
82. Olén O, Montgomery SM, Elinder G, Ekbom A, Ludvigsson JF. Increased risk of immune thrombocytopenic purpura among inpatients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* jan 2008;43(4):416-22.
83. Guarina A, Marinoni M, Lassandro G, Saracco P, Perrotta S, Facchini E, et al. Association of Immune Thrombocytopenia and Coeliac Disease in Children (Retrospective Case Control Study). *Turk J Hematol.* aug 2021;38(3):175-80.
84. 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.* oct 2014;371(14):1295-303.
85. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JHM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* dec 2008;359(26):2767-77.
86. Denham JM, Hill ID. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* aug 2013;13(4):347-53.
87. Toscano V, Poggi M, Gemme G. Importance of Gluten in the Induction of Endocrine Autoantibodies and Organ Dysfunction in Adolescent Celiac Patients. *Am J Gastroenterol.* jul 2000;95(7):1742-8.
88. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* nov 2006;22(6):674-9.
89. Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut.* sept 2012;61(9):1355-64.
90. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Panetta F, Ferretti F, Ancinelli M, et al. Celiac

disease and endocrine autoimmune disorders in children: an update. *Expert Rev Clin Immunol.* dec 2013;9(12):1289-301.

91. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *The Lancet.* apr 2000;355(9214):1518-9.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Thèse : Quelles sont vos pratiques en matière de dépistage des maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque de l'enfant ?

Thèse Hélène ESCASSUT, interne de pédiatrie à la faculté de médecine de Clermont-Ferrand. Encadrement par le Dr Nicolas CARON.

Madame, Monsieur,
Bonjour,

La maladie cœliaque est fréquente. Depuis de nombreuses années, son lien avec d'autres maladies auto-immunes a été établi.

Les diabétiques de type I ou bien encore les patients atteints de dysthyroïdies auto-immunes sont systématiquement dépistés pour la maladie cœliaque.

A l'inverse, il n'existe pas de consensus de prise en charge pour les patients cœliaques.

Mon travail de thèse consiste en une revue de la littérature et une évaluation des pratiques professionnelles des hépatogastroentérologues pédiatriques.

J'ai conçu ce rapide questionnaire anonyme composé de 22 questions fermées ou à réponses courtes à destination des hépatogastroentérologues pédiatriques francophones. La durée de ce questionnaire est inférieure à 3 minutes.

En cas de problème ou de question, n'hésitez pas à m'envoyer un mail à l'adresse suivante : helene.escassut@gmail.com.

Si vous le souhaitez, vous pouvez renseigner votre email afin que je vous fasse parvenir mes résultats.

Je vous remercie pour votre participation.

Hélène ESCASSUT

***Obligatoire**

Informations personnelles :

1. Si vous souhaitez recevoir les résultats, vous pouvez renseigner si dessous votre adresse e mail :

2. Quel âge avez-vous ? *

Une seule réponse possible.

25-35 ans

35-45 ans

Plus de 45 ans

3. Dans quel pays exercez vous ? *

Hypothyroïdie auto-immune :

4. Dépistez vous l'hypothyroïdie auto-immune ? * *Une seule réponse possible.*

Oui

Non *Passer à la question 8*

5. Si oui, que dosez vous au diagnostic ? *Plusieurs réponses possibles*

Anticorps anti-TPO

TSH

T3

T4

Autres :

6. Si oui, que dosez vous au cours du suivi ? *Plusieurs réponses possibles*

Anticorps anti-TPO

TSH

T3

T4

Pas de bilan de contrôle au cours du suivi

Autres :

7. Si oui, à quelle fréquence réalisez-vous ce dosage biologique ? *Une seule réponse possible.*

Au diagnostic puis tous les ans

Au diagnostic puis tous les deux ans

- Au diagnostic puis tous les cinq ans
- Un fois au diagnostic diagnostic
- Autre :

Hyperthyroïdie auto-immune :

8. Dépistez vous l'hyperthyroïdie auto-immune ? * *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non *Passer à la question 12*

9. Si oui, que dosez vous au diagnostic ? *Plusieurs réponses possibles*

- Anticorps anti-TRAK
- TSH
- T3
- T4
- Autres :

10. Si oui, que dosez vous au cours du suivi ? *Plusieurs réponses possibles*

- Anticorps anti-TRAK
- TSH
- T3
- T4
- Pas de bilan de contrôle au cours du suivi
- Autres :

11. Si oui, à quelle fréquence réalisez-vous ce dosage biologique ? *Une seule réponse possible.*

- Au diagnostic puis tous les ans
- Au diagnostic puis tous les deux ans
- Au diagnostic puis tous les cinq ans
- Une fois, au diagnostic
- Autre :

Diabète de type I :

12. Dépistez vous le diabète de type I ? * *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non *Passer à la question 16*

13. Si oui, que réalisez-vous au diagnostic ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Dosage des Ac anti GAD

- Dosage des Ac anti ZnT8
- Dosage des Ac anti insuline
- Dosage des Ac anti IA2
- Mesure d'une glycémie à jeun
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale
- Dosage d'une hémoglobine glyquée
- Autres : ...

14. Si oui, que réalisez-vous au cours du suivi ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Dosage des Ac anti GAD
- Dosage des Ac anti ZnT8
- Dosage des Ac anti insuline
- Dosage des Ac anti IA2
- Mesure d'une glycémie à jeun
- Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale
- Dosage d'une hémoglobine glyquée
- Pas d'examen de contrôle au cours du suivi
- Autres : ...

15. Si oui, à quelle fréquence ? *Une seule réponse possible.*

- Au diagnostic puis tous les ans
- Au diagnostic puis tous les deux ans
- Au diagnostic puis tous les cinq ans
- Une fois, au diagnostic
- Autre :

Hépatite auto-immune :

16. Dépistez vous l'hépatite auto-immune ? * *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non *Passer à la question 20*

17. Si oui, que dosez vous au diagnostic ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Transaminases
- PAL GGT
- Bilirubinémie
- Bilan de coagulation complet
- Anticorps anti LKM1
- Autres :

18. Si oui, que dosez vous au cours du suivi ? *Plusieurs réponses possibles.*

- Transaminases
- PAL GGT
- Bilirubinémie
- Bilan de coagulation complet
- Anticorps anti LKM1
- Autres :

19. Si oui, à quelle fréquence réalisez-vous ce dosage biologique ? *Une seule réponse possible.*

- Au diagnostic puis tous les ans
- Au diagnostic puis tous les deux ans
- Au diagnostic puis tous les cinq ans
- Une fois, au diagnostic
- Autre :

Autres maladies :

20. Recherchez vous d'autres maladies auto-immunes ? * *Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

21. Si oui, la ou lesquelles ?

22. Si oui, que dosez vous ?

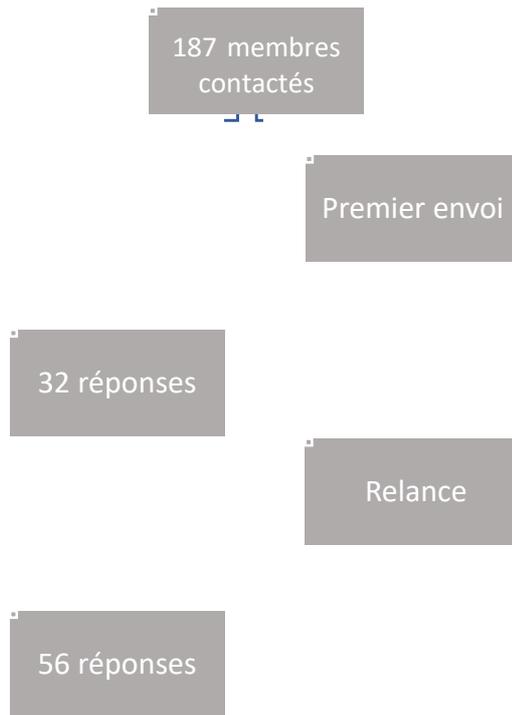


Figure 1. Flow chart.

□ Répartition géographique des participants

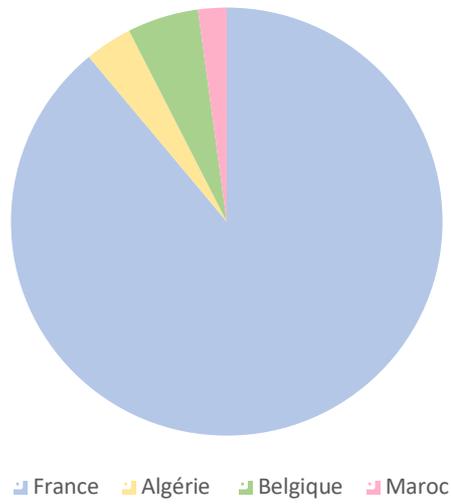


Figure 2. Répartition géographique des participants.

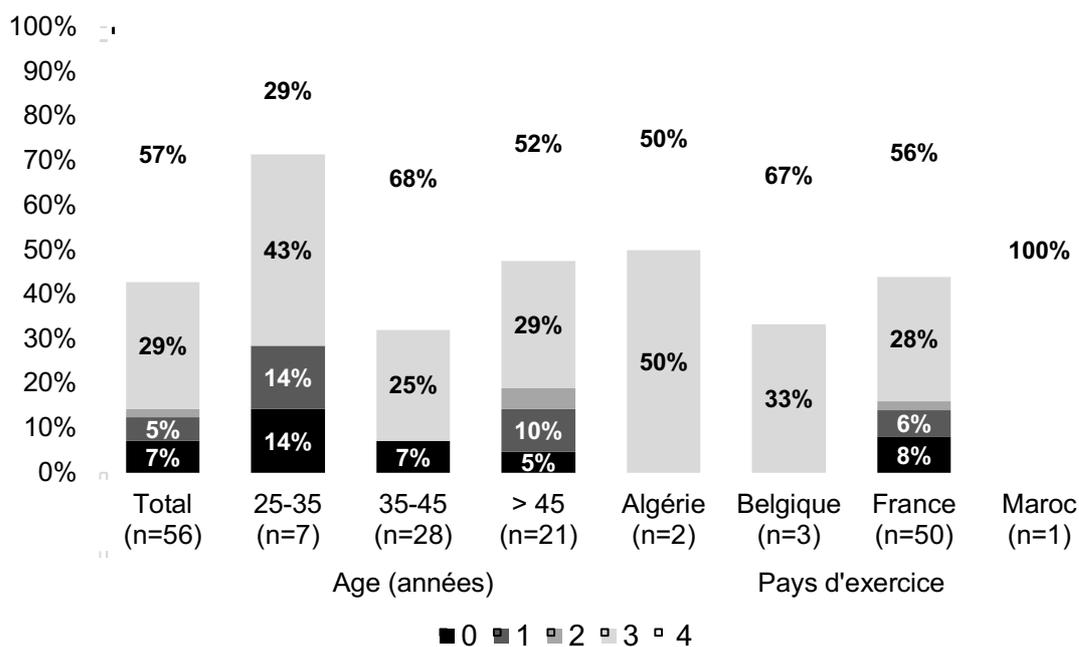


Figure 3. Nombre de pathologies recherchées en fonction de l'âge et du pays d'exercice des participants.

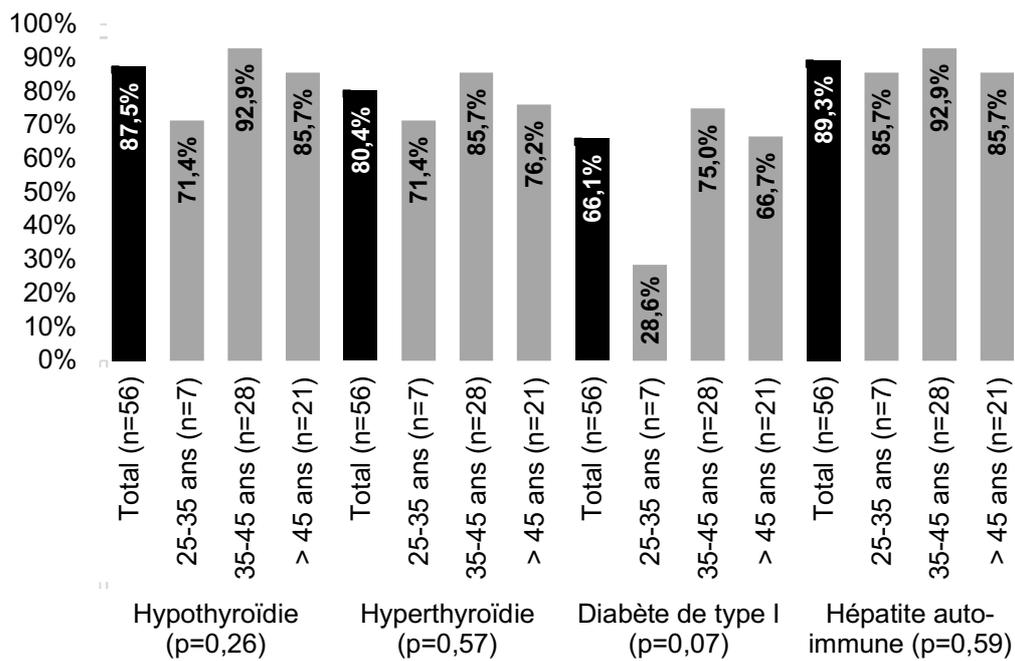


Figure 4. Dépistage de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune en fonction de l'âge des médecins.

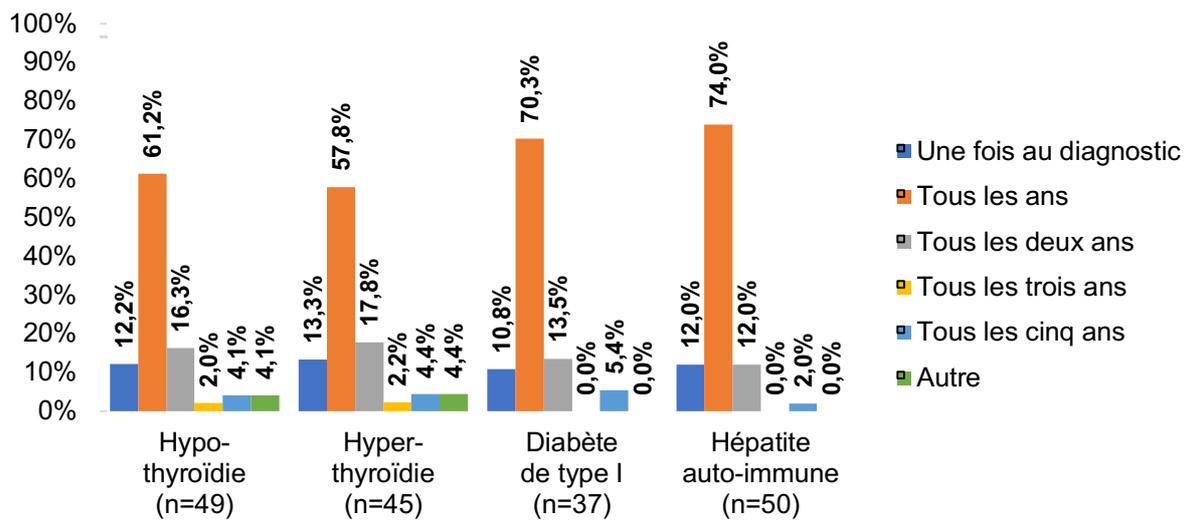


Figure 5. Fréquence du dépistage de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie, du diabète de type I et de l'hépatite auto-immune au cours du suivi.

Tableau I. Recherche des anticorps parmi les médecins dépistant le diabète de type I.

Ac anti GAD	Ac anti ZnT8	Ac anti insuline	Ac anti IA2	Nombre
Non	Non	Non	Non	29
Oui	Non	Non	Non	1
Oui	Non	Non	Oui	1
Oui	Non	Oui	Non	1
Oui	Non	Oui	Oui	1
Oui	Oui	Oui	Oui	4

Tableau II. Dosage des anticorps dirigés contre le pancréas au cours du suivi analysé en fonction de la tranche d'âge des médecins.

	Total (n=37)	25-35 ans (n=2)	35-45 ans (n=21)	> 45 ans (n=14)	P
Dosage des anticorps anti-GAD au cours du suivi	4 (10,8%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	0,02
Dosage des anticorps anti-insuline au cours du suivi	2 (5,4%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,04
Dosage des anticorps anti-IA2 au cours du suivi	2 (5,4%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	0,04

	Total (n=37)	25-45 ans (n=23)	> 45 ans (n=14)	P
Dosage des anticorps anti-GAD au cours du suivi	4 (10,8%)	1 (4,3%)	3 (21,4%)	0,14
Dosage des anticorps anti-insuline au cours du suivi	2 (5,4%)	1 (4,3%)	1 (7,1%)	1,00
Dosage des anticorps anti-IA2 au cours du suivi	2 (5,4%)	1 (4,3%)	1 (7,1%)	1,00

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maitres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Maladie cœliaque pédiatrique et dépistage des maladies auto-immunes associées : revue de la littérature et recueil des pratiques professionnelles

Résumé

Introduction : La maladie cœliaque concerne 1 personne sur 100 en Europe. Elle est fréquemment de découverte pédiatrique. Son association avec d'autres maladies auto-immunes est avérée et a fait l'objets de nombreuses études. Pour autant il n'existe pas de recommandations pédiatriques ni adultes quant au dépistage de ces pathologies en France.

Objectifs : Réaliser un état des lieux des pratiques professionnelles gastropédiatriques en matière de dépistage des comorbidités auto-immunes chez les enfants cœliaques.

Méthodes : Revue de la littérature et envoi d'un questionnaire de 22 questions aux 187 membres du Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGPNP).

Résultats : Nous avons obtenu 29,94% de réponses. La grande majorité des participants exerce en France. 7,14% des répondants ne recherchent pas de pathologie associée à la maladie cœliaque, tandis que 5,36% en recherchent 1, 1,79% en recherchent 2, 28,57% en recherchent 3 et enfin 57,14% en recherchent 4. 87,5% des médecins dépistent l'hypothyroïdie auto-immune, 80,36% l'hyperthyroïdie auto-immune, 66,07% le diabète de type I et 89,29% l'hépatite auto-immune. 7% de notre échantillon recherche d'autres maladies : vitiligo, thrombopénie auto-immune et anémie auto-immune.

Conclusion : En l'absence de consensus, la majorité des médecins de notre étude réalisant le suivi d'enfants cœliaque recherche 3 à 4 maladies auto-immunes. La mise en pratique du dépistage de ces maladies est hétérogène. La littérature retrouve une association étroite entre maladie cœliaque et diabète de type I, dysthyroïdie et hépatite auto-immune. Actuellement, le dépistage sérologique du diabète en population à risque se discute. Dans ce cadre, les enfants cœliaques seraient des candidats potentiels à la recherche des anticorps dirigés contre le pancréas.

Ces résultats soulèvent la question d'une stratégie de dépistage uniformisée dans la prise en charge des enfants cœliaques.

Mots clés

- Maladie cœliaque pédiatrique
- Maladies auto-immunes
- Diabète de type I
- Dysthyroïdie auto-immune
- Hépatite auto-immune
- Dépistage
- Évaluation des pratiques professionnelles