

L'EMBRYOGENÈSE, STADES DE CARNEGIE : *Mise au point*

BENLEGHIB N⁽¹⁾, AMRANE CH.Y⁽¹⁾, MAHDADI S⁽²⁾, BOUKABACHE L⁽¹⁾, KHENSAL S⁽³⁾, BOULACEL A⁽¹⁾.

1) Laboratoire d'Anatomie Générale, Faculté de Médecine, Université Salah Bounider Constantine 3.

2) Laboratoire d'Anatomie Générale, Faculté de Médecine, Université de Sétif.

3) Service d'Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université Salah Bounider Constantine 3.

E-mail : Benleghib N : benleghib@yahoo.fr; Amrane Ch.Y : amranechafika@yahoo.fr; Mahdadi S : mahdadis@yahoo.fr; Boukabache L : leila.boukabache@gmail.com; Khensal S : skhensal51@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

La période embryonnaire est le théâtre de la mise en place d'un nombre important de structures anatomiques qui sont les ébauches de futurs organes du futur nouveau-né. À la fin de cette période, la majorité des organes, présents chez l'adulte et les principaux appareils sont déjà mis en place. Sa durée est de huit semaines à compter de la fécondation. Elle est divisée en 23 stades basées sur des critères morphologiques (stades de Carnegie). Stades recensant la croissance de l'embryon durant ses huit premières semaines (56 jours) ; ils permettent une datation plus précise de l'âge de la grossesse que le calcul en fonction de l'aménorrhée.

Mots clés : Période embryonnaire, Stades de Carnegie, Embryon, Embryogenèse.

ABSTRACT : EMBRYOGENESIS, CARNEGIE STAGES : UP DATES.

The embryonic period is the stage where a large number of anatomical structures are established, which are the drafts of future organs in the future newborn. At the end of this period, the majority of organs present in adults and the main systems are already in place. Its duration is eight weeks from fertilization. It is divided into 23 stages based on morphological criteria (Carnegie stages).

Key words : Embryonic period, Carnegie stages, Embryo, Embryogenesis.

INTRODUCTION

La période embryonnaire correspond aux huit premières semaines de développement après la fécondation. Elle est subdivisée en période préembryonnaire, qui s'étend de la 1^e à la 3^e semaines incluant la fécondation, la période de la vie libre de l'embryon ou préimplantatoire (de la fécondation au 6^e jour) (figure 1), la nidation (6^e au 11^e jour) et la formation de l'embryon di- et tri dermique et en une période embryonnaire proprement dite s'étendant de la 3^e à la 8^e semaines [1]. A ce stade, l'embryon est particulièrement vulnérable en raison de la formation de nouvelles structures à très grande vitesse.

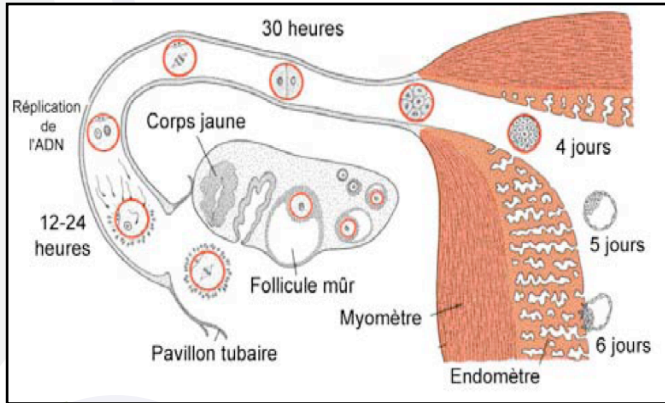


Figure 1. Développement embryonnaire de la fécondation jusqu'à la nidation [1].

L'embryon peut être caractérisé selon trois critères : son âge, sa taille et ces caractéristiques morphologiques. C'est la corrélation de ces trois critères qui va permettre d'identifier les stades embryonnaires ou stades de Carnegie [2] (figure 2).

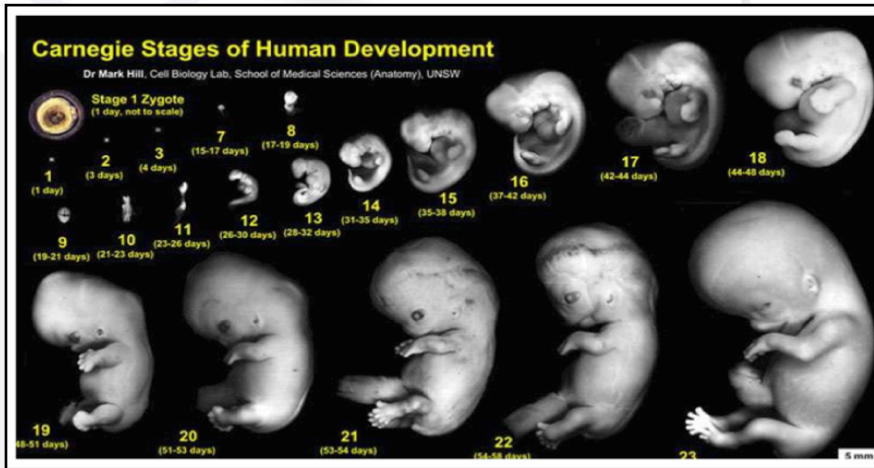


Figure 2. Stades de Carnegie (Source : www.embryology.ch).

DYNAMIQUE DE L'EMBRYOGENÈSE

1. 1^e semaine: période pré embryonnaire

La période pré morphogénétique du développement du zygote humain se caractérise par la fécondation, la segmentation, la migration tubulaire.

1.1. Fécondation

La fécondation, processus au cours duquel s'unissent l'ovule et le spermatozoïde, s'effectue normalement dans le tiers externe de la trompe utérine (trompe de Fallope).

1.2- Migration tubaire et formation de la morula

L'ovule fécondé, se segmente tout en continuant à être ache-

miné le long de la trompe en direction de la cavité utérine dans laquelle il parvient au 4^e jour. Au cours de cette migration, des mitoses successives divisent le zygote qui conserve son volume en un ensemble de cellules de plus en plus petites, des blastomères, lorsqu'il comporte 16 à 32 cellules, il est alors appelé morula. Ce dernier est dans la cavité utérine vers le 5^e jour du développement embryonnaire. A l'intérieur de la morula, apparaissent des lacunes intercellulaires, qui fusionnent ensuite en une cavité unique, remplie d'un liquide provenant du milieu utérin. Le zygote passe alors du stade de morula au stade de blastocyste. Celui-ci se caractérise par une réorganisation des cellules en deux grands groupes : un groupe organisé en couronne au pourtour du blastocyste, le trophoblaste, qui donnera naissance au placenta et un groupe central qui donnera naissance au futur embryon. De plus, il apparaît dans le blastocyste, une petite cavité appelée blastocèle (figure 3).

2. 2^e semaine : Nidation et Formation de l'embryon didermique

2.1- Nidation

Le blastocyste, après la rupture de sa zone pellucide, entre en contact par son pôle embryonnaire avec l'épithélium de l'endomètre [3]. Le trophoblaste prolifère et se différencie en deux couches : une couche interne de cellules claires mononuclées, le cytotrophoblaste et une couche externe, le syncytiotrophoblaste, c'est le tissu responsable du contact direct avec le tissu maternel.

2.2. Formation de l'embryon didermique

En même temps qu'intervient la nidation, le blastocyste va progressivement se modifier, les cellules du bouton embryonnaire s'individualisent pour former deux couches cellulaires qui vont constituer l'ébauche du disque embryonnaire : l'épiblaste (ou ectoderme primaire) et l'hypoblaste (ou endoderme primaire).

Les cellules hypoblastiques progressent le long du blastocèle. Elles créent la membrane de Heuser et délimitent la vésicule vitelline primaire. La cavité amniotique (future poche des eaux) se forme dans le massif épiblastique, par la confluence de microcavités. Les amnioblastes, cellules d'origine épiblastique, tapissent le plafond de la cavité amniotique et forment l'amnios. Le plancher de la cavité est constitué par l'épiblaste (figure 3).

3. 3^e semaine: Gastrulation- Neurulation

3.1. Gastrulation : Mise en place du 3^e feuillet embryonnaire

La gastrulation constitue l'événement majeur de la troisième semaine, elle détermine l'orientation future de l'embryon et sa symétrisation. Elle correspond à la formation

du germe tri dermique par la mise en place du 3^e feuillet embryonnaire (le mésoblaste). Elle permet l'individualisation de la chorde et des trois feuillets embryonnaires primitifs: endoderme, mésoderme, ectoderme. Au début de la 3^e semaine, un épaississement axial de l'épiblaste apparaît dans la partie caudale de l'embryon. Cet épaississement, situé selon l'axe crânio-caudal, est appelé ligne primitive. La limite antérieure de la ligne primitive est marquée par un renflement épiblastique, centré par une dépression, le nœud de Hensen. A partir de la ligne primitive, des cellules de l'épiblaste s'invaginent vers la face ventrale. La migration cellulaire en profondeur se fait par vagues, la migration d'un premier contingent cellulaire forme l'endoderme. Une deuxième vague de migration se met en place, entre l'endoderme et l'épiblaste qui prend le nom d'ectoderme, un

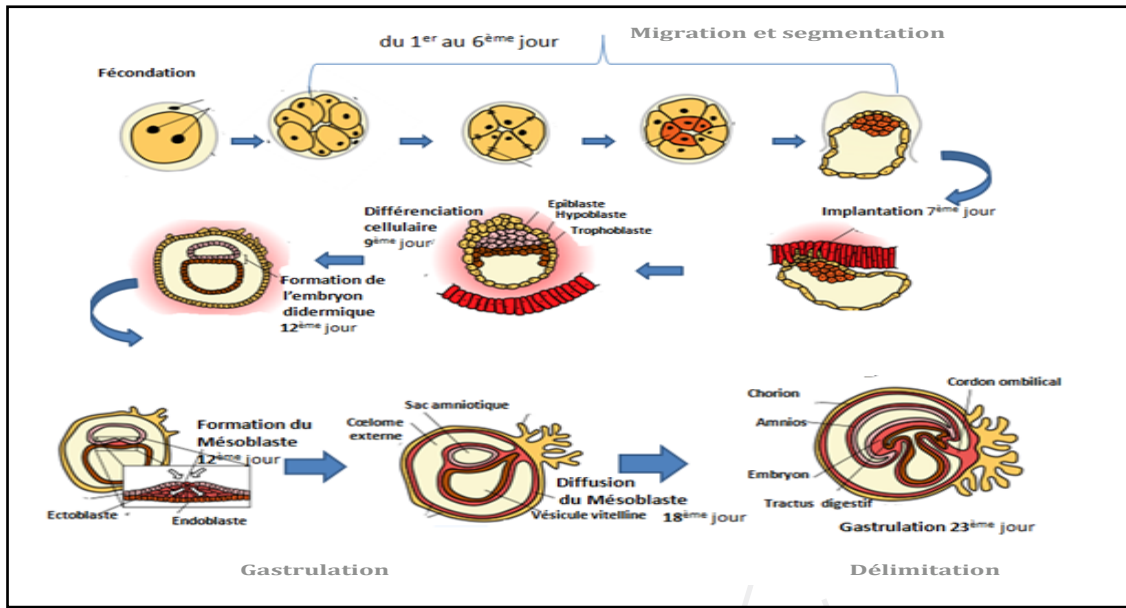


Figure 3. Dynamique de l'embryogenèse.
Source: <http://3doptimalperformance.blogspot.com>

feuillet intermédiaire, le mésoderme et la corde. Dès lors, le disque embryonnaire devient tridermique et présente un axe de symétrie (figure 3). Cette migration respecte à l'extrémité crâniale une zone d'accolement de l'épiblaste avec l'endoderme, la membrane pharyngienne et à l'extrémité caudale une autre zone d'accolement, la membrane cloacale [4].

3.2. Neurulation : Mise en place du tube neural

Au cours de la neurulation, se met en place le système nerveux. Elle est d'origine ectodermique et succède à la gastrulation. Cette étape comporte l'apparition de :

- **La plaque neurale** : elle apparaît au 17^e jour d'abord près du nœud de Hensen et s'étend progressivement vers la ligne primitive (figure 4).
- **La gouttière neurale** : la plaque neurale s'étend du nœud de Hensen à la membrane oropharyngée. Elle se déprime ensuite pour former la gouttière neurale. Les berges de cette gouttière constituent les crêtes neurales (figures 4 et 5).
- **Le tube neural** : les cellules issues des crêtes neurales se rapprochent sur la ligne médiane et fusionnent. Il en résulte le tube

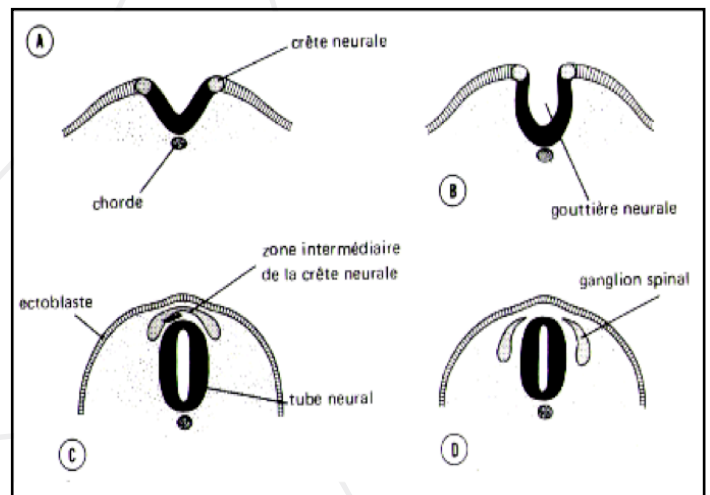


Figure 5. Coupes transversales schématisées à des stades successifs du stade de la Neurulation [1].

- A. Formation de la plaque neurale.
- B. Formation de la gouttière neurale.
- C. Formation du tube neurale.

neural qui donne naissance au système nerveux central SNC : encéphale et corde spinale (moelle épinière). Les crêtes neurales donnent naissance au système nerveux périphérique (SNP) (figure 5) [1].

4. 4^e-8^e semaine du développement embryonnaire

C'est au cours de la quatrième semaine du développement que s'achève l'embryogenèse (formation de l'embryon) et que commence l'organogenèse (formation des organes et appareils à partir des dérivés des feuillets embryonnaires initiaux), phénomène qui se déroule en même temps que l'embryon change de forme. La délimitation de l'embryon et la morphogenèse concourent ensemble à ce changement de l'aspect extérieur [5].

ORGANOGENÈSE: DÉRIVÉES DES TROIS FEUILLETS

C'est le développement des ébauches des organes et de l'ensemble des systèmes qui permettront à l'organisme humain de fonctionner normalement. Des cellules de chacun des trois

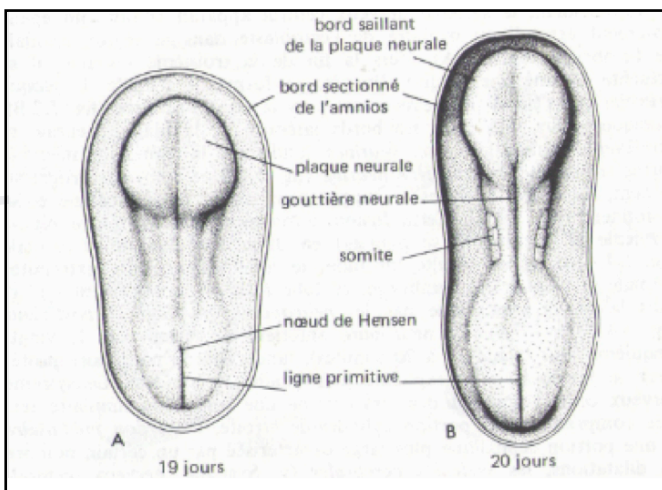


Figure 4. Embryon au stade de neurulation.
(A- Embryon de 19 jours, B- Embryon de 20 jours) [1].

feuillet vont subir des différenciations qui conduiront à la constitution des organes et appareils (tableau I).

Tableau I. Principaux dérivés des feuillet embryonnaire [5].

Principaux dérivés des feuillet embryonnaires.	
Ectoderme	Système nerveux central Système nerveux périphérique Épithélium sensoriel Hypophyse Épiderme, phanères Glandes sous-cutanées Glande mammaire Émail des dents Médullosurrénale
Mésoderme	Squelette (os, cartilage) Tissu conjonctif Muscles (striés, lisses) Système cardiovasculaire et lymphatique, cellules sanguines Reins, voies urinaires hautes Appareil génital (gonades, voies génitales) Péricarde, plèvre, péritoine Rate Corticosurrénale
Endoderme	Tube digestif (épithélium) Foie, pancréas Appareil respiratoire (épithélium) Oreille moyenne, trompe d'Eustache Thyroïde, parathyroïdes (parenchyme) Thymus, amygdales (parenchyme) Vessie, urètre (épithélium)

CHANGEMENT DE FORME

1. Délimitation de l'embryon

La délimitation de l'embryon est le fait d'une plicature qui intervient à la fois dans le sens transversal et dans le sens longitudinal. Deux types de mouvements concomitants (enroulement, plicature) transforment au cours de la 4^e semaine le disque embryonnaire plat en un tube cylindrique. La croissance de la cavité amniotique, le développement du pôle céphalique, la différenciation du mésoderme intra embryonnaire participent activement à la délimitation. Cette dernière permet l'internalisation des feuillet embryonnaires ventraux (endoderme et mésoderme), la mise en place des téguments à partir du feuillet dorsal (ectoderme) et l'individualisation de l'embryon par rapport à ses annexes [5].

2. Morphogenèse

L'organogenèse s'accompagne du façonnement de l'aspect extérieur de l'embryon, qui acquiert les caractéristiques humaines à partir de la 8^e semaine. L'aspect extérieur de l'embryon présente des marqueurs précis qui ont permis la distinction de 23 stades embryonnaires, décrits sous le nom de « Stades de Carnegie » (tableau II). Ces stades permettent d'énumérer la croissance de l'embryon durant ses huit premières semaines.

CONCLUSION

La corrélation de l'âge, de la taille et des caractéristiques morphologiques de l'embryon permet d'identifier les stades embryonnaires ou stades de Carnegie, stades recensant la croissance de l'embryon durant ses huit premières semaines (56 jours). Ils permettent une datation plus précise de l'âge de la grossesse que le calcul en fonction de l'aménorrhée.

CONFITS D'INTÉRÊT

Pas de Confits d'intérêt

Tableau II. Stades de développement embryonnaire (Institut Carnegie) [5].

Stades «Carnegie»	Longueur (en mm)	Age (en Jours)	Principaux événements
1		1	Fécondation
2		2-3	2 à 16 blastomères
3		4-5	Blastocyte libre
4		5-6	Début de la nidation : fixation du blastocyte.
5	0,1-0,2	7-12	Nidation avec les modifications du trophoblaste.
6	0,2	13-15	Villosités choriales : ligne primitive
7	0,4	15-17	Prolongement céphalique.
8	1,0-1,5	17-19	Nœud de Hensen : développement de la chorde en canal chordal puis canal
9	1,5-3,0	20-21	Disque embryonnaire plat. Plaque neurale profonde. 1 à 3 paires de somites
10	2,0-3,5	22-23	Embryon rectiligne ou légèrement incurvé. Neuropores antérieur et postérieur largement ouverts. 1 à 2 arcs branchiaux visibles.
11	2,5-4,5	24-25	Embryon incurvé. Neuropore antérieur en voie de fermeture. placodes otiques présentes vésicules optiques formés.
12	3,0-5,0	26-27	Apparition des bourgeons des membres supérieur. Neuropore antérieur fermé. Neuropore postérieur en voie de fermeture. 3 paires d'arcs branchiaux visibles. Relief cardiaque distinct. Fossettes otiques présentes.
13	4,0-6,0	28-30	Embryon en C: Neuropore postérieur fermé. Bourgeons des membres supérieurs allongés. 4 arcs branchiaux. Bourgeons des membres inférieurs ébauchés. Vésicule optique formée. Placodes optiques distinctes. appendice caudal présente.
14	5,0-7,0	31-32	Bourgeons des membres supérieurs en nageoires. fossettes optiques olfactives, cupules optiques présentes.
15	7,0-9,0	33-36	Palettes des membres supérieurs avec sillons interdigitaux. Vésicules cristalliniennes présentes. Gouttières nasales présentes, membres inférieur en nageoire.
16	8,0-11,0	37-40	Palettes des membres inférieurs. rétine pigmentaire. Bourgeons auriculaires
17	11,0-14,0	41-43	Sillons interdigitaux visibles aux membres supérieurs début de pavillon de l'oreille allongement du tronc. Vésicules cérébrales
18	13,0-17,0	44-46	Sillons interdigitaux visibles aux membres inférieurs. Epau visible. Paupières en formation encoche entre les doigts. Mamelons visibles
19	16,0-18,0	47-48	Orientation ventrale des membres. le tronc s'allonge. Hernie dans le cordon
20	18,0-22,0	49-51	Allongement et flexion des membres supérieurs. Doigts distincts avec palmure. Encoche entre les orteils. Apparition du plexus vasculaire crânien
21	22,0-24,0	52-53	Rapprochement mains et pieds. Doigts distincts et longs. Orteils distincts avec palmure.
22	23,0-28,0	54-55	Orteils distincts. Paupières. Oreilles externes développées.
23	27,0-31,0	56	Caractéristiques humaines des visages. Organes génitaux externe indéterminés. Régression de l'appendice caudal.

DATE DE SOUMISSION : 26/03/2023.

DATE D'ACCEPTATION : 15/06/2023.

DATE DE PUBLICATION : 27/06/2023.

RÉFÉRENCES

1. **Langman JL.** Embryologie Médicale. 4^e édition. Masson 1984.
2. **O'Rahilly R, Müller F.** Developmental stages in human embryos. Carnegie Institution of Washington DC. 1987: 306
3. **Streeter GL.** Subcutaneous implantations of the human ovum. Journ Amer. Med. Assoc 1980; 12:989-990.
4. **Foucrier J.** Embryologie humaine PCM. 2^e édition Paris Ediscience 2008.
5. **Encha-Razavi F, Escudier E.** Embryologie humaine de la molécule à la clinique. Edition Masson 2008; p: 376.

INTRODUCTION

La Maladie Coéliqua (MC) reste une pathologie emblématique de la gastroentérologie pédiatrique qui continue à susciter des travaux de recherche visant à explorer sa pathogénie et la fiabilité des tests sérologiques, avec une place principale pour les AC anti TG [1]. La présentation clinique de la MC s'est beaucoup modifiée durant les deux dernières décennies. Alors que dans le passé, elle était suspectée chez des nourrissons souffrant de malabsorption avec une diarrhée chronique et son affirmation se faisait par la biopsie duodénale, qui représentait « le gold standard du diagnostic ». De nos jours, le développement de marqueurs sérologiques a révélé une fréquence trop élevée des formes silencieuses, pauci symptomatiques et latentes chez des enfants plus âgés et chez des adolescents trainant une symptomatologie digestive atypique ou extra digestive [1]. La MC était classiquement définie comme une entéropathie chronique avec une atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale aux prolamines du blé (gliadine), de l'orge et du seigle. Actuellement, elle doit être considérée comme une maladie auto-immune systémique, induite par l'ingestion de la gliadine, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés (HLA DQ2, DQ8) et s'exprimant par des tableaux cliniques différents et d'intensité variable [2]. En effet, plus de 90% des coéliquas expriment l'HLA DQ 2 et 5 à 10% expriment l'HLADQ8 [3]. La MC est étiquetée comme une maladie auto-immune spécifique d'organe du fait de l'existence du terrain génétique, de la présence des AC et des cellules cibles (entérocytes) sans oublier son association avec beaucoup de maladies auto-immunes [4]. Elle fut décrite la 1ère fois en 1888, comme étant une diarrhée chronique avec un syndrome de malabsorption. Le gluten fut incriminé comme facteur déclenchant en 1950 alors que les lésions histologiques caractéristiques ne sont identifiées qu'en 1957, date de la 1ère biopsie duodénale pratiquée chez un enfant. Soixante ans plus tard et de façon très progressive, la définition de la MC est passée d'une entité purement digestive du nourrisson à sa définition actuelle [5]. Le régime sans gluten strict et à vie représente le seul traitement efficace, qui permet une guérison clinique et prévient la survenue de complications. La sensibilité et la spécificité élevées des AC anti TG ont conduit beaucoup de nos confrères (généralistes, pédiatres) à porter par excès le diagnostic de la maladie et à prescrire à tort un régime difficile à suivre et surtout coûteux, sur une simple positivité de ces AC, parfois même, sur la seule positivité des AC anti gliadine, alors que les recommandations des sociétés savantes sur ce sujet sont bien codifiées [4]. C'est pour toutes ces raisons que les critères du diagnostic de la MC doivent être simplifiés, mais surtout bien compris par tous les praticiens s'occupant de l'enfant.

TERMES À CONNAÎTRE

La MC est dite auto-immune unique car la gliadine (cause responsable) et l'auto-antigène (tissu TG) sont identifiés et la suppression de cette cause entraîne la guérison [5]. Certains termes sont utilisés pour décrire des situations cliniques de la maladie.

1. Maladie coéliqua symptomatique

Classique ou non, selon la présence ou non des signes de malabsorption.

2. Maladie coéliqua asymptomatique

Maladie coéliqua asymptomatique (silencieuse) décrit la situation d'un patient sans symptômes avec une sérologie positive et une preuve histologique de la MC.

3. Maladie coéliqua latente

Maladie coéliqua latente décrit la situation d'un malade sans

symptômes avec une biopsie intestinale normale ou parfois, présence des signes d'activation immunologique sans atrophie villositaire. Dans cette forme les auto-AC spécifiques sont positifs.

4. MC. Réfractaire

Elle décrit la situation d'un patient avec MC confirmée, qui reste symptomatique malgré un régime sans gluten bien suivi. Cette situation est exceptionnelle chez l'enfant.

Le modèle de l'iceberg (figure 1), illustre qu'un stade de maladie latente précède celui de maladie active ou symptomatique. Chez ces sujets, des signes cliniques peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage vers la forme active de la maladie. En effet, au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis vers la maladie active qui peut se révéler à tout âge [5]. La forme active ou symptomatique représente la partie émergente de l'iceberg et ses symptômes sont en général non spécifiques. Dans la forme silencieuse, la recherche minutieuse des signes digestifs frustes ou d'un fléchissement de la courbe staturale, passé souvent inaperçu, est de règle [5].

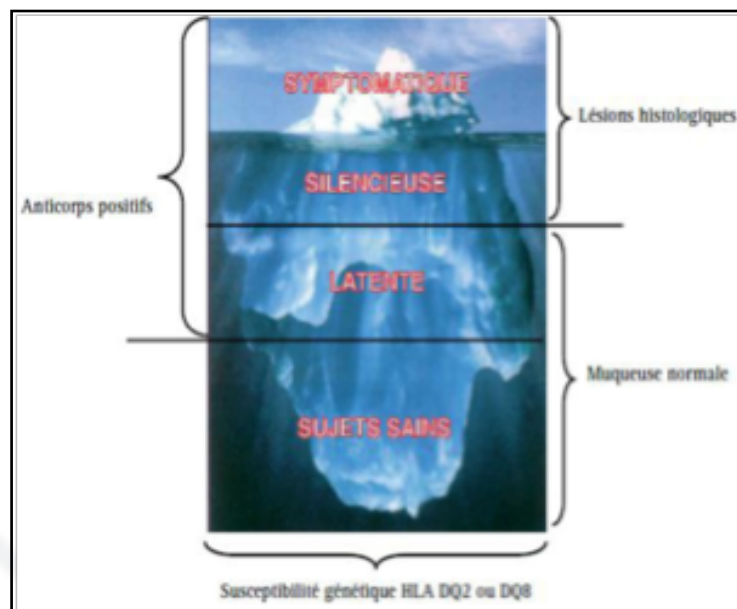


Figure 1. Model de l'iceberg [5].

EPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la MC en Europe et aux Etats-Unis est d'environ 3 à 13 cas pour 1000 personnes avec une prédominance féminine [5]. Dans la population générale, la prévalence de la MC se situe entre 1 et 2%, taux qui peut arriver à 20% dans les groupes à risque. Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiqué, il existerait 3 à 7 cas non encore diagnostiqués [2]. Dans les pays occidentaux, le taux se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale, alors qu'il serait de 3 à 6% chez les DT1, de 10 à 20% chez les apparentés du 1er degré d'un cas index, de 3 à 15% souffrant d'anémie ferriprive, de 1 à 3% en cas d'ostéoporose [6]. Des prévalences élevées, similaires à celles des États-Unis et des pays européens, sont décrites au Moyen orient, en Amérique du sud et en Afrique du nord. En Algérie et en Tunisie, les prévalences sont de 1/600 [7] et de 1/157 [8] respectivement. Par contre, la MC reste inconnue ou ignorée en Asie du sud est et en Afrique noire [6].

PHYSIOPATHOLOGIE

Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine ont la capacité de résister aux enzymes digestives et de parvenir au contact de la muqueuse intestinale. Une fois absorbés par l'épithélium, ces fragments arrivent dans le chorion au contact d'une enzyme appelée transglutaminase tissulaire (Tissu TG). Cette enzyme transforme ces peptides toxiques (figure 2) par désamidation, en créant chez eux des charges négatives. Ce qui facilite leur liaison avec des molécules HLA DQ2 ou DQ8 (chargées positivement), situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Les peptides désamidés ainsi obtenus seront reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent des cytokines, l'IL 4 et le TNFδ, lesquels activeront d'autres cellules T productrices de métalloprotéinases à l'origine des lésions inflammatoires (infiltrat intra épithélial = LIE) [3]. La reconnaissance de la Tissu TG complexée à la gliadine par le système immunitaire provoque la production des auto-AC dirigés contre les antigènes propres de l'enfant tels que les AC anti TG de type IgA et IgG, AC anti G, AC anti EM. Ce phénomène est réalisé grâce aux signaux de costimulation fournis par les lymphocytes T en direction des lymphocytes B [3] (figure 2). AC anti TG peut également, inhiber les effets du « Transforming Growth Factor-β (TGF-B), élément indispensable à la formation des villosités intestinales, Il en résulte une inhibition de la différenciation des cellules cryptiques de la muqueuse intestinale [6]. Au total, les réactions immunitaires et inflammatoires ainsi induites, provoquent de plus la production d'auto AC mais aussi la destruction de la muqueuse intestinale [3] (figure 2).

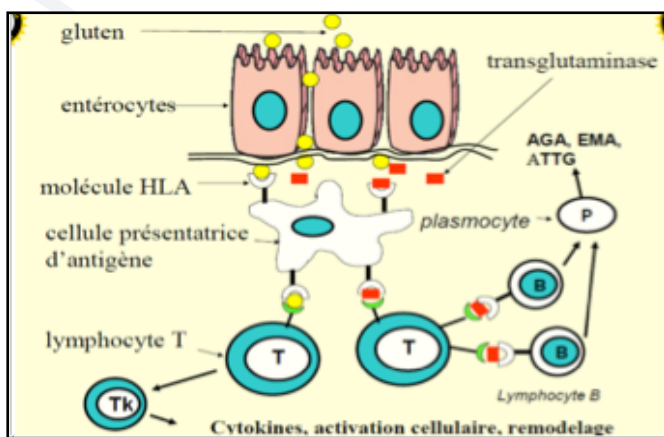


Figure 2. Pathogénie de la MC [3].

D'après les communications de Stefano Guandalini (USA) et d'Iris Jonkers (Pays-Bas), présentées, lors du congrès de l'ESPGHAN de 2018 à Genève [1], les gènes compatibles (HLA-DQ8, DQ2) et l'ingestion de gluten ne sont pas seuls responsables de la genèse de la maladie. D'autres facteurs environnementaux et d'autres loci génétiques non HLA, semblent jouer un rôle dans le développement de la MC. On rapporte que le microbiote serait différent selon la voie d'accouchement (haute ou basse), les doses élevées de gluten (> 5g/j) reçues durant les deux 1ères années de la vie semblent multiplier par 2 le risque du développement de la MC par rapport aux enfants qui prennent de petites quantités (< 3g/j), le niveau socioéconomique bas dont l'explication serait une hypothèse hygiéniste, les infections virales (Adéno et Rota virus) dans les 6 premiers mois de la vie, surtout lorsque l'enfant est sevré et reçoit encore des doses élevées de gluten et en fin, la contribution de gènes non HLA (39 loci non HLA) qui seraient associés à la MC.

DESCRIPTION CLINIQUE

Le visage de la MC a beaucoup changé ces dernières années. Le diagnostic reste facile devant un nourrisson (6-18 mois) souffrant d'une malabsorption avec une diarrhée chronique et un retard staturo-pondéral. D'autres formes beaucoup plus fréquentes sont atypiques, silencieuses, dans lesquelles les diarrhées et la malabsorption sont au second plan, sont décrites chez les grands enfants et chez les adolescents [9]. La méconnaissance de la MC devant ces tableaux polymorphes expose l'enfant aux risques de petite taille, d'ostéoporose (50%) voire même le risque de lymphome (6%) et d'adénocarcinome (1,3%) [3]. Ces raisons devraient nous inciter à suspecter et à rechercher la MC chez :

1. Les enfants et les adolescents dont les symptômes ne peuvent pas être expliqués autrement

Il serait lucide de la part des praticiens de ne pas rater le diagnostic de la MC, devant :

- Des signes digestifs frustes à type de douleurs abdominales et de diarrhées chroniques intermittentes, une constipation chronique résistante au traitement, de vomissements inexpliqués, ...
- Des symptômes extra digestifs isolés à type d'un retard staturo-pondéral et pubertaire, d'une obésité, d'une fatigue chronique inexpliquée, d'un appétit diminué, d'une anémie carencielle rebelle au traitement, d'une régression psychomotrices avec troubles de l'humeur, d'une neuropathie périphérique sensitivo-motrice voire même une ataxie et des convulsions, des arthralgies, des troubles de l'émail dentaire, d'une dermatite herpétiforme et d'une ostéoporose avec des fractures.
- Des perturbations isolées du bilan hépatique [10].

2. Les enfants et les adolescents à risque élevé de cœliaque, sans symptômes

L'existence des facteurs génétiques communs font que plusieurs pathologies morbides s'associent avec la MC. C'est le cas du diabète de type 1 et de la thyroïdite auto-immune présents dans 1,8-16% et 8% respectivement [3]. Dans une étude récente, réalisée au service de pédiatrie du CHU de Annaba [11], le taux d'association de la MC avec le DT1 et avec la thyroïdite auto-immune est de 6,2 et 11,5% respectivement. C'est le cas aussi de la dermatite herpétiforme présente dans une proportion allant de 80 à 100% des cas et du déficit en IgA dans 2 à 8%. L'association de la MC avec les anomalies génétiques a été toujours décrite dans la littérature, tels que les syndromes de Down (3-15%), de Turner (4-8%), de Williams (10%) et la Trisomie 21, [10, 11].

Du fait, aussi, de la présence d'un terrain prédisposant (HLA DQ2, DQ8) et de la présence de lésions histologiques type élévation isolée des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) avec une sérologie positive, la MC doit être dépistée de manière systématique chez la fratrie d'un cas index ou chez un enfant apparenté d'un cœliaque. Ces enfants sont généralement porteurs de la maladie dans sa forme latente. L'association de la MC à des hépatites auto-immunes n'est pas rare [3,10, 11].

OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA MC

1. Critères de diagnostic de la MC selon la Société Européenne de Gastroentérologie Pédiatrique (ESPGHAN) au fil du temps

Vers 1969, le diagnostic de la MC reposait sur trois biopsies duodéno-jéjunales obligatoires, vingt ans plus tard (1990), une seule biopsie associée à une sérologie positive affirmait le diagnostic. Les AC anti G et les anti réticulines ont été les 1ers AC utilisés pour le diagnostic [2]. En 2012, l'introduction, du génotypage HLA classe II, dans les critères de diagnostic de la

térêt dans le dépistage familial régulier d'un cas index [4]. Le raisonnement devant les tests de cette population à risque est semblable à celui du diagnostic sauf dans les cas suivants [12] : Lorsque les résultats de la biopsie (demandée devant : IgA anti-TG inférieur à 10 fois la normale ou bien au-delà de 10 fois la normale avec IgA anti-EM négatives, ou bien IgA anti-TG négatives avec un déficit en IgA et IgG positive), montre soit :

– Une élévation isolée des LIE > 25 sans atrophie villositaire, signant la forme latente de la MC et imposant un suivi régulier sous régime normal.

– Une muqueuse normale avec un typage HLA DQ2 ou QD8, signant l'absence actuelle de la MC, mais les IgA anti-TG (IgG anti TG si déficit en IgA) doivent être contrôlés annuellement s'ils restent positifs, ou tous les 3 à 5 ans s'ils sont négatifs puisqu'il s'agit des enfants à haut risque.

– Lorsque les sérologies IgA anti TG sont négatives sans ou avec un déficit en IgA mais associé à des IgG négatives avec un génotypage HLA DQ2 ou DQ8, l'attitude est de renouveler le dépistage tous les 3 à 5 ans, car ces sujets sont dits à haut risque.

TRAITEMENT

Le traitement fait appel à une adhésion stricte et à vie d'un régime sans gluten (RSG) à cause de son effet préventif sur la survenue des complications. L'élimination des aliments (naturels ou industriels) contenant des produits dérivés du blé, de seigle et de l'orge est obligatoire. L'utilisation hétérogène de ces céréales signifie que beaucoup d'aliments sont actuellement contaminés et donc seront automatiquement exclus [5]. Le rôle de la diététicienne dans la prise en charge est primordial. En effet, le blé sera remplacé par le maïs et le riz, la farine de blé par la maïzena ou la farine de riz. La tolérance de 50 mg/j de gluten est actuellement acceptée [13]. L'exclusion du lactose est parfois nécessaire durant quelques semaines en cas de diarrhée sévère. L'avoine est maintenant exclue du régime sans gluten car elle est non toxique [5]. La supplémentation des carences nutritionnelles spécifiques associées à la MC est de règle.

Indications du régime sans gluten

L'indication est indiscutable dans les formes actives, typiques ou atypiques. Dans les formes latentes, un régime normal avec une surveillance régulière des AC avec ou sans endoscopie digestive haute est de règle [3]. Dans les formes silencieuses, le RSG est discuté, certains auteurs le préconisent à titre préventif alors que d'autres attendent la survenue d'un signe clinique [14].

Évolution sous RSG

En raison des taux élevés (10 à 40%) d'échec d'observance du traitement chez l'adolescent, le suivi régulier sous RSG (IgA anti TG, IgA anti EM) devrait se faire à un intervalle rapproché (1,3, 12 mois). L'effet du RSG est spectaculaire chez le nourrisson, l'amélioration des troubles du comportement, de l'appétit, des selles et du poids est notée en quelques jours. La négativation des AC après RSG viendra confirmer le diagnostic de la MC [5]. Il est à noter qu'il n'y a pas de corrélation entre l'évolution des titres des AC et les lésions histologiques même après un an. En général les AC sont indétectables entre 6-12 mois voire même jusqu'à 31 mois si les taux initiaux étaient trop élevés. La persistance d'AC au delà d'un an sous RSG signifie une mauvaise observance du RSG [3].

PRÉVENTION

Une méta-analyse rapporte que l'allaitement maternel (AM) lors de l'introduction du gluten diminue le risque futur de la MC [15]. Alors que certaines études signalent que l'AM ne fait que masquer, mais pas empêcher la MC. Le rôle des probiotiques est maintenant bien établi dans le développement de la tolérance aux protéines alimentaires avec l'entretien de la bar-

rière épithéliale. L'introduction du gluten devrait se faire entre 4-6 mois à la même période de l'AM car s'il est introduit précocement, avant 3 mois, ou tardivement, après 7 mois, expose à un risque élevé de MC.

PERSPECTIVE D'AVENIR

Les médicaments actuellement étudiés sont : le Prolyl-endo peptidases bactériennes, l'inhibition de la transglutaminase, les cytokines anti-inflammatoires, l'apoptose de lymphocytes spécifiques, la vaccinothérapie et le traitement des farines par digestion enzymatique des sites toxiques de la gliadine de façon extemporanée ou par ingestion d'enzymes conjointement aux céréales [3,16, 17].

CONCLUSION

Après plus de 50 ans, la MC demeure toujours un sujet d'actualité. Les formes atypiques de la MC sont très fréquentes (90%). Le diagnostic est actuellement simplifié par le dosage des IgA anti TG, qui constituent actuellement la 1ère étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. L'identification d'autres marqueurs sérologiques fiables et efficaces pourraient surseoir les biopsies duodénales. Le typage HLA peut être utile mais n'est pas de routine lorsqu'on est devant des AC négatifs. Le seul traitement efficace reste un régime sans gluten strict et à vie avec un suivi rapproché et régulier.

CONFLITS D'INTERÊT :

Aucun conflits d'intérêt.

DATE DE SOUMISSION : 28/12/2022.

DATE D'ACCEPTATION : 27/06/2023.

DATE DE PUBLICATION : 27/06/2023.

RÉFÉRENCES

- 1. Points clés de l'ESPGHAN 2018.** Genève 9-12 mai. Perfectionnement en Pédiatrie, Arch de Pédiat. Sept 2018- Vol 1 hors- série 3-P. S1-16.
- 2. Olives J.P et al.** Nouvelles recommandations européennes pour le diagnostic de la MC chez l'enfant : une réelle simplification? Arch de Pédiat. 2014, xxx:1-4.
- 3. Admou B et al.** Diagnostic immunologique de la MC chez l'enfant. Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée. 2009; 24: 217-22.
- 4. Lengliné H, Fabre A.** Diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. Arch de Pédiatr, supp pas à pas 2022, 5/2S2-2S6. 2588-932X/SFP.
- 5. Hida M.** La MC chez l'enfant : actualités diagnostiques. Rev. Mar Mal Enf. 2021; 50: 4-13.
- 6. Frances C et al.** Celiac disease in the developing countries : A new challenging public health problem. World J Gastroenterol. 2007Apr 21; 13 (15): 2153-2159.
- 7. Boudraa G et al.** Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. Acta Paediat. Suppl. 1996; 412: 58-60.
- 8. Bouguerra F et al.** Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. Genet Epidemiol. 1997; 14 :413-422.
- 9. Woodward J.** Coeliac disease. Gastroenterology. 2007; 35(4) : 22-39.
- 10. Núñez C et al.** Recommendations to report and interpret HLA genetic findings in coeliac disease. Rev Esp Enferm Dig. 2018; 110(7): 458-461.
- 11. Sehah H.** Les maladies auto immunes associées au DT de type 1. in INESSM de Annaba. 2023.
- 12. Husby S et al.** European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J

Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(1):141-56.

13. Rostom A et al. American Gastroenterological association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2006 ; 131: 1981-2002.

14. Schmitz J. Le RSG chez l'enfant. J Pediatr Pueric. 2007; 20: 337-44

15. Gianfrani C et al. Possible drug targets for celiac disease. Expert opinther targets. 2006; 10: 601-11.

16. Mitea C et al. Efficient degradation of gluten by a prolylendoprotease in a gastrointestinal moodel : implications for celiac disease. Gut. 2008; 57 25-32.

17. Marti T et al. Prolylendopeptidase-mediated destruction of T cell epitopes in whole gluten : chemical and immunological characterization. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 312 :19-26.