

## Prévalence des anticorps anti-transglutaminases de type IgA de la maladie cœliaque chez des enfants diabétiques de type 1

### [ Prevalence of anti-transglutaminase type IgA antibodies in celiac disease in children with type 1 diabetes ]

*Imad El Faiz<sup>1</sup>, Rachid El Faiz<sup>1</sup>, Asmaa Drissi Bourhanbour<sup>1-2</sup>, and Jalila El Bakkouri<sup>1-2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratoire d'immunologie-sérologie, CHU Ibn Rochd Casablanca, Morocco

<sup>2</sup>Laboratoire d'Immunologie Clinique et d'Immuno-Allergie (LICIA), Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Morocco

---

Copyright © 2022 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** The prevalence of celiac disease in the general population is 1%, it is more common in patients with type 1 diabetes. Our objective is to determine the prevalence of anti-transglutaminase type IgA antibodies in children with type 1 diabetes. For this, we conducted a descriptive retrospective study, carried out within the laboratory of immunology-serology of the CHU Ibn Rochd of Casablanca. We included all requests for research of anti-transglutaminase type IgA antibodies in children with type 1 diabetes, over a period of 3 years. Our study identified 480 children with type 1 diabetes. The median age was 9 years with extremes of 1 to 14 years, 247 children were male or 51.5% versus 233 female or 48.5%, the sex ratio (M/F) calculated was 1.06. Anti-transglutaminase type IgA antibodies were positive in 70 patients, a prevalence of 14.6%. We compared the seropositive group (n=70) with the seronegative group (n=410). There was no difference between the two groups for age. However, female children were more affected in the seropositive group. This study confirms that celiac disease is common in diabetic patient's type 1. Early diagnosis of celiac disease is very important to prevent long-term complications. These complications can be prevented by a simple gluten-free diet.

**KEYWORDS:** Screening, Serology, Gluten, Auto-antibodies, Immunoglobulin-A.

**RESUME:** La prévalence de la maladie cœliaque dans la population générale est de 1 %, elle est plus fréquente chez les patients atteints de diabète de type 1. Notre objectif est de déterminer la prévalence des anticorps anti-transglutaminases de type IgA chez des enfants diabétiques de type 1. Pour cela nous avons mené une étude rétrospective descriptive, réalisée au sein du laboratoire de d'immunologie-sérologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Nous avons inclus toutes les demandes de recherche des anticorps anti-transglutaminases de type IgA chez des enfants diabétiques de type 1, sur une durée de 3. Notre étude a recensée 480 enfants diabétiques de type 1. La médiane d'âge était de 9 ans avec des extrêmes de 1 à 14 ans, 247 enfants étaient de sexe masculin soit 51,5% versus 233 de sexe féminin soit 48,5%, le sexe ratio (M/F) calculé était de 1,06. Les anticorps anti-transglutaminases de type IgA étaient positifs chez 70 patients soit une prévalence de 14,6%. Nous avons comparé le groupe séropositif (n=70) avec le groupe séronégatif (n=410). Il n'avait pas de différence entre les deux groupes pour l'âge. Cependant les enfants de sexe féminin étaient plus touchés dans le groupe des patients séropositifs. Cette étude confirme que la maladie cœliaque est fréquente chez les patients diabétiques de type 1. Le diagnostic précoce de la maladie cœliaque est très important pour prévenir les complications à long terme. Ces complications peuvent être prévenues par un simple régime sans gluten.

**MOTS-CLEFS:** Dépistage, Sérologie, Gluten, Auto-anticorps, Immunoglobuline-A.

## **1 INTRODUCTION**

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune caractérisée par un profil sérologique et histologique spécifique déclenchée par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés [1]. Les manifestations cliniques de la MC sont très variables, on distingue la forme classique de la maladie caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux légers à sévères. Cette forme est moins fréquente que les formes atypiques, frustes avec manifestations extradigestives qui sont majoritaires [2], [3], [4], [5].

La prévalence de la MC dans la population générale est de 1 %. Cependant dans plusieurs régions du monde cette prévalence semble progressée au cours du temps [1], [6]. Elle varie avec l'âge, le sexe et la présence d'autres troubles auto-immuns [7]. En effet, la MC est plus fréquente chez les patients atteints de diabète de type 1 (DT1), de trisomie 21, de déficit en IgA, et chez les apparentés de premier degré d'un sujet atteint de MC [8]. L'incidence de la MC chez les patients atteints de DT1 est 5 à 7 fois supérieure à celle de la population générale [9], en raison du contexte génétique commun (haplotype HLA classe II DR3-DQ2) et de l'interaction entre des facteurs environnementaux et immunologiques prédisposant à la fois à la MC et au DT1 [10-12]. Des études expérimentales ont suggéré que le gluten pourrait jouer un rôle dans la réponse auto-immune contre les cellules  $\beta$  chez les sujets génétiquement prédisposés au diabète [13].

Plusieurs auto-anticorps spécifiques peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de MC, notamment: des anticorps anti-gliadine (AGA), anti-endomysium (EMA) et anti-transglutaminase tissulaire (tTGA). Ces anticorps constituent des outils de dépistage et de diagnostic de grande valeur [14], [15]. Les anticorps anti-tTGA de type IgA (anti-tTG-IgA) ont une sensibilité entre 90–95 % et une spécificité d'au moins 95 % avec une valeur prédictive positive de 72% [16], [17].

Notre objectif est de déterminer la prévalence des anticorps anti-tTGA-IgA chez des enfants DT1, suivis au centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca.

## **2 PATIENTS ET MÉTHODES**

C'est une étude rétrospective descriptive, réalisée au sein du laboratoire de d'immunologie-sérologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Nous avons inclus toutes les demandes de recherche des anticorps anti-tTGA-IgA chez des enfants atteints de DT1. La durée de l'étude est de 3 ans allant du 03/11/2018 au 03/11/2021.

Le dosage des anticorps anti-tTGA-IgA a été réalisé par une technique immuno-enzymatique quantitative à l'aide d'un kit ELISA du fabricant EUROIMMUN.

Le résultat est considéré positif si  $\geq 20$  RU/ml et négatif si  $< 20$  RU/ml.

Le recueil et l'exploitation des données ont été réalisés par le logiciel Microsoft Office Excel 2013, et sur le logiciel SPSS version 19.

La valeur p significative a été définie à  $p < 0,05$  comme habituellement convenu dans la littérature scientifique.

## **3 RÉSULTATS**

Notre étude a recensé 480 enfants DT1. La médiane d'âge était de 9 ans avec des extrêmes de 1 à 14 ans, 247 enfants étaient de sexe masculin soit 51,5% versus 233 de sexe féminin soit 48,5%, le sexe ratio (M/F) calculé était de 1,06.

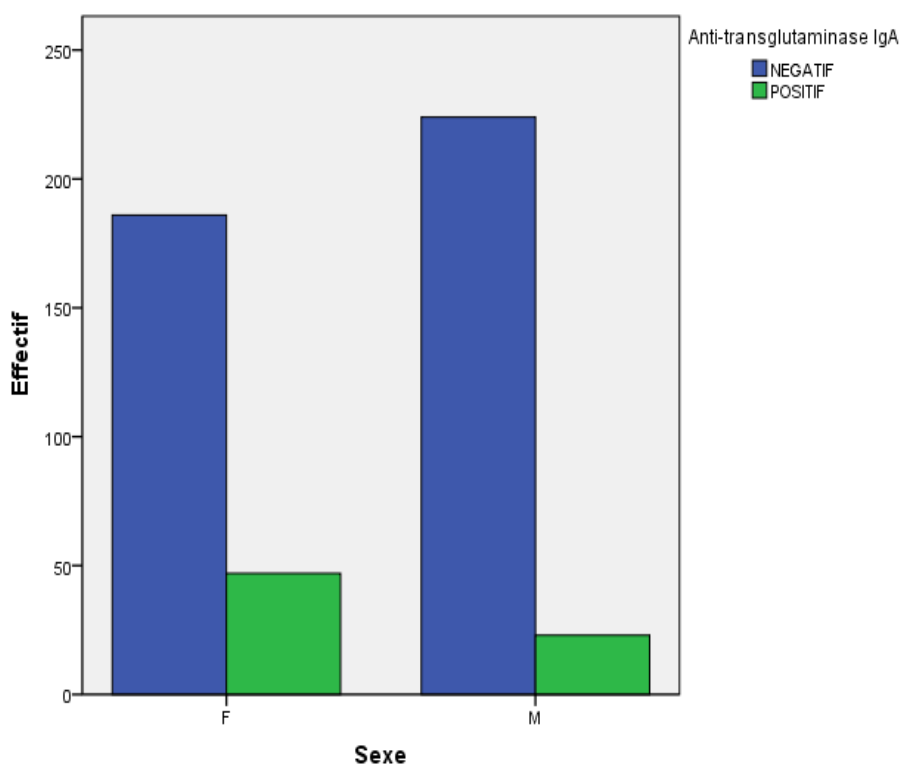
Les anticorps anti-tTGA-IgA étaient positifs chez 70 patients soit une prévalence de 14,6% dont 26 soit 37,14% avaient des titres élevés ( $> 100$  UI/ml).

Nous avons comparé le groupe séropositif (n=70) avec le groupe séronégatif (n=410) voir tableau I. Il n'avait pas de différence entre les deux groupes pour l'âge. Cependant les enfants de sexe féminin étaient plus touchés dans le groupe des patients séropositives ( $p < 0,01$ ), voir figure 1.

**Tableau 1.** Comparaison des caractéristiques entre le groupe des séropositives (n=70) et le groupe des cas patients séronégatives (n=410)

		Total (n=480)	Séropositives (n=70)	Séronégatives (n=410)	P value
Sexe	MASCULIN	247 (51,5%)	23 (9,3%)	224 (90,7%)	<0,01
	FEMININ	233 (48,5%)	47 (20,2%)	186 (79,8%)	
Age ans (Médiane)		9 (6-12,5)	9 (6-12,5)	9 (6-12,75)	<0,01
Anticorps anti-tTGA-IgA UI/mL (Médiane)		2 (2-10)	63,8 (27,8-200)	2 (2-4,1)	<0,01

Source: Les auteurs



**Fig. 1.** Nombre des patients séropositives (n=70) et des patients séronégatives (n=410) en fonction du sexe

Source: Les auteurs

#### 4 DISCUSSION

L'association entre MC et DT1 est bien établie. Cette association est due à la présence des facteurs génétiques de susceptibilité et des mécanismes pathogènes communs entre les deux maladies. En effet l'haplotype HLA-DQ2 est présent chez plus de 90 % des patients atteints de MC et chez 55 % de ceux atteints de DT1, contre seulement 20 à 25 % de la population générale [11]. D'un autre coté la prévalence de la MC dans le diabète de type 2 est comparable à celle de la population générale [18].

L'exploration initiale de la MC consiste à rechercher des anticorps anti-tTGA couplée au dosage quantitatif des anticorps totaux IgA, puisque les patients atteints de maladie cœliaque sont 5 à 10 fois plus prédisposés à présenter un déficit sélectif en IgA par rapport à la population générale, et donc risquent d'obtenir un résultat faux négatif. La positivité des anticorps anti-tTGA-IgA ou IgG doit être confirmé par la recherche des anticorps EMA, justifiant alors le recours à la biopsie intestinale [17], [19], [20].

Chez l'enfant suspect de MC, le recours systématique à la biopsie intestinale n'est pas obligatoire. La Société européenne de gastroentérologie pédiatrique, d'hépatologie et de nutrition (ESPGHAN) a publié de nouveaux critères de diagnostic de la MC qui exemptent les enfants symptomatiques de biopsie duodénale. Cette exemption s'applique aux enfants qui ont des titres sériques des anticorps anti-tTGA-IgA supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la valeur normale, des EMA positifs et qui ont l'allèle HLA DQ2 et/ou DQ8 [15].

Dans notre étude, nous avons trouvé une séroprévalence relativement élevée des anticorps anti-tTGA-IgA de la MC chez 14,6% les patients DT1. Même si le dosage quantitatif des anticorps totaux IgA fait défaut dans notre étude. Deux études marocaines similaires à la nôtre ont montré aussi des taux élevés des anticorps anti-tTGA-IgA chez cette population avec des fréquences de 13% [21] et 9,1% [22]. Dans les pays arabes, la prévalence de la MC chez les enfants atteints de DT1 varie de 5,5% à 20% [23]. Dans le monde la fréquence, dans la population pédiatrique diabétique varie entre 2,4 % à 16,4 %, selon les différentes études [24], [9]. Ces différences de prévalences peuvent être attribuées à des différences géographiques (facteurs environnementaux et génétiques) et les critères utilisés pour le diagnostic de MC. La séroprévalence semble augmenter au fil du temps dans plusieurs régions du monde, cela a été principalement attribué à la plus grande disponibilité des tests de dépistage sensibles et spécifiques, qui permettent d'identifier les groupes à risque de MC et ont conduit à une augmentation significative des diagnostics dans le monde [1].

D'un autre côté, notre étude n'a pas montré de différence significative pour l'âge entre les 2 groupes de patients diabétiques, par contre la répartition selon le sexe a révélé une fréquence élevée chez les filles par rapport aux garçons (20,2 % versus 9,3 %). Des résultats similaires ont également été signalés par de nombreux autres auteurs [11], [22], [23], [25], [26], [27]. La fréquence élevée de MC chez les filles peut être expliquée par une susceptibilité génétique liée au sexe de la maladie [13].

Étant donné que la plupart des patients atteints de DT1 diagnostiqués avec MC sont asymptomatiques ou légèrement symptomatique, et que seulement moins de 10 % des patients présentent des symptômes gastro-intestinaux [11], un dépistage initial de la MC chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués est indiqué. Ce dépistage permettra de prévenir les complications à long terme. Il comporte le dosage des anticorps anti-tTGA-IgA couplé au dosage pondéral des IgA.

## **5 CONCLUSION**

Cette étude confirme que la MC est fréquente chez les patients diabétiques de type 1. Le diagnostic précoce de cette maladie est très important pour prévenir les complications à long terme telles que le retard de croissance, l'ostéopénie, l'infertilité et la malignité. Surtout que ces complications graves peuvent être prévenues par un simple régime sans gluten.

## **REFERENCES**

- [1] G. Caio et al., « Celiac disease: a comprehensive current review », *BMC Med*, vol. 17, p. 142, juill. 2019. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- [2] T. J. M. Julie Bruneau Morgane Cheminant, Shérine Khater, Danielle Canioni, David Sibon, Amélie Trinquand, Elizabeth Macintyre, Olivier Hermine, Nadine Cerf-Bensussan, Christophe Cellier, Georgia Malamut, « Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications », *RFL - Revue francophone des laboratoires*, vol. 5947, no 498, p. 1-80, 2018, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30022-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30022-4).
- [3] G. Malamut et C. Cellier, « Maladie coeliaque de l'adulte », *Gastro-entérologie*, 2008, doi: 10.1016/S1155-1968(08)38968-8.
- [4] O. Mouterde, C. Dumant, et E. Mallet, « Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant », *Pathologie Biologie*, vol. 4166, no 3, p. 87, juin 2011, doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.010.
- [5] L. Gargouri, N. Kolsi, B. Maalej, W. Manel, et A. Mahfoudh, « maladie cœliaque chez l'enfant », févr. 2017.
- [6] J. A. King et al., « Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis », *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, vol. 115, no 4, p. 507-525, avr. 2020. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523.
- [7] N. Sharma et al., « Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them », *Frontiers in Nutrition*, vol. 7, p. 6, 2020, doi: 10.3389/fnut.2020.00006.
- [8] A. Fasano et C. Catassi, « Clinical practice. Celiac disease », *N Engl J Med*, vol. 367, no 25, p. 2419-2426, déc. 2012, doi: 10.1056/NEJMc1113994.
- [9] N. Kaur, S. K. Bhadada, R. W. Minz, D. Dayal, et R. Kochhar, « Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment », *DDI*, vol. 36, no 6, p. 399-408, 2018, doi: 10.1159/000488670.

- [10] R. G. Gheshlagh et al., « Prevalence of celiac disease in Iranian patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis », *Indian J Gastroenterol*, vol. 39, no 5, p. 419-425, oct. 2020, doi: 10.1007/s12664-020-01046-7.
- [11] A. E. Scaramuzza, C. Mantegazza, A. Bosetti, et G. V. Zuccotti, « Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control », *World J Diabetes*, vol. 4, no 4, p. 130-134, août 2013, doi: 10.4239/wjd.v4.i4.130.
- [12] A. Parkkola et al., « Transglutaminase antibodies and celiac disease in children with type 1 diabetes and in their family members », *Pediatric Diabetes*, vol. 19, no 2, p. 305-313, 2018, doi: 10.1111/pedi.12563.
- [13] F. Cerutti et al., « Younger Age at Onset and Sex Predict Celiac Disease in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: An Italian multicenter study », *Diabetes Care*, vol. 27, no 6, p. 1294-1298, juin 2004, doi: 10.2337/diacare.27.6.1294.
- [14] B. Admou, S. Mohamed, F. Bienvenu, et L. Chabaa, « Diagnostic immunologique de la maladie cœliaque chez l'enfant. Mise au point », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 24, p. 217-222, août 2009. doi: 10.1016/j.immbio.2009.06.005.
- [15] K. J. Werkstetter et al., « Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice », *Gastroenterology*, vol. 153, no 4, p. 924-935, oct. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
- [16] G. Goodwin, « Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms », *HRP*, vol. 92, no 5, p. 285-292, 2019, doi: 10.1159/000503142.
- [17] B. Admou, W. Zkhiri, G. Morad, et R. Hazime, « Maladie cœliaque: au carrefour de la médecine, de la diététique et de la pharmaceutique », *La Presse Médicale Formation*, oct. 2021, doi: 10.1016/j.lpmfor.2021.10.005.
- [18] A. Kylökäs, K. Kaukinen, H. Huhtala, P. Collin, M. Mäki, et K. Kurppa, « Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease : prevalence and effect on clinical and histological presentation », *Bmc Gastroenterology*, vol. 16, no 1, 2016, doi: 10.1186/s12876-016-0488-2.
- [19] M. Rashid et J. Lee, « Tests sérologiques dans la maladie cœliaque », *Can Fam Physician*, vol. 62, no 1, p. e11-e17, janv. 2016.
- [20] A. K. Taylor, B. Lebowhl, C. L. Snyder, et P. H. Green, « Celiac Disease », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consulté le: déc. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>.
- [21] A. Drissi Bourhanbour, s Ouadghiri, N. Benseffaj, et M. Essakalli, « Dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez des patients marocains atteints de diabète type 1 », *Pan African Medical Journal*, vol. 24, mai 2016, doi: 10.11604/pamj.2016.24.103.8555.
- [22] I. Oujamaa et al., « The Prevalence of Celiac Disease-Specific Auto-Antibodies in Type 1 Diabetes in a Moroccan Population », *International Journal of Endocrinology*, vol. 2019, p. e7895207, sept. 2019, doi: 10.1155/2019/7895207.
- [23] A. El-Metwally et al., « The Epidemiology of Celiac Disease in the General Population and High-Risk Groups in Arab Countries: A Systematic Review », *BioMed Research International*, vol. 2020, p. e6865917, juin 2020, doi: 10.1155/2020/6865917.
- [24] Y. Sahin, « Celiac disease in children: A review of the literature », *World J Clin Pediatr*, vol. 10, no 4, p. 53-71, juill. 2021, doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
- [25] M. E. Craig et al., « Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents », *Diabetes Care*, vol. 40, no 8, p. 1034-1040, août 2017, doi: 10.2337/dc16-2508.
- [26] R. Odeh, A. Alassaf, L. Gharaibeh, S. Ibrahim, F. K. Ahmad, et K. Ajlouni, « Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan », *Endocrine Connections*, vol. 8, no 6, p. 780-787, juin 2019, doi: 10.1530/EC-19-0146.
- [27] M. Z. Aljulifi, M. Mahzari, L. Alkhalifa, E. Hassan, A. M. Alshahrani, et A. A. Alotay, « The prevalence of celiac disease in Saudi patients with type 1 diabetes mellitus », *Annals of Saudi Medicine*, vol. 41, no 2, p. 71-77, avr. 2021, doi: 10.5144/0256-4947.2021.71.