

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Salah Bounider Constantine 3

Faculté de médecine de Constantine

Département de médecine

THESE

Pour l'obtention du grade de Doctorat en Sciences médicales

«Hépto-gastroentérologie»

**ETUDE DE L'ASSOCIATION MALADIE COELIAQUE ET
MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ADULTE :
ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES**

Président du jury: Pr M'hamed Nakmouche

Directeur de thèse : Pr Hamza Bouasria

Membres du Jury : Pr Chafika Manouni

Pr Nadir Boussouf

Pr Amira Fatima Boutaleb

Pr Hassen Mahiou

Présentée et soutenue par le Dr Zakia Kassama, le 12 Octobre 2020.

Je tiens en premier lieu à remercier Monsieur M'hamed Nakmouche, professeur à la faculté de médecine d'Alger, qui non seulement m'a initié à la spécialité lorsque j'étais de ses élèves, mais aujourd'hui pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider mon jury de thèse ainsi que pour ses précieux enseignements.

Je remercie Monsieur Hamza Bouasria, professeur à la faculté de médecine d'Oran, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'il soit aussi remercié pour sa disponibilité, sa gentillesse et sa patience qu'il m'a accordées à mon encadrement.

J'adresse tous mes remerciements à

Monsieur Nadir Boussouf, professeur à la faculté de médecine de Constantine,

Madame Chafika Manouni, professeur à la faculté de médecine d'Oran,

Madame Amira Fatima Boutaleb, professeur à la faculté de médecine d'Alger,

Monsieur Hassen Mahiou, professeur à la faculté de médecine d'Alger,

de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de faire partie de ce jury, et aussi pour vos remarques et suggestions qui ont contribué à améliorer ce travail.

Sans oublier

Monsieur Tallel Hammada, professeur à la faculté de Constantine, qui m'a accueilli pendant toutes ces années au sein de son service et pour toute son aide.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin
L'équipe médicale et paramédicale du service de gastroentérologie du CHU de Constantine.

Les personnels des services qui ont collaboré à notre travail : Services d'Endocrinologie, de Médecine Interne, de Rhumatologie, d'hématologie, d'anatomo-pathologie et d'épidémiologie du CHU de Constantine.

Sans oublier, le docteur Boudrioua du service d'épidémiologie qui m'a aidé à la réalisation de l'analyse statistique de ce travail.

Il m'est impossible d'oublier mes parents, qui ont toujours été là pour moi, pour leur soutien constant et leurs encouragements. Ils ont toujours fait tout leur possible pour m'aider.

Mes remerciements vont surtout à mon mari Adel qui a tout fait pour m'aider, qui m'a soutenu et surtout supporté durant toutes ces années.

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Enfin, je dédie ce travail

A mes enfants Mohammed El Amine et Lyne.

Table des matières

Liste des abréviations.....	01
Introduction et généralités.....	05
Problématique.....	19
Objectifs de l'étude.....	22
1. Objectifs principaux.....	22
2. Objectifs secondaires.....	22
Sujets et méthodologie.....	22
1. Population et type d'étude.....	22
2. Définition des cas.....	22
2.1. Critères d'inclusion.....	22
2.2. Critères de non inclusion.....	22
2.3. Critères d'exclusion.....	23
3. Recrutement.....	23
4. Description du protocole.....	23
4.1. Maladie cœliaque.....	23
4.2. Dépistage des maladies auto-immunes (MAI).....	27
4.3. Prise en charge thérapeutique.....	30
4.4. Surveillance de la MC et des MAI.....	30
5. Recueil, saisie et enregistrement des données.....	33
6. Données et application des tests statistiques.....	33
Résultats de l'étude.....	34
A. Caractéristiques descriptive de la population cœliaque.....	36
1- Caractéristiques démographiques.....	36
1-1- Sexe.....	36
1-2- Age.....	36

1-3-	Répartition selon le sexe et l'âge.....	37
1-4-	Lieu de résidence.....	38
1-5-	Situation familiale.....	38
1-6-	Niveau d'instruction.....	39
1-7-	Niveau socio-économique.....	40
2-	Antécédents.....	41
2-1-	Antécédents personnels.....	41
2-2-	Antécédents familiaux.....	44
2-2-1-	Formes familiales de la maladie cœliaque.....	44
2-2-2-	Antécédents familiaux de MAI	45
3-	Présentation clinique au moment du diagnostic.....	46
3-1-	Age au diagnostic.....	46
3-2-	Délais diagnostiques	47
3-3-	Présentation clinique.....	47
3-3-1-	Circonstances de découverte.....	47
3-3-2-	Manifestations cliniques.....	49
	• Manifestations digestives.....	49
	• Manifestations extra-digestives	50
	• Evaluation du statut pondéral.....	52
4-	Bilan biologique.....	52
4-1-	Syndrome carenciel.....	52
4-2-	Bilans à la recherche de comorbidités.....	55
5-	Densitométrie osseuse (DMO).....	56
6-	Sérologie.....	58
7-	Aspects endoscopiques.....	60
7-1-	Lésions duodénales.....	60
7-2-	Lésions endoscopiques associées.....	61
8-	Aspects histologiques.....	63
8-1-	Lésions duodénales.....	63
8-2-	Lésions histologiques associées.....	64
9-	Tests génétiques (HLA DQ2/DQ8).....	64
10-	Recherche de comorbidités.....	65
10-1-	Bilan d'auto-immunité.....	65
10-2-	Autres examens.....	68
11-	Formes cliniques	69
11-1-	Spectre de la maladie cœliaque.....	69
11-2-	Formes de diagnostic difficile.....	71
11-2-1-	Maladie cœliaque séronégative.....	71
11-2-2-	RSG prescrit sans preuve sérologique.....	72
11-3-	Maladie cœliaque de l'adulte et comorbidités.....	73

12- Régime sans gluten.....	76
12-1- Observance au RSG.....	76
12-2- Facteurs influençant l'observance au RSG.....	76
12-2-1-Age au moment du diagnostic de la MC et sexe.....	77
12-2-2-Durée d'évolution de la MC.....	77
12-2-3-Conditions socio-économiques et d'instruction.....	78
12-2-4-Formes cliniques de la MC.....	78
12-2-5-Présence de comorbidités et complications.....	79
12-3- Influence du RSG sur l'évolution de la MC.....	79
12-4- Survenue de MAI sous RSG	82
13- Evolution et pronostic.....	83
13-1- Résistance au RSG.....	83
13-2- Complications de la MC.....	84
13-3- Mortalité.....	88

B. Caractéristiques de la population cœliaque atteinte de maladies auto-immunes.....90

1- Prévalence des MAI au cours de la MC.....	90
2- Classification des MAI.....	90
2-1- MAI spécifiques d'organe.....	90
2-2- MAI systémiques non spécifiques d'organe.....	91
3- Nombre de MAI associées à la MC par malade.....	93
3-1- Polyendocrinopathies auto-immunes (PEA).....	94
3-2- Syndrome auto-immun multiple (SAIM).....	94
4- Caractéristiques sociodémographiques de la population cœliaque atteinte de MAI.....	95
4-1- Répartition des malades selon l'âge et le sexe.....	95
4-2- Répartition des malades selon le niveau socioéconomique et d'instruction.....	97
5- Forme familiale de la MC associée aux MAI.....	97
6- Aspects cliniques de la MC associée aux MAI	98
6-1- Age au diagnostic et circonstances de découverte	98
6-2- Manifestations cliniques de la MC.....	102
6-3- Bilan biologique.....	103
6-4- Densitométrie osseuse	104
7- Profil sérologique de la MC associée aux MAI.....	105
8- Aspects endoscopiques et histologiques.....	106
9- Formes cliniques de la MC associée aux MAI.....	108

10-Traitement et évolution de la MC associée aux MAI.....	108
10-1- Influence du régime sans gluten sur l'évolution de la MC associée aux MAI.....	109
10-2- Influence du régime sans gluten sur l'évolution des MAI.....	110
11-Pronostic et mortalité.....	112

C. Etude comparative de l'association maladie cœliaque et maladies auto-immunes (MAI).....

1- Caractéristiques démographiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées.....	113
1-1- Age et sexe.....	113
1-2- Conditions socio-économiques et d'instruction.....	114
2- Formes familiales de la MC selon la présence ou non de MAI associées.....	115
2-1- Forme familiale de MC.....	115
2-2- Forme familiale de MAI	115
3- Caractéristiques cliniques de la MC selon la présence ou non de MAI associées.....	117
3-1- Age et délai diagnostique de la MC.....	117
3-2- Circonstances de découverte de la MC	118
3-3- Manifestations cliniques de la MC.....	119
3-4- Anomalies biologiques.....	122
3-5- Anomalies de la densitométrie osseuse	123
4- Caractéristiques sérologiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées	124
5- Caractéristiques endoscopiques et histologiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées.....	125
6- Aspects génétiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées	127
7- Formes cliniques de la MC selon la présence ou non de MAI	128
8- RSG et aspects évolutifs de la MC selon la présence ou non de MAI.....	128
8-1- Influence du régime sans gluten sur la MC et les MAI.....	129
8-2- Pronostic et mortalité.....	130
8-2-1- Complications	130
8-2-2- Mortalité	132
9- Facteurs prédictifs de survenue de MAI au cours de la MC	134

Discussion.....	135
A. Caractéristiques globales de la population cœliaque.....	136
1- Caractéristiques sociodémographiques.....	136
2- Formes familiales de la MC et des MAI	137
3- Présentation clinique au moment du diagnostic	139
4- Aspects cliniques de la MC	142
5- Aspects sérologiques.....	146
6- Aspects endoscopiques et histologiques	147
7- Aspects génétiques (HLA DQ2 / DQ8).....	148
8- Formes cliniques de la MC.....	148
8-1- Spectre de la MC	148
8-2- Formes de diagnostic difficile.....	150
8-3- Maladie cœliaque et comorbidités en dehors des MAI.....	150
9- Régime sans gluten.....	153
10- Evolution et pronostic.....	158
10-1- Résistance au RSG.....	158
10-2- Complications.....	159
B- Caractéristiques de la population cœliaque atteinte de maladies auto-immunes (MAI).....	163
1- Prévalence des MAI au cours de la MC.....	163
2- Caractéristiques socio-démographiques de la population cœliaque atteinte de MAI.....	169
3- Formes familiales de la MC associée aux MAI.....	169
4- Aspects cliniques de la MC associée aux MAI	170

5- Aspects sérologiques de la MC associée aux MAI	174
6- Aspects endoscopiques et histologiques de la MC associée aux MAI	175
7- Formes cliniques de la MC associée aux MAI.....	176
8- Prise en charge de la MC associée aux MAI.....	176
9- Evolution et pronostic	178
C- Etude comparative de l'association maladie cœliaque et maladies auto-immunes (MAI).....	180
1- Facteurs de risque de survenue de MAI au cours de la MC.....	180
2- Effet du régime sans gluten sur les MAI	185
Limites de l'étude et perspectives.....	189
Conclusion.....	190
Bibliographie.....	191
Index des figures	206
Index des tableaux.....	208
Annexes.....	212

Liste des abréviations

A

AAG = Anticorps anti-gliadine

AATGt2 = Anticorps anti-transglutaminase tissulaire

Ac = Anticorps

AGA= American Gastroenterological Association

AHAI=Anémie hémolytique auto-immune

AV=Atrophie villositaire

AVP= Atrophie villositaire partielle

AVST= Atrophie villositaire sub-totale

AVT= Atrophie villositaire totale

B

BMI=Body mass index

BT= bilirubine totale

C

CBP= Cholangite biliaire primitive

CSP= Cholangite sclérosante primitive

CM= Colite microscopique

CMD= Cardiomyopathie dilatée

CMH= complexe majeur d'histocompatibilité

CMV= Cytomégalovirus

CM=Colite microscopique

D

DH= Dermatite herpétiforme

DPG= AC anti-gliadine déamidée

DT1= Diabète de type 1

E

EBV= Virus d'Epstein Barr

EDH= Endoscopie digestive haute

ELISA= Enzyme-linked immunosorbent assay (en anglais) = Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée

EMA= Anti-endomysium

EPP= Électrophorèse des protides

ESPGHAN= European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

F

FT4= Thyroxine libre

G

GGT= γ -glutamyl transférase

H

HAI = Hépatite auto-immune

HLA= Antigène leucocytaire humain

HTP= Hypertension portale

I

IFN- α = Interféron α

IL-15= Interleukine 15

Ig = Immunoglobuline

IgA= Immunoglobuline A

IHC= Immuno-histochimie

L

LDL= low density lipoprotein= lipoprotéine de basse densité

LES= Lupus érythémateux systémique

LIE= lymphocyte intra-épithélial

L B= lymphocyte B

L T= lymphocyte T

M

MA= Malabsorption

MAI = Maladies auto-immunes

MC= Maladie cœliaque

MCP=maladie cœliaque potentielle

MICI= Maladie inflammatoire chronique intestinale

N

NFS= Numération formule sanguine

P

PAL= Phosphatase alcaline

PBH= Ponction biopsie hépatique

PR= Polyarthrite rhumatoïde

PTI= Purpura thrombocytaire immunologique

R

RCH=Rectocolite hémorragique

RSG= Régime sans gluten

RSP = Retard staturo-pondéral

RVO=Rupture des varices œsophagiennes

S

SEP= Sclérose en plaque

SR II = sprue réfractaire type II

T

TAI= Thyroïdite auto-immune

TGO (ASAT)=Aspartate aminotransférase

TGP (ALAT)=Alanine aminotransférase

TP= Taux de prothrombine

Tg= Tyroglobuline

TPO= Thyropéroxydase

TSH= Thyroid stimulating hormon

V

VGM=volume globulaire moyen

VHB=Virus de l'hépatite B

VO=varices oesophagiennes

Introduction et généralités

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune, soit par la prolifération des lymphocytes B, soit des lymphocytes T de forte affinité.

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent un groupe hétérogène de maladies chroniques qui affectent des organes cibles spécifiques ou plusieurs organes, initiées par une perte de tolérance immunologique face aux auto-antigènes. Elles ne sont pas rares et touchent près de 5% de la population du monde (1). Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie chronique à composante auto-immune initiée par l'ingestion du gluten, chez des sujets prédisposés génétiquement (HLA-DQ2 ou DQ8) dont on connaît de mieux en mieux les multiples visages cliniques (2).

Le gluten désigne un large groupe de prolamines (gliadines et gluténines) trouvés dans le blé. Autres prolamines avec des propriétés immunogènes similaires sont également trouvées dans le seigle (sécaline), orge (hordéine) (3). L'avoine s'est avérée non immunogène chez la plupart des patients cœliaques (4).

Les peptides du gluten traversent la muqueuse intestinale. Ils ont soit un effet toxique sur l'épithélium intestinal avec recrutement des lymphocytes intraépithéliaux soit un effet immunogène au niveau des lymphocytes T du chorion (5). Ces deux mécanismes coopèrent pour induire des lésions épithéliales et inflammatoires. En fait, les peptides du gluten ne sont pas naturellement immunogènes mais le deviennent sous l'action de la transglutaminase tissulaire, qui transforme la glutamine en acide glutamique. Le complexe transglutaminase tissulaire et acide glutamique, est reconnu par les cellules présentatrices d'antigène chez les patients porteurs d'un HLA DQ2 ou DQ8 et stimule de façon répétitive les lymphocytes T CD4 du chorion.

L'inflammation de la MC comprend une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE), le plus souvent > 25/100 cellules. Une autre caractéristique de la MC est la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T et qu'elle survient chez les personnes positives pour le DQ2 ou DQ8. La présence d'anticorps endomysium spécifiques (EMA), anti-transglutaminase tissulaire (AATGt2) et / ou antigliadine désamidée (DGP), joue un rôle important dans le diagnostic de la MC.

L'immunisation ainsi obtenue persiste toute la vie (5). Etre porteur de ce système HLA particulier, présent chez seulement un quart de la population générale, est une condition nécessaire mais non suffisante, pour développer une maladie cœliaque. Les raisons pour lesquelles un très faible pourcentage des sujets HLA DQ2 ou DQ8 développent la maladie,

sont génétiques et environnementales. Il a été démontré que de multiples autres gènes étaient impliqués, notamment des gènes associés ou non au développement de diabète de type 1 (DT1) (6).

Dans le passé, la maladie cœliaque typique aussi appelée «maladie cœliaque classique», était la plus connue qui se traduit par des signes de malabsorption tels que diarrhée, stéatorrhée, perte de poids et carences nutritionnelles (2). Actuellement, les aspects cliniques de la MC sont mieux connus et le spectre de la maladie cœliaque s'est progressivement élargi avec émergence des formes atypiques. Le tableau classique est de plus en plus rare et la plupart des patients présentent des manifestations dites atypiques (anémie, fatigue, ostéoporose ou infertilité), cette forme de « MC non classique » est devenue la plus fréquente (Cf. Fig. 1).

Les formes cliniques de la MC sont déterminées à partir des «définitions d'Oslo» tirées du consensus établi lors du 14^e Symposium international sur la maladie cœliaque en 2011 à Oslo, sur l'utilisation des termes relatifs à la maladie cœliaque (MC) et au gluten (7).

Les définitions d'Oslo (7) ont classé la MC dans un spectre de manifestations cliniques très large, allant de la forme asymptomatique à la forme active. Elles ont déterminé deux formes de MC, la forme classique et la forme non classique. En dehors de ces formes cliniquement actives avec atteinte muqueuse, deux entités sont individualisées: la MC potentielle et la MC silencieuse.

La MC classique est caractérisée par la présence, à des degrés variables, d'une diarrhée chronique, un amaigrissement et une asthénie, d'une atrophie villositaire et d'auto-anticorps circulants. Cette forme est devenue rare, elle représente moins de 20% des cas diagnostiqués à l'âge adulte.

La MC symptomatique non classique constitue actuellement la forme la plus fréquente. Elle se manifeste tardivement dans plus de la moitié des cas à l'âge adulte, C'est la forme avec signes digestifs non spécifiques avec ou sans manifestations extra-digestives. Elle est monosymptomatique ou oligosymptomatique.

La MC silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps et l'existence de lésions épithéliales typiques, mais sans aucune manifestation clinique typique ou atypique de la MC. Cette forme peut être découverte à l'occasion d'une biopsie duodénale systématique ou lors d'un dépistage systématique dans un groupe à risque (les parents du premier degré de MC et les sujets atteints d'une MAI).

La MC potentielle précède le diagnostic de maladie cœliaque active. Elle concerne les sujets ayant une muqueuse intestinale normale ou présentant des lésions minimales avec des signes d'activation immunologique dans la muqueuse intestinale mais, sans atrophie muqueuse (hyperlymphocytose intestinale avec ou sans hyperplasie des cryptes) (8), en présence des auto-anticorps spécifiques.

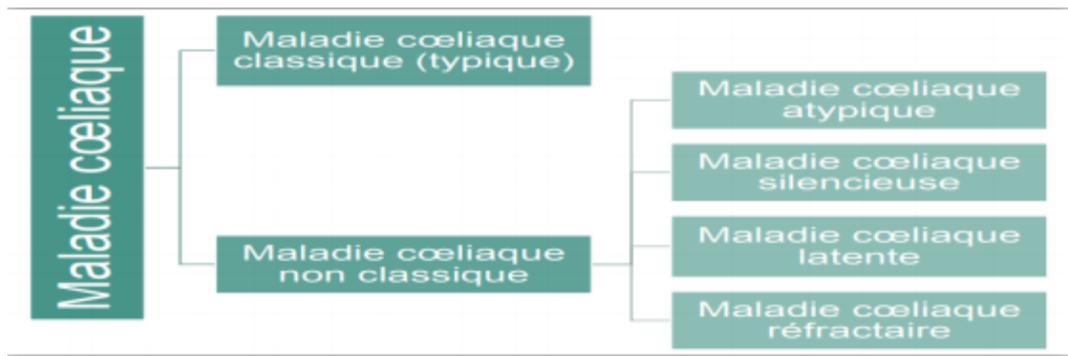


Figure. 1 Formes cliniques de la MC

L'épidémiologie de la maladie cœliaque a les caractéristiques d'un iceberg, il y a beaucoup plus de cas non diagnostiqués, correspondant aux formes atypiques ou latentes (9) (Fig.2). La prévalence est représentée ici par la taille totale de l'iceberg, la partie immergée représente le nombre total de cas non diagnostiqués dans une population donnée, à un moment précis, alors que le sommet de l'iceberg représente le nombre de cas cliniquement diagnostiqués (9). Le rapport des cas diagnostiqués par rapport à ceux qui ne le sont pas est considéré comme étant très variable entre les pays (1 : 20 aux Etats-Unis et en Argentine, 1 : 2 en Finlande) (10, 11, 12). Cela suggère que la plupart des cas de maladie cœliaque resteraient non diagnostiqués en l'absence de screening actif, notamment dans la population à risque : Les apparentés au premier degré, les maladies chromosomiques (syndrome de Turner et de Down) et surtout les maladies auto-immunes.

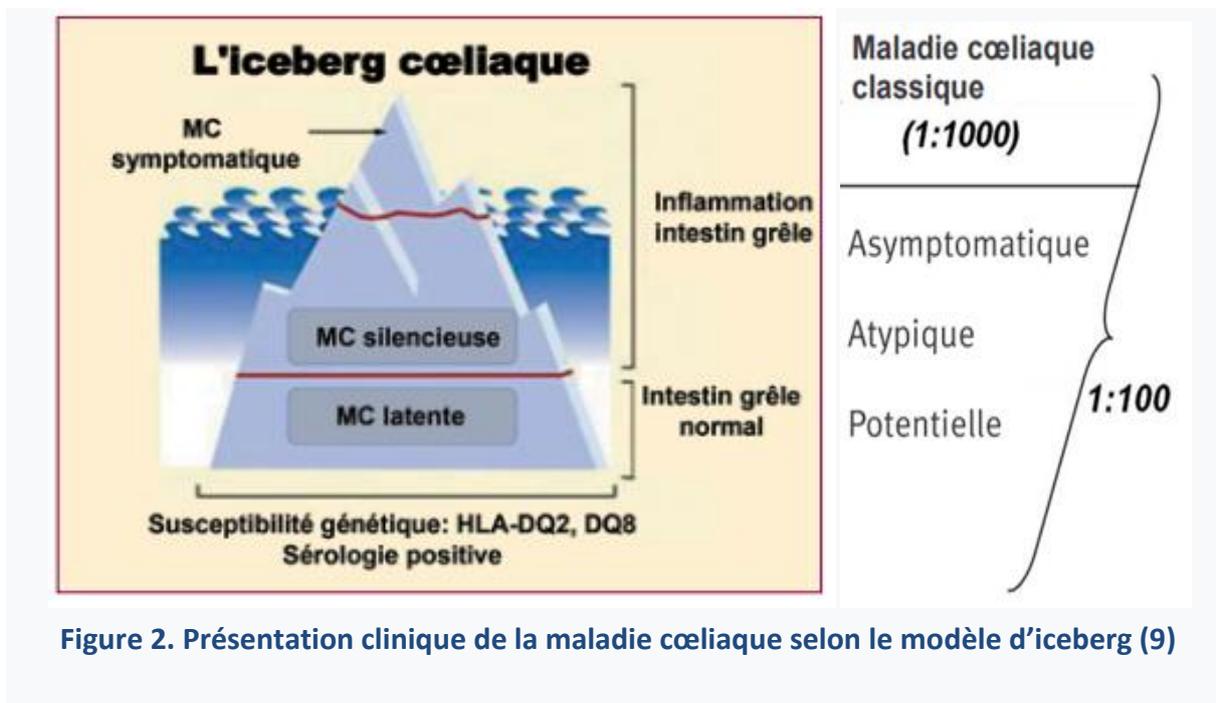


Figure 2. Présentation clinique de la maladie cœliaque selon le modèle d'iceberg (9)

La description classique de Samuel Gee concernait les manifestations typiques de la MC est devenue actuellement inhabituelle. Les symptômes ont également changé au cours des 50 dernières années, la MC se présente sous différentes formes avec symptomatologie typique et fréquemment atypique, digestive et extradiigestive.

La MC peut être révélée par des douleurs abdominales vagues et surtout des ballonnements abdominaux. Ils sont extrêmement fréquents et difficiles à distinguer des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (SII) (13,14). En fait, une étude récente a montré que la prévalence de la MC n'est pas augmentée dans une population de patients ayant un syndrome de l'intestin irritable(13). Devant un tableau isolé de troubles fonctionnels intestinaux, il n'est donc pas justifié de rechercher une MC, mais il faut accorder une importance particulière à des signes atypiques ou à des anomalies biologiques, même mineurs (hypoferritinémie, hypertransaminasémie). Les symptômes du RGO peuvent être significativement plus fréquents qui peuvent être améliorés après le RSG (15).

Les manifestations extra-digestives sont très variées et sont souvent la conséquence de la malabsorption des nutriments et peut impliquer pratiquement tous les organes.

La carence martiale et l'anémie sont l'expression extradiigestive la plus fréquente de la MC, elles sont secondaires à une malabsorption du fer ou, plus rarement, une anémie macrocytaire due à une malabsorption de l'acide folique et / ou une carence en vitamine B12, en particulier dans les cas associés à une gastrite atrophique auto-immune. La MC serait responsable d'environ 5% jusqu'à 40% des anémies ferriprives inexplicées (16,17).

Les anomalies osseuses représentent l'une des principales manifestations atypiques de la MC. La maladie cœliaque serait à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire à la malabsorption du calcium et de la vitamine D, et par conséquent, survenue d'une déminéralisation osseuse. Les manifestations osseuses associent, à des degrés variés, une ostéopénie, une ostéoporose et une ostéomalacie et se présentent sous forme de lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le RSG, avec risque de fractures qui persiste des années après le RSG, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates. Mais peuvent aussi être asymptomatiques. Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie qui permettra d'apprécier la densité minérale osseuse au niveau vertébral et fémoral (18).

Les manifestations neurologiques ont une forte composante inflammatoire, et ne sont pas améliorées par la supplémentation vitaminique et pouvant progresser malgré un suivi strict du régime. Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse probablement auto-immune et la neuropathie périphérique qui se distingue de la neuropathie carencielle par leur topographie et leur fréquente résistance au RSG (19). Les épilepsies partielles et la calcification cérébrale pariéto-occipitale bilatérale sont bien reconnues (20). Rarement, la MC est associée à des troubles cognitifs et psychiques (l'anxiété, la dépression, les troubles du comportement et la démence) qui régressent après le début du RSG.

Les anomalies gynéco-obstétricales et de reproduction, précèdent souvent le diagnostic de la MC et peuvent en être un mode de révélation.

La maladie cœliaque peut également être à l'origine d'une élévation isolée des transaminases, en l'absence de signes digestifs évocateurs. Le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. L'altération de la barrière intestinale faciliterait l'entrée dans la circulation portale des toxines, antigènes, cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires, est une des hypothèses suggérées par les différentes études (21).

Historiquement, le diagnostic définitif de la maladie cœliaque requiert la mise en évidence de signes caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, et la rémission des signes cliniques et histologiques sous régime strict sans gluten. Toutefois, depuis une vingtaine d'années, l'utilisation systématique des tests sérologiques conduit à une augmentation significative de la prévalence de la MC. Ces tests ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la maladie cœliaque proposés par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hépatology, and Nutrition (ESPGHAN) en 1990 (22). Actuellement, les tests sérologiques constituent la première étape du diagnostic quelque soit la présentation clinique, du follow-up de la réponse au RSG et du dépistage chez des personnes à risque.

Les anticorps de la classe IgA sont considérés comme très sensibles et spécifiques pour le diagnostic de la MC (23). L'utilisation de marqueurs IgG est souvent trompeuse en raison du pourcentage élevé de faux positifs, et leur utilisation doit être limitée aux patients présentant un déficit en IgA (24).

Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (AATGt2) de type IgA sont utilisés en première intention, ils ont une sensibilité supérieure à celle d'EMA IgA (97% vs 94%). Ces derniers ne sont recommandés que dans un second temps, ils nécessitent un recours aux experts pour leur interprétation (25,26). La spécificité d'EMA est certainement meilleure que celle d'AATGt2 IgA (99 et 91%, respectivement) (27). Les anticorps AATGt2 de type IgA sont couramment utilisés dans le dépistage de la MC dans les groupes à risque, et dans la surveillance des patients sous RSG. Les Ac anti Gliadine (AGA) de type IgA et IgG, ont été largement utilisés pour le dépistage. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés. La sensibilité des DPG est évaluée entre 83.6 et 90.3% pour les IgA et 84.4 et 98.5% pour les IgG. Ce nouveau test a montré une précision de diagnostic plus élevée que les AGA et, bien que moins sensible que les EMA et AATGt2, a montré une spécificité significativement plus élevée (97.3%, 99.3%) que les anticorps transglutaminase tissulaire ($P < 0,001$) (27). Les DGP ne sont pas recommandés pour le diagnostic initial de MC de l'adulte (23). Cependant, leur utilisation combinée avec les transglutaminase tissulaire semble être un outil très utile pour le diagnostic de la MC (27). Les IgG DGP paraissent très utiles en cas de déficit en IgA.

La sérologie cœliaque est un examen nécessaire mais non suffisant pour poser le diagnostic de la MC. En effet, il existe un faible risque de faux positifs, en particulier au cours de

certaines maladies auto-immunes associées telles que le diabète de type 1, la thyroïdite de Hashimoto, les hépatopathies auto-immunes et l'insuffisance cardiaque. Il est donc recommandé de compléter par une étude histopathologique des biopsies intestinales (26). Il est important de savoir aussi, qu'un test sérologique de type IgA négatif n'écarte pas la maladie cœliaque. Leur négativité doit faire réévaluer le tableau clinique et rechercher des facteurs pouvant contribuer aux faux négatifs ; l'âge < 2 ans, les erreurs de laboratoire, la réduction ou l'élimination du gluten dans l'alimentation et l'emploi de corticostéroïdes ou d'agents immunomodulateurs. Il faut évoquer entre autres, un déficit en IgA et pratiquer un dosage pondéral des immunoglobulines (26).

Le déficit sélectif en IgA est caractérisé par une absence totale d'IgA sérique et sécrétoire (déficit total, taux d'IgA <5 mg /dl) ou par une réduction partielle (déficit partiel, IgA <2mg/dl). La prévalence de MC en cas du déficit en IgA varie entre 0,71 à 30,7%, selon les AC utilisés pour le dépistage de la MC (28,29).

L'examen histologique est indispensable à la confirmation du diagnostic de la MC et au contrôle, à distance du début du traitement. Il est nécessaire de réaliser au moins quatre biopsies dans le duodénum distal (deuxième et/ou du troisième duodénum) avec deux biopsies au niveau du bulbe en raison de la distribution et de l'intensité hétérogènes des lésions histologiques (30,31). La description des biopsies, doit comporter la classification de Marsh, le calcul du rapport villosités-cryptes et le comptage des lymphocytes (plus de 30 par champ) pour définir la lymphocytose intestinale. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport V/C compris entre 2 et 3. Dans l'atrophie villositaire les entérocytes sont cubiques et desquamés, dédifférenciés avec parfois une diminution de la mucosécrétion. L'atrophie villositaire peut être plus ou moins étendue le long de l'intestin grêle et de degré variable (32,33). L'atrophie villositaire totale (AVT) ou subtotale (AVST) est la lésion histologique la plus typique de la MC de l'adulte. La lymphocytose intestinale(> 30% des cellules épithéliales) est considérée comme un des critères histologiques majeurs pour le diagnostic (34,35).

Marsh en 1992, est le premier qui a décrit la théorie de la progression séquentielle des lésions en stades successifs dans la muqueuse de l'intestin grêle du malade cœliaque (36). Néanmoins, cette classification de Marsh ne tiens pas compte de la sévérité de l'atrophie villositaire. Oberhuber et al (37) ont modifié la classification de Marsh en divisant le type 3 en trois sous-types, dont 3a (AV légère ou partielle), 3b (AV marquée ou subtotale), et 3c (AVT avec muqueuse complètement plate), en tenant en compte du nombre des LIE. Cette classification reste la plus utilisée en pratique. (Cf. Annexe 1)

En pratique, suivant les recommandations de l'American College of Gastroenterology (ACG) (39), la sérologie de première intention sont les AATGt2 IgA avec dosage systématique des IgA. Si les AATGt2 sont positifs à un titre élevé avec un niveau d'IgA total normal, une biopsie duodénale peut être réalisée sans recours aux EMA. Avec un taux faible d'IgA AATGt2, une

sérologie IgA EMA est nécessaire et si elle est positive, une biopsie duodénale doit être recommandée pour confirmer le diagnostic de MC. (Cf. Annexe2)

La MC est une maladie multifactorielle. Le facteur de risque génétique le plus important de la maladie cœliaque est la présence des hétérodimères HLA-DQ2 et HLA-DQ8. La prévalence du DQ2 dans la population générale est d'environ 30% à 40% et du DQ8 de 5% à 10% (38, 39), seulement 3% de cette population développe la maladie cœliaque (40). Le typage HLA n'a pas d'intérêt en première intention dans le dépistage et le diagnostic de maladie cœliaque. Il a une valeur diagnostique positive faible (38,39). Cependant, son utilité majeure serait d'exclure la maladie lorsque le sujet a des anticorps négatifs et ne présente pas de gène de susceptibilité, avec une valeur prédictive négative élevée à 95% (41). Le génotypage HLA peut aussi être réservé à l'évaluation de deuxième intention lorsque le diagnostic de MC est douteux (Absence d'anticorps spécifiques de la MC, formes potentielles). En outre, l'une des plus importantes indications pour le test HLA DQ2 / DQ8, est posée chez les patients déjà mis sous RSG sans preuve diagnostique de MC (38). Il peut être utile pour établir un risque de prédisposition. En effet, la positivité DQ2 était associée à un risque accru de MC de 16 fois chez les parents de premier degré (42).

La maladie cœliaque doit être recherchée dans les populations à risque avec des antécédents héréditaires (les apparentés de premier degré de MC) ou avec des pathologies associées, notamment auto-immunes.

La MC est associée à d'autres maladies auto-immunes fréquemment le diabète de type 1 et la thyroïdite auto-immune. Le diagnostic de ces maladies auto-immunes au cours de la MC, est fait par un dépistage systématique, c'est le cas de la TAI et de DT1. Les autres MAI sont dépistées à l'occasion de signes d'appel ou de complications.

On distingue deux grands groupes de maladies auto-immunes, celles dites spécifiques d'organe, où seul un organe ou un tissu est touché, telles que la maladie cœliaque, le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune, les hépatopathies auto-immunes, la myasthénie, le vitiligo, les cytopénies auto-immunes. Les maladies non spécifiques d'organes dites « systémiques », qui peuvent attaquer l'organisme en différents sites et provoquer ainsi des manifestations systémiques, telles que le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, la polymyosite et la dermato-polymyosite, la connectivite mixte.

La prévalence d'autres maladies auto-immunes (MAI) est considérablement élevée dans la MC. Elle est estimée à 15% jusqu'à 30%, selon les études (43, 44, 45). La maladie cœliaque (MC) est associée à plusieurs maladies auto-immunes (MAI) et en particulier, la thyroïdite auto-immune (TAI) et le diabète de type 1 (DT1).

L'association entre la MC et le DT1 est bien établie. Les premières observations décrivant cette association ont été rapportées pour la première fois à la fin des années 1960. Elle coexiste parfois avec une maladie thyroïdienne (46, 47). Bien que la plupart était rapportée

chez les enfants, des cas de MC de l'adulte étaient décrits également avec cette association (48, 49, 50). La prévalence du diabète type 1 (DT1) chez les patients cœliaques est de 6,7% à 18,5% et ces patients sont généralement plus âgés que ceux atteints du DT1 seul (51, 52,53). Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les patients avec DT1 associé à la MC que chez ceux avec MC ou DT1 seuls (54, 55). L'hypothèse selon laquelle la maladie cœliaque silencieuse est plus fréquente chez les patients atteints de diabète de type 1 (5,7%) et leurs parents de premier degré (1,9%), était confirmée par l'étude de Not (55). L'observance au RSG était excellente dans le cas d'un diagnostic précoce de MC. Il est alors obligatoire de dépister la MC chez les diabétiques et leurs parents, afin de débiter précocement le RSG et de prévenir les complications de la MC et la survenue d'autres MAI (55).

L'association entre la MC et les dysthyroïdies auto-immunes est bien documentée. Les premiers cas de la MC associée aux thyroïdites dysimmunitaires, chez les enfants et les adultes, ont été publiés en 1978 dans British medical journal (56). De nombreuses études confirment la prévalence élevée de la thyroïdite auto-immune (Hashimoto) et de la maladie de Basedow chez les cœliaques adultes (57,58,59,60). Le RSG ne semble pas prévenir la survenue des thyroïdites (57,58).

L'association fréquente de la MC et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) partage une pathogénèse théoriquement similaire, avec interaction des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux (61). Plusieurs études ont confirmé l'association des MICI et de la MC, avec des résultats différents (62,63). La prévalence des MICI est faible avec des valeurs allant de 26 à 199 pour 100 000 individus dans la maladie de Crohn et de 37 à 246 pour 100 000 individus dans la RCH (64). Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'une association fortuite et que la prévalence de la MC est similaire entre les patients atteints de MICI et la population générale (65). En fait, les patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une RCH ne sont pas considérés comme un groupe à risque pour le dépistage de la MC.

La dermatite herpétiforme (DH) est une dermatose bulleuse auto-immune rare, touchant de façon prédominante les caucasiens, dont la prévalence est d'environ 11 cas/100 000 habitants (66). L'atteinte digestive (MC) a été décrite pour la première fois en 1966 par Marks, chez un grand nombre de patients atteints de DH (67). Actuellement elle est considérée comme la plus fréquente et la plus spécifique manifestation cutanée de la MC. En l'occurrence, elle peut être considérée comme la «carte de visite» des patients cœliaques car sa découverte n'apparaît que dans la MC. Elle se manifeste par une éruption papulo-vésiculaire, en général symétrique au niveau des coudes, genoux, fesses, et dos (66). L'immunofluorescence directe de la biopsie cutanée met en évidence des dépôts d'IgA de type TTG3 au niveau dermique; signe pathognomonique de la dermatite herpétiforme (68). La majorité des patients atteints de DH sont porteurs de l'antigène d'histocompatibilité de classe II HLA-DQ2 (86 %) ou HLA-DQ8 (12 %) (68), tout comme ceux atteints de MC. Le RSG seul semble améliorer les lésions dermatologiques (66,68).

La cholangite biliaire Primaire (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) sont rarement observées dans la MC chez l'enfant, avec des taux variant entre 0,005 et 0,04% (70, 71). Les taux de prévalence de ces deux maladies hépatiques sont plus élevés dans les études de la MC chez l'adulte. Une prévalence élevée d'HAI a été documentée dans deux cohortes de MC pédiatrique et adulte, variant de 2 à 11,5% (72,73,74). Il est important de noter que l'haplotype HLA-DQ2 est présent dans 95% des patients cœliaques et partage un lien étroit avec l'haplotype HLA-DR3 associé à l'HAI (75).

La colite microscopique (CM) est une atteinte inflammatoire de la muqueuse colique qui entraîne une diarrhée chronique non sanglante. Elle est caractérisée par des lésions microscopiques, sans anomalies macroscopiques (radiologiques et endoscopiques). La colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL) sont les deux formes connues de la CM. L'étiologie de la CM n'est pas claire, mais généralement c'est le résultat d'une réaction immunitaire à un facteur déclenchant infectieux ou médicamenteux (76,77). Une association entre MC et CM a été suggérée. Cependant, cette association est basée en grande partie sur de petites études. Dubois était le premier qui a publié en 1989, des cas de CM chez 21 malades cœliaques résistants au RSG (78). Depuis lors, il y a eu plusieurs rapports de cas et d'études de cohorte suggérant un lien entre la CM et la MC (77,79,80,81).

La première étude de patients atteints de MC et de déficit neurologique a été publiée par Cooke et Smith en 1966 (82). Depuis, plusieurs manifestations neurologiques ont été décrites et liées à la MC, avec une prévalence d'environ 10 à 12% (83). La neuropathie périphérique peut être évoquée devant des brûlures, paresthésie des membres, avec des troubles de la sensibilité. Le régime sans gluten peut être bénéfique, mais son rôle protecteur n'est pas démontré par la plupart des études (83).

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par la présence d'une dilatation ventriculaire gauche avec une dysfonction systolique ventriculaire gauche en l'absence d'autres conditions (hypertension artérielle ou une maladie coronarienne). Elle est liée à des carences nutritionnelles, des troubles endocriniens, des drogues cardiotoxiques ou d'une consommation excessive d'alcool. Certaines observations suggèrent également que des facteurs immunologiques pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la CMD (84). L'association possible entre la MC et la CMD peut être expliquée par des carences nutritionnelles, mais aussi les deux maladies peuvent être médiées par l'inflammation et les mécanismes auto-immuns. Une étude récente suggère que la maladie cœliaque est associée à la cardiomyopathie plutôt que d'être une cause de cardiomyopathie parce que la maladie cœliaque n'a pas coagré avec la cardiomyopathie lors des tests HLA (258). Une prévalence élevée de la MC (jusqu'à 5,7%) a été récemment retrouvée chez les patients atteints de CMD idiopathique (85,86).

Le syndrome de Gougerot Sjögren est considéré comme le trouble auto-immun systémique le plus fréquent. Il est caractérisé par une infiltration lymphocytaire avec un dysfonctionnement des glandes exocrines, principalement salivaires et lacrymales,

responsable d'un syndrome sec. Les manifestations systémiques résultant de lésions cutanées, respiratoires, rénales, hépatiques, neurologiques et vasculaires sont fréquentes (87). L'association entre le syndrome de Sjögren et la MC est connue depuis 1965 (88). Depuis cette époque, Les résultats de plusieurs études ont démontré une association significative entre le Sjögren et la MC, dans 4,5% à 15% (89,90). Au cours du syndrome de Sjögren, il convient de garder en mémoire la possibilité de cancer d'estomac ou de lymphome malin non hodgkinien. La MC peut aussi se compliquer de lymphome malin non hodgkinien, de localisation le plus souvent digestive et de cancers épithéliaux. Donc, le risque d'oncogénèse est double dans cette association. Par conséquent une surveillance régulière est ainsi proposée pour dépister cette complication

Dans une étude récente de cohorte (91), le risque est 3 fois plus élevé de développer un lupus érythémateux systémique (LES) chez les patients atteints de MC par rapport aux témoins, mais le risque absolu était faible. Il a été démontré que ces deux maladies partagent les mêmes antigènes d'histocompatibilité HLA-B8 et HLA-DR3.

Le concept de la polyautoimmunité a été récemment individualisé, il est défini comme l'existence de plus d'une MAI chez un même patient, par exemple MC et TAI. Lorsque trois MAI ou plus coexistent chez le même patient, cette affection est appelée syndrome auto-immun multiple (SAIM) (92).

Récemment, il a été suggéré que l'association d'une MAI, telle que la MC, à d'autres MAI peut s'expliquer par le partage de plusieurs mécanismes pathogènes communs (92). L'association de la maladie cœliaque à d'autres MAI implique plusieurs facteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux similaires, la perte de la barrière intestinale avec augmentation de la perméabilité intestinale, et peut-être d'autres mécanismes inconnues (45,93). Plusieurs facteurs environnementaux sont communs aux MAI, le virus d'Epstein Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV). Ces derniers sont connus pour être systématiquement associés aux MAI multiples (94). Dans la MC, une hypothèse plus vraisemblable est la production, au cours d'infections intestinales, de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'interféron α (IFN- α) et d'interleukine 15 (IL-15), en particulier en réponse à des infections par des virus à ARN double brin. Confortant cette hypothèse, une étude épidémiologique suggère un lien entre des infections répétées à rotavirus et le déclenchement de la MC chez le nourrisson (95).

La maladie cœliaque survient chez des patients génétiquement prédisposés HLA DQ2/DQ8. D'autre part, un nombre inconnu de gènes non-HLA contribuent aux 60% restants de la sensibilité génétique. Le rôle clé de la prédisposition génétique sur la susceptibilité individuelle aux MAI a d'abord été identifié par l'analyse des taux de concordance de la maladie entre les jumeaux monozygotes (les taux de concordance varient d'environ 15 % à 57 %) (96). La démonstration d'une concordance de plus de 75 % entre jumeaux monozygotes, 20 % entre jumeaux dizygotes et 10 % entre apparentés du premier degré, a été établie dans la MC (97).

À ce jour, des études génétiques suggèrent que le fond génétique commun est le principal facteur déterminant la prévalence élevée des MAI à la MC (98,99). Donc, un chevauchement des haplotypes HLA entre la MC et d'autres MAI a été décrit (100). Les haplotypes HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8 sont associés à un risque plus élevé de développer un DT1 (101,102) et une TAI (103).

L'identification du principal facteur de risque génétique, puis la démonstration du rôle de ces molécules exprimées par les cellules dendritiques dans l'activation des lymphocytes T CD4+ intestinaux par les peptides dérivés du gluten, représentent des étapes importantes dans la compréhension de la physiopathogénie de la MC en établissant le lien entre le principal facteur génétique de prédisposition et le facteur environnemental déclenchant, le gluten.

Le gluten représente le potentiel facteur déclencheur de la MC. Cependant, les maladies auto-immunes, considérées comme «maladies associées» à la MC, ne sont pas directement liées à l'exposition au gluten. En effet la nature du lien entre le gluten et la survenue des MAI n'est pas encore bien élucidée.

De nombreuses études ont suggéré le rôle du gluten dans le déclenchement de ces maladies:

- Le gluten peut altérer la barrière intestinale en induisant une hyperperméabilité intestinale (104). Des modifications ultra-structurales des entérocytes associées à des altérations fonctionnelles de la barrière intestinale ont été démontrées chez des patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto (105) ;

- Il semble avoir une similitude avec des auto-antigènes, qui peuvent déclencher le processus auto-immun dans de nombreux organes (106) ;

- Il est capable d'activer les lymphocytes T et déclencher la réponse des anticorps agissant contre des tissus autres que l'intestin;

- Il peut entraîner des changements dans le microbiote intestinal (107,108). Des études ont démontré le rôle du microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire et dans l'apparition des MAI, comme pour les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), le DT1, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose en plaques (SEP) (109,110), mais cette hypothèse n'est pas bien documentée dans la thyroïdite (111).

Les MAI peuvent apparaître à l'enfance, l'âge adulte ou plus tard dans la vie. Certaines études ont démontré que le DT1 et les autres MAI sont moins fréquents chez les jeunes enfants cœliaques nouvellement diagnostiqués par rapport aux enfants plus âgés. Ce qui suggère que le début précoce du RSG peut être un facteur protecteur contre le développement d'autres MAI (112,113).

Plusieurs auteurs avant 2000, ont émis l'hypothèse que l'auto-immunité pourrait être «dépendante du gluten» et que le gluten pourrait être le facteur déclenchant expliquant la

coexistence de la MC et des MAI. Il a été observé des taux d'auto-anticorps spécifiques de la TAI et du DT1 significativement plus élevés chez les patients cœliaques non traités comparativement aux patients mis sous RSG (114).

Le régime sans gluten à vie (RSG) a longtemps été considéré comme le seul traitement efficace dans la MC. C'est l'exclusion de l'alimentation tous les aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle, de l'orge. Le riz et le maïs étant permis. L'ingestion de flocons d'avoine est autorisée, ce qui permet de rendre le régime moins monotone, et contribue à équilibrer un régime trop limité en fibres.

Bien que relativement simple, la suppression complète du gluten de l'alimentation est difficile dans la pratique et constitue un véritable défi pour les malades. Ce régime est contraignant et complexe dans son suivi. La complexité du régime réside dans l'exclusion complète du gluten « caché » de l'alimentation car mêmes des « traces » peuvent être toxiques. Le terme « sans gluten » fait donc généralement référence à une quantité de gluten considérée comme inoffensive et n'impliquant pas l'absence totale du gluten. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas bien définie, elle varie d'un patient à l'autre, mais elle est certainement très basse, correspondant aux milligrammes de gluten (10 à 100 mg) par jour (115).

Une observance stricte au RSG peut conduire à une cicatrisation partielle, sinon complète, de la muqueuse duodénale ainsi que la résolution des symptômes et des signes de malabsorption. Il a été observé que la réparation des muqueuses prend plus de temps et est le plus souvent incomplète chez l'adulte que chez l'enfant.

Le suivi médical est assuré pour tous les malades et la fréquence des visites de suivi n'est pas consensuelle. Il est toutefois recommandé de proposer la première visite 2 à 3 mois après l'instauration du RSG. Son but est de rediscuter le RSG avec le patient et de le motiver quant à la nécessité de poursuivre ce régime, d'évaluer le statut clinique (Cf. Annexe 3). Le bilan d'évaluation de la réponse au traitement (sérologique et histologique) est effectué 1 an après l'introduction du régime (38). L'évaluation est clinique et biologique à la recherche de signes de malabsorption, sérologique à la recherche d'anticorps spécifiques de la MC (IgA AATGt2 ou IgA /IgG DGP) et histologique (38). Les biopsies intestinales sont le seul moyen pour confirmer la réponse histologique (38). La durée nécessaire à la repousse villositaire peut être plus longue, et peut notamment dépendre de l'intensité des lésions initiales. Il faut donc admettre que la guérison peut être parfois plus lente et prendre 12 à 24 mois ou plus (116). D'autre part, l'amélioration clinique des symptômes n'était pas un marqueur fiable de réparation muqueuse. Il convient de noter aussi, comme il a démontré Zanini (117), que la disparition de l'atrophie sous un traitement bien conduit ne signifie pas une normalisation totale de l'histologie duodénale et qu'une légère augmentation des LIE peut persister chez la plupart des patients cœliaques traités.

Il est raisonnable de répéter la DMO à un an du RSG, et de corriger les carences, uniquement en cas d'absence d'amélioration (38, 118).

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, de signes biologiques de malabsorption et d'atrophie villositaire) constatée à l'issue de ce bilan, un contrôle annuel sérologique et biologique (sans endoscopie) peut être proposé pendant 5 ans et ensuite de manière plus espacée.

La résistance au RSG est caractérisée par l'absence de la réponse clinique et/ou histologique à un régime strict sans gluten, après un délai de 6 et 12 mois (38). Une évaluation minutieuse est nécessaire pour identifier et traiter la cause de non réponse au RSG. La première étape de l'évaluation d'un patient avec résistance au RSG consiste à reconfirmer le diagnostic initial de la MC (120). Ensuite, il convient de différencier l'activité persistante de la MC active (OACD : Ongoing active CD) de la présence de maladies associées à la MC (ACDCs : Associated CD conditions) (119) (Cf. Annexe 4).

La MC active après RSG (OACD), peut être secondaire à : (a) Une réponse lente au régime, où il y a une amélioration progressive des symptômes et des lésions muqueuses, et une rémission complète ne se produit qu'après au moins 1 à 2 ans; (b) Une MC réfractaire (MCR); ou (c) Une exposition au gluten: malgré la compréhension des modalités du RSG et la tentative d'adhérence, l'observance est insuffisante pour entraîner une rémission clinique ou histologique (119). La mauvaise observance au RSG est la cause la plus fréquente. Elle peut être due à une sensibilité très élevée à un faible niveau d'exposition au gluten ou à une incapacité du patient à respecter le RSG. Elle est identifiée dans 35 à 50% des cas (120, 121). Dans cette situation, une enquête diététique doit être faite par une diététicienne expérimentée avec une recherche minutieuse des sources cachées du gluten. Les sérologies cœliaques sont significatives à cette étape, si elles sont positives (120). Cependant, les sérologies négatives n'excluent pas une ingestion intermittente ou faible de gluten suffisante pour provoquer une activité de la maladie.

Une fois que les causes diététiques de non réponse au RSG ont été exclues, des biopsies intestinales doivent être proposées (121). Si la muqueuse duodénale est normale ou présente des lésions minimales, la recherche d'autres maladies associées à la MC (Colite microscopique, syndrome d'intestin irritable, infection intestinale chronique, intolérance au lactose, maladie de Crohn, entérite médicamenteuse, insuffisance pancréatique exocrine) ou des complications néoplasiques, est indispensable (Cf. Annexe 4). Le bilan exhaustif comprend une endoscopie digestive haute avec biopsies, une coloscopie totale, une tomodensitométrie abdominale. L'entéroscopie poussée et la vidéocapsule peuvent compléter ces examens.

Si le bilan initial est négatif, la sprue réfractaire doit être recherchée (diagnostic d'élimination). Il est nécessaire d'analyser les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) par immuno-marquage et cytométrie de flux et de rechercher un réarrangement clonal du

récepteur TCR, car le pronostic est différent entre les deux types de la sprue réfractaire. La sprue réfractaire de type I est caractérisée par une infiltration lymphocytaire de la muqueuse intestinale similaire à celle observée dans la MC non traitée (122). Son pronostic est bien meilleur avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie de 93 % à cinq ans (123). Alors que, la sprue réfractaire de type II est caractérisée par des LIE anormaux, résultant d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome cryptique. Elle est considérée comme un lymphome intra-épithélial ou de faible grade de malignité, constituant une forme de passage entre la MC et le lymphome invasif associé aux entéropathies, avec une survie de 44 % à cinq ans (123).

La MC a longtemps été considérée comme l'une des pathologies qui exposent à un risque global élevé d'affections malignes (multiplié par deux par rapport à la population générale). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes.

Le rôle du RSG dans l'histoire naturelle des MAI est étudié en partie dans la littérature. Les résultats sont contradictoires. Certaines études ont démontré que le RSG semble avoir une influence sur l'évolution des MAI associées (70). Alors que d'autres, ont constaté que les symptômes des MAI associées à la MC ne sont pas toujours soulagés sous l'effet du RSG (58). Il est nécessaire de souligner l'importance du diagnostic précoce et du traitement de la MC, qui semblerait diminuer le risque de l'émergence de MAI dans la MC et leur évolution vers les complications. La MC doit être recherchée systématiquement dans les populations dites à risques, notamment chez les patients atteints de MAI.

Dans cette étude, nous allons successivement aborder les trois points suivants :

- 1) Etude des aspects cliniques de la MC ;
- 2) Etude des aspects cliniques de la MC associée aux MAI ;
- 3) Recherche des facteurs prédictifs du développement des MAI dans la MC.

Problématique

La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie pédiatrique rare à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges de la vie. Des changements des aspects de la MC ont été rapportés ces dernières années, avec une prévalence croissante de la présentation non classique au moment du diagnostic (69). Ce changement de visage de la MC s'accompagne d'une évolution des stratégies diagnostiques, basées sur la disponibilité de tests sérologiques sensibles et spécifiques et le développement des stratégies de dépistage. Ce qui a permis actuellement de détecter les formes peu symptomatiques ou même asymptomatiques, et d'évaluer la prévalence réelle de la maladie cœliaque dans le monde.

La nouvelle épidémiologie de la maladie cœliaque est variable selon la zone géographique. La maladie cœliaque touche près de 1% des patients de la population générale en Europe (1 /100) et en Amérique du Nord (1/300) (10). D'autres études dans d'autres régions du monde ont cependant montré une prévalence comparable en Amérique latine, en Afrique du Nord et en Moyen-Orient (125,126), particulièrement au Maghreb et en Egypte, aussi bien dans la population générale (127,128) que dans les groupes à risque (129,130). Cette distribution de la MC à travers le monde semble avoir suivi l'évolution des habitudes alimentaires des populations (consommation de blé, diminution de l'allaitement maternel, introduction précoce et en quantité excessive du gluten dans l'alimentation des nourrissons) et les flux migratoires.

En Algérie, aucune étude n'est encore disponible sur la prévalence globale de la MC. Très peu de données ont été jusqu'ici publiées, concernant la prévalence de la MC dans la population à risque. Une étude oranaise a estimé une prévalence de la MC à 16,5% chez les enfants diabétiques (131).

La diversité des données épidémiologiques pourraient être argumentée par la disponibilité irrégulière des moyens de diagnostic et de dépistage entre les pays. Ce qui explique le fait que la fréquence de cette affection est sous estimée et que le diagnostic peut rester longtemps méconnu. Le retard du diagnostic par conséquent, expose les patients aux complications et aux maladies auto-immunes.

De nombreuses pathologies auto-immunes peuvent être associées à la maladie cœliaque et peuvent conduire à son diagnostic ou apparaître au cours de son suivi, leur relation est complexe et fait actuellement l'objet d'études. Diverses études ont établi que la fréquence des maladies auto-immunes est augmentée dans la maladie cœliaque par rapport à la population générale. Elle est estimée à 15% jusqu'à 30% (43, 44, 45). Toute fois, elle peut être très faible (1,9%) chez les patients turcs (132) ou très élevée (33%) chez les patients iraniens (133).

En Algérie, il n'y a pas eu par le passé de travail qui s'est particulièrement intéressé à l'étude de l'association de la maladie cœliaque et des pathologies auto-immunes. Notre étude est la première, permettant d'estimer la prévalence des différentes MAI dans la MC à Constantine et d'étudier les aspects cliniques et évolutifs de la MC au cours des MAI.

En pratique, le diagnostic d'une nouvelle affection auto-immune n'est pas toujours facilité par le contexte clinique. Ceci explique l'intérêt d'un dépistage systématique des atteintes auto-immunes dans la maladie cœliaque. Cependant, ce dépistage est complexe car il n'est pas concevable de réaliser tout le panel des auto-anticorps chez tous les patients présentant une MC. Il faut cibler ces dépistages à des maladies fréquentes et/ou susceptibles d'entraîner des complications graves, et qui pourraient faire modifier la prise en charge.

Les MAI les plus fréquentes (TAI, DT1), pourront être systématiquement dépistées chez les malades cœliaques par la recherche des anticorps anti thyropéroxydase (TPO) et le dosage de la TSH et la mesure de la glycémie.

Nous avons essayé de rechercher les facteurs liés aux malades cœliaques ou au gluten, qui sont susceptibles d'augmenter la fréquence des MAI dans la MC, tels que l'âge au moment du diagnostic, le délai diagnostique de la MC. Ces facteurs pourraient correspondre à la durée d'exposition au gluten.

Des études concernant le lien entre la durée d'exposition au gluten et le développement d'une maladie auto-immune, sont contradictoires (57,58,60,70). Les premières hypothèses ont conclu qu'un suivi strict du RSG pourrait empêcher le développement de MAI chez les patients atteints de maladie cœliaque. L'étude transversale réalisée par Ventura et al (70), a démontré que l'exposition prolongée au gluten pourrait être un facteur prédictif du développement d'autres MAI. Cependant, des études plus récentes tendent à plaider contre ce lien. Sategna et al n'ont trouvé aucune corrélation entre la durée d'exposition au gluten et la prévalence des maladies auto-immunes (57).

Le régime sans gluten à vie (RSG) reste le seul traitement efficace dans la MC. C'est l'exclusion de l'alimentation de toute source de gluten. Il permet d'améliorer la qualité de vie des malades et la rémission complète de la MC, et semble avoir une influence sur l'évolution des MAI associées. Une étude française, a démontré une réduction du développement de maladies auto-immunes chez les patients cœliaques adhérents à un RSG par rapport à ceux non adhérents (58). Cela met en évidence le rôle majeur que joue le diagnostic précoce et le traitement de la MC dans la réduction du risque de l'émergence de MAI dans la MC (45).

Dans notre travail, le taux d'observance au RSG a été estimé ainsi que les facteurs liés à la mauvaise observance au régime ont été recherchés, par la suite, l'influence du RSG sur l'évolution des MAI a été évaluée.

En pratique, il n'existe à ce jour aucun moyen de prévention qui ait fait ses preuves en déterminant, chez un cœliaque, le risque significatif d'évolution vers les MAI. Néanmoins, ce risque devrait être expliqué avec soin car les patients vivent en général assez mal ces associations de maladies différentes, sans oublier le caractère contraignant du RSG et l'impact social de la MC qui est très significatif.

Les associations de la MC avec d'autres MAI, imposent au clinicien une prise en charge particulière des patients. Cette prise en charge pluridisciplinaire doit être optimisée dans ce groupe des malades.

Objectifs de l'étude

1. Objectifs principaux

- 1- Evaluer la prévalence des maladies auto-immunes au cours de la maladie cœliaque.
- 2- Décrire les caractéristiques anatomo-cliniques de la population cœliaque atteinte d'une ou de plusieurs maladies auto-immunes (MAI) et définir chez les patients cœliaques les facteurs de risque de développement de MAI.

2. Objectifs secondaires

- 1- Identifier les facteurs influençant l'observance au RSG.
- 2- Evaluer l'influence du régime sans gluten sur la survenue des MAI au cours de la MC.
- 3- Evaluer l'influence du régime sans gluten sur l'histoire naturelle de la MC et des MAI.

Sujets et méthodologie

1- Population et type d'étude

C'est une étude transversale, descriptive et monocentrique d'une population de malades cœliaques avec un diagnostic confirmé. Tous les malades avec un diagnostic antérieur ou nouveau de MC sont recrutés au service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalo-universitaire de Constantine. Le recrutement des patients s'est déroulé durant une période de 3 ans, de janvier 2015 à janvier 2018.

2- Définition des cas

2.1. Critères d'inclusion

- Adultes dont l'âge est supérieur ou égal à 18ans ;
- Malades répondant aux critères diagnostiques de la maladie cœliaque selon les recommandations internationales avec ou sans critères diagnostiques d'une ou de plusieurs maladies auto-immunes associées.

2.2. Critères de non inclusion

- Tous les malades de moins de 18 ans ;
- Tous les malades ne répondant pas aux critères diagnostiques de la maladie cœliaque ;
- Tous les malades provenant d'autres wilayas hors Constantine.

2.3. Critères d'exclusion

Tous les malades perdus de vue avant 1 an de suivi.

3. Recrutement

Le recrutement est fait au niveau de la consultation du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Constantine, incluant tous les cas incidents durant la période d'étude, et tous les malades dont le diagnostic de MC était posé antérieurement ainsi que tous les malades cœliaques ayant une ou plusieurs MAI provenant d'autres services avec lesquels nous avons collaboré (Médecine interne, endocrinologie, hématologie, rhumatologie, dermatologie et neurologie).

Au moment du recrutement, tous les malades ont bénéficié d'une évaluation initiale de la maladie cœliaque (clinique, biologique et morphologique). La recherche des signes de malabsorption intestinale, d'éventuelles complications et des maladies auto-immunes associées, est systématique.

Les malades avec un diagnostic antérieur d'une ou de plusieurs MAI pour lesquels le diagnostic de MC était posé suite à un dépistage ou devant des signes d'appel, sont orientés des autres services, munis d'un rapport ou d'un dossier médical complet.

En cas de suspicion de MAI au moment du recrutement ou au cours du suivi de la MC, devant des signes d'appel cliniques, biologiques et/ou morphologiques, le patient est orienté vers la consultation spécialisée du service référent.

Les MAI qui sont diagnostiquées et prises en charge à notre service sont les hépatopathies auto-immunes (HAI), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la colite microscopique (CM) et la maladie de Biermer. Cette dernière est prise en charge en concertation avec les hématologues et les neurologues (Si complications neurologiques).

Le recrutement s'est déroulé entre janvier 2015 et janvier 2018, il a pris fin lorsque le nombre des malades inclus est atteint. La période de suivi est de 12 à 24 mois.

4. Description du protocole

4.1. Maladie cœliaque

Pour chaque malade, les paramètres suivants ont été recherchés :

- A l'interrogatoire:

- L'âge au recrutement, le sexe, la situation familiale, le niveau d'instruction, la profession et le niveau socio-économique.

Le niveau d'instruction d'une personne, selon l'organisation des nations unies pour l'éducation (1979), est celui qui correspond à la dernière année d'études accomplies. Il est divisé en trois catégories:

- Le niveau d'instruction élevé correspond aux études universitaires ;
- le niveau d'instruction moyen dont la dernière année d'études correspond au cycle secondaire ou fondamental
- le niveau d'instruction faible dont le niveau d'instruction le plus élevé ne dépasse pas le niveau primaire.

Par ailleurs, la personne sans niveau d'instruction est celle qui n'a jamais fait d'études.

L'évaluation du niveau socio-économique reste cependant difficile car il s'agit d'un concept multidimensionnel qui requiert l'utilisation de plusieurs indicateurs, qui sont la profession et le revenu. Ce dernier paramètre peut être perçu au travers d'un certain nombre de facteurs qui sont entre autres un niveau socioprofessionnel correct et les revenus du patient ou la disponibilité des ressources financières de la famille.

-Les comorbidités (terrain atopique, antécédents psychiatriques, troubles gynéco-obstétricaux et de reproduction, maladies auto-immunes, anomalies osseuses et fractures), les antécédents familiaux de MC et de maladies auto-immunes.

-L'âge de début des symptômes, l'âge au moment du diagnostic, les circonstances de découverte de la MC (les manifestations digestives ou extra-digestives, la découverte fortuite ou par un dépistage), les signes fonctionnels digestifs typiques ou frustes et extra-digestifs ainsi que les signes généraux.

- Examen clinique : doit être complet en calculant le BMI à partir du rapport du poids sur la taille au carré (kg/m²) selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 1995).

-Insuffisance pondérale : **-III (BMI <16 kg/m²)**
-II (BMI 16-17 kg/ m²)
-I (BMI 17- 18,5 kg/ m²)

-Normal **(BMI : 18,5 – 25 kg/m²)**

-Surpoids **(BMI : 25-30 k/m²)**

-Obésité (BMI >30 kg/m²) : **-classe I (BMI : 30-35 kg/m²)**
- classe II (BMI : 35-40 kg/m²)
- classe III (BMI : > 40 kg/m²)

L'état général du patient et l'état bucco-dentaire sont aussi évalués.

- Etape paraclinique :

- 1- Le bilan biologique standard pour apprécier le retentissement de la maladie cœliaque (syndrome carenciel biologique) : La numération formule sanguine (NFS), ferritinémie, fer sérique, électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), bilan phosphocalcique, bilan lipidique (cholestérol T et triglycérides), taux de prothrombine (TP), glycémie, bilan hépatique (TGO, TGP, BT, PAL et GGT), dosage vitaminique (vitamine D, B9, B12), Bilan thyroïdien (FT4, TSH, AC antithyroïdiens).
- 2- La sérologie de la maladie cœliaque constitue actuellement la première étape du diagnostic de la MC. Elle est réalisée, selon la disponibilité des Anticorps spécifiques de la MC, au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU de Constantine, sinon au niveau des laboratoires privés. La recherche des AC et de leurs isotypes, est aussi effectuée en fonction de leur accessibilité (AC anti-endomysium EMA, AC anti-gliadine déamidé DPG). Le dosage des Ac anti transglutaminase (AATGt2) type IgA est effectué en première intention. La recherche des IgA anti-EMA est préconisée en deuxième intention. Dans le bilan initial de la MC, le dosage pondéral des IgA sériques est systématiquement associé aux Ac spécifiques de la MC de type IgA. Dans le cas d'un déficit en IgA (Taux sérique d'IgA totale < 0,5g/l ou partiel < 0,2g/l), le dosage des AATGt2 et/ou anti-DPG de type IgG est effectué selon leur disponibilité. Le dosage des Ac anti-DPG est effectué dans les situations suivantes :
 - ✓ Lorsque les sérologies de première intention sont négatives, avant de conclure à une MC séronégative.
 - ✓ Après un test thérapeutique au gluten.
 - ✓ Réalisés systématiquement par le laboratoire d'immunologie, lors de la recherche de la prédisposition génétique (Typage HLA) (DPG type IgA++).

Une sérologie cœliaque positive est définie par la présence d'au moins un marqueur sérologique positif (AATGt2, EMA, DPG). En raison de la faible sensibilité et spécificité des AAG, ces derniers ne sont pas utilisés dans le diagnostic de la MC.

- 3- L'endoscopie digestive haute (EDH) est une étape indispensable pour établir le diagnostic de la MC, avec réalisation systématique de deux biopsies bulbaires et quatre biopsies dans le duodénum distal. L'analyse histologique des prélèvements biopsiques est effectuée dans un laboratoire d'anatomie pathologie, permettant d'évaluer le degré d'atrophie villositaire selon la classification de Marsh modifiée par Oberhuber(Stade IIIa :atrophie villositaire partielle, Stade IIIb : atrophie villositaire subtotale, Stade IIIc : atrophie villositaire totale), l'hyperplasie cryptique et d'apprécier l'importance de l'infiltrat inflammatoire du chorion. Et le calcul du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux(LIE), dont le seuil du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux est estimé à 30 LIE/100 entérocytes.

L'étude immunohistochimique a été réalisée pour des cas sélectionnés : Si l'augmentation des LIE n'est pas importante (< 30 LIE/100 entérocytes) pour mieux individualiser le diagnostic (anticorps anti-CD3+/- CD8) ou en cas de résistance au RSG avec suspicion de forme compliquée de néoplasie notamment le lymphome intestinal (anticorps antiCD3, CD8, CD30).

- 4- La densitométrie osseuse (DMO) est réalisée systématiquement lors du diagnostic de la MC pour évaluer le retentissement osseux du syndrome de malabsorption intestinale. Elle permet de mesurer la densité minérale osseuse, c'est-à-dire la quantité de calcium dans les os. Cette mesure de surface s'exprime en g/cm^2 . Le résultat ou T-score est donné selon les critères fixés par l'organisation mondiale de la santé (OMS), en comparant avec une densité osseuse d'une population jeune de référence. Plus on s'éloigne de cette valeur normale, moins la résistance osseuse est bonne :

T-score > -1 : densité normale

T-score entre $-2,5$ et -1 : Ostéopénie

T-score $\leq -2,5$: Ostéoporose

T-score $\leq -2,5$ avec au moins une fracture : Ostéoporose sévère

L'ostéodensitométrie est réalisée dans un cabinet de rhumatologie, ou dans un centre d'imagerie médicale privée, vu la non disponibilité de cet examen dans les établissements publics hospitaliers.

- 5- Examens radiologiques: L'échographie abdominale et l'entéro-TDM ne constituent pas des explorations de routine dans la MC, elles sont réalisées en cas de suspicion de complications notamment néoplasiques ou à la recherche de signes d'hépatopathie chronique (couplée au doppler).
- 6- Autres explorations : Sont demandées selon l'orientation clinique et en cas d'anomalies du bilan biologique et/ou morphologique (Notamment lors de la survenue des complications).
- 7- En cas de perturbation du bilan hépatique et/ou anomalies radiologiques (syndrome d'HTP ou dysmorphie hépatique), un bilan à visée étiologique est réalisé : sérologies virales B et C, bilan martial, bilan cuprique, bilan d'auto-immunité, écho-doppler hépatique, bilan de thrombose en cas de thrombose de la veine porte ou syndrome de Budd chiari, bili-IRM. La biopsie hépatique (PBH) est réalisée si les examens de première et de deuxième intention sont négatifs.

4.2. Dépistage des maladies auto-immunes (MAI)

Le diagnostic de la MAI peut être posé :

- Avant celui de la MC, au niveau des différents services référents. Ensuite, les malades sont adressés à notre consultation, pour le diagnostic ou le suivi de la MC.

-Au moment du diagnostic ou au cours du suivi de la MC, lors d'un dépistage :

- Systématique de la thyroïdite auto-immune (TAI) par le bilan thyroïdien complet (T4, TSH) avec recherche d'anticorps anti-péroxydase (TPO) et anti-tyroglobuline (TG) et du diabète type 1 (DT1) par une glycémie à jeûn. La recherche d'anticorps anti GAD, anti IA-2 ou anti insuline, n'est pas recommandée systématiquement.

Le rythme de ce dépistage n'est pas consensuel. Cependant, ces examens doivent être répétés. Si les anticorps spécifiques de la thyroïde sont présents isolément (formes infra-cliniques), la surveillance avec des marqueurs fonctionnels (TSH) pourra être réalisée chaque année.

- Réalisé en fonction de l'existence des signes d'appel cliniques, biologiques et/ou morphologiques, pour les autres MAI, notamment :

-Les hépatopathies auto-immunes (HAI) devant la perturbation du bilan hépatique et/ou présence des signes radiologiques d'hépatopathie chronique avec recherche des anticorps anti nucléaires (AAN), anti muscle lisse(AML), anti LKM1, anti mitochondrie de type M2 (ACAM2). En cas de négativité du bilan d'auto-immunité un bilan de deuxième intention est demandé (AC anti-SLA, anti-LC1, anti-RO52, anti-SP100 et GP210). La PBH est réalisée en cas d'hépatite auto-immune ou en cas de syndrome de chevauchement.

-L'anémie de Biermer est évoquée devant une anémie mégaloblastique avec déficit en vitamine B12 et/ou une gastrite fundique atrophique à l'examen histologique des biopsies fundiques. Les AC anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales sont recherchés pour confirmer le diagnostic. En cas de positivité, le bilan sera complété par une fibroscopie gastrique pour confirmer le diagnostic et vérifier l'absence de métaplasie. La découverte de cette atrophie gastrique doit conduire à une supplémentation préventive par la vitamine B12 et à des contrôles endoscopiques réguliers. Selon la survenue des complications hématologiques et neurologiques, le malade sera orienté en hématologie et en neurologie.

-Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la rectocolite ulcéreuse (RCH) et la maladie de Crohn peuvent partager avec la MC un large éventail de manifestations cliniques. Le diagnostic repose sur un ensemble

d'arguments clinico-biologiques (Diarrhée résistante au traitement des MICI, douleurs abdominales, syndrome occlusif, syndrome inflammatoire) et morphologiques (Iléo-coloscopie avec étude anapath des biopsies iléales et coliques, entéroscanner ou entéro-IRM dans le cas de la maladie de Crohn). La prise en charge thérapeutique va dépendre de la topographie des lésions, de la sévérité de la maladie et de l'existence ou non de manifestations extra-digestives des MICI.

-La colite microscopique est suspectée devant une diarrhée hydrique avec bilan de première intention est normal, dans le cas d'une résistance au RSG. Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une coloscopie avec des biopsies coliques étagées à la recherche d'une hyperlymphocytose intraépithéliale, avec (colite collagène) ou sans (colite lymphocytaire) épaissement de la membrane basale sous-épithéliale.

- Le syndrome de Gougerot-Sjörger : Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, immunologiques et histologiques. Il est évoqué sur l'observation des signes cliniques, notamment du syndrome sec oculaire et buccal dans sa présentation classique (La xérophtalmie avec sensation de corps étranger ou de voile devant les yeux, la xérostomie, l'hyposialorrhée), la sécheresse peut être cutanée, bronchique ou vaginale. Il est confirmé par la présence des AC anti-RO/SSA et La/SSB (peu spécifiques) et la mise en évidence d'une atteinte glandulaire (sialadénite lymphocytaire), par la biopsie des glandes salivaires accessoires (au moins 4 glandes salivaires mineures sont obtenues par une biopsie superficielle de la face interne de la lèvre inférieure). Ces examens complémentaires et la recherche d'autres manifestations systémiques du syndrome sec ainsi que la prise en charge thérapeutique sont assurés au service de médecine interne.

-La dermatite herpétiforme (DH), le vitiligo et le psoriasis sont facilement évoqués devant l'existence des lésions cutanées. Le diagnostic sera confirmé par la pratique des biopsies cutanées.

-La maladie d'Addison peut être évoquée devant une anorexie, des vomissements, une perte de poids, une asthénie physique et psychique et une mélanodermie. Des hypoglycémies sévères à répétition notamment en cas de DT1 doivent impérativement faire rechercher une insuffisance surrénale associée. Un dosage de la cortisolémie avec un test de l'ACTH sont effectués au service d'endocrinologie pour confirmer le diagnostic.

-Des douleurs articulaires inflammatoires devront conduire à la recherche de marqueurs de la polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde et Ac anti-peptides citrullinés : CCP3). La prise en charge ultérieure est assurée au service de rhumatologie.

-Autres MAI : La sclérose en plaque, la neuropathie périphérique, le lupus érythémateux systémique (LES), les maladies hématologiques auto-immunes, doivent être recherchées selon l'orientation clinique et biologique.

Plusieurs MAI peuvent coexister chez le même malade cœliaque. Il peut s'agir de:

- 1) Polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) sont définies par la coexistence d'au moins deux endocrinopathies auto-immunes avec, parfois, une maladie auto-immune non endocrinienne associée. On distingue deux sous-groupes principaux de PEA :

-Le type I (PEA-I) : la coexistence d'une candidose chronique, d'une hypoparathyroïdie acquise et d'une insuffisance surrénalienne périphérique.

-Le type II (PEA-II) : l'association de la maladie d'Addison et une maladie thyroïdienne auto-immune (syndrome de Schmidt) et/ou un diabète de type 1 (syndrome de Carpenter).

-Le type III (PEA-III) : l'association d'une maladie thyroïdienne auto-immune associée à un diabète de type 1, un vitiligo, une alopecie ou une maladie de Biermer... sans atteinte cortico-surrénalienne, ni atteinte parathyroïdienne.

- 2) Syndrome auto-immun multiple (SAIM) est défini par la présence chez un même malade d'au moins trois maladies auto-immunes. Il existe trois types de SAIM en fonction des maladies associées :

- Le SAIM type 1 regroupe la myasthénie auto-immune, le thymome, la polymyosite et la myocardite auto-immune.

-Le SAIM type 2 comprend le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la cirrhose biliaire primitive, la sclérodermie et les thyroïdites auto-immunes.

- Le SAIM type 3 contient les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie, les thymomes, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie de Biermer, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie d'Addison, le diabète type 1, le vitiligo, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus et la dermatite herpétiforme.

4.3. Prise en charge thérapeutique

Le régime sans gluten à vie constitue le seul traitement de la MC. Il est instauré une fois le diagnostic de la MC est posé, avec collaboration pour les cas difficiles d'une diététicienne et parfois d'une psychologue. Il consiste à éviter toutes sources du gluten : le blé, le seigle et l'orge, et les substituer par d'autres céréales (le riz ou le maïs).

L'éducation des patients consiste à expliquer les principes du RSG tout en essayant d'adapter ce régime à leur mode de vie. Il est rationnel aussi de rassurer les malades et de les convaincre qu'il est possible de mener une vie active professionnelle et sociale normale.

L'observance au RSG est évaluée à chaque consultation, au cours du suivi de la MC. Dans le cas d'un diagnostic antérieur de la MC (Dans l'enfance++), elle peut être évaluée rétrospectivement puis à chaque consultation.

Durant la période écoulée après le diagnostic de la MC, l'évaluation de l'observance est clinique, sérologique et histologique. L'observance au RSG est classée en trois groupes :

- ✓ Bonne observance: lorsque le patient a déclaré manger que des produits sans gluten, avec absence ou une diminution significative de la fréquence ou de l'intensité des symptômes.
- ✓ Mauvaise observance : lorsque le patient a arrêté le RSG, avec une augmentation de la fréquence ou de l'intensité des symptômes.

Les patients adhérents au RSG par intermittence sont considérés non observants et les malades qui font des erreurs diététiques minimales involontaires sont considérés observants.

Enfin, l'adhésion aux associations de malades est encouragée, dans le but d'aider les malades à connaître leur maladie, à suivre le régime sans gluten, d'organiser des rencontres d'information et de sensibilisation sur la maladie cœliaque, pour les malades et les professionnels de la santé.

4.4. Surveillance de la MC et des MAI

Il est important d'aider le malade à adhérer au régime, en particulier pendant la première année du traitement. Pendant cette période, les consultations de contrôle sont effectuées tous les 3 à 6 mois. Puis la fréquence de ces consultations dépend de la réponse clinique et biologique au traitement. Après la première année, une fois que l'état du patient s'est stabilisé, les consultations peuvent être réduites à une fois par année. Au contraire, devant une aggravation ou la survenue d'une complication, le malade peut être revu en dehors des consultations périodiques jusqu'à stabilisation de son état clinique.

La fréquence de la surveillance avec évaluation de la réponse au RSG durant au moins l'année suivant l'instauration du RSG :

1) La première consultation (1-3 mois)

Le but des premières consultations est de vérifier la bonne observance au régime et de discuter des difficultés rencontrées par le patient en l'informant sur l'importance de l'adhérence au RSG. L'évaluation de l'observance au RSG est surtout clinique (amélioration des symptômes cliniques avec une prise pondérale) et biologique (correction des carences).

2) La deuxième consultation (6-9 mois)

L'évaluation est clinique, biologique et sérologique par le dosage des AC anti transglutaminases (AATGt2) et /ou anti endomysium (EMA).

3) La troisième consultation (12-24 mois)

L'évaluation est clinique, biologique (en cas de persistance des carences), sérologique (en cas de non négativité des AC ou sérologie non faite au deuxième contrôle) et essentiellement endoscopique avec biopsies duodénales de contrôle.

L'observance au RSG est évaluée à chaque consultation, au cours du suivi de la MC, avec recherche des facteurs liés au patient et à la maladie qui influencent l'observance au régime : L'âge au moment du diagnostic, le délai diagnostic de la MC, la durée d'évolution de la MC, les conditions socio-économiques et d'instruction, les antécédents psychiatriques, les antécédents familiaux de MC, les MAI associées, délai de survenue des MAI, les formes cliniques de la MC et la survenue des complications de la MC.

Aussi l'effet du RSG sur la MC, est évalué sur la rémission clinique, la correction des carences biologiques et sur le retour à la normale des sérologies de contrôle et surtout sur la cicatrisation muqueuse (la repousse villositaire).

Les critères de réponse sous régime sans gluten, sont :

- La «réponse clinique» est définie comme «complète» en l'absence de diarrhée ou de toute évidence des symptômes présentés et «partielle» lorsque l'amélioration clinique est incomplète.
- La réponse sérologique est définie par une séroconversion lorsque la sérologie positive a été documentée au moment du diagnostic.
- La «cicatrisation muqueuse» est définie par la repousse villositaire. Le nombre des LIE n'a pas été considéré comme un critère de récupération muqueuse car le résultat est non spécifique et d'autres facteurs environnementaux non liés à la MC peuvent entraîner une lymphocytose intraépithéliale, la durée de leur réduction est le plus souvent longue.

Les facteurs de risque de survenue de MAI sont aussi recherchés, à savoir, ceux qui sont :

- Liés au malade (Age au diagnostic de la MC, sexe, niveau socio-économique, présence de comorbidités) ;
- A la MC (Durée d'évolution de la MC, formes cliniques, grade de l'atrophie villositaire) ;
- Au gluten (Observance au RSG).

L'impact du RSG sur l'évolution des MAI est évalué sur l'amélioration clinique, biologique et morphologique, ainsi que sur la survenue de complications de la MAI.

Au cours du suivi initial de la MC durant 1 à 2 ans, plusieurs situations peuvent être observées:

- ✓ Bonne réponse au RSG (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption et absence d'AV). L'ostéodensitométrie est à vérifier à un an en cas de retentissement osseux lors du bilan initial.
- ✓ Mauvaise réponse ou résistance au RSG, est caractérisée par l'absence de la réponse clinique et/ou histologique à un régime strict sans gluten, après un délai de 6 et 12 mois. Une évaluation minutieuse est nécessaire pour identifier et traiter la cause de non réponse au RSG. La première étape de l'évaluation d'un patient avec résistance au RSG consiste à reconfirmer le diagnostic initial de la MC, ensuite une enquête alimentaire à la recherche d'une mauvaise observance au régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de la résistance au traitement. Une fois la mauvaise observance au régime écartée, il faut réaliser un bilan complet à la recherche de maladies associées ou de complications malignes.
- ✓ La prise en charge des MAI est effectuée par le médecin spécialiste référent. Par ailleurs, il faut surveiller la tolérance de chaque traitement de la MAI et vérifier s'il contient du gluten (Blé, amidon de blé, amidon de sources inconnues, fécule modifiée, maltodextrine, colorant caramel...). Si un médicament prescrit contient du gluten, il est possible de le substituer, en concertation avec le médecin traitant, par une autre forme d'utilisation (Comprimé effervescent, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables...), ou de faire prescrire un autre médicament exempt de gluten.

5. Recueil, saisie et enregistrement des données

Toutes les données concernant la MC et la MAI ont été recueillies en consultation de gastroentérologie, en présence du malade, et sont reportées sur une fiche préétablie (Cf. fiche de la MC. Annexe). Les paramètres recueillis sur cette fiche sont essentiellement les données de l'état civil, les ATCD personnels et familiaux ainsi que le niveau socio-économique et d'instruction. Les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives sont évaluées au moment du recrutement et à chaque consultation, pendant toute la durée du suivi.

Le recueil des informations concernant la MAI est fait à partir d'un rapport ou d'un dossier médical complet, adressé par le médecin traitant la MAI associée à la MC.

La saisie des données est effectuée à l'aide de l'EPI INFO version 7.

6. Données et application des tests statistiques

-La taille de l'échantillon est calculée selon la formule suivante: $N = \frac{z^2 \times pq}{i^2}$

$N = (1,96)^2 \times 0,15 \times 0,85 / (0,005)^2 = 195,9 \approx 196$

P (Prévalence estimée des MAI au cours de la MC) = 15%

q = (1-P) = (1-0,15) = 0,85 = 85%

i (Précision) = 2-5%. La précision est prise à 5%

-Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage lorsqu'il s'agit de variables qualitatives et en moyenne \pm écart type lorsqu'il s'agit de variables quantitatives (âge, BMI).

-Les malades ont été stratifiés en 2 groupes sur la base de la présence ou l'absence des MAI.

-La comparaison de pourcentage : Test de khi2 (variables qualitatives)

-La comparaison des moyennes : Test t et ANOVA (variables quantitatives)

-Les résultats ont été pris en compte significativement lorsque la valeur «p» est inférieure à 0,05 ($\alpha < 0,05$).

-Le risque est estimé par le calcul du risque relatif.

-L'intervalle de confiance (IC) est fixé à 95%

-Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de l'EPI INFO version 7.

Résultats de l'étude

La population totale des malades recrutés était de 226 malades.

Nous avons exclu de l'étude, 30 malades (malades perdus de vue, dossiers incomplets, diagnostic de MC incertain, malades de moins de 18 ans).

Au total, un nombre de 196 malades a été retenu dans l'étude, répondant aux critères diagnostiques de la MC établis par le protocole de l'étude.

La MC a débuté dans l'enfance chez 65 malades et à l'âge adulte chez 131 malades. Le diagnostic était posé dans l'enfance chez 40 malades et à l'âge adulte chez 156 malades.

Dans un premier temps, les caractéristiques socio-épidémiologiques, anthropométriques et anatomo-cliniques de la population globale ont été analysées.

Dans un deuxième temps, la population totale a été répartie en deux groupes, Selon la présence ou pas de MAI associées à la MC:

Gpe I : Maladie cœliaque avec maladies auto-immunes associées.

Gpe II : Maladie cœliaque sans maladies auto-immunes associées.

Ensuite, les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives de la population cœliaque porteuse de MAI (Gpe I) ont été étudiées. Enfin, une étude comparative entre les deux populations cœliaques avec (Gpe I) et sans MAI (Gpe II), a été réalisée.

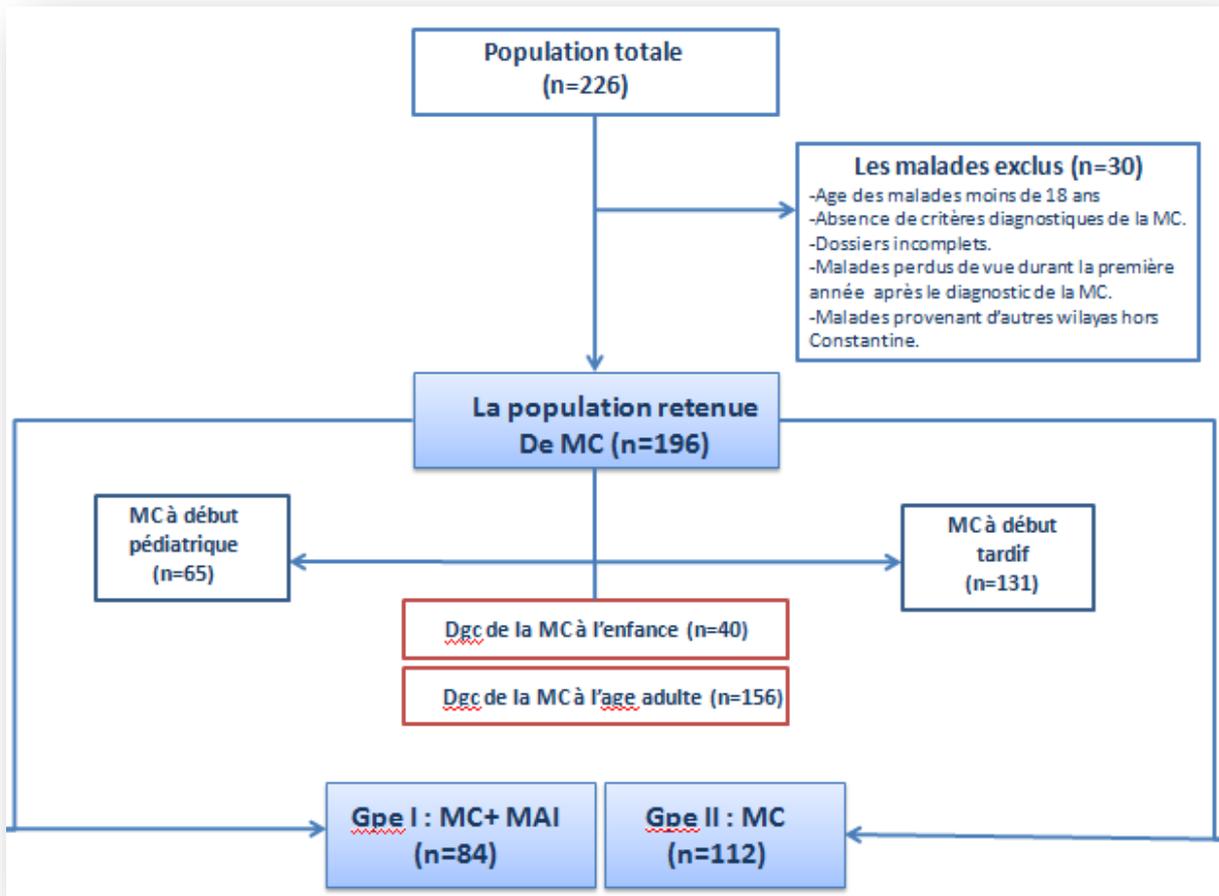


Figure 1. Malades inclus dans l'étude.

A- Caractéristiques descriptives de la population cœliaque

Un nombre total de 196 malades a été étudié sur le plan démographique et anatomoclinique.

1- Caractéristiques démographiques

1-1- Sexe

Parmi les patients atteints de MC, 77% étaient des femmes : 45H/151F. Le sex-ratio H/F : 0,29 (Cf. Fig 2).

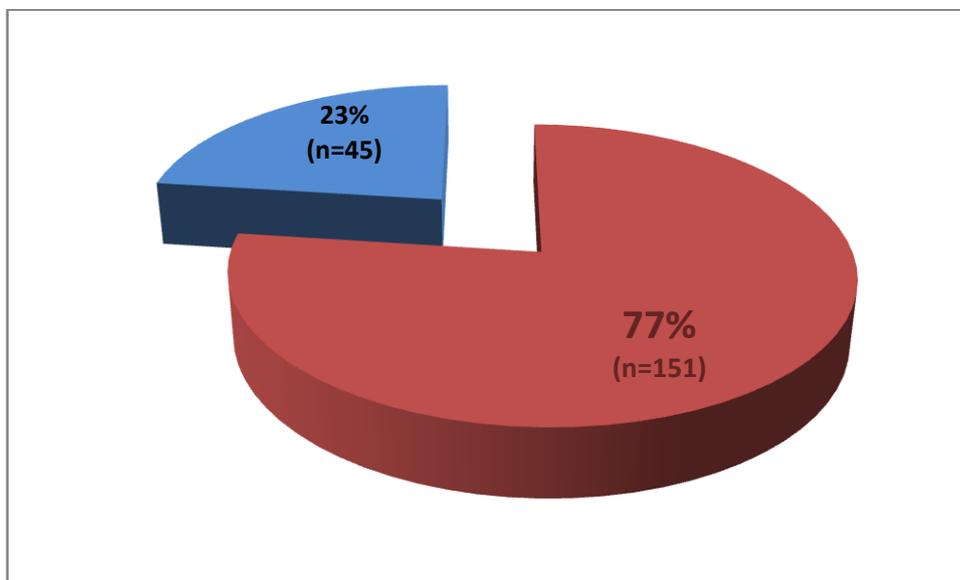


Figure 2. Répartition des malades selon le sexe

1-2- Age

L'âge moyen lors du recrutement est de $35,5 \pm 12,02$ ans avec des extrêmes de 18 et 75 ans.

Il existe 1 pic de fréquence (64,80%) des patients âgés entre 18 ans et 40 ans. Seulement 3,06% (n=6) des malades sont âgés de plus de 60 ans.

La répartition selon les tranches d'âge est représentée dans la figure 3.

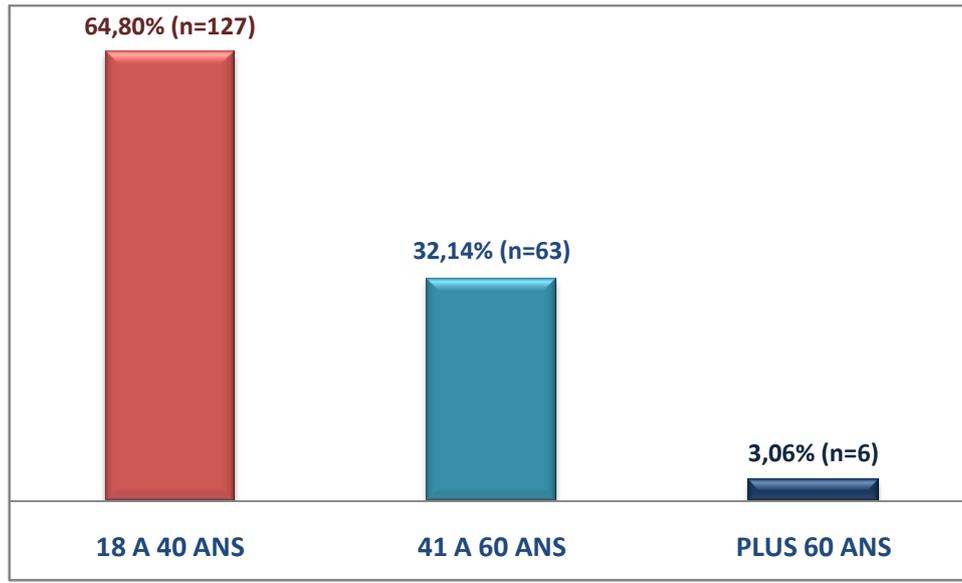


Figure 3. Répartition des patients selon les tranches d'âge

1-3- Répartition selon le sexe et l'âge

Il existe 1 pic de fréquence concernant les deux populations féminine et masculine, âgées de moins de 40 ans, dans respectivement 66,23% (n=100) et 60% (n=27).

La répartition des patients selon le sexe et l'âge est représentée dans la figure 4.

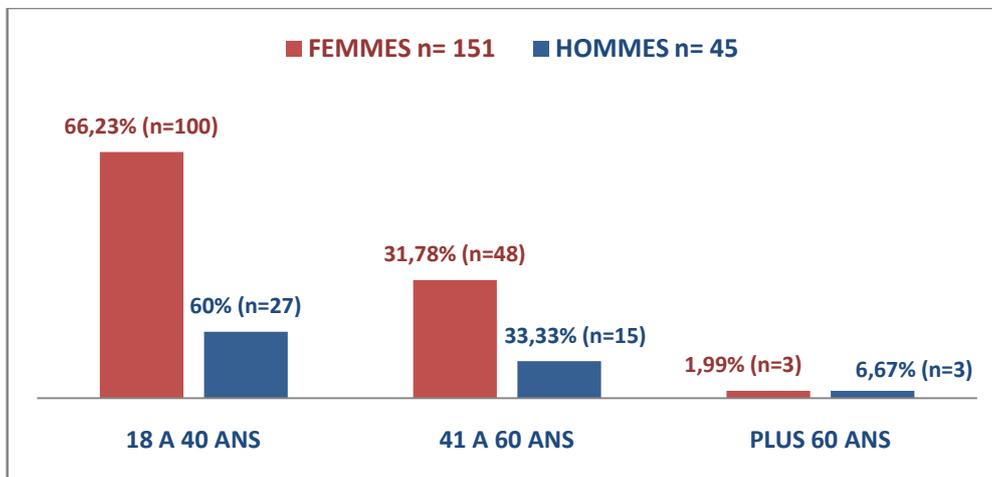


Figure 4. Répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge

Il n'y a pas de différence statistique ($p=0,30$) entre l'âge moyen des patients des deux sexes. La moyenne d'âge est de $35,02 \pm 11,66$ ans chez les femmes (extrêmes d'âge de 18 à 74 ans), et de $37,11 \pm 13,16$ ans (extrêmes de 18 à 66 ans) chez l'homme.

L'âge moyen des patients selon le sexe est rapporté dans le tableau 1.

Tableau 1. La moyenne d'âge des patients selon le sexe

	Population générale	Femmes	Hommes	p
Moyenne d'âge (ans)	35,5 ± 12,02	35,02 ± 11,66	37,11 ± 13,16	0,30

1-4- Lieu de résidence

Plus de la moitié des malades cœliaques (63,27%) proviennent de la commune de Constantine.

La figure 5 représente le lieu de résidence des malades recrutés dans notre étude.

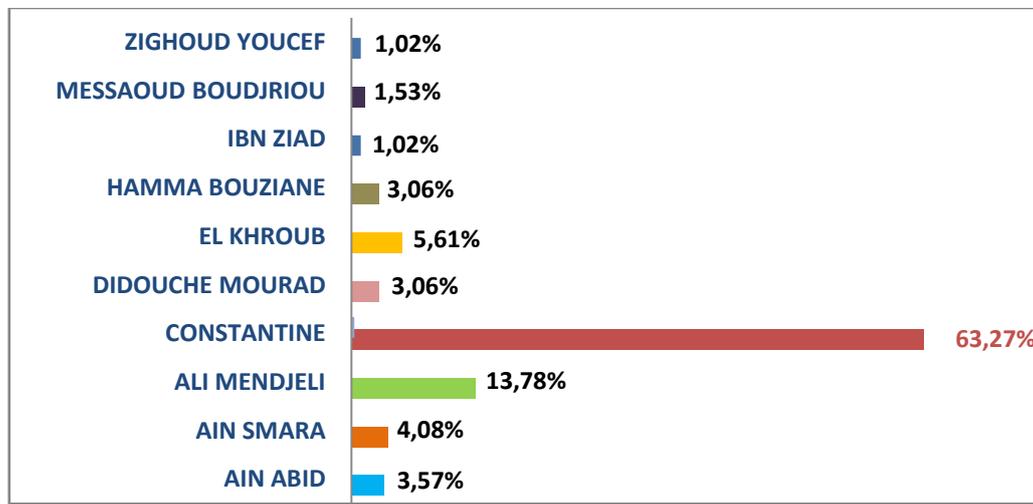


Figure 5. Répartition des malades cœliaques selon le lieu de résidence

1-5- Situation familiale

Notre population est majoritairement célibataire (54,08%). La plupart de ces malades (74,80%) sont âgés de moins de 40 ans, une seule malade était âgée de plus de 60 ans. L'âge moyen des malades célibataires est de 28,99 ± 8,98 ans avec des extrêmes de 18 à 62 ans.

La répartition des patients selon la situation familiale est représentée dans la figure 6.

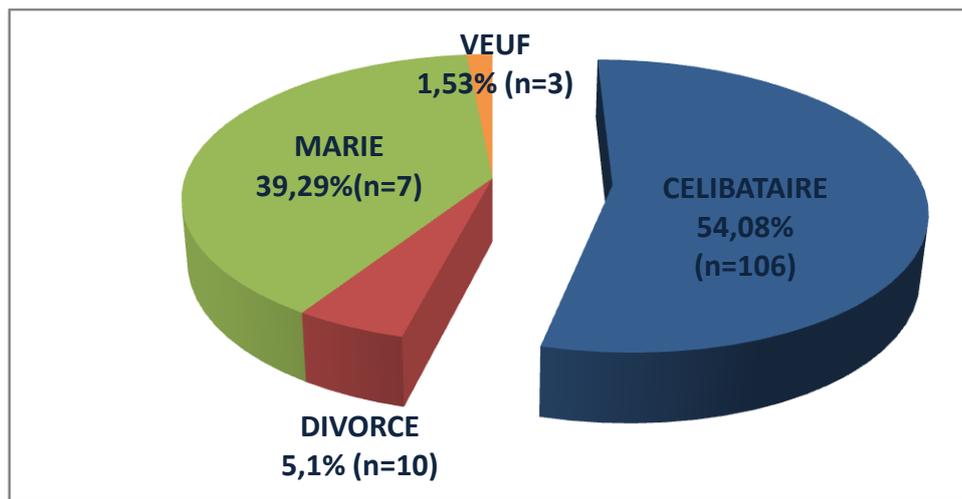


Figure 6. Répartition des malades selon la situation familiale

1-6- Niveau d'instruction

La plupart des malades ont un niveau d'instruction moyen dans 39,29%. Le niveau universitaire est observé dans 23,98% des cas. Les malades sans niveau d'instruction sont au nombre de 15 (7,65%)

Le niveau d'instruction des malades est représenté dans la figure 7.

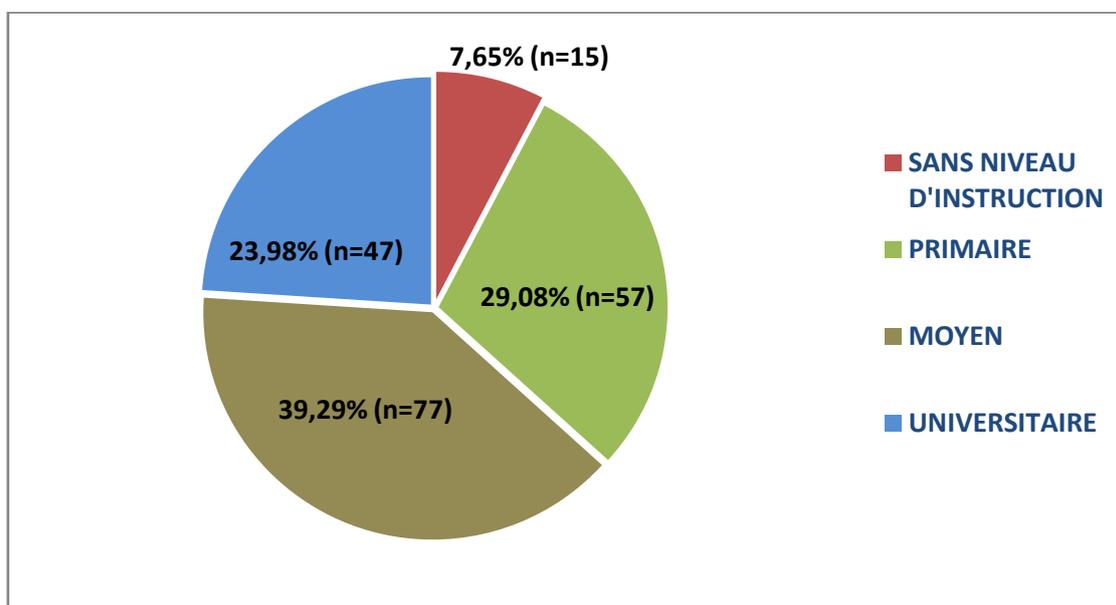


Figure 7. Répartition selon le niveau d'instruction

Il n'y a pas de différence significative entre les niveaux d'instruction dans les 2 sexes ($p=0,47$). Les malades sans niveau d'instruction sont plus âgés que les malades ayant une instruction, avec une différence statistique entre les différents niveaux d'instruction selon l'âge moyen des malades.

La répartition des malades selon la moyenne d'âge, le sexe et le niveau d'instruction est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Niveau d'instruction selon le sexe et la moyenne d'âge

Niveau d'instruction	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)	Femmes	Hommes
Sans	50,66±7,62	38-67	7,95% (n=12)	6,67% (n=3)
Primaire	38,57±11,32	18-66	29,14% (n=44)	28,89% (n=13)
Moyen	33,33±11,74	18-74	39,07% (n=59)	40% (n=18)
universitaire	30,61±9,7	19-55	23,84% (n=36)	24,44% (n=11)
	$P<0,001$		$P=0,47$	

1-7- Niveau socio-économique

Plus de la moitié des malades de notre population sont sans profession et par conséquent sans aucun revenu personnel.

La répartition des patients selon la profession est représentée dans la figure 8.

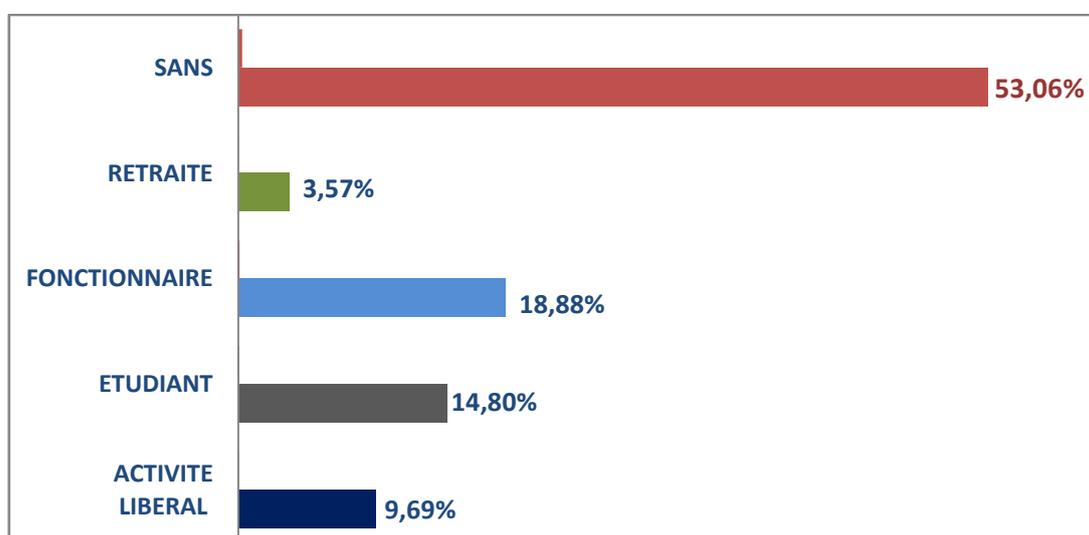


Figure 8. Répartition des patients selon la profession

La moitié de la population (57,14%) a des conditions économiques moyennes alors que la moitié est sans travail. Ceci est expliqué par la disponibilité des ressources financières de la famille, chez la plupart des malades.

La répartition de la population cœliaque selon le niveau socio-économique est illustrée dans la figure 9.

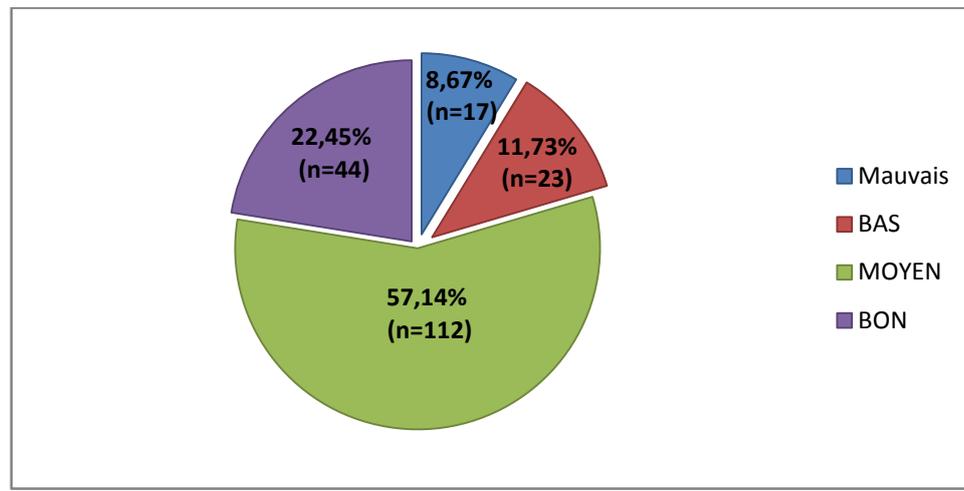


Figure 9. Répartition des patients selon le niveau socio-économique

2 -Antécédents

2-1- Antécédents personnels

Des ATCD personnels sont retrouvés chez 154 malades (78,57%) :

-L' anémie carencielle chronique est l'antécédent le plus fréquemment retrouvé, chez 117 patients (59,69%)

-Les anomalies gynéco-obstétricales et de reproduction sont variées et fréquentes et peuvent être associées chez la même malade. Elles sont retrouvés chez 38 patientes (19,39%) soit 25,16% des femmes. Les troubles du cycle sont représentés par : des cycles irréguliers chez 20 femmes (13,24%), une aménorrhée chez 29 femmes (19,20%) secondaire dans 26 cas et rarement primaire dans 3 cas. L'aménorrhée primaire est en rapport avec le syndrome de Turner dans tous les cas. La ménopause précoce est notée chez 7 patientes (4,63%). La moyenne d'âge de la ménopause précoce est de 40,42 ans. Un seul cas de stérilité primaire est observé chez une jeune patiente âgée de 38 ans. Les anomalies obstétricales sont représentés par des avortements spontanés chez 17 (11,25%) et de mort in utéro dans 2 cas.

-Le retard staturo-pondéral est noté chez 27 patients (13,78%) : 5H/22F.

-Le terrain immuno-allergique se voit chez environ 11 malades (5,61%) : 6 cas d'asthme bronchique, 3 cas de rhinite saisonnière et 2 cas d'allergie médicamenteuse.

-La tuberculose s'observe dans 7 cas : 3 pulmonaires, 2 ganglionnaires, 1 cas de tuberculose péritonéale et 1 cas de tuberculose jéjunale.

- Les antécédents psychiatriques (Psychose, retard mental, dépression mentale) sont retrouvés dans 3,06% des cas (n=6). Tous ces malades sont suivis en psychiatrie.
- Un antécédent de thrombose veineuse est retrouvé dans 2,04% (n=4) : Le syndrome de budd Chiari et la thrombose porte ont précédé le diagnostic de la MC dans respectivement, 3 cas et 1 cas.
- Le syndrome de Turner est noté chez 3 patientes suivies en endocrinologie.
- La pathologie cancéreuse est notée dans 3 cas, qui sont représentés par un carcinome mammaire, un carcinome papillaire et un autre médullaire de la thyroïde. Toutes étaient des femmes.
- Un seul cas de fracture du col du fémur qui était la complication d'une ostéoporose réfractaire.
- D'autres antécédents s'observent dans 10,71% des cas : Une aphtose buccale récidivante (n=10), des hépatopathies chroniques (n=5), une hyperparathyroïdie secondaire (n=2), un plummer-vincent (n=1), une colite ischémique (n=1), une spondylarthrite ankylosante (n=1), Un syndrome néphrotique impur (n=1).

Les différents antécédents personnels sont représentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Antécédents personnels dans la cohorte des malades cœliaques

Antécédents personnels	Nombre	%
Anémie carencielle	117	59,69%
Anomalies gynéco-obstétricales et de reproduction dans la population féminine (n=151):	38	19,39%
- cycles irréguliers	20	13,24%
-Aménorrhée	29	19,20%
-Ménopause précoce	7	4,63%
-Avortements spontanés	17	11,25%
-Mort in Utero	2	1,31%
-Stérilité	1	0,66%
Retard staturo-pondéral	27	13,78%
Antécédents immuno-allergique	11	5,61%
Tuberculose	7	3,57%
Antécédents psychiatriques	6	3,06%
Thrombose veineuse profonde	4	2,04%
Syndrome de Turner	3	1,53%
Cancer	3	1,53%
Fracture osseuse	1	0,51%

Dans notre population, les maladies auto-immunes (MAI) ont été retrouvées dans 42,86% (n=84). Ces MAI étaient connues avant le diagnostic de la MC dans 42,86%(n=36) ; Cependant, elles se sont révélées lors du suivi dans 57,14% (n=48).

Une histoire de MAI dans la population globale de malades cœliaques se voit dans 18,37% (n=36), avec une prédominance féminine (8H/28F). Il faut savoir que chez un malade, il peut y avoir plus qu'une MAI associée. Il s'agit de :

-Diabète type 1 (DT1) dans 7,14% (n=14) des antécédents personnels des malades cœliaques.

-Thyroidite auto-immune (TAI) dans 6,12% des cas (n=12).

-Maladies dermatologiques dans 4,08% (n=8) : Dermatite herpétiforme (DH) et vitiligo dans respectivement 2,04% (n=4).

- Syndrome de Gougerot Sjörger dans 0,51% (n=1).

-Autres MAI dans 6,12% des cas (n=12), il s'agit de:

4 cas d'hépatopathies auto-immunes (2 cas de syndrome de chevauchement : CBP-HAI, 2 cas d'hépatite auto-immune), 3 cas de MICI (2 cas de RCH, 1cas de maladie de Crohn), 2 cas de sclérose en plaque (SEP), 2 cas de polyarthrite Rhumatoïde (PR), 1 seul cas de cardiomyopathie dilatée (CMD).

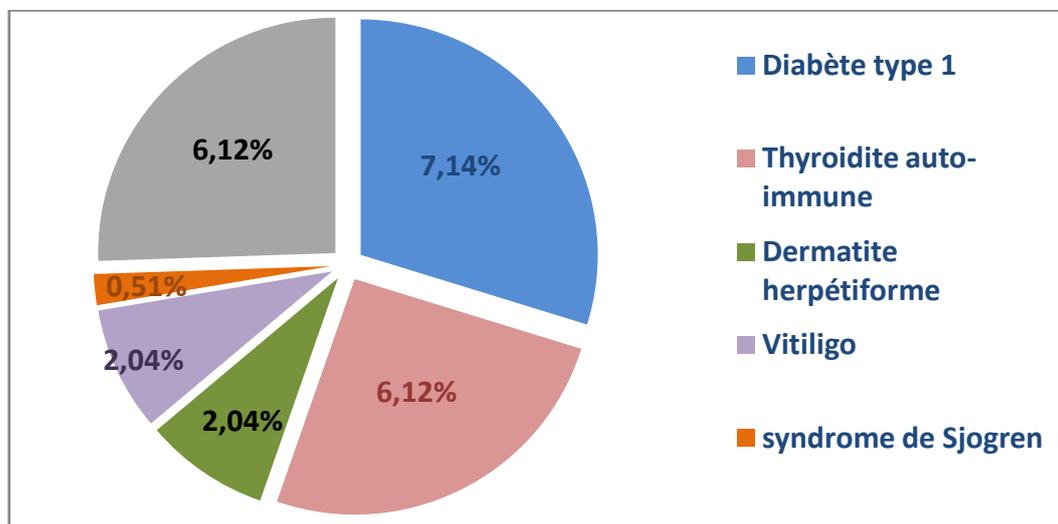


Figure 10. Antécédents personnels des maladies auto-immunes

2-2- Antécédents familiaux

Environ 43,37% (n=85) des malades cœliaques avaient au moins un parent avec une maladie auto-immune (MC ou autres MAI), avec une prédominance féminine (13H/72F).

8-2-1- Formes familiales de la maladie cœliaque

Aucun antécédent familial de MC n'est retrouvé dans 72,96% (n=143), et le malade recruté dans notre étude représente le seul membre atteint de MC dans la famille. Cependant, la maladie cœliaque familiale est retrouvée dans 27,04% (n=53).

Le nombre de familles avec au moins un membre atteint de maladie cœliaque est réparti comme suit :

- 143 familles avec 1 patient cœliaque ;
- 38 familles avec 2 patients cœliaques ;
- 13 familles avec 3 patients cœliaques ;
- 2 familles avec plus de 3 patients cœliaques.

Le nombre des malades cœliaques dans la même famille est illustré dans la figure 11.

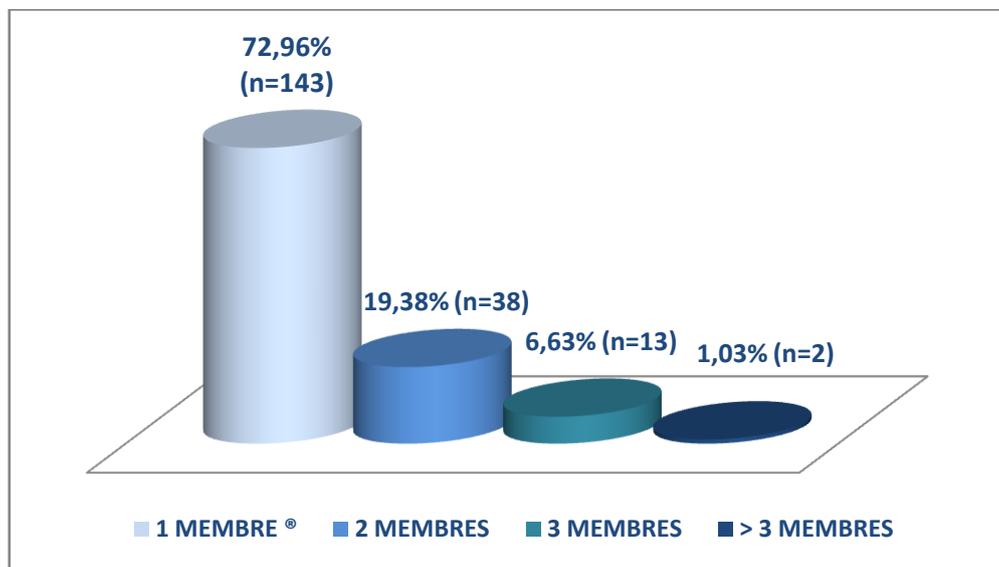


Figure 11. Distribution des malades atteints de MC par famille.

([®] Représenté par le malade cœliaque inclus dans l'étude)

Dans cette forme familiale, le lien de parenté de premier degré est observé dans 17,34% (n=34), le plus souvent dans la fratrie.

Le lien de parenté retrouvé dans la famille est représenté dans le tableau 4.

Tableau 4. Lien de parenté des malades cœliaques dans la famille

Lien de parenté	Nombre	%
Lien de parenté de :		
Premier degré	34	17,34%
Deuxième degré	14	7,14%
Premier et deuxième degré	5	2,55%
Apparentés de premier degré		
Père	2	3,08%
Mère	2	3,08%
Frères	9	13,84%
Sœurs	27	41,54%
Enfants	4	6,15%
Apparentés de deuxième degré		
Grands parents	0	0%
Oncles/Tantes	5	7,69%
Cousins/Cousines	12	18,46%
Neveux/Nièces	4	6,15%
Petits fils	0	0%
Total	65	100%

8-2-2- Antécédents familiaux de MAI

Les MAI retrouvées dans la famille des 54 malades cœliaques (27,55%) sont représentées dans la figure 12. Dans une famille il peut y avoir plus qu'une MAI. Il s'agit de:

-DT1 est la MAI la plus fréquente dans 19,39% (n=38).

- TAI est présente dans 9,69% des cas (n=19).

-Syndrome de Sjörge se voit dans 1,02% des cas (n=2).

-Hépatopathies auto-immunes dans 1,02% (n=2) : Un cas de CBP et un cas d'HAI.

-Autres MAI: un cas de maladie de Crohn, un cas de LES et un cas de PR. L'hypophysite auto-immune est retrouvée chez 2 sœurs d'une malade cœliaque.

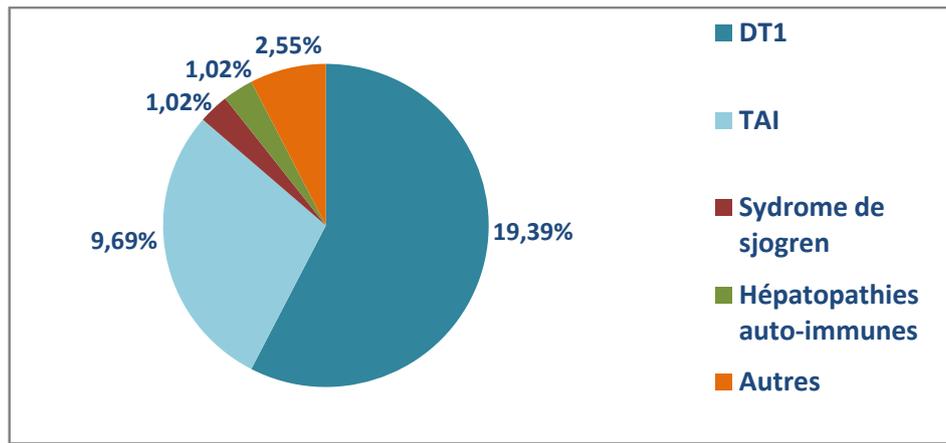


Figure 12. Répartition des antécédents familiaux des maladies auto-immunes

Dans l'histoire familiale de MAI, Le lien de parenté de premier degré se voit dans 19,38% (n=38). Le lien de parenté des cas familiaux de MAI est illustré dans la figure 13.

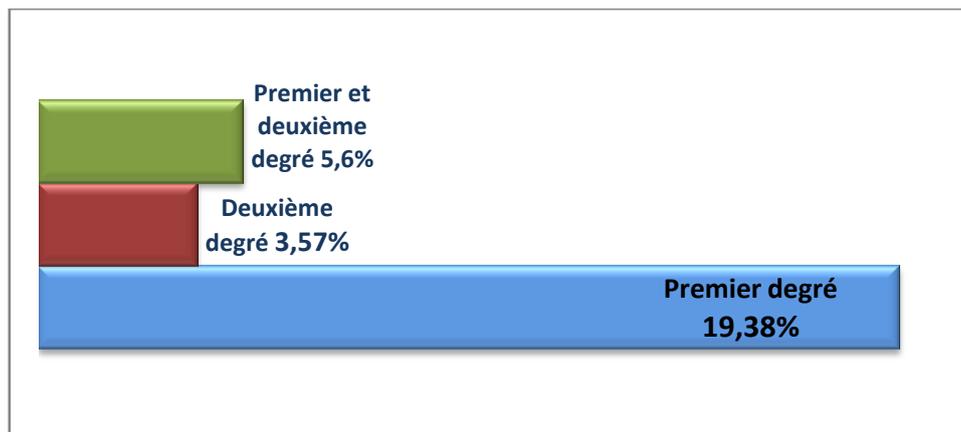


Figure 13. Lien de parenté des sujets atteints de MAI

9- Présentation clinique au moment du diagnostic

3-1- Age au diagnostic

L'âge moyen des patients lors du diagnostic de la MC est de $29,16 \pm 15,55$ ans avec des extrêmes de 2 et 67 ans.

Le diagnostic de la MC est posé pour la première fois:

- dans l'enfance ou l'adolescence (avant l'âge de 18 ans) dans 20,41% des cas (n=40) avec un âge moyen au diagnostic de $7,15 \pm 5$ ans.

- à l'âge adulte dans 79,59% des cas (n=156) avec un âge moyen au diagnostic de $34,81 \pm 11,86$ ans.

A noter que cinq cas de MC soit 2,55% à révélation tardive (diagnostiqués après l'âge de 60ans), avec un âge moyen au diagnostic de 64,2 ans.

3-2- Délais diagnostiques

Le délai moyen du diagnostic de la MC est de $7,17 \pm 9,02$ ans avec des extrêmes de 1 mois et 53 ans.

Plus de la moitié des patients (107 malades) ont un délai entre le début des symptômes et l'établissement du diagnostic de la MC d'au moins 2 ans. Les délais les plus longs (> 10 ans) se voient dans 15,81% des cas. Les différents délais diagnostiques entre la survenue des symptômes et le diagnostic de la MC sont illustrés dans la figure 14.

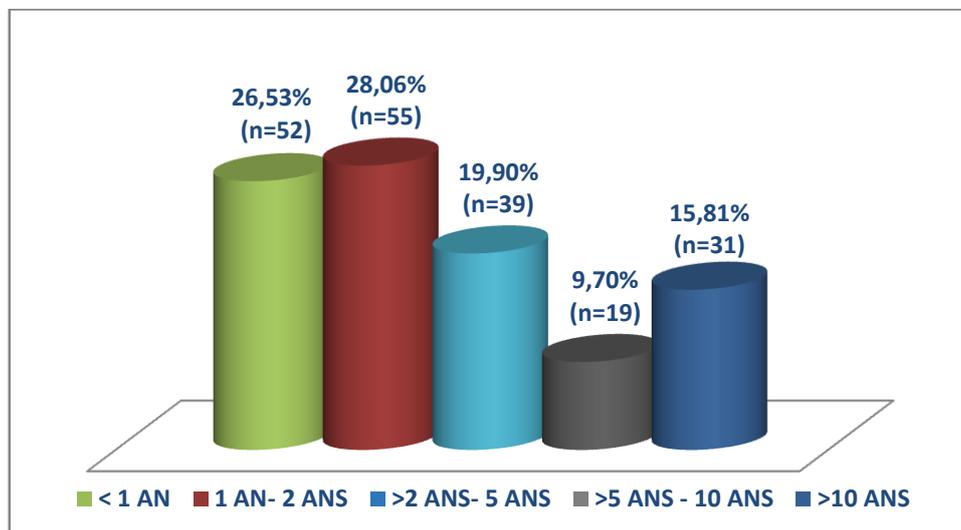


Figure 14. Délais diagnostiques de la MC

3-3- Présentation clinique

3-3-1- Circonstances de découverte

L'histoire clinique de la MC a commencé :

-Dans l'enfance dans 33,16% (n=65), l'âge moyen du début des symptômes est de $6,69 \pm 5,03$ ans. Le diagnostic était porté à l'enfance dans 40 cas ou à l'âge adulte chez 25 enfants.

-A l'âge adulte dans 66,83% (n=131), l'âge moyen au début des symptômes est de $32,82 \pm 11,30$ ans.

Les circonstances qui ont révélé la MC sont très variées et différentes selon l'âge d'apparition des signes ($p < 0,01$):

-Les manifestations typiques (diarrhée chronique avec syndrome carentiel) sont révélatrices de la MC dans 38,27% des cas ($n=75$). Elles sont à révélation pédiatrique dans la majorité des cas, dans 64,61% ($n=42$). Cependant, elles sont moins révélatrices de la MC à l'âge adulte, dans 25,20% ($n=33$).

-Les manifestations atypiques sont souvent révélatrices de la MC dans 61,73% ($n=121$), fréquemment chez l'adulte dans 74,80% ($n=98$) des cas. Il s'agit de :

- Syndrome carentiel biologique : Il a révélé la MC dans 16,84% ($n=33$). Il est fait essentiellement d'une anémie chronique et/ou d'une carence martiale, motivant 20,61% ($n=27$) des malades adultes et 9,23% ($n=6$) des parents des enfants et des adolescents à consulter.
- Manifestations extra-digestives (Aphthose buccale, ménopause précoce et les avortements répétés, cytolysse chronique cryptogénétique) et les manifestations digestives frustes (Constipation, alternance diarrhée/constipation et douleurs abdominales à type de coliques) : elles sont observées dans le début du tableau clinique de la MC dans respectivement, 8,16% ($n=16$) et 6,12% ($n=12$).
- Complications survenant à l'âge adulte : Elles sont révélatrices de la MC dans 5,10% ($n=10$), et elles sont dominées par les néoplasies (3 cas de lymphome intestinal et 1 cas d'adénocarcinome duodéno-jéjunal sténosant) et les complications osseuses (3 cas d'ostéoporose et un cas d'ostéomalacie). La myopathie carentielle et la dénutrition sont observées dans 2 cas.
- Diagnostic de la MC lors d'un bilan de la thrombose : Il est porté dans 2,04% ($n=4$), au cours du syndrome de Budd Chiari dans 3 cas et de thrombose porte dans un cas.
- Découverte fortuite dans 7,14% des cas ($n=14$), lors de la réalisation d'une EDH pour un autre motif : douleurs épigastriques ($n=7$) dont deux malades avaient une anémie mégaloblastique, bilan d'une hépatopathie chronique ($n=5$), bilan d'une ascite chyleuse compliquant une tuberculose ganglionnaire ($n=1$), syndrome de Plummer-Vincent ($n=1$).
- Dépistage de la MC : Il est réalisé dans 12,75% des cas ($n=25$) lors de :
 - Bilan d'une MAI ($n=16$) : DT1 ($n=5$), HAI ($n=4$), TAI ($n=3$), SEP ($n=3$), DH ($n=1$).
 - Dépistage familial ($n=6$).
 - Syndrome de Turner ($n=3$).

Les différentes circonstances de découverte de la MC sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Circonstances de découverte de la MC

Circonstances de découverte	Total (n=196)	A l'enfance (n=65)	A l'âge adulte (n=131)
Manifestations typiques de la MC	38,27% (n=75)	64,61% (n=42)	25,20% (n=33)
Syndrome carentiel biologique	16,84% (n=33)	9,24% (n=6)	20,61% (n=27)
Dépistage	12,75% (n=25)	10,77% (n=7)	13,74% (n=18)
Fortuite	7,14% (n=14)	0% (n=0)	10,68% (n=14)
Manifestations extra-digestives	8,16% (n=16)	4,61% (n=3)	9,93% (n=13)
Manifestations digestives frustes	6,12% (n=12)	0% (n=0)	9,16% (n=12)
Complications	5,10% (n=10)	0% (n=0)	7,63% (n=10)
Retard staturo-pondéral	3,57% (n=7)	10,77% (n=7)	0% (n=0)
Bilan de thrombose	2,04% (n=4)	0% (n=0)	3,05% (n=4)
			P<0,01

3-3-2- Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la maladie cœliaque au moment du diagnostic, sont très variées et peuvent être digestives ou extra digestives, le plus souvent associées.

- **Manifestations digestives:** Elles sont représentées essentiellement par :

-Les signes digestifs typiques dans 30,61% (n=60), la diarrhée étant le signe le plus constant.

-Les signes digestifs frustes dans 57,14% (n=112), la constipation et l'alternance diarrhée/constipation pouvant être prises pour un tableau du syndrome d'intestin irritable.

La douleur abdominale, les ballonnements et les vomissements sont fréquents, le plus souvent associés aux autres signes digestifs.

L'ensemble des signes digestifs de la MC sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Manifestations digestives de la MC de l'adulte

Manifestations digestives	
Absentes	12,24% (n=24)
Typiques	30,61% (n=60)
Frustes	57,14% (n=112)
Troubles du transit	
Diarrhée	31,12% (n=61)
Alternance diarrhée/constipation	17,34% (n=34)
Constipation	8,16% (n=16)
Autres signes digestifs	
Douleurs abdominales	79,60% (n=156)
Ballonnement abdominal	64,30% (n=126)
Vomissements	33,16% (n=65)

- **Manifestations extra-digestives**

Elles sont présentes dans 77,55% des cas (n=152). Le syndrome anémique et les manifestations osseuses sont les manifestations les plus fréquentes.

Le syndrome anémique est représenté cliniquement par une pâleur des téguments dans 60,71% (n=119) et des troubles des phanères dans 65,30% (n=128).

Les douleurs osseuses sont retrouvées dans 45,41% (n=89).

La paresthésie des membres inférieurs est la manifestation neurologique la plus fréquente. Elle représente 12,76% (n=25) des cas de malades cœliaques.

Les troubles psychiques sont dominés par le syndrome dépressif dans 41,33% (n=81), et les troubles de la mémoire dans 30,10% (n=59).

Le syndrome œdémateux était retrouvé dans 21,94% (n=43) et l'ascite était objectivée dans 3,06% (n=7). Un seul cas d'anasarque a été retrouvé chez une patiente présentant un tableau de dénutrition.

Les adénopathies périphériques ont été objectivées à l'examen des aires ganglionnaires dans 6 cas dont un était en rapport avec la maladie de Castleman.

Les signes généraux sont fréquents et peuvent être associés, la plupart des patients étaient asthéniques dans 85,71% des cas et avaient un amaigrissement parfois important dans 36,73% des cas.

Les manifestations extra-digestives fonctionnelles et physiques traduisant un syndrome carenciel, sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Manifestations extra-digestives de la MC de l'adulte

Manifestations extra-digestives	
Syndrome anémique	
Pâleur cutanéomuqueuse	60,71% (n=119)
Troubles des phanères :	65,30% (n=128)
- Peau sèche	53,06% (n=104)
- Ongles cassants et déformés	47,96% (n=94)
- Cheveux fins et cassants	33,16% (n=65)
- Alopécie	22,45% (n=44)
Manifestations osseuses	
Douleurs osseuses	45,41% (n=89)
Manifestations neuro-psychiatriques	
Syndrome dépressif	41,33% (n=81)
Troubles de la mémoire	30,10% (n=59)
Paresthésies des membres inférieurs	12,76% (n=25)
La neuropathie périphérique	6,12% (n=12)
Anomalies de la cavité buccale	
Aptose buccale	25,77% (n=50)
Chéilite	36,22% (n=71)
Glossite	11,22% (n=22)
Troubles de l'émail dentaire	4,08% (n=8)
Signes généraux	
Asthénie	85,71% (n=168)
Perte du poids	65,82% (n=129)
Anorexie	36,73% (n=72)
Autres	
Syndrome œdémateux	21,94% (n=43)
Anasarque	0,51% (n=1)
Ascite	3,06% (n=7)
Ecchymoses	12,76% (n=25)
Gingivorragies	1,53% (n=3)
Adénopathies	3,06% (n=6)

- **Evaluation du statut pondéral**

Elle se fait par le calcul du BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle).

-Le poids moyen est de $54,58 \pm 15,85$ kg

- La valeur moyenne du BMI est de $20,04 \pm 3,65$ kg/m² avec des BMI extrêmes de 13 à 32,2 kg/m².

- Le BMI est normal (18,5 – 25 kg/m²) dans 49,50% (n=97).

- L'insuffisance pondérale : -I (BMI : 18,5- 25 kg/m²) se voit dans 22,45% (n=44).

-II (BMI : 16-17 kg/ m²) se voit dans 7,65% (n=15).

-III (BMI : <16 kg/ m²) se voit dans 8,16% (n=16).

-Le surpoids (BMI : 25-30 k/m²) se voit dans 10,71% (n=21).

-L'obésité (BMI >30 kg/m²) se voit dans 1,53% (n=3).

Le statut pondéral des malades cœliaques est illustré dans la figure 15.

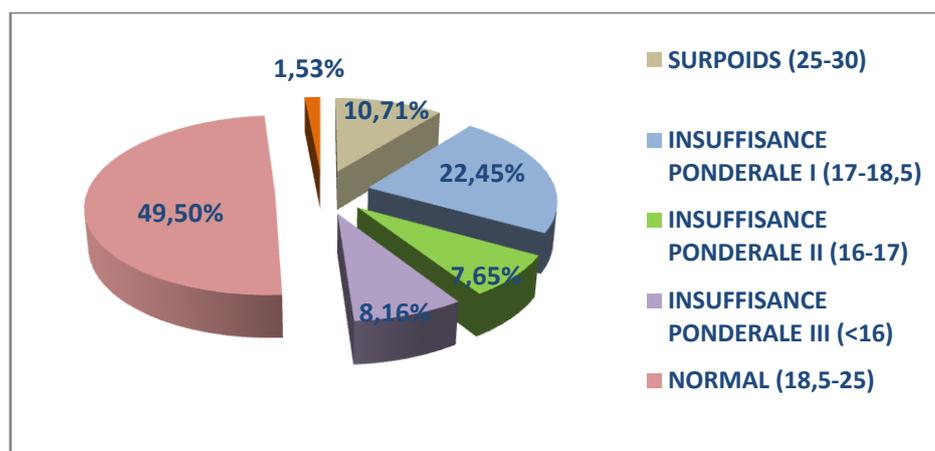


Figure 15. Statut pondéral de la population cœliaque

4. Bilan biologique

4.1. Syndrome carenciel

-La formule numération sanguine(FNS) est réalisée chez tous les patients.

L'anémie est observée chez 154 malades (78,57%), plus fréquente chez les malades jeunes âgés de moins de 40 ans, dans 46,93% (n=92). Dans la MC à révélation tardive, 5 patients (2,55%) avaient une anémie généralement modérée.

Une anémie sévère définie par un taux d'Hb < 8 g/dl est observée chez 18 malades dont les taux les plus bas d'hémoglobine était de 2,6 et 2,8g/dl sont notés chez 2 malades.

La fréquence de l'anémie selon l'âge est représentée dans la figure 16.

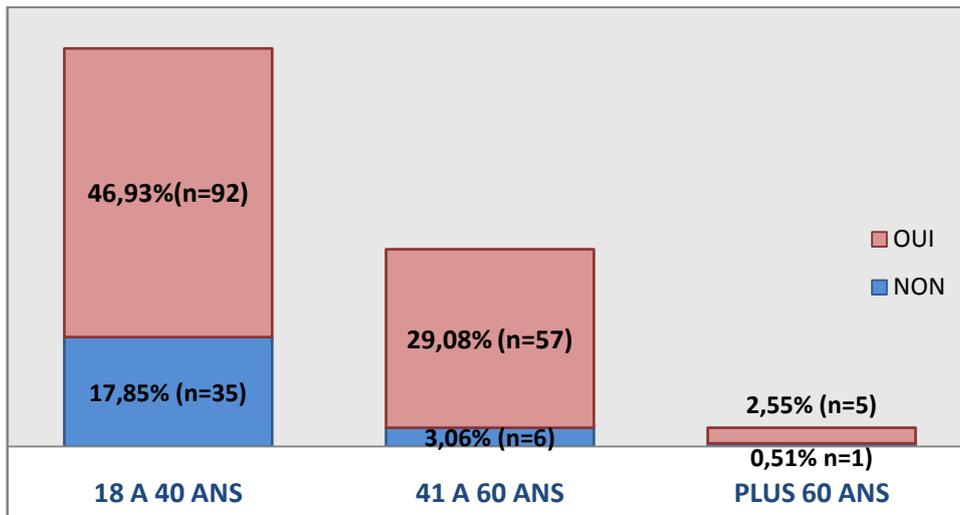


Figure 16. Fréquence de l'anémie selon l'âge

L'anémie, selon le taux du volume globulaire moyen (VGM compris entre 80 et 100 fentolitres), est microcytaire dans 78,58% (n=121), normocytaire dans 16,88% (n=26) et macrocytaire dans 4,52% (n=7).

La répartition de l'anémie selon le taux du volume globulaire moyen (VGM) est représentée dans la figure 17.

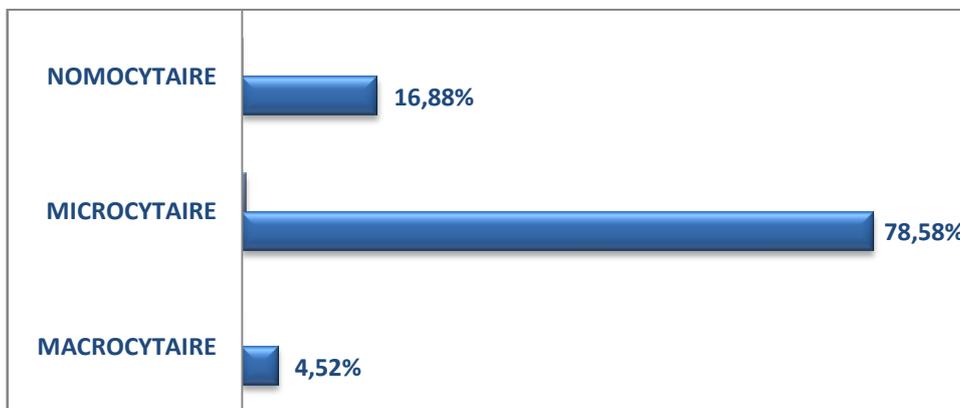


Figure 17. Répartition de l'anémie selon le VGM

Le bilan martial (Fer sérique et ferritinémie) est réalisé chez 182 patients, une carence martiale est retrouvée dans 81,31% (n=148).

Une Ferritinémie très basse (< 7ng/ml) est retrouvée chez 25 malades dont le taux le plus bas estimé à 0,4 ng/ml, il était observé dans un cas de MC dans sa forme atypique révélée par une carence martiale.

La thrombopénie est observée dans 14,28% (n=28), dans le cadre de l'hypersplénisme dans la majeure partie des cas.

La thrombocytose en rapport avec un syndrome inflammatoire est notée dans 3 cas.

-La valeur moyenne de la prothrombine était de 69,77% chez tous les malades, le TP<70% était observé chez 35 malades (17,85%), corrigé par la vitamine K dans 12,24% des cas.

-Le bilan phosphocalcique est réalisé chez tous les malades. Une hypocalcémie est retrouvée dans 54,36% (n=106).

-Le dosage sérique de l'albumine est fait dans tous les cas. Une hypoalbuminémie est observée dans 40,82% (n=80).

-Les dosages vitaminiques :

Le dosage de la vitamine B12 était réalisé dans 27,04% (n=53) ; le taux était déficitaire dans 11,22% des cas (n=22).

La vitamine B9 était dosée chez 41 malades (20,91%) ; le taux abaissé dans 13,78% des cas (n=27).

La vitamine D était dosée chez 131 malades (66,83%) ; le taux abaissé dans 51,53% des cas (n=101) dont 22 malades avait une carence en vitamine D (<8ng/ml).

Au total, le syndrome carenciel biologique était retrouvé dans 83,16% des cas (n=163). L'anémie carencielle et la carence martiale sont les anomalies les plus fréquentes. La perturbation du bilan phosphocalcique et du métabolisme de la vitamine D était aussi fréquente.

Les anomalies biologiques du syndrome carenciel sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8. Anomalies biologiques du syndrome carentiel

Signes biologiques du syndrome carentiel	Nombre(n)	Pourcentage(%)
Anémie	154	78,57%
Hypoferritinémie	148	81,31%
Hypoglycémie (<70g/l)	3	1,53%
Hypocalcémie(< 80g/l)	106	54,36%
Hypophosphorémie (<30g/l)	61	33,9%
Hypocholestérolémie (<1,4g/l)	68	36,76%
Taux de HDL bas	44	31,21%
Hypotriglycériémie (<0,4g/l)	45	26,95%
Hypoalbuminémie (<35g/l)	80	40,82%
TP bas (<70%) corrigé par la vitamine K	24	12,24%
Dosage vitaminique :		
Déficit en vitamine B9	27	13,78%
Déficit en vitamine B12	22	11,22%
Déficit en vitamine B1 B6	NF	--
Déficit en vitamine D	101	51,53%

4.2. Bilans à la recherche de comorbidités

- Bilan hépatique

Le bilan hépatique est réalisé chez tous les malades. Il est normal dans 77,55% (n=152) et perturbé dans 22,45% des cas (n=44).

Une cholestase est retrouvée dans 8,16% (16 malades).

Une cytolyse est observée dans 19,38% des cas (n=38), elle est sévère chez un seul malade. Elle était en rapport avec une hépatopathie chronique : Cryptogénétique (n=8), auto-immune (n=8), thromboses veineuses des veines sus-hépatiques et de la veine porte (n=10), hépatite virale B (n=1), maladie de Wilson (n=1) ou une hypertransaminasémie cryptogénétique (n=10).

L'insuffisance hépato-cellulaire est constatée chez 11 malades avec un TP bas et une hypoalbuminémie.

- Bilan endocrinien

-Le bilan thyroïdien est réalisé chez tous les malades. Il est normal dans la majorité des cas, 87,24% (n=171). Une hypothyroïdie était observée dans 12,75% (n=25), elle est secondaire à un syndrome carenciel sévère chez 6 malades (3,07%) et en rapport avec TAI dans les autres cas. Un seul cas d'hyperthyroïdie secondaire a été retrouvé.

-La glycémie est faite chez tous les malades complétée par la réalisation du taux de l'HB1AC dans 59,60% (n=117). La glycémie était correcte (VN : 0,70-1,1g/l) dans 88,78% (n=174), une hyperglycémie était retrouvée dans 10,20% (n=20) en rapport avec un DT1 pour la plupart des malades avec un taux d'HBA1C>6,5% dans 17,95% des cas.

-L'EPP est réalisée chez 142 patients. Une hypergammaglobulinémie est retrouvée chez 18 patients, une hypogammaglobulinémie est retrouvée chez 6 malades et normale chez 118 malades.

- La PTH est réalisée chez 89 patients (45,40%), était élevée chez 19 malades (21,35%). L'hyperparathyroïdie est secondaire à une hypocalcémie dans la plupart des cas et secondaire à une thyroïdectomie pour un KMT dans un cas.

-Le bilan surrénalien fait chez 9 malades pour une asthénie physique et psychique avec un syndrome dépressif associé à une mélanodermie intense. La cortisolémie était effondrée dans deux cas.

5. Densitométrie osseuse (DMO)

Elle est réalisée chez 92 patients (46,93%), dans le cadre de l'évaluation du retentissement osseux du syndrome de malabsorption intestinale. Elle est normale dans 44,56% et pathologique dans 55,44%.

-Une ostéopénie était constatée dans 43,48% des cas (n=40).

-Une ostéoporose était retrouvée dans 11,96% des cas (n=11).

Les anomalies osseuses à la DMO sont représentées dans les figure 18, 19, 20.

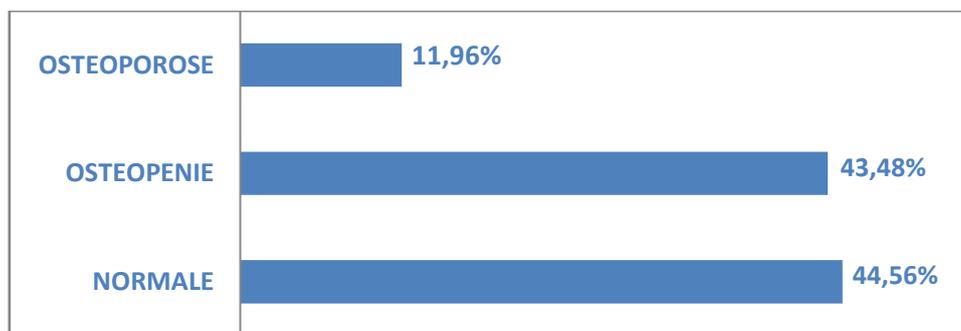


Figure 18. Anomalies osseuses à la densitométrie osseuse

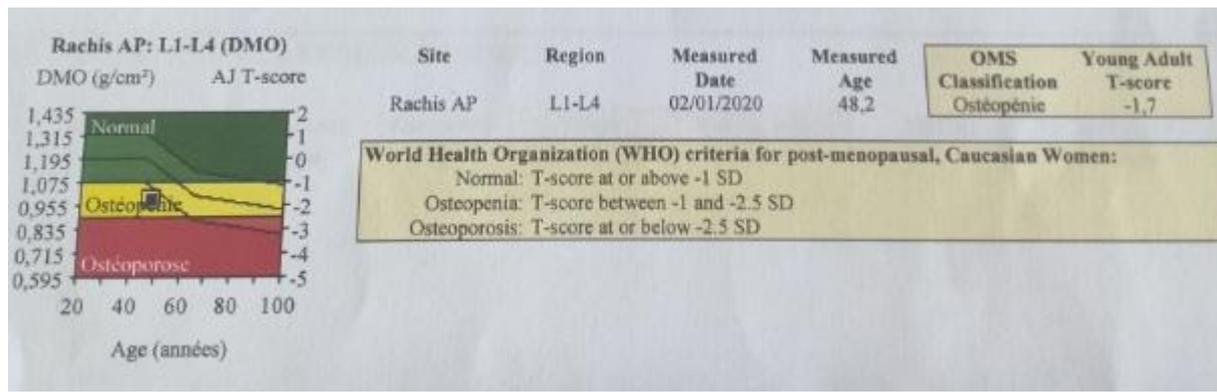


Figure 19. Tracé de DMO en cas d'ostéopénie d'un malade de notre série

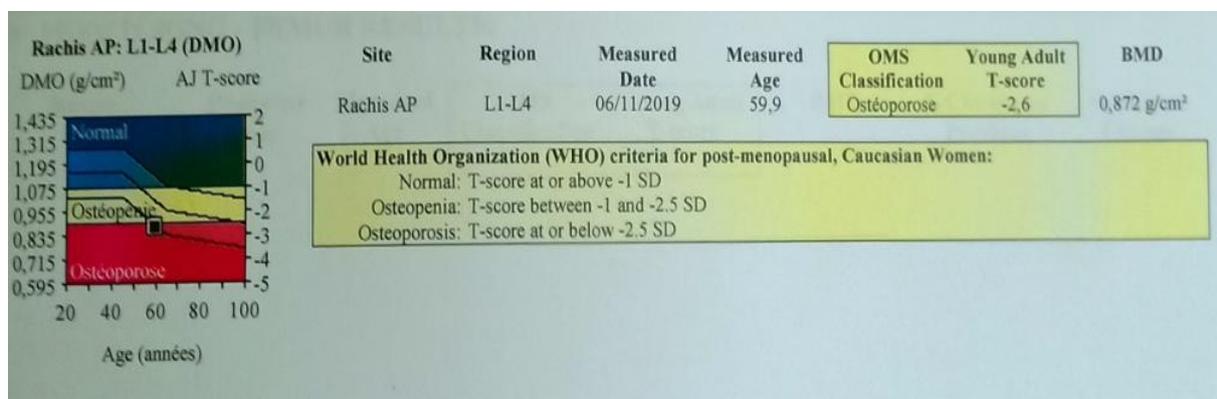


Figure 20. Tracé de DMO en cas d'ostéoporose d'un malade de notre série

Les anomalies osseuses sont plus fréquentes dans la tranche d'âge entre 18 et 40 ans : ostéopénie (n=25) et ostéoporose (n=8). Elles prédominent chez les femmes (Ostéopénie : 3H / 37F : sex-ratio=0,08, Ostéoporose). En outre l'ostéoporose est absente dans la population âgée.

La répartition des anomalies osseuses à la DMO selon les tranches d'âge et le sexe, sont illustrées dans les figures 21 et 22.

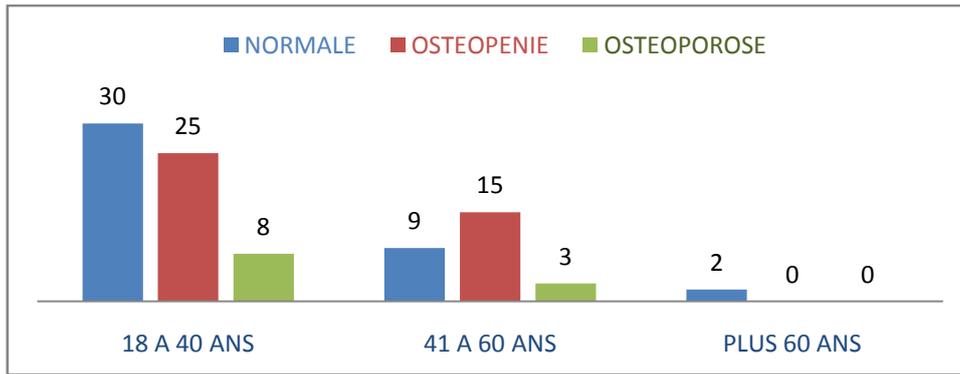


Figure 21. Anomalies osseuses à la DMO selon les tranches d'âge

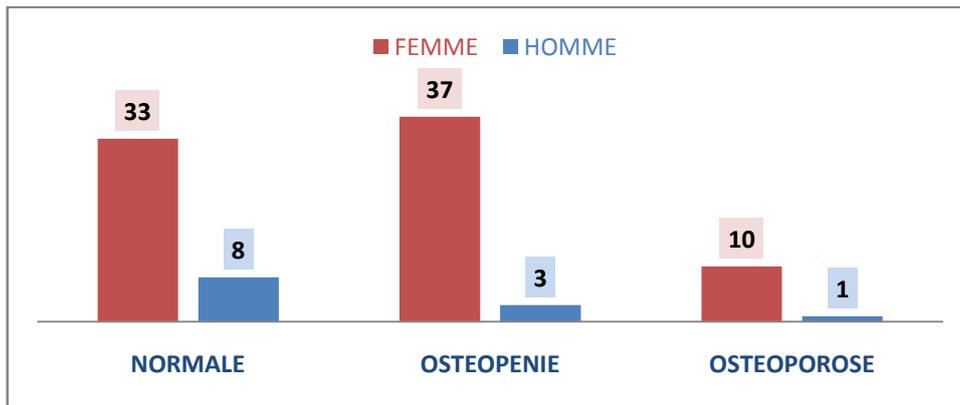


Figure 22. Anomalies osseuses à la DMO selon le sexe

6. Sérologie

La sérologie cœliaque, étant la première étape du diagnostic de la MC, a été réalisée chez tous les patients. Parmi les tests sérologiques qui sont actuellement effectués de routine par les laboratoires d'immunologie et qui sont d'une aide précieuse dans le diagnostic de la MC, sont essentiellement les Ac anti-transglutaminases (AATGt2) et les Ac anti-endomysium(EMA).

Les IgA AATGt2, facilement détectés par la technique ELISA en raison de leur facilité et leur excellente sensibilité et spécificité, sont demandés en première intention chez tous les malades. Les EMA, identifiés par immunofluorescence indirecte, sont réalisés dans 72,44% (n=142). Les AC anti-gliadines (AGA) de faible spécificité et sensibilité, sont souvent associés aux autres Ac spécifiques de la MC. Les AC anti-gliadines déamidés (DPG), détectés par la technique d'immunofluorimétrie en flux, sont réalisés chez un nombre restreint des malades, dans 4,60% des cas (n=9), par manque de disponibilité. Le dosage des Ac anti-DPG est effectué lorsque les sérologies de première intention sont négatives (n=3) ou après un test thérapeutique au gluten (n=2). Ils sont réalisés systématiquement par le laboratoire d'immunologie, lors de la recherche de la prédisposition génétique (n=4).

La recherche des IgA AATGt2, dans le bilan initial de la MC, est associée chez 118 malades (60,20%) au dosage sérique des IgA totales afin d'écartier un déficit sélectif en IgA.

Le taux de réalisation des tests sérologiques de la MC est illustré dans la figure 23.

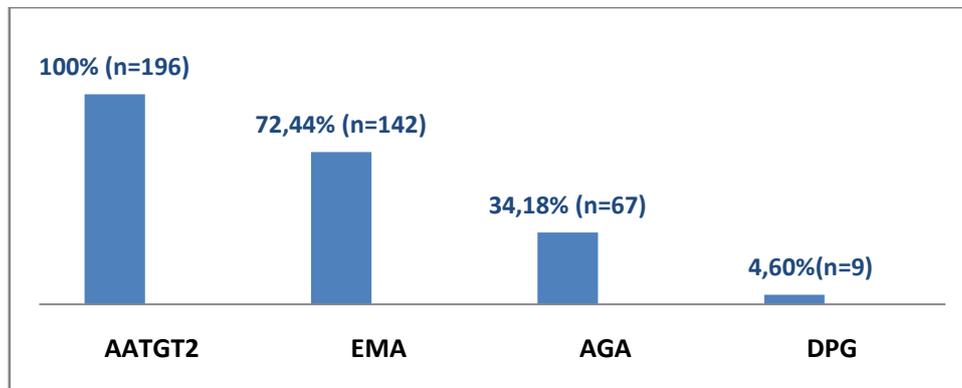


Figure 23. Taux de réalisation des marqueurs sérologiques de la MC

Au moment du diagnostic, 193 patients (98,47%) ont une sérologie positive. Trois patients (1,53%) ont présenté une sérologie négative. Dans ce cas, le diagnostic de MC séronégative a été posé sur la présence d'un syndrome carenciel clinico-biologique associé à une AVT classée Marsh 3c à l'histologie et par l'amélioration des signes cliniques avec correction du bilan biologique et une réparation histologique sous RSG.

Le tableau 9 résume le profil sérologique de la MC. Les IgA AATGt2 sont positifs dans 94,90% (n=186), et négatifs dans 5,10% (n=10). Les IgG AATGt2 sont positifs dans 54,86% (n=96). Les EMA type IgA sont positifs dans 83,10% (n=118). Les IgA DPG sont positifs dans 55,56% (n=5).

Un déficit sélectif en IgA est noté chez deux patients. Dans ce cas, les AATGt2 de type IgG sont positifs.

Tableau 9. Profil sérologique de la MC de la population de la MC

Tests sérologiques de la MC	Taux de positivité	Taux de négativité	Taux de réalisation
AATGt2			
IgA	94,90% (n=186)	5,10% (n=10)	100% (n=196)
IgG	54,86% (n=96)	45,14% (n=79)	89,28% (n=175)
EMA			
IgA	83,10% (n=118)	16,90% (n=24)	72,44% (n=142)
DPG			
IgA	55,56% (n=5)	44,44% (n=4)	4,59% (n=9)
IgG	0% (n=0)	100% (n=5)	2,55% (n=5)
AGA			
IgA	80,60% (n=54)	19,40% (n=13)	34,18% (n=67)
IgG	74,14% (n=43)	25,86% (n=15)	29,60% (n=58)

7. Aspects endoscopiques

Une Endoscopie digestive haute (EDH) est réalisée dans tous les cas de MC, pour établir le diagnostic. Elle a été pratiquée pour d'autres motifs chez 13 malades:

- ✓ Syndrome douloureux épigastrique dans 5 cas
- ✓ Bilan endoscopique d'Hépatopathie chronique chez 5 malades
- ✓ Maladie de Biermer dans 2 cas
- ✓ Syndrome de plummer-vincent dans 1 cas

7.1. Lésions duodénales

L'EDH est pathologique dans 85,20% (n=167) et normale dans 14,80% (n=29).

La topographie des anomalies endoscopiques intéresse le duodénum dans 64,07% (n=107), le bulbe dans 1,80% (n=3), les lésions siègent au niveau du bulbe et du duodénum dans 25,15% (n=42), elles sont duodéno-jéjunales dans 8,98% (n=15).

Les aspects endoscopiques les plus observés sont à type de : plis duodénaux crénelés ou «hachurés» dans 50% (n=98), muqueuse nodulaire dans 16,84% (n=33) ou en mosaïque dans 23,47% (n=46).

Le plissement duodéal peut être diminué de taille ou plat dans 57,65% (n=113) ou de taille normale dans 42,34% (n=83).

Les lésions endoscopiques évoquant la MC sont isolées dans 46,11% (n=77) ou le plus souvent associées dans 53,89% (n=90).

La topographie des lésions et les aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale sont illustrées dans les figures 24, 25 et 26.

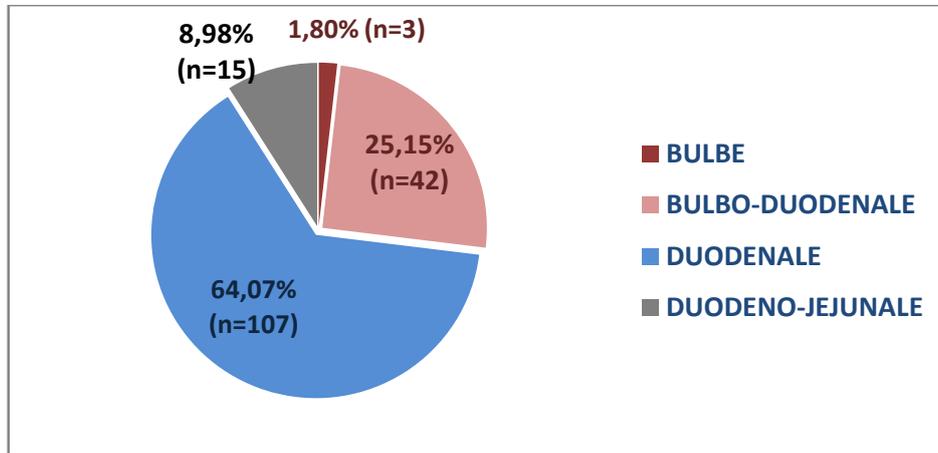


Figure 24. Topographie des lésions endoscopiques

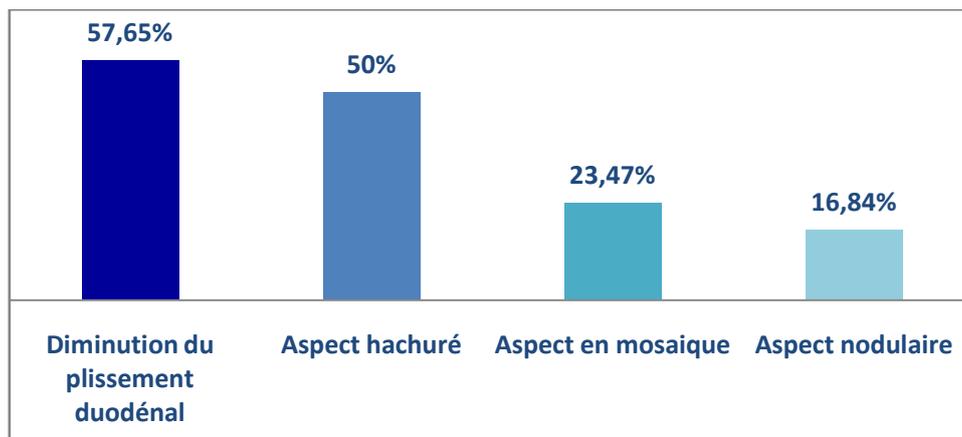


Figure 25. Anomalies endoscopiques duodénales

7.2. Lésions endoscopiques associées

Endoscopie digestive haute

Le tableau 10 représente les différentes anomalies endoscopiques associées à la MC. Plusieurs aspects endoscopiques peuvent se voir chez le même malade.

Tableau 10. Lésions endoscopiques associées à la MC

Lésions endoscopiques associées à la MC	Nombre des malades	pourcentage
œsophagiennes		
Œsophagite peptique	1	0,51%
Hernie hiatale	3	1,53%
Endobrachyœsophage	1	0,51%
Varices œsophagiennes :		
Grade I	3	1,53%
Grade II	9	4,60%
Grade III	5	2,55%
Syndrome de Plummer Vinson	1	0,51%
Gastriques		
Gastropathie antrale	24	12,24%
Aspect d'atrophie fundique	9	4,60%
Gastropathie hypertensive	9	4,60%
Pancréas aberrant	1	0,51%
Bulbo-duodénales		
Maladie ulcéreuse bulbaire	5	2,55%
Polype duodéal	1	0,51%

Autres examens endoscopiques

La jéjunoscopie est réservée aux formes compliquées de la MC. Elle a été réalisée dans 7,65% des cas (n=15). Un processus ulcéro-bourgeonnant +/- sténosant a été retrouvé chez 4 malades et un aspect nodulaire et ulcéré chez 2 malades.

Une coloscopie était réalisée chez 21 malades dans les situations suivantes :

- Diagnostic et suivi d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : 10 cas de maladie de Crohn et 3 cas de RCH ;
- Résistance au RSG dont le bilan de première intention était normal chez 3 malades ;
- Bilan d'extension d'un lymphome intestinal chez 5 malades.

8. Aspects histologiques

8.1. Lésions duodénales

L'atrophie villositaire est observée dans 96,42% des cas (n=189), elle est totale dans 43,37% des cas (n=85). Les villosités sont de hauteur normale chez 7 malades dont 2 sont répondeurs au RSG et 5 cas de MC potentielle (stade pré-infiltratif : 1 cas, infiltratif : 3 cas, infiltratif-hyperplasique : 1cas).

Les cryptes sont hyperplasiques dans 91,84% des cas. L'infiltrat inflammatoire à prédominance lympho-plasmocytaire est très fréquent.

L'augmentation des LIE ($\geq 30\%$ des cellules épithéliales) est retrouvée dans 95,92%, le taux moyen des LIE était de $52,20 \pm 19,46$ LIE/100 entérocytes avec des extrêmes de 10 et 100 LIE/100 entérocytes.

L'immunohistochimie sur biopsies est réalisée dans 7,65% des cas (n=15), quand l'augmentation des LIE n'est pas franche (< 30 LIE/100 entérocytes) pour conforter le diagnostic : l'anticorps anti-CD3+ est présent dans 6,63% +/- l'anticorps anti-CD8, ou en cas de résistance au RSG avec suspicion de forme compliquée de sprue réfractaire ou de néoplasie, avec étude du phénotype des LIE avec les anticorps anti-CD3, CD8, CD4 et CD30+ , +/- CD103 en cas de suspicion de lymphome.

Les différents aspects histologiques de la MC sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11. Lésions histologiques de la MC

Lésions duodénales	Nombre	Pourcentage
Atrophie villositaire		
Absente	7	3,57%
AVP (stade 3a)	51	26,02%
AVST (stade 3b)	53	27,04%
AVT (stade 3c)	85	43,37%
Cryptes		
Hyperplasiques	180	91,84%
Normales	16	8,16%
Lymphocytose intra-épithéliale		
LIE<30%	3	1,53%
LIE>30%	188	95,92%
Non précisée	5	2,55%
Infiltrat inflammatoire du chorion		
Absent	3	1,53%
Présent	193	98,47%

Classification histopatologique de la MC selon Marsh modifiée par Oberhuber

- Stade 0 : type « pré-infiltrative »** Muqueuse normale : 1,53% (n=3).
- Stade 1 : type « infiltratif »** ↑ LIE : 1,53% (n=3).
- Stade 2 : type « infiltratif-hyperplasique »** hyperplasie cryptique avec ↑ LIE : 0,51% (n=1)
- Stade 3 : type « atrophique-hyperplasique »** en fonction du degré de l'atrophie villositaire :
 - Type **3a** : atrophie villositaire partielle (AVP) : 26,02% (n=51).
 - Type **3b** : atrophie villositaire sub-totale (AVST) : 27,04% (n=53).
 - Type **3c** : atrophie villositaire totale (AVT) : 43,37% (n=85).

8.2. Lésions histologiques associées

Les lésions histologiques associées à la MC les plus retrouvées sont :

- Gastrite chronique antrale : 19 malades, l'*Helicobacter pylori* était retrouvé chez 15 malades avec métaplasie intestinale chez 4 malades.
- Gastrite fundique atrophique : 8 malades.
- Métaplasie glandulaire de la muqueuse œsophagienne dans 1 cas.
- Bulbite interstitielle : 3 cas.
- Giardiase intestinale : 1 cas.
- Polyadénome tubulovilleux duodénal avec dysplasie de haut grade : 1 cas.
- Une néoplasie duodéno-jéjunale : lymphome T : 4 cas, LMNH : 1 cas, Adénocarcinome : 2 cas (duodéno-jéjunal dans 1 cas et jéjunal dans l'autre cas).

9. Tests génétiques (HLA DQ2 / DQ8)

Le génotypage HLA DQ n'a pas été déterminé systématiquement pour établir le diagnostic de maladie cœliaque. Il est fait chez 21 patients (10,71%), dans les situations suivantes :

- Diagnostic douteux de MC (Absence d'anticorps spécifiques de la MC (n=2), forme potentielle de la MC (n=3)). Dans ce cas, la recherche des allèles HLA DQ2/8 est faite pour exclure le diagnostic.
- RSG déjà mis chez des patients avec un diagnostic incertain MC (Sérologie n'a jamais été réalisée). Dans ce cas, la détermination génétique d'HLA est nécessaire avant d'entreprendre le test thérapeutique au gluten. Mais elle est réalisée chez 6 malades et n'a pas été effectuée chez les autres malades par manque de disponibilité.

-Dans le cadre d'une étude déterminant les aspects génétiques de la MC, réalisée au service d'immunologie du CHU d'Annaba (n=10).

L'expression des haplotypes HLA DQ2 et HLA DQ8 est retrouvée dans respectivement 71,43% (n=15) et 38,10% des cas (n=8).

Les résultats de l'étude génétique de la MC sont représentés dans la figure 26.

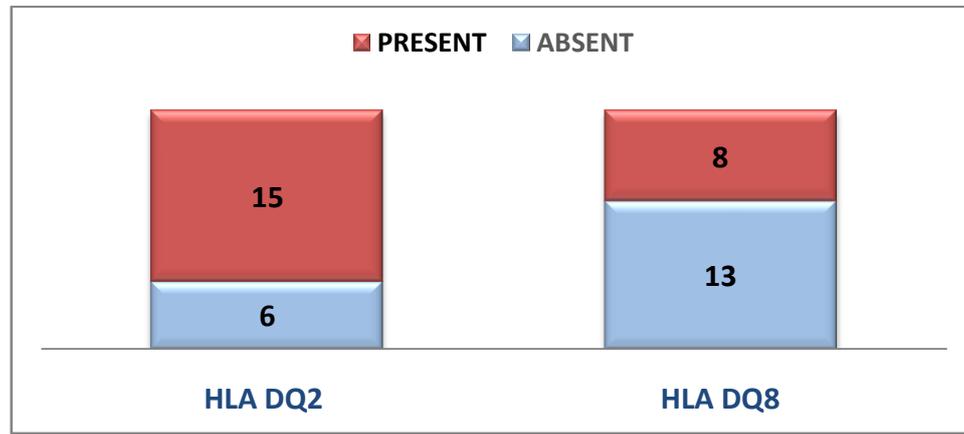


Figure 26. Résultats des tests génétiques réalisés chez 21 malades cœliaques

10. Recherche de comorbidités

Ils sont demandés selon l'orientation clinique et en cas d'anomalies du bilan biologique et/ou morphologique, à la recherche des maladies auto-immunes ou d'autres maladies associées non auto-immunes.

10.1. Bilan d'auto-immunité

Dans quels cas le bilan d'auto-immunité est-il prescrit ?

1-Dans le cadre d'un dépistage systématique de la MAI, c'est le cas de la TAI. Le dosage des AC anti-peroxydase et anti-tyroglobuline est réalisé dans respectivement 83,16% et 81,12% des cas. Ils sont positifs dans respectivement 11,28% et 11,98% des cas.

2-Devant des signes cliniques et/ou biologiques évocateurs d'autres MAI :

-Les AC antinucléaires (ANN) ont été effectués chez 30 malades, en présence de signes évocateurs de MAI systémiques (LES, syndrome de Sjörgen) Spécifique d'un organe (HAI). Ils sont présents chez 10 malades.

-En plus des AC antinucléaires (ANN), les AC anti-muscles lisses, les anti-mitochondries de type M2 ont été effectués en cas d'anomalies du bilan hépatique et/ou morphologiques d'hépatopathie chronique, complétés chez certains patients par le bilan de 2^{ème} intention :

les AC anti LKM1, anti-SM, anti LC1, RO52, anti-SP100 et GP210. Leur positivité était en faveur d'une hépatite auto-immune (HAI) chez 5 malades et d'une cholangite biliaire primitive (CBP) chez 5 malades dont 2 cas de syndrome de chevauchement (HAI-CBP).

-Les AC anti-Ro/SSA et La/SSB sont caractéristiques du syndrome de Sjörger. Ils sont effectués chez 15 malades et ils sont présents chez 7 malades.

-Les AC anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales ont été réalisés chez 12 malades présentant une anémie mégaloblastique avec déficit en vitamine B12 et/ou une gastrite fundique atrophique. Pour diagnostiquer l'anémie pernicieuse, les Ac anti- facteur intrinsèque sont plus spécifiques. Ils sont positifs chez 8 patients.

-Les Ac anti-GAD (Anti-glutamate décarboxylase), anti-IA2 (anti-tyrosine phosphatase) et anti-ilots béta (anti- ilots de Langerhans) ont été effectués dans respectivement 3,57% (n=7), 0,51% (n=1). Ils sont présents chez 6 malades. Ces anticorps ont un intérêt prédictif dans la survenue d'un diabète insulino-dépendant (la phase de pré-diabète) pour une prise en charge précoce.

-Le Facteur rhumatoïde est positif dans 2,04% des cas (n= 4). Les AC anti-CCP (Peptides cycliques cetrullinés) qui ont un intérêt diagnostique et pronostic dans la polyarthrite rhumatoïde, étaient négatifs chez un malade.

-Les AC anti-plaquettes sont présents dans un cas de thrombopénie, ils sont en faveur du purpura thrombopénique immunologique (PTI).

Les taux de réalisation et de positivité des AC spécifiques d'organes sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12. Taux de réalisation et de positivité du bilan d'auto-immunité

Le bilan d'auto-immunité	Taux de réalisation		Taux de positivité	
	Nombre des malades (n)	Pourcentage (%)	Nombre des malades (n)	Pourcentage (%)
Systématiques				
AC anti-tyroglobuline	159	81,12%	23	11,98%
AC anti-peroxydase	163	83,16%	22	11,28%
Selon l'orientation clinique				
AC anti-nucléaires (ANN)	30	15,30%	10	33,33%
AC anti-DNA	25	12,75%	4	16%
AC anti-muscle lisse	21	10,71%	3	14,28%
AC anti-SLA	19	9,70%	0	0%
Ac anti-SM	2	1,02%	2	100%
AC anti-LKM1	17	8,67%	0	0%
AC anti-LC1	9	4,60%	0	0%
AC anti-RO52	8	4,08%	0	0%
AC anti-mitochondries M2	20	10,20%	4	20%
AC anti- SP100	14	7,15%	1	7,15%
AC anti-GP210	14	7,15%	1	7,15%
AC anti-SSA/SSB	15	7,65%	7	46,66%
AC anti-cellules pariétales	12	6,12%	7	58,33%
AC anti-facteur intrinsèque	12	6,12%	8	66,66%
AC anti-GAD 65	7	3,57%	5	71,42%
AC anti-IA2	1	0,51%	1	100%
AC anti-ilots β	1	0,51%	0	0%
Facteur rhumatoïde	4	2,04%	4	100%
AC anti-CCP	1	0,51%	0	0%
AC anti-plaquettes	1	0,51%	1	100%

10.2. Autres examens

-Les bilans réalisés lors de la perturbation du bilan hépatique (Cytolyse chronique ou hépatopathie chronique), sont : Les sérologies virales B et C (n=18), le bilan cuprique (n=15), le bilan martial (n=12).

-Le bilan de la thrombophilie est réalisé chez 6 malades. Il a retrouvé un déficit en protéine S et C (n=2), un déficit en antithrombine III (n=1), une hyperhomocystéinémie (n=2) avec mutation du gène MTHFR (méthyl-tétra-hydro-folate réductase) dans 2 cas, une mutation du facteur V de Leiden (n=1). La mutation JAK2 est négative dans un cas, elle n'a pas été recherchée chez les autres malades. L'association de plusieurs facteurs thrombophiliques se voit chez deux malades.

-Le test enzymatique au glucocérébrosidase et la recherche d'une mutation génétique de l'enzyme B-glucosidase acide étaient négatifs chez une patiente présentant un syndrome d'HTP et une thrombopénie sévère.

-Le bilan de la tuberculose était négatif chez 3 malades présentant une granulomatose hépatique (n=1), un épaissement iléal avec des signes d'imprégnation tuberculeuse (n=1) et des adénopathies cervicales et médiastinales (n=1).

-Le taux de LDH était élevé dans 4 cas de lymphome intestinal compliquant une MC.

-Le test de Schirmer était positif dans un cas de syndrome de Sjörger.

-Les examens morphologiques demandés sont:

- L'écho doppler hépatique réalisé chez 25 malades dans le cas de perturbation du bilan hépatique (n=5), d'un syndrome d'HTP (n=2), d'une hépatopathie chronique et /ou Thrombose porte ou syndrome de Budd Chiari (n=18).
- La fibrose hépatique était évaluée par l'élastométrie chez 7 malades : normale (2 cas), F2 (1 cas), F3 (1 cas), F4 (3 cas).
- La PBH était réalisée chez 9 malades : 3 cas d'HAI, 3 cas de CBP, 1 cas de chevauchement (HAI+CBP), maladie de Wilson (1 cas), 1 cas de syndrome de cholestase dont les bilans de 1^{ère} et de 2^{ème} intention étaient négatifs qui était en faveur d'une hépatite granulomateuse d'origine médicamenteuse (Chimiothérapie pour un adénocarcinome jéjunal). Les autres malades avec hépatopathie chronique avaient des troubles de l'hémostase.
- L'échographie cervicale a été faite dans 18 cas de thyroïdite auto-immune, elle identifie les signes de thyroïdite chez 11 malades.
- L'entéroscanner a été réalisé chez 24 malades avec maladie de Crohn dans la plupart des cas ou en cas de suspicion d'une complication, le plus souvent néoplasique ou à la recherche de localisation digestive de la maladie de Behçet chez une malade.

- Le TOGD a été réalisé dans un cas de sténose bulbaire d'origine ulcéreuse.
- L'IRM cérébrale est en faveur d'une atteinte démyélinisante multifocale du SNC dans 2 cas de SEP et normale dans un cas présentant des tremblements de l'hémicorps droit avec syndrome cérébelleux.
- L'angio-IRM a été réalisée dans 3 cas de MC compliquée de thrombo-phlébite cérébrale.
- L'échodoppler des membres inférieurs a été réalisé dans un cas de thrombophlébite du membre inférieur gauche.
- L'IRM lombo-sacrée est normale dans un cas d'ostéomalacie.
- La TDM thoracique a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension d'un ADK ou d'un lymphome intestinal chez 8 malades ou à la recherche d'une pneumopathie interstitielle diffuse dans le syndrome de Sjörger chez une malade.

11. Formes cliniques

11.1. Spectre de la maladie coéliquaue

Le modèle de l'iceberg (Figure 27) illustre les formes cliniques de la MC de notre population adulte, lors du recrutement :

- La forme classique est observée dans 31,63% (n=62).
- La forme symptomatique atypique ou non classique (Manifestations digestives frustes et/ou extra-digestives), elle se voit dans 64,29% (n=126).
- La forme silencieuse est observée dans 0,51% (n=1). Elle est diagnostiquée devant l'absence des manifestations cliniques de la MC, la présence d'anticorps et l'existence de lésions histologiques intestinales typiques (Marsh 3b). Elle a été diagnostiquée lors d'un dépistage familial.
- La forme potentielle se voit dans 2,55% (n=5). Elle est caractérisée par une absence des lésions histologiques de la MC (Marsh 0) dans 1 cas, par une hyperlymphocytose épithéliale avec ou sans allongement des cryptes dans respectivement, 3 cas (Marsh 1) et 1 cas (Marsh 2).

Par ailleurs, on note deux cas de MC avec prédisposition génétique (MC certaine diagnostiquée dans l'enfance), présentant une rémission complète de la MC sous RSG.

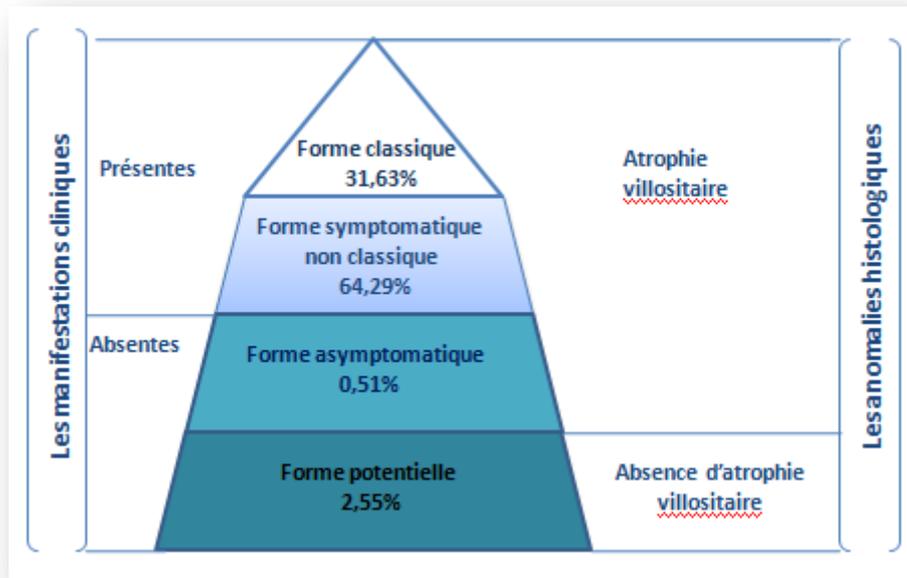
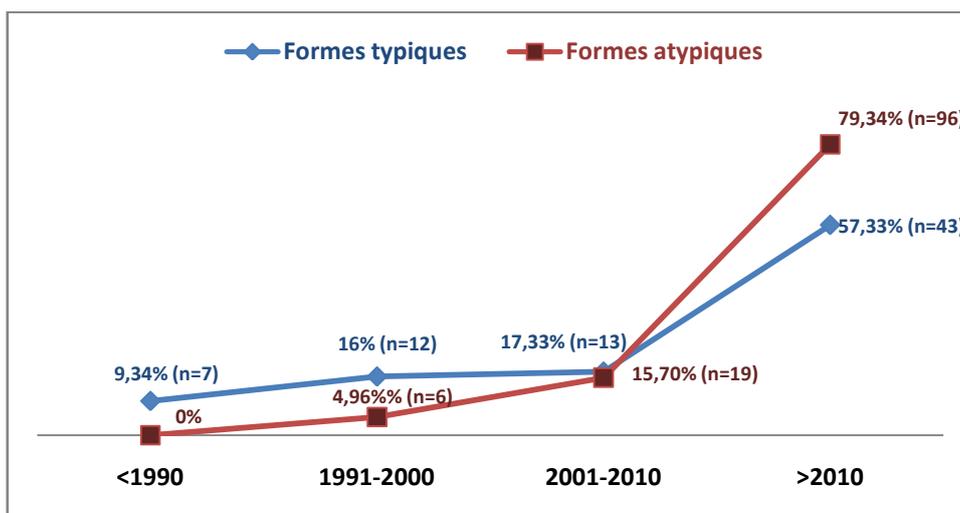


Figure 27. Présentation des formes cliniques de la MC de l'adulte (Iceberg cœliaque).

(Une petite proportion des malades (La partie émergée de l'iceberg) sont symptomatiques. La grande partie des malades présentent peu de symptômes (digestifs frustes ou extra-digestives) et le reste n'ont aucun symptôme ou correspondent à la forme potentielle).

L'évolution du profil clinique au cours des années (1969-2017) représentée dans la figure 28, est caractérisée par un changement de la présentation clinique de la MC au moment du diagnostic. Les caractéristiques cliniques révélant le diagnostic de MC ont été décrites chez les malades diagnostiqués entre 1969 et 2017 (Année de la fin du recrutement des malades). Les malades sont répartis en 4 groupes selon l'année du diagnostic (<1990, 1991-2000, 2001-2010, >2010). L'âge moyen au diagnostic est de 6,08 ans avant 2000, de 23,65 ans entre 2000 et 2010, et de 38,02 ans à partir de 2010. Sur un total de 75 malades présentant des manifestations typiques de la MC et 121 malades avec des manifestations atypiques de la MC au moment du diagnostic, une petite proportion de malades présente des manifestations atypiques 4,96% (n=6) avant 2000, par rapport à ceux qui présentent des signes typiques de la MC 25,34% (n=19). Cependant, la fréquence de la forme atypique est en augmentation après 2001, elle est à 15,70% (n=19) après 2001, pour atteindre 79,34% (n=96) à partir de 2010. Cette augmentation de la fréquence des formes atypiques est beaucoup plus importante que dans la forme typique.

Figure 28. Evolution du profil clinique au cours des années (1969-2017)



11.2. Formes de diagnostic difficile

11.2.1. Maladie cœliaque séronégative

-La fréquence de MC séronégative est de 1,53% (n=3).

-L'âge moyen est de $30,33 \pm 12,3$ ans. Le sex-ratio = 2.

-La forme typique est observée dans les deux tiers des cas. L'AV est retrouvée dans tous les cas, elle est sub-totale chez une malade et totale dans les deux autres cas.

-Le typage HLA DQ2/DQ8 était positif chez 2 malades, dans l'autre cas il n'a pas pu être réalisé.

-Les autres causes de l'AV ont été écartées à l'étude histologique : La giardiase, la sprue collagène, l'entéropathie à éosinophile et le lymphome intestinal. Les anticorps anti-entérocytes réalisés chez deux malades, sont absents.

-Une amélioration rapide des symptômes avec correction des carences est observée dans tous les cas, après un délai moyen de 1,33 mois du début du RSG.

11.2.2. RSG prescrit sans preuve diagnostique

Le RSG a été instauré antérieurement à titre d'épreuve, sans confirmation diagnostique de MC, chez 12 malades (6,12%).

-Le génotypage HLA DQ2/DQ8 est réalisé chez 6 malades. Dans les autres cas, il n'a pas pu être effectué à cause de l'inaccessibilité à ce test génétique.

-Le test au gluten incluant de faibles doses de gluten (2 à 4 g par jour=une tranche de pain), est débuté après un délai moyen de $13,50 \pm 9,90$ ans avec des extrêmes de 6 mois et 35 ans, depuis le début du RSG.

-Une évaluation clinique, sérologique par le dosage des AATGt2 type IgA et/ou les IgA DPG, couplé au dosage systématique d'IgA total, est faite à 8 semaines dans tous les cas et à 12 semaines, si le premier contrôle est négatif. Une biopsie duodénale était réalisée dans un délai de 8 à 12 semaines après le test au gluten.

-La réapparition des symptômes est observée chez cinq malades, avec un délai moyen de $5,67 \pm 9,02$ mois.

-La positivité des AC se voit dans tous les cas, à 8 semaines (n=6), à 12 semaines (n=5) et à 24 mois (n=1). Dans ce dernier cas, le contrôle sérologique a été poursuivi tous les six mois jusqu'à la positivité des marqueurs sérologiques de MC (AATGt2 et DPG de type IgA). Le délai moyen de positivité des AC est de $4,07 \pm 5,78$ mois avec des extrêmes de 2 et 24 mois. Il n'a pas été retrouvé de déficit en IgA.

-Une endoscopie digestive haute (EDH) avec biopsies duodénales a été réalisée chez tous les malades dont le délai médian d'apparition des lésions histologiques était de $6,77 \pm 6,61$ mois.

-Le RSG était réintroduit chez tous les malades, après confirmation du diagnostic de MC.

La figure 29 résume l'approche du test thérapeutique au gluten chez les malades cœliaques mis sous RSG sans preuve diagnostique de MC.

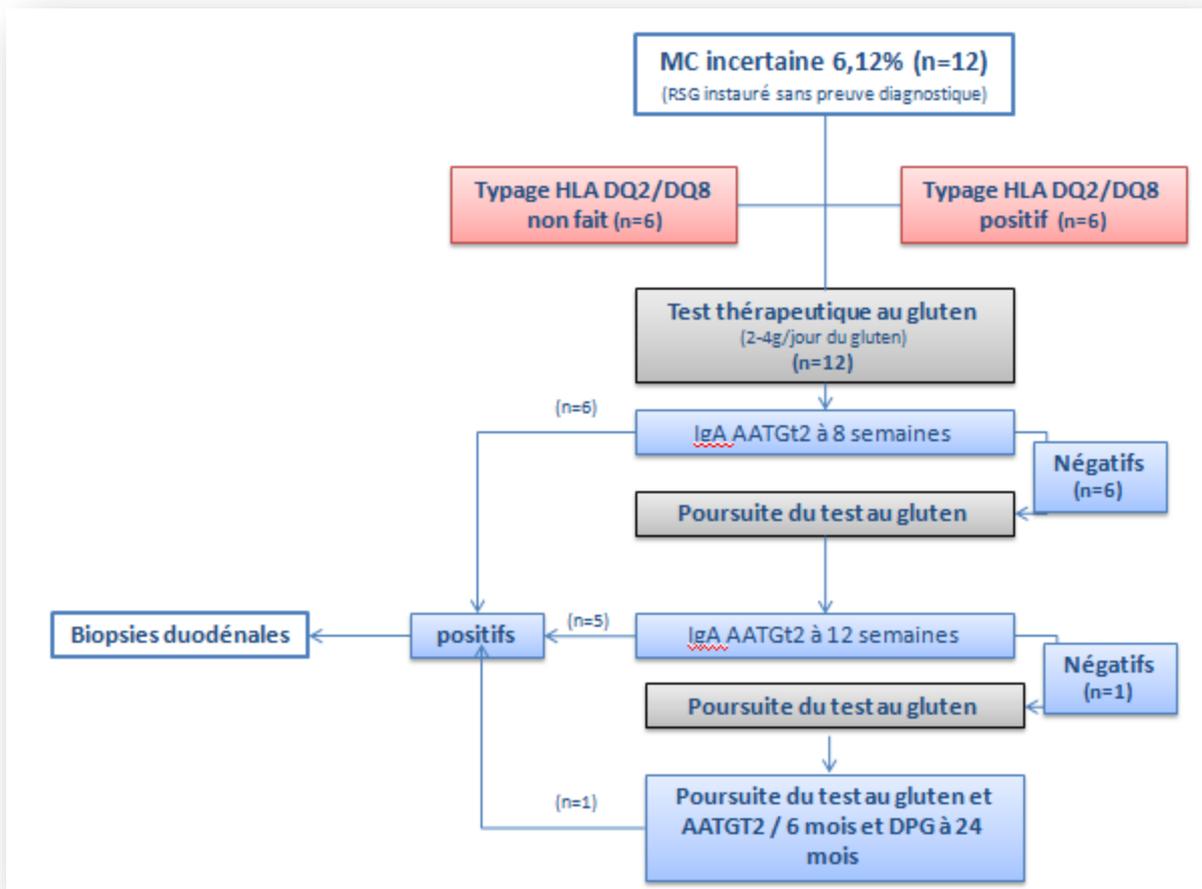


Figure 29. Test thérapeutique au gluten

11.3. Maladie cœliaque de l'adulte et comorbidités

La fréquence des maladies auto-immunes (MAI) associées à la MC est de 42,86% (n=84). Cette association est étudiée au chapitre caractéristique de la population cœliaque porteuse de MAI.

Les comorbidités non auto-immunes liées ou non à la MC sont observées dans 35,20% des cas (n=69), elles sont représentées dans le tableau 13.

-Les anomalies hépatiques sont représentées par l'élévation isolée et chronique des transaminases et des hépatopathies chroniques parfois sévères, respectivement dans 5,10% (n=10). Les hépatopathies chroniques non dysimmunitaires sont dominées par les hépatopathies cryptogénétiques. Ces dernières se voient dans 4,08% (n=8). La maladie de Wilson est observée dans un cas et la cirrhose virale B dans un cas.

Le diagnostic de la MC a précédé celui de l'hépatopathie chronique dans 5 cas, il s'agit de cirrhose cryptogénétique. Dans les autres cas, la MC a été révélée lors de l'exploration endoscopique de l'hépatopathie chronique, il s'agit de : maladie de Wilson (n=1), cirrhose virale B (n=1), cirrhose cryptogénétique (n=3).

Les hépatopathies sont révélées par une complication : Hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes (n=4), ascite (n=2), ictère (n=1) et syndrome d'HTP (n=3).

-La thrombose veineuse est notée dans 6,63% des cas (n=13), il s'agit de :

- Syndrome de Budd Chiari dans 1,53% des cas (n=3). Il est survenu exclusivement chez les femmes avec un âge moyen de 29,66 ans. La MC est diagnostiquée lors du bilan de la thrombophilie avec un délai moyen de 16 mois.
- Thrombose porte a compliqué la MC dans 3,57% des cas (n=7). Elle est survenue après le diagnostic de la MC dans la majorité des cas (n=6), et elle a révélé la MC dans un cas. Le délai moyen entre la thrombose et la MC était de 4,66 ans. Elle est associée à un syndrome de Budd Chiari dans un cas.
- La Thrombophlébite cérébrale est survenue dans 2 cas. Elle a compliqué la MC associée à la maladie de Crohn grêlique dans un cas et à la RCH pancolique dans l'autre cas. Ces maladies inflammatoires étaient sévères et traitées par biothérapie.
- La thrombophlébite des membres inférieurs est survenue dans un cas de MC compliquée d'un lymphome intestinal.

-Un terrain atopique est retrouvé dans 5,61% (n=11), il s'agit d'un asthme bronchique (n=6), d'une rhinite saisonnière (n=3) et d'allergie médicamenteuse (n=2).

-Les malades sont suivis en psychiatrie pour une psychose (n=3), un syndrome dépressif (n=2) et un retard mental (n=1).

-Le dépistage de la MC est fait lors de l'exploration d'un RSP survenant dans le cadre du syndrome de Turner, dans 1,53% (n=3).

-Nous décrivait une association très rare de la maladie de Castelman à la MC chez une jeune patiente de 28 ans. Cette maladie est révélée par une résistance secondaire à un RSG bien suivi pendant 2 ans. Les manifestations cliniques étaient polymorphes : altération de l'état général et amaigrissement avec fièvre vespérale, douleurs épigastriques. L'examen clinique a objectivé une sensibilité à la palpation de l'épigastre avec des adénopathies cervicales et axillaires. Il existait un syndrome inflammatoire, une anémie de type inflammatoire, avec hypergammaglobulinémie. Le bilan d'une résistance secondaire au RSG était normal. Le scanner thoraco-abdominal révélait l'existence de multiples adénopathies profondes, médiastinales et rétropéritonéales. L'étude histologique d'une biopsie-exérèse d'une adénopathie cervicale décrivait une lésion lymphoïde avec de multiples follicules germinaux disposés de façon concentrique autour d'axes vasculaires à parois hyalinisées.

Tableau 13. Les morbidités associées à la maladie cœliaque

Maladies associées à la MC de l'adulte	
Hépatopathies chroniques :	5,10% (n=10)
-Cryptogénétiques	4,08% (n=8)
-Maladie de Wilson	0,51% (n=1)
-Virale B	0,51% (n=1)
Cytolyse chronique cryptogénétique	5,10% (n=10)
Thrombose porte	3,57% (n=7)
Syndrome de Budd Chiari	1,53% (n=3)
Accidents vasculaires (cérébraux, des membres inférieurs)	1,53% (n=3)
Maladies immuno-allergiques	5,61% (n=11)
Maladies psychiatriques (Psychose, retard mental, syndrome dépressif)	3,06% (n=6)
Maladie ulcéreuse bulbaire	2,55% (n=5)
Syndrome de Turner	1,53% (n=3)
Diabète type 2	1,02% (n=2)
Syndrome de Plummer-Vincent	0,51% (n=1)
Endobrachyoesophage	0,51% (n=1)
Pancréas aberrant	0,51% (n=1)
Maladie de Castelman	0,51% (n=1)
Colite ischémique	0,51% (n=1)
Spondylarthrite ankylosante	0,51% (n=1)
Hypoparathyroïdie secondaire au cancer médullaire de la thyroïde	0,51% (n=1)
Lithiase rénale bilatérale et Syndrome néphrotique impur	1,02% (n=2)

12. Régime sans gluten (RSG)

Le régime sans gluten à vie (RSG) est le seul traitement efficace dans la MC. Il est prescrit à tous les malades.

La réponse clinique et histologique a été évaluée sur un suivi de 12 à 24 mois, avec appréciation de l'observance du gluten tout au long du suivi.

La durée du suivi moyen est de $2,27 \pm 1,84$ ans. Elle a été calculée à partir de la date de la première consultation médicale, au moment du recrutement.

12.1. Observance au RSG

Au cours du suivi, 47,96% (n=94) adhèrent au RSG et 52,04% (n=102) ne suivent pas le RSG.

Il est à noter qu'environ 18,36% (n=36) sont devenus non observants par intermittence, ces malades étaient considérés non observants. Par contre, les malades commettant des erreurs diététiques minimales involontaires sont considérés observants.

Le taux d'observance au RSG est représenté dans la figure 30.

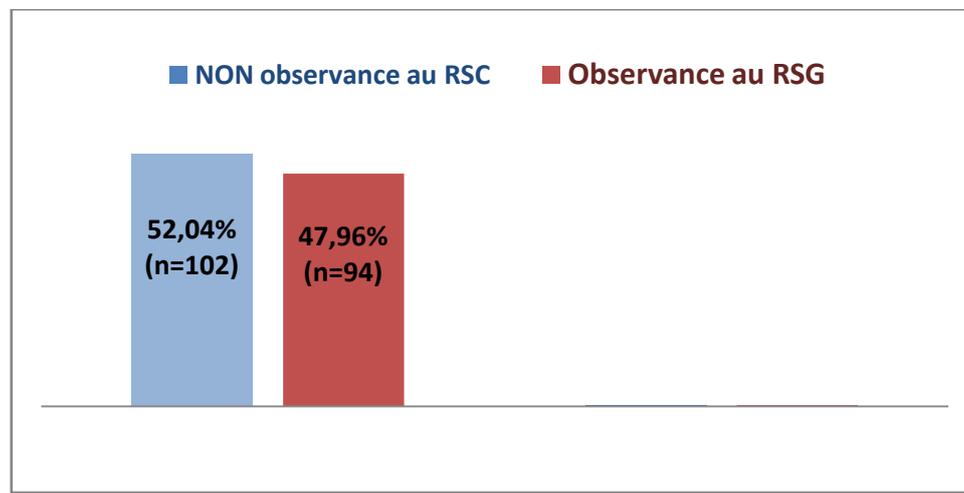


Figure30. Observance au régime sans gluten

12.2. Facteurs influençant l'observance au RSG

L'observance au RSG est évaluée selon la présence d'un certain nombre de facteurs, liés au malade (Age au moment du diagnostic, conditions socio-économiques et niveau d'instruction, antécédents psychiatriques, histoire familiale de MC, MAI associées) ou à la maladie cœliaque (délai diagnostique, durée d'évolution, formes cliniques et survenue de complications).

12.2.1. Age au moment du diagnostic de la MC et le sexe

Les malades observants au RSG sont ceux qui sont diagnostiqués à un âge plus avancé, par rapport aux non observants.

L'observance au RSG n'est pas liée significativement au sexe des patients.

Ces résultats sont représentés dans le tableau 14.

Tableau 14. Observance au RSG selon l'âge au diagnostic de la MC et le sexe

	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)
Age au moment du dgc (ans)	33,16±15,44	25,67±14,87
<i>P</i> <0,01		
Hommes	21,28% (n=20)	24,51% (n=25)
Femmes	78,72% (n=74)	75,49% (n=77)
<i>P</i> =0,28		

12.2.2. Durée d'évolution de la MC

Plus la durée d'évolution de la MC est courte (4,36±5,72 ans), plus l'observance au RSG est meilleure.

L'influence de la durée d'évolution de la MC sur l'observance ou non au RSG, est représentée dans le tableau 15.

Tableau 15. Observance au RSG selon la durée d'évolution de la MC

	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)
Durée d'évolution de la MC (ans)	4,36±5,72	9,16±9,64
<i>P</i> <0,01		

12.2.3. Conditions socio-économiques et niveau d'instruction

Le tableau 16 montre les taux d'observance au RSG selon le niveau d'instruction et les conditions économiques. Ni les conditions socio-économiques ni le niveau d'instruction n'influencent le suivi ou non du RSG.

Tableau 16. Observance au RSG selon les conditions socio-économiques et le niveau d'instruction

	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)
Conditions socio-économiques		
- Mauvaises	4,26% (n=4)	12,75% (n=13)
- basses	10,64% (n=10)	12,75% (n=13)
- moyennes	57,45% (n=54)	56,86% (n=58)
- bonnes	27,66% (n=26)	17,65% (n=18)
	P=0,09	
Niveau d'instruction		
- Sans niveau d'instruction	9,57% (n=9)	5,88% (n=6)
- Primaire	22,34% (n=21)	35,30% (n=36)
- Moyen	42,55% (n=40)	36,27 (n=37)
- Universitaire	25,53% (n=24)	22,55% (n=23)
	P=0,29	

12.2.4. Formes cliniques de la MC

Le tableau 17 montre qu'il existe un lien statistiquement significatif entre l'observance au RSG et la forme clinique de la MC. Les malades avec une MC atypique adhèrent mieux au RSG, par rapport aux malades avec une MC typique (74,47% vs 20,21% ; p<0,01).

Tableau 17. Observance au RSG selon les formes cliniques de la MC

Formes cliniques de la MC	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)
- Typique	20,21% (n=19)	42,16% (n=43)
- Atypique	74,47% (n=70)	54,90% (n=56)
	P<0,01	

12.2.5. Présence de comorbidités et complications

Le tableau 18 représente le lien entre l'observance au RSG et la présence de maladies associées d'une part, et la survenue de complications de MC d'autre part.

Les malades avec psychose, retard mental et dépression mentale nécessitant une prise en charge psychiatrique, ne sont pas observants au RSG. La survenue d'un syndrome dépressif (Généralement suite à l'annonce du diagnostic d'une maladie de toute la vie avec la susceptibilité psychologique que peut entraîner un régime contraignant), semble influencer l'observance au RSG, avec une différence statistiquement significative ($P < 0,01$). Au contraire, les troubles de la mémoire n'influencent pas sur le respect du RSG ($p = 0,18$).

L'association de la MC à une MAI, ne joue pas un rôle dans l'observance au RSG ($p = 0,24$). Par contre la survenue d'une complication est associée au risque de non suivi au RSG ($p = 0,01$).

Tableau 18. Observance au RSG selon la présence de comorbidités et de complications

	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)	<i>p</i>
Syndrome dépressif	28,72% (n=27)	52,94% (n=54)	<0,01
Troubles de la mémoire	25,53% (n=24)	34,31% (n=35)	0,18
Maladies psychiatriques	0% (n=0)	5,88% (n=6)	0,01
MAI associées à la MC	44,68% (n=42)	41,18% (n= 42)	0,24
Survenue de complications de MC	26,09% (n=24)	42,16% (n=43)	0,01

Au total, les facteurs influençant l'observance au RSG sont : L'âge avancé au moment du diagnostic de la MC, la durée d'évolution courte de la MC, les formes atypiques, la présence de manifestations psychiatriques et la survenue de complications de MC. Par contre, les autres facteurs : le sexe, les conditions socio-économiques et le niveau d'instruction ainsi que la survenue de MAI, n'influencent pas l'observance au RSG.

12.3. Influence du RSG sur l'évolution de la MC

L'influence du RSG chez les patients cœliaques, a été évaluée sur un suivi d'au moins un an. Cette évaluation est clinique (Disparition des symptômes digestifs et/ extra-digestifs), biologique (Correction des carences), sérologique (Négativité des AC spécifiques) et histologique (Repousse villositaire).

-L'observance au RSG a entraîné une amélioration clinique avec correction des carences biologiques dans la majorité des cas, dans respectivement 92,55% (n=87) et 85,71% (n=78). Il est à noter que 25,49% des malades (n=26), restent asymptomatiques même après les

écarts du RSG. La persistance des symptômes malgré un RSG bien suivi se voit dans 7,44% (n=7).

Le délai moyen entre l'instauration du RSG et la réponse clinique, est de $3,65 \pm 4,10$ mois ; le délai moyen de la correction des carences est de $5,52 \pm 4,43$ mois.

La prise pondérale est obtenue dans 75,53% des cas d'observance au RSG.

-La sérologie de contrôle (AATGt2, EMA) est négative dans 81,91% (n=77) en cas d'observance au RSG et dans 25% (n=23) dans la non observance au RSG. Le délai moyen de la séro-conversion est de $9,93 \pm 5,57$ mois en cas d'observance au RSG et de $17,72 \pm 4,53$ mois en cas de non observance du RSG. La sérologie est toujours positive dans 18,10% malgré un RSG bien suivi.

-Le contrôle endoscopique et histologique est réalisé dans 71,79% (n=140), à 12 mois à 24 mois et à plus de 24 mois. Au cours du suivi, plus d'une endoscopie de contrôle a été faite chez le même malade dans certains cas, notamment en cas de non réponse à 12 mois. La réponse histologique est évaluée sur la repousse villositaire. Elle est totale en cas d'absence d'atrophie villositaire, partielle en cas de régression du stade histologique de l'AV ou en cas de persistance des foyers d'AV.

La réparation histologique est influencée par le RSG, elle est fréquente chez les adhérents au RSG. A 12 mois du RSG bien suivi, la repousse villositaire est obtenue chez 20 malades. Elle est totale dans 47,05% des cas (n=16) et partielle dans 1,17% des cas (n=4).

A 24 mois du RSG bien suivi, la repousse villositaire est totale dans 80% des cas (n=28). On ne note pas de cicatrisation muqueuse chez 3 malades.

Le taux de repousse villositaire totale est significativement ($p < 0,05$) plus élevé dans le groupe des malades observants que dans le groupe non observants. L'absence de repousse villositaire est fréquente chez les non observants au RSG, elle est observée dans 47,36% (n=9) à 12 mois et dans 57,14% à 24 mois. Cela signifie l'effet du RSG sur la cicatrisation muqueuse.

-La DMO de contrôle est réalisée si la première faite au moment du diagnostic est pathologique. Elle a été réalisée dans 20,92% (n=41). Pour les autres malades, elle n'a pas été réalisée par manque de moyens. Il ya pas de différence dans l'évolution des anomalies osseuses selon l'observance ou non au RSG.

Les résultats de l'évolution clinique, biologique, sérologique et histologique, ainsi que du statut osseux de la MC, selon l'observance ou non du RSG sont résumés dans le tableau 19.

Tableau 19. Influence du RSG sur l'évolution de la MC

Evolution de la MC sous RSG	Observance au RSG (n=94)	Non observance au RSG (n=102)
Amélioration clinique	92,55% (n=87)	25,49% (n=26)
Absence d'amélioration clinique	7,44% (n=7) <i>P<0,01</i>	74,51% (n=76)
Correction du syndrome carentiel	85,71% (n=78)	22,49 (n=26) <i>P<0,01</i>
Sérologie de contrôle		
Positive	18,09% (n=17)	75% (n=69)
Négative	81,91% (n=77) <i>P<0,01</i>	25% (n=23)
Evolution histologique à 12 mois		
Repousse villositaire totale.	47,05% (n=16)	1,05% (n=2)
Repousse villositaire Partielle	1,17% (n=4)	42,11% (n=8)
Absence de repousse villositaire	41,18% (n=14) <i>P=0,04</i>	47,36% (n=9)
Evolution histologique à 24 mois		
Repousse villositaire totale.	80% (n=28)	14,28% (n=5)
Repousse villositaire Partielle	28,57% (n=10)	11,43% (n=4)
Absence de repousse villositaire	8,57% (n=3) <i><0,01</i>	57,14% (n=20)
Evolution histologique >24 mois		
Repousse villositaire totale.	93,33% (n=14)	30% (n=9)
Repousse villositaire Partielle	0% (n=0)	20% (n=6)
Absence de repousse villositaire	6,67% (n=1) <i>P=0,01</i>	50% (n=15)
La DMO de contrôle (n=41)	<i>P=0,50</i>	
Normale	66,67% (n=16)	64,71% (n=11)
Persistance des anomalies osseuses	29,16% (n=7)	29,41% (n=5)
Progression des anomalies osseuses	4,17% (n=1) <i>p=0,50</i>	5,88% (n=1)

12.4. Survenue de MAI sous RSG

La survenue de MAI sous RSG est résumée dans le tableau 20. Leur fréquence est de 16,32% par rapport à la population globale.

Leur fréquence n'est pas liée à l'observance au RSG ($p=0,26$). Elle est de 13,82% ($n=13$) chez les malades observants, et de 18,62% ($n=19$) en cas de non suivi du RSG.

Les MAI survenant sous RSG bien suivi, sont : La TAI ($n=4$), la colite microscopique ($n=3$), les MICI ($n=2$), la PR ($n=2$), le DT1 ($n=1$), la maladie de Biermer ($n=1$).

Les MAI survenant sous RSG sont asymptomatiques dans 43,75% des cas ($n=14$), diagnostiquées le plus souvent lors d'un dépistage systématique : TAI ($n=8$), DT1 ($n=2$) ou lors de la réalisation d'une EDH pour la MC ; il s'agit de maladie de Biermer ($n=2$) et MICI ($n=2$). Au contraire, elles sont révélées par des signes d'appel (Colite microscopique, PR, maladies dermatologiques et HAI) ou lors d'une complication (MICI, la thrombopénie auto-immune), dans 56,25% ($n=18$).

Tableau 20. Fréquence de survenue de MAI au cours de la MC sous RSG

MAI survenues sous RSG	RSG bien suivi (n=94)	RSG non suivi (n=102)
TAI	4,25 % (n=4)	3,92% (n=4)
MICI	2,12% (n=2)	4,90% (n=5)
DT1	1,06% (n=1)	0,98% (n=1)
Colite microscopique	3,19% (n=3)	0% (n=0)
Maladie de Biermer	1,06% (n=1)	0,98% (n=1)
PR	2,12% (n=2)	0% (n=0)
DH	0% (n=0)	1,96% (n=2)
SS	0% (n=0)	1,96% (n=2)
HAI	0% (n=0)	0,98% (n=1)
Psoriasis	0% (n=0)	0,98% (n=1)
Vitiligo	0% (n=0)	0,98% (n=1)
Purpura thrombopénique AI	0% (n=0)	0,98% (n=1)
Total	13,82% (n=13)	18,62% (n=19)
$p=0,26$		

13. Evolution et pronostic

Au terme du premier bilan d'évaluation, une réponse favorable au RSG est constatée dans 56,12% des cas. Un suivi a été proposé aux patients, afin de de suivre l'évolution de la MC sous RSG et de diagnostiquer une résistance au RSG pour éviter les complications.

La recherche d'autres comorbidités, notamment les MAI, a été effectuée pour chaque malade, en présence de signes d'appel ou lors d'un dépistage systématique (DT1, TAI).

Cependant, une absence de réponse sous RSG (Persistance ou récurrence des symptômes) ou une aggravation du tableau clinique, ont été observées au cours de l'évolution de la MC. Elles sont liées soit à une résistance au RSG (n=22) ou à la survenue de complications de la MC (n=67).

13.1. Résistance au RSG

La résistance au RSG définie par la persistance ou par la récurrence des symptômes après une réponse initiale favorable et/ou par la persistance d'une AV malgré un RSG strict, est observée dans 11,22% (n=22), soit 23,40% de l'ensemble des malades qui suivent correctement le RSG.

Les causes de la persistance des symptômes en dépit d'un RSG bien suivi, sont : Mauvaise observance du RSG (n=9), Syndrome d'intestin irritable (n=5), colite microscopique (n=3), tuberculose jéjunale (n=1) et maladie de Castelman (n=1). Les autres causes n'ont pas été recherchées (Insuffisance pancréatique exocrine, pullulation bactérienne, intolérance au lactose) par manque de disponibilité des moyens diagnostiques.

La sprue réfractaire se voit dans 3 cas. Elle est caractérisée par une prédominance féminine, un âge moyen jeune au moment du diagnostic ($23 \pm 16,09$ ans). Elle est de type II chez tous les malades. Le degré d'AV est sévère chez tous les malades, associée à une augmentation importante du nombre des LIE. L'hyperplasie cryptique est observée dans 2 cas et inversement, un cas d'hypoplasie des cryptes. L'étude IHC a montré la présence des LIE de phénotype anormal avec absence d'expression des récepteurs CD3 et CD8. Toutes les malades ont été mises sous une corticothérapie associée à une assistance nutritive parentérale en raison du retentissement nutritionnel. Deux malades ont été mises sous Azathioprine après un échec et une résistance aux corticoïdes. Aucune amélioration histologique, ni progression vers un lymphome intestinal invasif, n'ont été constatées.

13.2. Complications de la MC

La prévalence des complications au cours de la MC est de 34,18% (n=67). Un malade peut présenter une ou plusieurs complications.

Elles révèlent la MC dans 14,93% (n=10) ou être concomitantes au diagnostic de la MC dans 35,82% (n=24). Elles surviennent au cours de l'évolution de la MC dans 49,25% (n=33).

Le délai moyen de survenue de complications par rapport au diagnostic de MC est de 7,58±9,65 ans.

Les principales complications observées au cours de l'évolution de la MC sont résumées dans le tableau 21. Un malade peut développer plusieurs complications au cours de l'évolution de la maladie.

1-Les complications carencielles sont représentées par :

-La dénutrition. Elle est observée dans 9,7% (n=19). Le plus souvent, elle est liée à une complication maligne, à une sprue réfractaire ou à un arrêt du RSG.

-Les carences vitaminiques (Vitamine D, folates, B12) s'intègrent le plus souvent dans un tableau de syndrome carenciel.

-L'ostéoporose se voit dans 5,61% (n=11). Elle est résistante au traitement dans 63,63% (n=7). L'ostéomalacie a révélé la MC dans un cas. Ces anomalies osseuses sont compliquées de fracture osseuse dans 3 cas ; il s'agit d'une fracture du col du fémur, de l'apophyse cervicale C7 et ilio-pubienne.

Le RSG associé à une supplémentation calcique et de la vitamine D. La prise en charge des anomalies osseuses est assurée en collaboration avec un rhumatologue, associant le RSG à une supplémentation calcique et de la vitamine D. Parfois, un traitement complémentaire par biphosphonates est instauré dans les cas les plus sévères (n=5).

-L'hyperparathyroïdie secondaire à une carence phosphocalcique est survenue dans 9,18% (n=18).

-L'hypothyroïdie carencielle est observée dans 3,06% (n=6), elle est diagnostiquée après avoir éliminé une cause auto-immune.

Les complications nutritionnelles sont corrigées par un RSG bien suivi avec une correction des carences, dans la plupart des cas.

2-Les complications non liés à la MC : La limite entre les complications et les maladies associées à la MC, est difficile et non claire. C'est le cas de comorbidités, qui sont

considérées pour certains des maladies associées à la MC et des complications pour d'autres.

Les accidents vasculaires sont représentés par la thrombose veineuse intéressant surtout des territoires vasculaires atypiques (Veine porte, veines sus-hépatiques, veines cérébrales) ou habituels (veines des membres inférieurs).

Les complications survenant au cours de l'évolution de l'hépatopathie chronique sont la rupture des varices œsophagiennes (n=5) et des varices oeso-gastriques (n=1), traitée par la ligature des varices œsophagiennes et par l'injection de la colle biologique dans les varices gastriques, en association à un traitement par β bloquants en prophylaxie secondaire. La décompensation ascitique est survenue dans 4 cas. Aucun cas de carcinome hépatocellulaire n'a été rapporté.

3- La néoplasie est survenue chez 9 malades (4,60%) dont l'âge moyen est de 42,55 ans. On note une prédominance féminine, le sex-ratio = 0,6 (3H/5F). Le délai moyen entre le diagnostic et la survenue de néoplasie est de $16,6 \pm 18,22$ ans avec des extrêmes de 1 et 47 ans. Le cancer intestinal est survenu au cours de l'évolution de la MC dans 55,56% (n=5) et a révélé la MC dans 44,44% (n=4). Le cancer est révélé par des douleurs abdominales (n=4), un syndrome occlusif (n=3), une dénutrition (n=1) ou de découverte fortuite lors de la réalisation de l'EDH (n=1), c'est le cas du polyadénome duodénal avec dysplasie de haut grade. Le lymphome de phénotype T a été observé chez 5 malades, il est de localisation jéjunale (n=4) ou iléale (n=1). Le lymphome malin non hodgkinien B (LMNH) se voit dans 1 cas, il est localisé au niveau du jéjunum. L'adénocarcinome grêlique est survenu chez deux malades, il siège au niveau jéjunal proximal dans un cas et au niveau duodéno-jéjunal dans l'autre cas. Le polyadénome tubulovilleux duodénal de haut grade de malignité est révélé lors d'une EDH dans 1 cas. La néoplasie digestive est le plus souvent compliquée dans 5 cas, avec des complications chirurgicales, à savoir : une sténose intestinale (n=2), une perforation iléale (n=1). Une insuffisance pancréatique exocrine est notée chez un patient après une duodéno-pancréatectomie céphalique pour un adénocarcinome de localisation duodéno-jéjunale. Une supplémentation en extraits pancréatiques a été instaurée avec une amélioration clinique. La thrombose des membres inférieurs est observée dans un cas de lymphome jéjunal.

Le traitement de ces tumeurs est essentiellement chirurgical. Le décès est survenu dans 6 cas de MC compliquée d'un lymphome intestinal.

Nous n'avons observé aucun cas de jéjunite ulcéreuse.

Tableau 21. Complications de la MC

Complications de la MC	% (n)
Dénutrition	9,70% (n=19)
Hyperparathyroïdie secondaire	9,18% (n=18)
Thrombose veineuse	6,63% (n=13)
Complications osseuses	5,61% (n=11)
Néoplasie	4,59% (n=9)
-Lymphome T	2,55% (n=5)
-LMNH	0,51% (n=1)
-Adénocarcinome	1,02% (n=2)
-Polyadénome duodéal	0,51% (n=1)
Hypothyroïdie secondaire	3,06% (n=6)
Sprue réfractaire	1,53% (n=3)

Les facteurs associés à la survenue de complications au cours de la MC sont résumés dans le tableau 22. Il s'agit de :

-Age avancé au moment du diagnostic de MC. La survenue de complications est plus fréquente dans le groupe de MC diagnostiquée tardivement (89,55% vs 10,45% ; $p < 0,01$).

-BMI bas ($BMI < 18,5 \text{ kg/cm}^2$). Dans les états de maigreur, les complications sont plus fréquentes que lorsque le statut pondéral est normal (50,57% vs 49,25% ; $p < 0,01$).

-Hypoalbuminémie. La fréquence des complications est significativement plus élevée en cas d'hypoalbuminémie rapport à une albuminémie correcte (65,67% vs 34,33% ; $p < 0,01$).

-Mauvaise observance au RSG. Les complications de la MC sont survenues fréquemment dans le groupe des patients non observants au RSG, que dans le groupe des malades suivant un RSG strict (64,18% vs 35,82% ; $p < 0,01$).

Tableau 22. Facteurs liés à la survenue de complications de la MC

	Complications (n=67)	Absence de complications (n=129)	p
Diagnostic de MC dans l'enfance Diagnostic de MC à l'âge adulte	10,45% (n=7) 89,55% (n=60)	25,58% (n=33) 74,42% (n=96)	0,02
BMI < 18,5 kg/ cm ² BMI ≥18,5 kg/ cm ²	50,75% (n=34) 49,25% (n=33)	30,23% (n=39) 69,77% (n=90)	<0,01
Hypoalbuminémie (<35 g/l) Albuminémie normale (>35 g/l)	65,67% (n=44) 34,33% (n=23)	27,90% (n=36) 72,10% (n=93)	<0,01
Bonne observance au RSG Mauvaise observance au RSG	35,82% (n=24) 64,18% (n=43)	54,26% (n=70) 45,74% (n=59)	0,018

Les facteurs prédictifs de survenue de complications déterminés à partir du calcul du risque relatif sont : Age avancé au diagnostic de MC, importance des signes de dénutrition (BMI<18,5 kg/cm², hypoalbuminémie) et mauvaise observance au RSG. Ces facteurs sont résumés dans le tableau 23.

Tableau 23. Facteurs de risque de survenue de complications de la MC

Facteurs de risque de survenue de complications de la MC	% (n)	P	RR	IC (95%)
Diagnostic de MC à l'âge adulte	89,55% (n=60)	0,02	2,19	1,08-4,43
BMI < 18 kg/cm ²	50,57% (n=34)	<0,01	1,70	1,15-2,47
Hypoalbuminémie (<35 g/l)	65,67% (n=44)	<0,01	2,72	1,79-4,13
Non suivi du RSG	64,18% (n=43)	0,018	1,38	1,06-1,78

13.3. Mortalité

La mortalité globale est de 5,10% (n=10). Le délai moyen entre le diagnostic de la MC et la survenue de décès est de 12,66±15,07 ans.

Les causes de mortalité sont dominées par les causes néoplasiques dans 60% des cas (n=6), à savoir : un lymphome T (n=5) et un LMNH (n=1). Les autres causes du décès sont : Hémorragie digestive par rupture des VO compliquant l'hépatopathie chronique (n=2), dénutrition sévère compliquée d'un syndrome septique (n=2) et thrombophlébite cérébrale (n=1) survenant au cours de l'évolution d'une RCH d'activité sévère sous biothérapie.

Les causes de la mortalité au cours de la MC sont représentées dans le tableau 24.

Tableau 24. Les causes de la mortalité dans la MC

Causes de décès	% (n)
Lymphome intestinal	60% (n=6)
Rupture des VO	20% (n=2)
Dénutrition sévère	10% (n=1)
Thrombophlébite cérébrale	10% (n=1)

La mortalité est de 3,19% (n=3) dans le cas d'un RSG strict et de 6,86% (n=7) en cas de non suivi du RSG, sans différence statistiquement significative (p=0,70).

La survenue du décès est liée à une durée d'évolution plus prolongée de la MC (12,44 ± 7,31 ans vs 6,60 ± 7,91 ans ; p=0,04).

Tableau 25. Tableau récapitulatif des caractéristiques générales de la maladie cœliaque dans notre série

Caractéristiques générales de la maladie	Cœliaque	
Le nombre total des malades	196	
Hommes	22,96%(n=45)	Sex-ratio : 0,26
Femmes	77,04%(n=151)	
Age au diagnostic de la MC (ans)	29,16 ± 15,55	Extrêmes (2-67)
Histoire familiale de la MC	27,04% (n=53)	
Les aspects cliniques		
Diagnostic de la MC dans l'enfance	20,41% (n=40)	7,15 ± 5 ans
Diagnostic de la MC à l'âge adulte	79,59% (n=156)	34,81 ± 11,86ans
Le délai du diagnostic de la MC (ans)	7,17 ± 9,02	
Forme classique (Typique)	31,63% (n=62)	
Forme non classique (Atypique)	64,29% (n=126)	
BMI (kg/m ²)	20,04 ± 3,65	Extrêmes(13-32,2)
Ostéopénie	43,48% (n=40)	
Ostéoporose	11,96% (n=11)	
Aspects sérologiques		
Déficit sélectif en IgA	1,02% (n=2)	
Sérologie AATGt2 (IgA) positive	94,90% (n=186)	
Aspects histologiques		
Marsh 1	1,53% (n=3)	
Marsh 2	0,51% (n=1)	
Marsh 3a	26,02% (n=51)	
Marsh 3b	27,04% (n=53)	
Marsh 3c	43,37% (n=85)	
Aspects génétiques		
HLA DQ2 } Réalisés chez 21 malades	71,43% (n=15)	
HLA DQ8 }	38,10%(n=8)	
Aspects évolutifs		
Suivi moyen de la MC sous RSG (ans)	2,27±1,84	
Observance au RSG	47,96%(n=94)	
Résistance au RSG	11,22% (n=22)	
Complications	34,54% (n=67)	
Mortalité	5,10% (n=10)	

B. Caractéristiques de la population cœliaque atteinte de maladies auto-immunes (MAI)

1. Prévalence des MAI au cours de la MC

Sur un total de 196 malades cœliaques, 84 malades avaient au moins une MAI associée, soit une prévalence de 42,86%.

La prévalence des MAI au cours de la MC est représentée dans la figure 31.

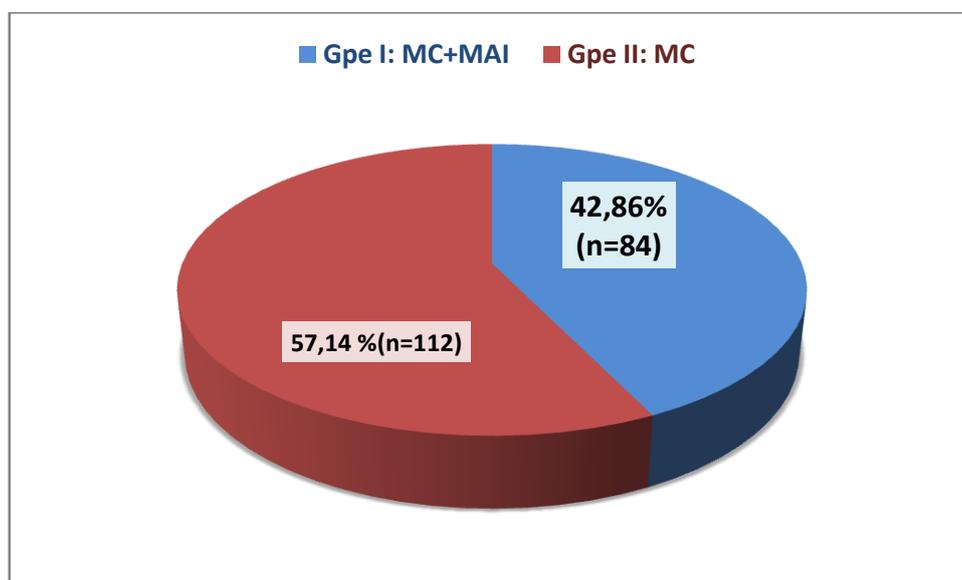


Figure 31. Prévalence des MAI au cours de la MC

2. Classification des MAI associées à la MC

Dans notre série, nous avons recensé 23 maladies auto-immunes associées à la MC. Elles sont réparties en 2 groupes :

a. MAI spécifiques d'organe

- Les endocrinopathies dysimmunitaires : La TAI et le DT1 sont les maladies les plus fréquemment associées à la MC dans notre série ; elles sont retrouvées dans respectivement 14,29% (n=28) et 11,22% (n=22) des cas.

L'insuffisance surrénale ou la maladie d'Addison est retrouvée dans 1,02% (n=2). Plus rarement, l'hypophysite auto-immune dans 0,51% (n=1).

- Les MAI spécifiques d'organe, non endocriniennes: Par ordre de fréquence décroissante :

-Les MICI: 6,63% (n=13), il s'agit de la maladie de Crohn dans 5,10% (n=10) et de la RCH dans 1,53% (n=3). La maladie de Crohn est iléale (L1 : 3 cas), Iléo-colique (L3 : 5 cas), colique (L2 : 1 cas) et périnéale (1 cas).

-La maladie de Biermer : 4,08% (n=8) ;

- Les maladies dermatologiques associées : La dermatite herpétiforme (DH) dans 4,08% (n=8), le vitiligo dans 3,06% (n=6), le psoriasis dans 1,53% (n=3).

-Les hépatopathies auto-immunes : L'hépatite auto-immune (HAI) dans 2,55% (n=5), la cholangite biliaire primitive(CBP) dans 2,55% (n=5), dont 2 cas de syndrome de chevauchement.

-Les maladies neurologiques dysimmunitaires : La sclérose en plaque (SEP) 1,53% (n=3), la neuropathie périphérique dans 1,02% (n=2).

-Autres : La colite microscopique (CM) : 1,53% (n=3), Le purpura thrombopénique auto-immune (PTI): 1,02% (n=2) et plus rarement, la cardiomyopathie dilatée (CMD) : 0,51% (n=1), la néphropathie à IgA: 0,51% (n=1), l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) : 0,51% (n=1).

b. MAI systémiques non spécifiques d'organe

-Le syndrome de Gougerot-Sjögren est le plus fréquent des troubles auto-immuns systémiques : 3,57% (n=7).

-La polyarthrite rhumatoïde (PR) dans 2,04% (n=4).

-Le déficit en IgA : 1,02% (n=2).

-La maladie de Behçet : 0,51% (n=1), le lupus érythémateux systémique (LES) : 0,51% (n=1).

La fréquence des MAI associées à la MC est représentée dans le tableau 26.

Tableau 26. Prévalence des maladies auto-immunes associées à la MC

Maladies auto-immunes associées à la MC	Nombre des malades (n)	Pourcentage(%)
Endocrinopathies autoimmunes		
Thyroïdite d'Hashimoto (TAI)	28	14,29%
Diabète type 1 (DT1)	22	11,22%
Maladie d'Addison	2	1,02%
Hypophysite auto-immune	1	0,51%
Maladies auto-immunes spécifiques d'organe mais non endocriniennes		
Maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)	13	6,63%
Maladie de Biermer	8	4,08%
Dermatite herpétiforme (DH)	8	4,08%
Vitiligo	6	3,06%
Psoriasis	3	1,53%
Hépatite auto-immune (HAI)	5	2,55%
Cholangite biliaire primitive (CBP)	5	2,55%
Colite microscopique (CM)	3	1,53%
Sclérose en plaque (SEP)	3	1,53%
Neuropathie périphérique	2	1,02%
Purpura thrombopénique immunologique (PTI)	2	1,02%
Néphropathie à IgA	1	0,51%
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	1	0,51%
Anémie hémolytique auto-immune (AHA)	1	0,51%
Maladies auto-immunes systémiques		
Syndrome de Sjögren	7	3,57%
Arthrite rhumatoïde (AR)	4	2,04%
Déficit en IgA	2	1,02%
Maladie de Behçet	1	0,51%
Lupus érythémateux systémique (LES)	1	0,51%

3. Nombre de MAI associées à la MC

La majorité des patients présentent une seule MAI associée à la MC, dans 73,81% (n=62).

La MC coexiste avec plus d'une MAI dans 26,19% (n=22) des cas ; il s'agit de deux MAI : 13,10% (n=11), de trois MAI : 5,95%. Et d'au moins 4 MAI : 7,14% (n=6).

Le nombre des MAI associées à la MC est représenté dans la figure 32.

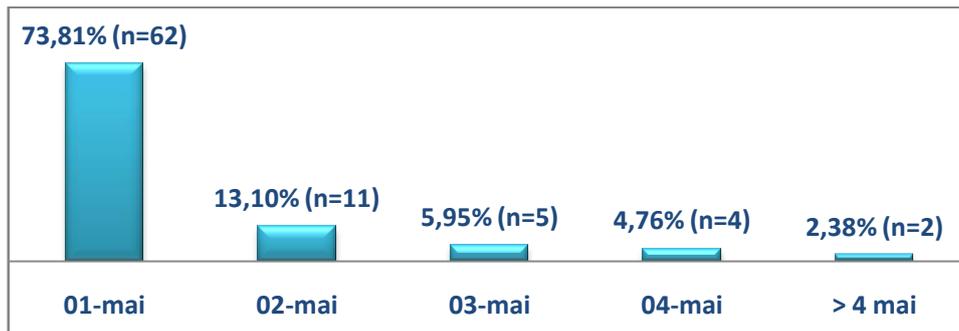


Figure 32. Répartition des malades selon le nombre de MAI associées à la MC

La figure 33 montre qu'il n'y a pas de différence statistique (p=0,36) entre le nombre des MAI associées à la MC dans les deux sexes.

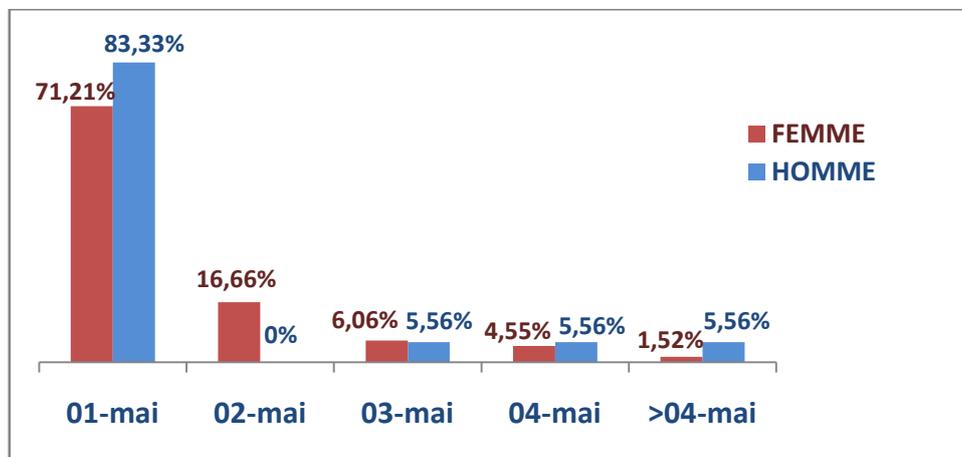


Figure 33. Répartition le nombre de MAI associées à la MC selon le sexe

Plusieurs maladies auto-immunes peuvent coexister chez le même malade, caractérisant deux entités distinctes, selon le nombre de MAI associées: Les polyendocrinopathies multiples auto-immunes (PEA) et le syndrome auto-immun multiple (SAIM).

3.1. Polyendocrinopathies auto-immunes (PEA)

La prévalence des PEA dans la MC, est de 5,61% (n=11) soit 13,10% (11/84) dans la population atteinte de MAI.

La PEA est de type 2 dans tous les cas, associant: TAI et DT1 (n=8), TAI et maladie d'Addison (n=2) et TAI et DT1 associées au vitiligo (n=1).

3.2. Syndrome auto-immun multiple (SAIM)

La prévalence du SAIM dans la MC dans notre série, est de 4,08% (n=8) soit 9,52% chez les malades cœliaques présentant une MAI. Les types 2 et 3 du SAIM ont été retrouvés dans respectivement 87,50% (n=7) et 12,50% (n=1). Aucun cas de SAIM type 1 n'a été retrouvé.

Le SAIM type 2 regroupe La thyroïdite auto-immune, le syndrome de Gougerot Sjörger, la polyarthrite rhumatoïde et la cholangite biliaire primitive. Par contre, le SAIM type 3 associe la TAI (n=6), le DT1 (n=4), le Sjörger (n=4), la dermatite herpétiforme (n=2), l'anémie de Biermer (n=2), le vitiligo (n=2), la maladie d'Addison (n=1), le purpura thrombopénique immunologique (n= 1), l'anémie hémolytique AI (n=1) et le lupus érythémateux systémique (n=1).

Un cas de chevauchement entre le type 2 et 3, a été identifié associant la polyarthrite rhumatoïde aux MAI de type 3 (TAI, syndrome de Gougerot, LES).

D'autres maladies auto-immunes ne répondant pas aux critères diagnostiques du SAIM, peuvent être associées: La maladie de behçet et la colite microscopique chez une malade, l'hépatite auto-immune dans un cas, la cardiomyopathie dilatée dans un cas, la neuropathie périphérique et le déficit en IgA dans un autre cas.

Les maladies auto-immunes au cours du syndrome auto-immun multiple associées à la MC sont représentées dans le tableau 27.

Tableau 27. Syndrome auto-immun multiple dans la série de MC

SAIM type 1 : 0% (n=0)	SAIM type 2 : 12,50% (n=1)	SAIM type 3 : 87,50% (n=7)
Aucune MAI n'est retrouvée	Thyroïdite auto-immune, Syndrome de Gougerot Sjörger, Cholangite biliaire primitive	Thyroïdite auto-immune (n=6) Diabète type 1 (n=4) Syndrome de Gougerot Sjörger (n=4) Dermatite herpétiforme (n=2) Maladie de Biermer (n=2) Vitiligo (n=2) Maladie d'Addison (n=1) Purpura thrombopénique immunologique (n= 1) Anémie hémolytique AI (n=1) Lupus érythémateux disséminé (n=1) Polyarthrite rhumatoïde (n=1)

La fréquence du SAIM chez les malades cœliaques, est associée significativement ($p < 0,01$) à la présence ou non d'histoire familiale de MAI, ainsi qu'au nombre de MAI dans la famille. Les résultats sont représentés dans le tableau 28.

En présence du SAIM, une histoire familiale de MAI a été retrouvée dans 25% (n=2) des cas avec moins de trois MAI dans la famille, et 75% (n=6) ont au moins 3 MAI dans la famille.

En l'absence du SAIM, près d'un quart des cas (22,36%) ont au moins une MAI dans leurs familles. Cependant, plus des deux tiers des cas (77,63%) ne présentent pas d'antécédents familiaux de MAI.

Tableau 28. Fréquence du SAIM selon le nombre de MAI dans la famille

Nombre des MAI dans la famille	SAIM (n=8)	Pas de SAIM (n=76)
Aucune	0% (n=0)	77,63% (n=59)
< 3 MAI	25% (n=2)	18,42% (n=14)
≥ 3 MAI	75% (n=6)	3,95% (n=3)
	P<0,01	

4. Caractéristiques sociodémographiques de la population cœliaque atteinte de MAI

a. Répartition des malades selon l'âge et le sexe

Au moment du recrutement, l'âge moyen des malades cœliaques atteints de MAI est de $36,33 \pm 13,21$ ans avec des extrêmes de 18 et de 74 ans. Il est proche de celui retrouvé dans la cohorte générale de la population cœliaque ($35,5 \pm 12,02$ ans).

On note une nette prédominance féminine dans la population cœliaque atteinte de MAI : 78,57% (n=66), par rapport aux hommes : 21,43% (n=18), avec un sex-ratio H/F=0,27.

La répartition des malades cœliaques atteints de MAI selon le sexe, est représentée dans la figure 34.

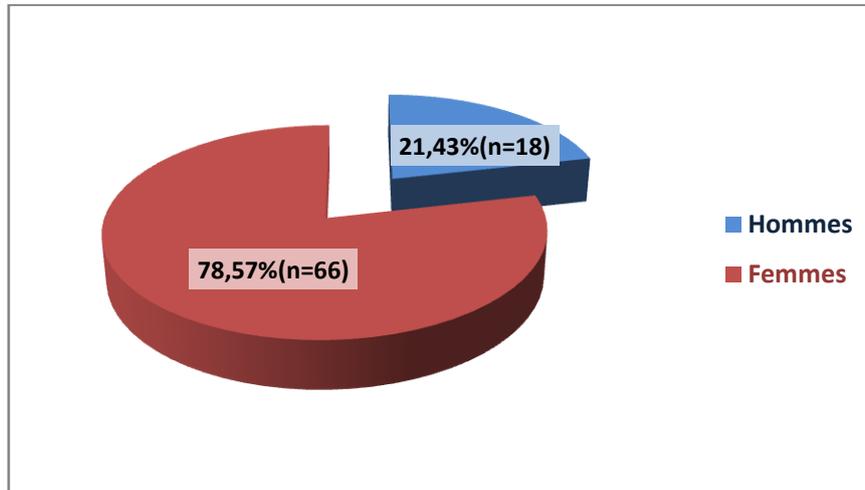


Figure 34. Répartition des malades coeliaques atteints de MAI selon le sexe

La prédominance féminine est observée dans la majorité des MAI associées à la MC:

- TAI : 92,86% sont des femmes avec un sex-ratio=0,07 (1H/13F).
- DT1 : prédominance féminine dans 68,18% avec un sex-ratio=0,46 (7H/15F).
- MICI : 68,18% sont des femmes avec un sex-ratio=0,62 (5H/8F).
- PEA type 2 : 1H/4,5F (sex-ratio : 0,22) et le SAIM : 3H/5F (sex-ratio : 1,66).
- DH s’observe également dans les deux sexes avec sex-ratio : 1.

Chez les malades âgés de plus de 60 ans, on note une prédominance masculine (3H/2F ; Sex-ratio : 1,5).

Le tableau 29 montre que les femmes sont plus jeunes que les hommes avec un âge moyen de 35,24±12,74 ans.

Tableau 29. La moyenne d’âge des patients porteurs de MAI selon le sexe

MC associée aux MAI (n=84)	
Age moyen des femmes (ans)	35,24±12,74
Age moyen des hommes (ans)	40,33±14,47

b. Répartition des malades selon le niveau socioéconomique et d'instruction

La majorité des malades ont un niveau d'instruction moyen dans 42,86% (n=36) et vivent dans des conditions socio-économiques moyennes, dans 59,52% (n=50).

Les aspects démographiques de la population cœliaque présentant des MAI sont similaires à ceux retrouvés dans la cohorte globale des malades cœliaques.

Le niveau d'instruction et les conditions socio-économiques de la population cœliaque porteuse de MAI sont résumés dans le tableau 30.

Tableau 30. Répartition de la population cœliaque porteuse de MAI selon les caractéristiques socio-démographiques

Aspects sociodémographiques	MC associée aux MAI (n=84)
Niveau d'instruction	
-Sans niveau d'instruction	5,95% (n=5)
-primaire	33,33% (n=28)
-Moyen	42,86% (n=36)
-Universitaire	17,86% (n=15)
Niveau socio-économique	
-Bas	21,43% (n=18)
-Moyen	59,52% (n=50)
-Elevé	19,05% (n=16)

5. Forme familiale de la MC associée aux MAI

La MC a été retrouvée chez 22 familles des malades cœliaques atteints de MAI associées (26,19%). Il s'agit de parents de premier degré dans 16,66% (n=14) des cas.

La MAI familiale est retrouvée dans 29,76% (n=25) des cas. Le lien de parenté de premier degré se voit dans 21,43%(n=18).

Les MAI les plus répertoriées sont le DT1 dans 21,43% des cas et la TAI dans 9,52% des cas. Le syndrome de Sjörge, la CBP sont présents dans respectivement, 2,38% et 1,19% des cas. Les autres MAI : maladie de Crohn, LES et la polyarthrite rhumatoïde (PR). A noter qu'un parent des malades coeliaques peut avoir plusieurs MAI.

Le nombre de MAI est différent entre les familles : 16 familles ont moins de 3 MAI (< 3 MAI : 19,04%) et 9 familles ont au moins 3 MAI (≥ 3 MAI : 10,71%). Aucune MAI n'est retrouvée chez 59 familles (70,23%) de malades coeliaques atteints de MAI.

Les antécédents familiaux de la MC et des MAI de la population de MC associée aux MAI, sont résumés dans le tableau 31.

Tableau 31. Formes familiales de la MC associée aux MAI

Formes familiales	MC associée aux MAI (n=84)
Antécédents familiaux de MC	26,19%(n=22)
Lien de parenté de :	
Premier degré	16,66% (n=14)
Deuxième degré	8,33% (n=7)
Premier et deuxième degré	1,19% (n=1)
Antécédents familiaux de MAI	29,76% (n=25)
Lien de parenté de :	
Premier degré	21,43%(n=18)
Deuxième degré	1,19% (n=1)
Premier et deuxième degré	5,95% (n=5)
Nombre de MAI dans la famille :	
< 3 MAI	19,04% (n=16)
≥ 3 MAI	10,71% (n=9)
Type de MAI familiale :	
DT1	21,43(n=18)
TAI	9,52% (n=8)
Syndrome de Sjörge	2,38% (n=2)
CBP	1,19%(n=1)
Autres MAI	3,57% (n=3)

6. Aspects cliniques de la MC associée aux MAI

6.1. Age au diagnostic et circonstances de découverte

a – Maladie cœliaque

-L'âge moyen au moment du diagnostic de la MC chez les malades porteurs de MAI est de 32,35±15,21 ans avec des extrêmes de 2 et 66 ans.

La MC est diagnostiquée dans l'enfance dans 15,48% des cas (n=13), avec un âge moyen de 10,46±5,6 ans avec des extrêmes de 2 et 17 ans.

La MC est diagnostiquée à l'âge adulte dans 84,52% des cas (n=71), avec un âge moyen de 36,36±12,8 ans.

La MC est diagnostiquée tardivement, après 60 ans dans 4,76% (4 malades : 3H/1F). Dans ce cas la MC était associée à la dermatite herpétiforme (n=2), la maladie de Crohn (n=1) et le DT1 (n=1).

L'âge au moment du diagnostic de MC peut varier entre les différentes MAI :

TAI (32,42±12,24ans, extrêmes : 5- 53 ans), DT1 (34,50±12,80ans, extrêmes : 7 -62 ans), MICI (29,07±19,93ans : extrêmes :2-65 ans), DH (44,75±14,83ans, extrêmes :21-66 ans), PEA type II (40,25 ± 8,18 ans, extrêmes :21-52 ans), SAIM (36,62 ± 8,31 ans, extrêmes : 22-46 ans).

-Le délai diagnostique entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de MC est de 6,95±9,82 ans. Un délai de moins de 10 ans est retrouvé dans 89,29% (n=75), et de plus de 10 ans dans 10,71% (n=9).

-Les circonstances de découverte de la MC associée aux MAI sont identiques à celles retrouvées dans la MC de la cohorte globale.

La présentation atypique est le mode de révélation le plus fréquemment observé dans 72,62% (n=61), dans la MC associée aux MAI. Alors que la présentation classique de MC avec un syndrome de malabsorption intestinale, n'est observée que dans 27,38% des cas (n=23). La MC est fréquemment diagnostiquée lors d'un dépistage ciblée, dans 22,62% des cas (n=19): Bilan d'une MAI chez 16 malades, dépistage familial dans 2 cas et un cas de syndrome de Turner.

La MC est découverte fortuitement dans 7,14% des cas (n=6), lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute pour des douleurs épigastriques (n=4), dont deux cas avaient une anémie mégaloblastique, et pour un Syndrome d'HTP (n=2).

Le syndrome carenciel biologique, le plus souvent une anémie avec carence martiale, constitue un mode de présentation fréquent (16,67%) de la MC associée aux autres MAI.

Les complications ont révélé la MC dans 4,76% (n=4) : les complications osseuses (n=2), le syndrome de malabsorption sévère avec dénutrition (n=1) et l'adénocarcinome duodéno-jéjunal (n=1).

L'âge au moment du diagnostic de MC, le délai diagnostique et les circonstances de découverte de la MC, sont représentés dans le tableau 32.

Tableau 32. Age, délai diagnostique et circonstances de découverte de la MC associée aux MAI

MC associée aux MAI (n=84)	
Age et délai diagnostique de la MC	
Age moyen au diagnostic de la MC (ans)	32,35±15,21 Extrêmes : 2-66
Délai diagnostique (ans)	6,95±9,82 Extrêmes : 1-53
Age moyen au diagnostic dans l'enfance (ans)	10,46±5,6
Age moyen au diagnostic âge adulte (ans)	36,36±12,8
Circonstances de découverte	
-Manifestations cliniques et Biologiques de la MA intestinale	27,38% (n=23)
-Dépistage	22,62% (n=19)
- Syndrome carentiel biologique	16,67% (n=14)
- Manifestations cliniques atypiques	8,34% (n=7)
- Manifestations extra-digestives	10,71% (n=9)
- Fortuite	7,14% (n=6)
- Complication	4,76% (n=4)
- RSP	1,19% (n=1)
-Bilan de la thrombose	1,19% (n=1)

- **Concernant les MAI associées à la MC :**

-L'âge au moment du diagnostic des MAI est de 32,32±12,90ans avec des extrêmes de 4 et 65 ans. Il est différent selon la MAI: DT1 (28,81±12,64 ans. Extrêmes : 4-50 ans), MICI (32,61±12,97 ans. Extrêmes : 17-65 ans), HAI (33,60±10,78 ans. Extrêmes : 17-45 ans), TAI (35,85±8,65 ans. Extrêmes : 18 -54 ans), CBP (40±12,86 ans. Extrêmes : 21-56 ans), DH (42,50±14,43 ans. Extrêmes : 27-65 ans).

L'âge moyen au diagnostic de PEA de type 2 : 40,25 ± 8,18 ans (extrêmes : 21 et 52 ans)

L'âge moyen des malades avec SAIM : 36,62 ± 8,31 ans (extrêmes : 22 et 46 ans)

-La MC a précédé la première MAI dans 27,38% (n=23). Elle est diagnostiquée avant la TAI dans 28,57% (n=8) et avant les MICI dans 53,84% (n=7).

Le diagnostic de MC a été posé après la MAI dans 40,48% (n=34). La MC a été diagnostiquée après le DT1 dans 77,27% et la DH dans 37,50% (n=4). Par contre, les diagnostics de MAI et de MC étaient concomitants dans 32,14% (n=27). La CBP et la DH sont diagnostiquées avec la MC, dans respectivement 80% et 25% des cas.

Le délai moyen de diagnostic entre la survenue de la MAI et le diagnostic de la MC est de 6,55±8,34 ans. Il est variable en fonction du type de la MAI: TAI (5,42±5,69 ans. Extrêmes : 1-6), DT1 (7,15±10,05 ans. Extrêmes : 1-43), MICI (9±10,37 ans. Extrêmes : 1-32), DH (7±10,03 ans. Extrêmes : 1-22), HAI (5,5± 07 ans), CBP (2,2 ans. Extrêmes : 2-7).

-les circonstances diagnostiques sont variables en fonction du type de la MAI. Elle est diagnostiquée lors d'un dépistage dans 14,29% des cas (c'est le cas de la TAI dans 42,86% et du DT1 dans 9,09%). La survenue des lésions dermatologiques est le seul mode de révélation retrouvé dans la DH, de psoriasis et de vitiligo. Les MICI sont découvertes à l'occasion de signes d'appel ou de complications, dans la majorité des cas (84,62%). Une perturbation du bilan hépatique est le mode de révélation de la CBP dans 80% des cas et de l'HAI dans tous les cas.

La maladie de Biermer est symptomatique dans 3 cas et découverte fortuitement dans 5 cas, lors de la réalisation d'une EDH à l'occasion de douleurs épigastriques (n=2) ou lors du suivi de la MC (n=3).

Le déficit sélectif en IgA est diagnostiqué avant la maladie coeliaque dans un cas de MC associée au SAIM (DT1, maladie de Biermer, Sjörge, dermatite herpétiforme, vitiligo, AHAI), il est révélé par des infections pulmonaires à répétition. Dans l'autre cas, le déficit en IgA est asymptomatique, découvert lors du dosage systématique des IgA totaux au moment du diagnostic de la MC.

Toutes les autres MAI ont été diagnostiquées à l'occasion des symptômes d'appel comme décrit précédemment.

Tableau 33. Age, délai et circonstances du diagnostic des MAI associées à la MC

	MAI + MC (n=84)	TAI (n=28)	DT1 (n=22)	MICI (n=13)	CBP (n=5)	DH (n=8)
Age moyen au diagnostic de la MAI (ans)	32,32±12,90	35,85±8,65	28,81±12,64	32,61±12,97	40±12,86	42,50±14,43
Délai moyen du diagnostic (ans)	6,55±8,34	5,42±5,69	7,15±10,05	9±10,37	2,2	7±10,03
-MC précède la MAI	27,38%(n=23)	28,57%(n=8)	9,09% (n=2)	53,84%(n=7)	0% (n=0)	25%(n=2)
-MC après la MAI	40,48%(n=34)	42,86%(n=12)	77,27%(n=17)	38,46%(n=5)	20% (n=1)	37,50%(n=4)
-MC et MAI concomitantes	32,14%(n=27)	28,57% (n=8)	13,64% (n=3)	7,70%(n=1)	80% (n=4)	25% (n=2)
Circonstances de découverte :						
- DEPISTAGE	14,29%(n=12)	42,86%(n=12)	9,09%(n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
- FORTUITES	16,67%(n=14)	14,29%(n=4)	13,64%(n=3)	15,38%(n=2)	20% (n=1)	0% (n=0)
- SIGNES D'APPEL	69,05%(n=58)	42,86%(n=12)	77,27%(n=17)	84,62%(n=11)	80% (n=4)	100% (n=8)

6.2. Manifestations cliniques de la MC

Au cours de la MC associée aux MAI, les manifestations cliniques sont typiques ou atypiques, digestives ou extra-digestives, le plus souvent associées.

Les manifestations digestives sont le plus souvent frustes dans 58,33% (n=49). Elles sont typiques dans 27,38% (n=23), dominées par la diarrhée chronique dans 48,94%. Les douleurs abdominales et le météorisme abdominal sont fréquents dans les deux formes typiques et atypiques, et se voient respectivement dans 77,38% (n=65) et 58,33% (n=49).

Les manifestations extra-digestives observées dans 75% des cas, peuvent compléter le tableau clinique de la MC associée à la MAI, ou en être la seule expression de la maladie. Il est parfois noyée dans le polymorphisme clinique de la MAI. Elles sont représentées fréquemment par une pâleur cutanée dans 65,48%, le plus souvent en rapport avec une carence martiale, et par des douleurs osseuses dans 45,24%. Le syndrome œdémateux est retrouvé dans 23,81%, il était en rapport avec une hépatopathie chronique avancée dans 5 cas (Auto-immune dans 2 cas) et dans la plupart des cas, une conséquence d'une carence en albumine sérique. La glossite est objectivée dans 15,66% des cas, en rapport avec une anémie pernicieuse chez 7 malades. L'aphtose buccale est un signe aussi retrouvé dans la maladie de Crohn (n=5) et la maladie de Behcet (n=1). Les malades cœliaques ayant une MAI présentent un syndrome dépressif dans 39,29% des cas (n=33).

Le poids moyen est de $53,97 \pm 11,83$ kg avec des extrêmes de 35 et 82 kg. La valeur moyenne du BMI est de $20,67 \pm 4,02$ kg/m² avec des BMI extrêmes de 13 à 32,2 kg/m². Le statut pondéral est normal dans la moitié des cas (52,38%). Cependant, 30,95% (n=26) ont l'insuffisance pondérale et 16,67% (n=14) des malades ont un excès de poids, dont 3 étaient obèses.

Les manifestations digestives et extra-digestives observées au cours de la MC associée à d'autres MAI, sont résumées dans le tableau 34.

Tableau 34. Manifestations cliniques de la MC associée aux MAI

Manifestations cliniques de la MC	MC associée aux MAI (n=84)
Manifestations digestives	
-Frustes	58,33% (n=49)
-Typiques	27,38% (n=23)
-Absentes	14,29% (n=12)
Diarrhée chronique	48,94% (n=23)
Constipation	8,51% (n=4)
Alternance diarrhée/constipation	42,55% (n=20)
Douleurs abdominales	77,38% (n=65)
Ballonnement abdominal	58,33% (n=49)
Manifestations extra-digestives	75% (n=63)
- Pâleur cutanéomuqueuse	65,48% (n=55)
- Apathie buccale	25,66% (n=21)
-Glossite	15,66% (n=13)
-Douleurs osseuses	45,24% (n=38)
- Syndrome dépressif	39,29% (n=33)
-Manifestations neurologiques	11,90% (n=10)
- Aménorrhée	14,29% (n=12)
-Avortements	4,76% (n=4)
-Syndrome œdémateux	23,81% (n=20)
-Ascite	2,38% (n=2)
poids moyen (kg)	53,97 ± 11,83
BMI moyen (kg/m ²)	20,67 ± 4,02
Statut pondéral (kg/m ²):	
Insuffisance pondérale <18,5	30,95% (n=26)
Normal (18,5-25)	52,38% (n=44)
Surpoids (25-30)	13,10% (n=11)
Obésité I (30-35)	3,57% (n= 3)

6.3. Bilan biologique

Le bilan biologique est réalisé systématiquement à la recherche d'un syndrome carenciel. Ce dernier est retrouvé dans 83,33% (n=70).

L'anémie et la carence martiale sont les anomalies les plus fréquentes, elles se voient dans respectivement 80,95% (n=68) et 73,81% (n=62). L'anémie est microcytaire dans la plupart des cas dans 67,65% (n=46) et la macrocytose est le plus souvent associée au déficit en vitamine B12.

Les anomalies du bilan phospho-calcique avec la carence en vitamine D sont aussi fréquentes, l'hypocalcémie est retrouvée dans 51,19% (n=43) des cas et la carence vitaminique se voit dans 52,38% (n=44) des cas. Une hyperparathyroïdie secondaire est découverte lors du dosage de la parathormone, dans 25% (n=9).

Le déficit en vitamine B9 et B12 est rencontré le plus souvent au cours des MAI: L'anémie pernicieuse dans 8 cas et la maladie de Crohn dans 2 cas.

Les anomalies biologiques observées dans la MC associée aux MAI sont résumées dans le tableau 35.

Tableau 35. Anomalies biologiques observées dans la MC associée aux MAI

Anomalies biologiques	MC associée aux MAI (n=84)
Syndrome carenciel	83,33% (n=70)
Anémie	80,95% (n=68)
- Microcytaire	67,65% (n=46)
- Macrocytaire	8,82% (n=6)
- Normocytaire	23,53% (n=16)
Carence martiale	73,81% (n=62)
Hypocalcémie	51,19% (n=43)
Hypophosphorémie	32,47% (n=25)
Hyperparathormone	25% (n=9)
Hypoalbuminémie	38,10% (n=32)
TP bas	13,10% (n=11)
Déficit en vitamine D	52,38% (n=44)
Déficit en vitamine B9	17,86% (n=15)
Déficit en vitamine 12	17,86% (n=15)

6.4. Densitométrie osseuse

La densitométrie osseuse est normale dans la moitié des cas (51,17%). Les anomalies osseuses constatées à la densitométrie osseuse sont représentées par l'ostéopénie dans 34,88% des cas et par l'ostéoporose dans 13,95%.

Une fracture du col fémoral a compliqué l'ostéoporose chez une femme âgée de 45 ans. Elle est survenue 6 ans avant le diagnostic de la MC. La MC dans ce cas est associée au SAIM (PEA de type 2, maladie de Behçet, maladie de Biermer et colite microscopique).

Des déformations osseuses des membres inférieurs et du thorax sont constatées chez une jeune patiente atteinte d'une TAI et d'un syndrome de Turner.

Les anomalies osseuses à l'otéodensitométrie sont représentées dans la figure 35.

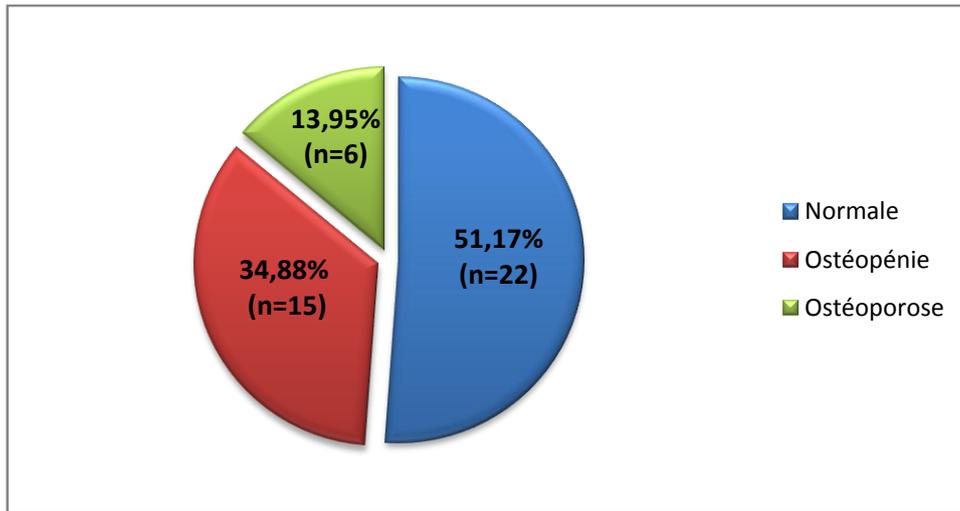


Figure 35. Anomalies osseuses à la densitométrie osseuse dans la MC associée aux MAI

7. Profil sérologique de la MC associée aux MAI

Le tableau 36 résume les taux de positivité des AC utilisés pour le diagnostic de la MC.

Les IgA AATGt2 sont les AC les plus fréquemment retrouvés positifs, dans 95,24% dans la forme de la MC associée aux MAI. Le déficit sélectif en IgA est observé dans un cas de MC associée au SAIM, associant : un DT1, une maladie de Biermer, un Sjörger, une dermatite herpétiforme, un vitiligo, une AHAI. Dans l'autre cas, le déficit en IgA est diagnostiqué lors du dosage systématique des IgA totaux au moment du diagnostic de la MC. Dans ce cas, les IgG AATGt2 et les IgG EMA étaient positifs.

Aucune forme séronégative n'a été retrouvée dans la MC associée aux MAI.

Tableau 36. Profil sérologique de la MC dans la population atteinte de MAI

MC associée aux MAI (n=84)		
Tests sérologiques de la MC	Positifs	Négatifs
AATGt2		
IgA	95,24% (n=80)	4,76% (n=4)
IgG	65,82% (n=52)	34,18% (n=27)
EMA		
IgA	83,61%(n=51)	16,39%(n=10)
IgG	100% (n=5)	0% (n=0)
AGA		
IgA	92,59%(n=25)	7,41%(n=2)
IgG	95,65%(n= 22)	4,35% (n=1)
DPG		
IgA	100%(n=3)	0%(n=0)
IgG	0% (n= 0)	100% (n= 1)

8. Aspects endoscopiques et histologiques

Les lésions duodénales sont retrouvées dans 86,90%. L'aspect est normal dans 13,10% (n=11). Elles sont associées dans la moitié des cas dans 50,68% (n=37) ou isolées dans l'autre moitié des cas 49,32% (n=36).

Les aspects les plus observés à l'examen endoscopique, sont : la diminution du plissement duodéal et l'aspect hachuré de la muqueuse duodénale, dans 55,95% (n=47) et 51,19% (n=43).

Les lésions intéressent le plus souvent le duodénum, dans 65,75% (n=48).

D'autres lésions endoscopiques associées aux lésions duodénales, sont découvertes soit fortuitement ou lors de l'exploration d'autres anomalies associées à la MC. Elles sont retrouvées dans 21 cas, il s'agit de:

- Signes endoscopiques du syndrome d'HTP : 9 cas d'hépatopathie chronique dont 5 cas d'hépatopathie auto-immune.
- Gastrite atrophiante : 9 cas dont la quasi-totalité était en faveur de la maladie de Biermer.
- Maladie ulcéreuse bulbaire : 2 cas de MC associée à la SEP et au DT1.
- Aspect de pancréas aberrant est découvert fortuitement à l'endoscopie haute faite pour des douleurs épigastriques aiguës, dans un cas de MC associée au DT1 et à la maladie de Castelman.
- Muqueuse de Barrett chez une malade coeliaque atteinte de DT1 et de TAI.

L'étude histologique des biopsies duodénales a objectivé une atrophie des villosités à des degrés variables : Allant de l'atrophie partielle (AVP) dans 29,76% (n=25) à l'atrophie totale (AVT) dans 41,67% (n=35). Les villosités sont de hauteur normale dans un cas de MC associée au DT1.

Le taux moyen des LIE était de 52±18,95 LIE/100 entérocytes.

La gastrite atrophique fundique est la lésion histologique la plus retrouvée dans cette forme de MC associée aux MAI. Cet aspect est caractéristique de l'anémie de Biermer dans 8 cas.

Les aspects endoscopiques et histologiques sont résumés dans tableau le 37.

Tableau 37. Aspects endoscopiques et histologiques de la MC associée aux MAI

Anomalies endoscopiques et histologiques	MC associée aux MAI (n=84)
Aspect endoscopique :	
-Normal	13,10% (n=11)
-Pathologique	86,90% (n=73)
Topographie de lésions :	
-Bulbaire	2,74% (n=2)
-Duodénale	65,75% (n=48)
-Bulbo-duodénale	26,03% (n=19)
-Duodéno-jéjunale	4,76% (n=4)
Aspect endoscopique :	
-Hachuré	51,19% (n=43)
-En mosaïque	22,62% (n=19)
-Nodulaire	21,43% (n=18)
-Diminution du plissement duodénal	55,95% (n=47)
Les lésions histologiques muqueuses	
Atrophie villositaire:	
-Villosités normales	1,19% (n=1)
-AVP	29,76% (n=25)
-AVST	27,38% (n=23)
-AVT	41,67% (n=35)
Taux moyen des LIE	52±18,95
LIE ≤ 30	1,19% (n=1)
LIE ≥ 30	96,43% (n=81)
Non précisé	2,38% (n=2)

9. Formes cliniques de la MC associée aux MAI

La forme classique est observée dans 27,38% (n=23). La forme atypique ou non classique se voit dans 71,43% (n=60). Cette dernière est caractérisée par des manifestations digestives frustes et/ou extra-digestives.

La forme potentielle est notée dans 1,19% (n=1).

Aucun cas de MC asymptomatique n'a été observé, dans cette forme.

La figure 36 illustre la fréquence des formes typiques et atypiques dans la MC associée aux MAI.

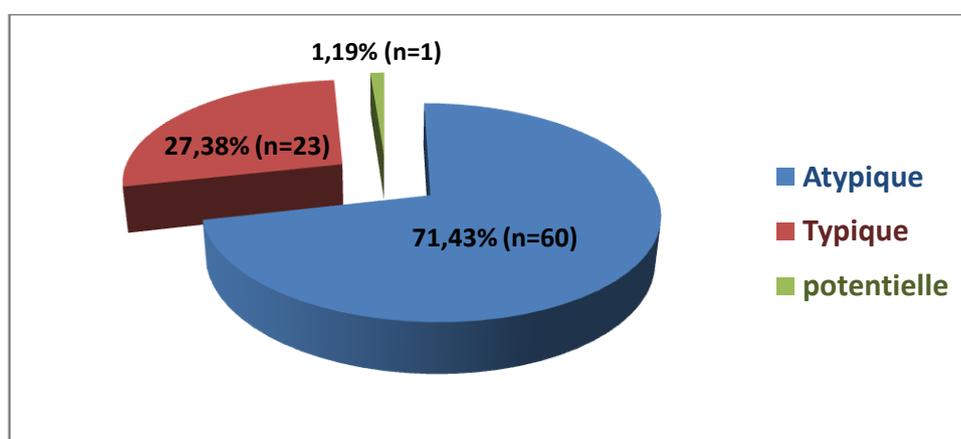


Figure 36. Formes cliniques de la MC associée aux MAI

10. Traitement et évolution de la MC associée aux MAI

La prise en charge de ce groupe de malades cœliaques porteurs d'une ou de plusieurs MAI est pluridisciplinaire, elle repose sur le traitement spécifique de la MAI prescrit et suivi par le médecin spécialiste référent, et surtout sur le RSG.

Le RSG est prescrit à tous les malades cœliaques. Il est associé au traitement de la MAI dans tous les cas.

La moitié des malades (n=42) sont observants au RSG.

Les facteurs qui influencent l'observance au RSG au cours de la MC associée aux MAI, sont résumés dans le tableau 38.

La durée d'évolution de la MC est plus courte chez les observants que chez les non observants au RSG, avec une différence statistiquement significative ($p=0,01$). Les malades qui ne respectent pas le RSG, présentent une fréquence plus élevée du syndrome dépressif que celle observée chez les malades observants (52,38% vs 26,19% ; $p=0,013$).

Cependant, ni l'âge au diagnostic de la MC et des MAI, ni la durée d'évolution des MAI présentent un effet sur le suivi ou non du RSG.

Tableau 38. Facteurs influençant le suivi du RSG

	Observance au RSG (n=42)	Non observance au RSG (n=42)	<i>p</i>
Age au diagnostic de la MC (ans)	35,5±15,72	29,21±14,17	0,05
Diagnostic de la MC dans l'enfance	9,52% (n=4)	21,43% (n=9)	0,13
Diagnostic de la MC à l'âge adulte	90,48% (n=38)	78,57% (n=33)	
Durée d'évolution de la MC (ans)	3,52±3,65	6,61±6,89	0,01
Age au diagnostic de la MAI (ans)	33,73±14,26	30,87±11,35	0,31
Durée d'évolution de la MAI (ans)	5,52±7,58	5,45±5,72	0,96
Syndrome dépressif	26,19% (n=11)	52,38% (n=22)	0,013

10.1. Influence du régime sans gluten sur l'évolution de la MC associée aux MAI

La durée moyenne d'évolution de la MC associée aux MAI est de $5,1 \pm 5,73$ ans, avec des extrêmes de 1 et 33 ans.

Au cours de l'évolution de la MC associées aux MAI, un écart du RSG est observé dans 54,76% des cas (n=46), avec une durée moyenne de $5,91 \pm 6,53$ ans.

Après recrutement des malades, le RSG est réinstauré chez tous les malades. La durée moyenne du suivi des malades sous RSG est de $2,43 \pm 2,08$ ans.

L'évolution de la MC sous RSG de la MC est évaluée sur des critères cliniques, biologiques et surtout sérologiques et endoscopiques, au cours du suivi:

-L'observance au RSG est notée dans la moitié des cas : 50% (n=42).

-L'amélioration clinique de la MC est observée dans 55,95% (n=47). Le délai moyen de la réponse clinique est de 3,89 ±4,74 mois.

-La correction du syndrome carenciel est observée dans 93,55% (n=87) avec un délai moyen de 5,30±4,33 mois, après le début du RSG.

-La DMO de contrôle est réalisée chez 15 malades cœliaques porteurs de MAI. La normalisation du statut osseux se voit dans 53,34% (n=8), la persistance des anomalies osseuses dans 33,33% (n=5) et la progression vers l'ostéoporose dans 13,33% (n=2).

-La séroconversion se voit dans 53,66% (n=44). Les AC sont toujours positifs dans 46,34% (n=38).

-La réparation histologique est constatée dans 29,17% (n=7) à 12 mois après le début du RSG, et dans 40,62% (n=13) à 24 mois. Sachant que l'examen endoscopique peut être refait chez le même malade, c'est surtout le cas de la résistance secondaire au RSG.

- La survenue d'une résistance au RSG bien suivi, est constatée dans 16,67% (n=14). La non-observance au RSG est la cause la plus fréquente (n=6). Les autres causes sont moins fréquentes : la sprue réfractaire II (n=2), la colite microscopique (n=3), la maladie de Castelman (n=1). La non-réponse au RSG est attribuée aux troubles fonctionnels intestinaux dans 2 cas.

10.2. Influence du régime sans gluten sur l'évolution des MAI

La durée moyenne d'évolution de la MAI est de 5,49 ± 6,73 ans, avec des extrêmes de 1 et 43 ans.

En cas de bonne observance au RSG, l'amélioration de la MAI est notée dans 71,42% (n=30). Alors que 28,58% (n=12) ces cas de MAI se sont pas améliorés malgré le RSG.

En cas de mauvaise observance au RSG, l'évolution est marquée par une absence d'amélioration des MAI observée dans 76,20% (n=32).

Dans les cas de la TAI infra-clinique, une amélioration des taux des AC anti-TPO et TG, est observée 6 mois après un RSG bien suivi, dans un cas.

L'amélioration des lésions cutanées des MAI dermatologiques après RSG, survient dans de rares cas. Les lésions de la DH sont améliorées dans tous les cas. On note une repigmentation cutanée du visage deux ans après un RSG bien suivi, dans un cas de vitiligo. Et aucune amélioration des lésions du psoriasis n'a été objectivée.

L'évolution des MAI est statistiquement lié à l'observance au RSG (p=0,01).

La MAI est compliquée dans 23,80% (n=20). La fréquence des complications de la MAI n'est pas différente entre les malades observants et non observants (16,66% vs 30,95% ; p=0,27).

Les complications des MAI survenant au cours de l'évolution de la MC, sont surtout celles observées au cours de :

-MICI : Les complications sténosantes de la maladie de Crohn, sont retrouvées chez 5 malades. Tous ces malades n'ont pas suivi correctement le RSG. La thrombophlébite cérébrale est observée dans deux cas de maladie de Crohn et de RCH pancolique sévère malgré le RSG bien suivi.

-Hépatopathies auto-immune : L'évolution de l'HAI (n=3) et de la CBP (n=2) vers la cirrhose hépatique auto-immune, est survenue en cas de non observance au RSG. Les autres cas sont stables sous un traitement spécifique de la maladie hépatique, associé au RSG.

L'hémorragie digestive par rupture des VO se voit dans 3 cas, la décompensation ascitique dans 2 cas, et la thrombose porte dans un cas. On note au cours de l'évolution, l'amélioration de ces complications, après traitement (LVO, traitement de l'ascite) dans la plupart des cas, et la survenue du décès dans un cas.

-DT1 : Un cas de rétinopathie et de néphropathie diabétiques, a été rerouvé. Ces complications ont précédé la MC de plusieurs années. La cétose diabétique (n=1) et les épisodes d'hypoglycémie (n=1), ont été observés au cours de l'évolution de la MC sous RSG bien suivi.

-Thrombopénie auto-immune idiopathique : Syndrome hémorragique cutanéo-muqueux (n=1). La complication est survenue avant l'établissement du diagnostic de la MC, donc avant que le RSG ne soit mis en route.

-Néphropathie à IgA : Insuffisance rénale terminale survenant chez une malade sous RSG bien suivi.

-Autres complications de la SEP (n=1), la neuropathie (n=1), cardiomyopathie dilatée (n=1). Cette dernière survient chez un patient non aobservants au RSG.

L'influence du RSG sur l'évolution des MAI, est représentée dans le tableau 39.

Tableau 39. Effets du RSG sur l'évolution des MAI associée à la MC

	Observance au RSG (n=42)	Non observance au RSG (n=42)	p
Amélioration de la MAI	71,42% (n=30)	23,80% (n=10)	<i>0,01</i>
Absence d'amélioration de la MAI	28,58% (n=12)	76,20% (n=32)	
Survenue de complications des MAI	16,66% (n=7)	30,95% (n=13)	<i>0,27</i>

4- Pronostic et mortalité

La prévalence des complications de la MC associée aux MAI est de 28,57% (n=24). Elles sont survenues au cours de l'évolution de la MC dans plus de la moitié des cas (54,16% : n=13). Elles sont révélatrices de la MC dans 12,5% (n=3). Les complications ont précédé le diagnostic de la MC dans 33,34% (n=8).

Le délai entre le diagnostic de la MC associée aux MAI et la survenue des complications est de $5,22 \pm 6,08$ ans.

La fréquence des complications n'est pas associée significativement à l'observance au RSG ($p=0,33$) : Chez les observants, elle est de 23,81% (n=10) ; chez les non observants, elle est de 33,33% (n=14).

Les complications retrouvées au cours de l'évolution de la MC sont : La dénutrition (n=6), la thrombose veineuse (n=7) (thrombophlébite cérébrale : 3 cas, thrombose des membres inférieurs : 1 cas, thrombose porte : 3 cas), l'ostéoporose dans 5,95% (n=5) et l'hyperparathyroïdie secondaire (n=7). La néoplasie est représentée par deux cas d'adénocarcinome jéjunal, tandis que le lymphome n'a pas été retrouvé au cours de l'évolution de la MC associée aux MAI. La sprue réfractaire II est retrouvée dans deux cas.

Le décès est survenu dans 3,57% (n=3), suite à une thrombophlébite cérébrale (n=1), une dénutrition sévère (n=1) et une hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes compliquant une cirrhose avancée auto-immune (n=1).

Le délai moyen de survenue du décès est de $9,33 \pm 11,23$ ans.

Le décès est fréquemment survenu dans la MC associée aux MICI. Il s'agit d'un cas de MC associée à une rectocolite hémorragique pancolique, survenant chez un homme âgé de 58 ans. La RCH est sévère malgré une biothérapie. La thrombophlébite cérébrale est survenue 1 an après le diagnostic de la MC. Le deuxième cas est une maladie de Crohn survenant 18 ans après le diagnostic de la MC. Il s'agit de maladie de Crohn active, sténosante, de topographie grêle étendue.

C- Etude comparative de l'association maladie cœliaque de l'adulte et maladies auto-immunes (MAI)

Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et évolutives de la population générale de la MC (n=196) et de la population cœliaque atteinte d'autres MAI (n=84).

Dans ce chapitre, la population générale a été répartie, Selon la présence ou pas de MAI associées à la MC, en deux groupes : Le groupe I (Gpe I) de maladie cœliaque avec maladies auto-immunes associées (MC+MAI : 84), et le groupe II (Gpe II) de maladie cœliaque sans maladies auto-immunes associées (MC : 112). Ensuite, les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives sous RSG ont été comparées entre les deux groupes, avec identification des facteurs prédictifs de survenue des MAI au cours de la MC.

1- Caractéristiques démographiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

1-1- Age et sexe

Lors du recrutement, l'âge moyen des malades cœliaques atteints d'autres MAI n'est pas différent de celui observé chez les malades non atteints de MAI associées ($p=0,80$) :

-Gpe I : $36,33 \pm 13,21$ ans avec des extrêmes de 18 et de 74 ans.

-Gpe II : $34,87 \pm 11,06$ ans avec des extrêmes de 18 et 67 ans.

Il ya une prédominance féminine dans les deux groupes des malades, mais sans différence statistique ($p=0,19$): -Gpe I : 78,57% sont des femmes avec un sex-ratio=0,27 .

-Gpe II : 75,90% sont des femmes avec un sex-ratio=0,31.

L'âge moyen lors du recrutement, le sexe selon la présence ou non de MAI associées sont représentés dans le tableau 40.

Tableau 40. Répartition des malades cœliaques avec ou sans MAI associées selon l'âge et le sexe

	Gpe I: MC+MAI (n=84)	<i>p=0,8</i>	Gpe II:MC (n=112)
Age moyen (ans)	$36,33 \pm 13,21$		$34,87 \pm 11,06$
Femmes	78,57% (n=66)		75,90% (n=85)
Hommes	21,43% (n=18)		24,10% (n=27)
Sex-ratio	0,27	<i>P=0,19</i>	0,31

Il existe un pic de fréquence des malades cœliaques jeunes âgés de moins de 40 ans, sans qu'il y ait une différence statistique entre les deux groupes de MC, (Gpe I : 63,10% vs Gpe II : 66,07% ; p=0,12).

Par contre, les cas de MC associée aux autres MAI chez les malades âgés de plus de 60 ans, sont plus fréquents par rapport aux cas de MC sans MAI (5,95% vs 0,89%).

La répartition des malades selon les tranches d'âge et la présence de MAI associées à la MC, est illustrée dans la figure 37.

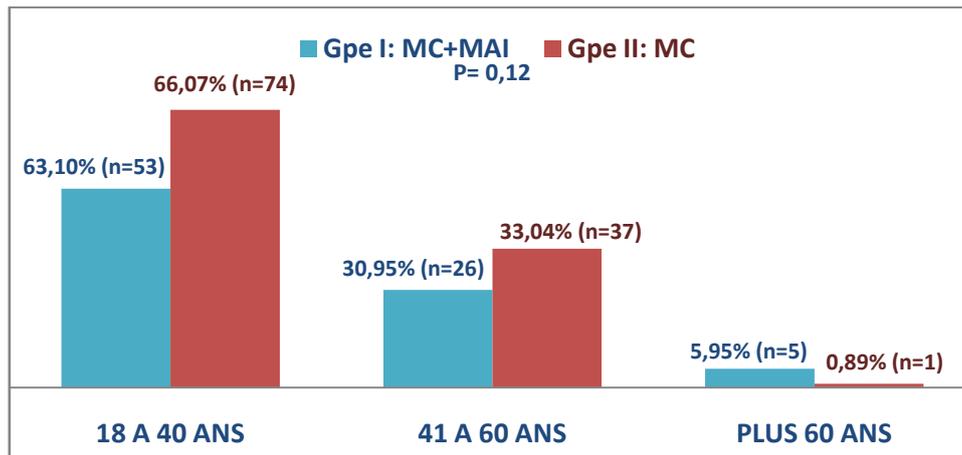


Figure 37. Répartition des malades avec ou sans MAI associées selon les tranches d'âge

1-2- Conditions socio-économiques et d'instruction

La plupart des malades cœliaques ont un niveau d'instruction et socio-économique moyen, sans différence statistique entre les deux groupes de MC, qu'il existe ou pas de MAI associées.

Le niveau d'instruction et socio-économiques des malades cœliaques, selon la présence ou pas de MAI, sont représentés dans le tableau 41.

Tableau 41. Répartition des malades cœliaques avec ou sans MAI associées selon les caractéristiques démographiques

	MC + MAI (n=84)	MC (n=112)
Niveau d'instruction		
-Sans niveau d'instruction	5,95% (n=5)	8,93% (n=10)
-primaire	33,33% (n=28)	25,89% (n=29)
-Moyen	42,86% (n=36)	36,61% (n=41)
-Universitaire	17,86% (n=15)	28,57% (n=32)
	<i>P=0,25</i>	
Niveau socio-économique		
-Bas	21,43% (n=18)	19,64% (n=22)
-Moyen	59,52% (n=50)	55,36% (n=62)
-Bon	19,05% (n=16)	25% (n=28)
	<i>P=0,54</i>	

2- Formes familiales de MC et de MAI selon la présence ou non de MAI associées

Les antécédents familiaux de MAI (MC et autres MAI) sont retrouvés dans 41,67% (n=35) chez les patients cœliaques porteurs de MAI associées et dans 44,64% (n=50) chez les malades sans MAI associées, sans différence statistiquement significative ($p=0,67$).

2-1- Forme familiale de MC

La MC est retrouvée chez 22 familles des malades cœliaques avec MAI associées (26,19%) et 31 familles des cœliaques non atteints de MAI. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (0,81).

Le lien de parenté du premier degré est prédominant sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,50$). Sa fréquence est de 16,66% (n=14) dans le Gpe I et de 17,85% (n=20) dans le Gpe II.

Des parents de premier et deuxième degré ont été retrouvés dans une famille de malades cœliaques porteurs de MAI et dans quatre familles des malades sans MAI associées.

2-2- Forme familiale de MAI

La MAI familiale est retrouvée dans 29,76% (n=25) des cas de MC associée aux autre MAI, et dans 25,90% (n=29) des cas de MC sans MAI associées.

Le lien de parenté de premier degré est le plus fréquent, sans différence statistique (0,18), entre les deux groupes de la MC (Gpe I : 76% vs Gpe II : 65,52%).

Le nombre de MAI dans la famille des malades cœliaques est différent selon la présence ou pas de MAI associées (<0,01). Dans la MC non associée aux MAI, tous les malades ayant des antécédents familiaux de MAI ont moins de 3 MAI dans leurs familles. Cependant, dans la MC associée aux MAI, 16 familles des malades cœliaques ont moins de MAI et 9 familles ont au moins 3 MAI.

Le DT1 et la TAI sont les MAI les plus retrouvées chez les familles des malades cœliaques atteints de MAI, dans respectivement 21,43% (n=18) et 9,52% (n=8) ; et ils sont notés dans 17,86% (n=20) et 9,82% (n=11) chez les familles du groupe MC sans MAI. Mais, on ne note pas de différence statistique entre les deux groupes de MC.

L'histoire familiale de MC et des MAI chez les malades cœliaques porteurs ou non de MAI, est résumée dans le tableau 42.

Tableau 42. Répartition des malades cœliaques selon la présence ou non de MAI associées et selon les antécédents familiaux de MC et de MAI

Formes familiales	MC + MAI (n=84)	MC (n=112)	p
Antécédents familiaux de MC	26,19% (n=22)	27,68% (n=31)	0,81
Lien de parenté :			
Premier degré	16,66% (n=14)	17,85% (n=20)	0,50
Deuxième degré	31,82% (n=7)	6,25% (n=7)	
Premier et deuxième degré	4,55% (n=1)	3,57% (n=4)	
Antécédents familiaux de MAI	29,76% (n=25)	25,90% (n=29)	0,19
Lien de parenté :			
Premier degré	22,61% (n=19)	16,96% (n=19)	0,18
Deuxième degré	4,55% (n=1)	5,35% (n=6)	
Premier et deuxième degré	5,95% (n=5)	3,57% (n=4)	
Nombre de MAI dans la famille :			
< 3 MAI	19,04% (n=16)	100% (n=29)	<0,01
≥ 3 MAI	10,71% (n=9)	0% (n=0)	
Type de MAI familiale:			
Diabète type 1	21,43% (n=18)	17,86% (n=20)	0,53
Thyroïdite auto-immune	9,52% (n=8)	9,82% (n=11)	0,94
Syndrome de Sjörgen	2,38% (n=2)	0% (n=0)	0,1
Hépatopathies auto-immunes	1,19% (n=1)	0,89% (n=1)	0,24
Autres	3,57% (n=3)	1,79% (n=2)	0,43

3- Caractéristiques cliniques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

3-1- Age et délai diagnostique de la MC

L'âge moyen au moment du diagnostic de la MC est différent statistiquement entre les deux groupes de la MC ($p=0,012$): -Gpe I : $32,35\pm 15,21$ ans avec des extrêmes de 2 et 66 ans

-Gpe II : $26,77\pm 15,43$ ans avec des extrêmes de 2 et 67 ans.

L'âge moyen au moment du diagnostic de MC est plus tardif dans le groupe de malades cœliaques atteints de MAI, par rapport au groupe de MC sans MAI.

Dans le cas de la DH, le diagnostic de MC était posé à un âge tardif ($p<0,01$) par rapport aux autres malades qui n'étaient pas atteints de DH ($44,75\pm 14,83$ ans vs $28,49\pm 15,26$ ans). Le délai diagnostique de la MC associée à la DH était plus long par rapport à la MC seule ($18,5\pm 18,09$ ans vs $6,51\pm 7,84$ ans). Par contre, l'âge moyen au moment du diagnostic de la MC n'est pas associé à la présence des autres MAI (TAI, DT1, MICI).

Le diagnostic de la MC a été posé dans l'enfance ou à l'âge adulte :

-Dans l'enfance, l'âge au diagnostic de la MC est significativement plus avancé, dans le groupe MC associée aux MAI que dans le groupe MC sans MAI ($10,46\pm 5,6$ ans vs $5,55\pm 3,85$ ans ; $p<0,01$).

-L'âge au diagnostic de la MC n'est pas différent dans les deux formes de la MC (Gpe I : $36,36\pm 12,8$ ans vs Gpe II : $36,36\pm 12,8$), lorsque le diagnostic est posé à l'âge adulte.

Le délai moyen du diagnostic de la MC est de $6,95\pm 9,82$ ans dans le cas de MAI associées à la MC et de $7,33\pm 8,44$ ans dans le groupe de malades sans MAI. Il n'y a pas de différence significative dans le délai diagnostique, qu'il existe ou pas une MAI associée ($p=0,27$).

La moyenne d'âge et délai diagnostique sont représentés dans le tableau 43.

Tableau 43. Age et délai du diagnostic de la MC selon la coexistence ou non de MAI

Age et délai du diagnostic de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II :MC (n=112)	p
Age moyen au diagnostic de la MC (ans)	32,35±15,21	26,77±15,43	0,012
Age moyen au diagnostic dans l'enfance	10,46±5,6	5,55±3,85	<0,01
Age moyen au diagnostic à l'âge adulte	36,36±12,8	36,36±12,8	0,13
Délai moyen du diagnostic (ans)	6,95±9,82	7,33±8,44	0,27

3-2- Circonstances de découverte de la MC

Les manifestations cliniques du syndrome de malabsorption intestinale, à savoir la diarrhée chronique. Les douleurs abdominales, ont révélé la MC que dans 27,38% (n=23) des cas associés aux MAI. Par contre, dans la forme de MC sans MAI associées, elles sont révélatrices de la MC, dans 46,43% (n=52). Ce qui reflète l'âge précoce du diagnostic de la MC, dans cette forme de MC sans MAI associées.

Les circonstances atypiques sont le plus souvent révélatrices de la MC associée aux MAI, elles se voient dans 72,62% (n=61). Alors qu'elles sont observées que dans la moitié des cas (53,57%).

Il existe une différence significative entre les deux groupes de la MC, selon le type de manifestations de découverte de la MC (p<0,01).

La MC associée aux MAI, est fréquemment diagnostiquée lors d'un dépistage ciblée, dans 22,62% des cas (n=19) : Bilan d'une MAI dans 16 cas (DT1 : 4 cas, HAI : 4 cas, TAI : 3 cas, SEP : 3cas, DH : 1 cas), dépistage familial dans 2 cas, syndrome de Turner dans un cas. Le dépistage de la MC est réalisé dans 5,35% (n=6) des malades non atteints de MAI (Familial : 4 cas, syndrome de Turner : 2 cas).

La répartition de la MC avec ou sans MAI, diagnostiquée lors de l'exploration d'un syndrome carenciel biologique, est homogène entre les deux groupes (Gpe I : 16,67% vs Gpe II : 16,96%).

La MC est découverte fortuitement lors de la réalisation d'une EDH dans 7,14% dans les deux formes de la MC, respectivement.

Les complications ont révélé la MC, fréquemment chez les malades non porteurs de MAI, dans 5,35% (n=6). La MC associée aux MAI est rarement révélée par une complication, dans 4,76% (n=4).

La MC est diagnostiquée lors de la réalisation d'un bilan de la thrombose, dans 2,67% (n=3) des cas de MC sans MAI et 1,19% (n=1) dans la MC associée aux autres MAI.

La présentation clinique de la MC au moment du diagnostic, selon la présence ou non de MAI, est représentée dans le tableau 44.

Tableau 44. Circonstances de découverte de la MC selon la coexistence de MAI

Circonstances de diagnostic de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)
-Manifestations cliniques et Biologiques de la MA intestinale	27,38% (n=23)	46,43% (n=52)
-Dépistage	22,62% (n=19)	5,35% (n=6)
-Syndrome carentiel biologique	16,67% (n=14)	16,96% (n=19)
-Manifestations cliniques atypiques	8,33% (n=7)	4,46% (n=5)
-Manifestations extra-digestives	10,71% (n=9)	6,25% (n=7)
-Fortuite	7,14% (n=6)	7,14% (n=8)
-Complication	4,76% (n=4)	5,35% (n=6)
-RSP	1,19% (n=1)	5,36% (n=6)
-Bilan de la thrombose	1,19% (n=1)	2,67% (n=3)
	<i>P<0,01</i>	

3-3- Manifestations cliniques de la MC

Le tableau clinique de la MC, est très varié et peut associer des manifestations digestives et/ou extra-digestives, sans différence significative selon qu'il existe ou non une MAI.

Les manifestations digestives sont le plus souvent frustes dans les deux groupes de MC (Gpe I : 58,33% vs Gpe II : 56,25%). Elles peuvent être absentes (Gpe I : 14,28% vs Gpe II : 10,71%). On ne note pas de différence statistique (p=0,59).

Les troubles du transit se voient dans les deux formes de MC, ils sont plus fréquents en l'absence de MAI, avec une différence statistiquement significative (p=0,043) entre les deux groupes. La diarrhée chronique est le signe le plus constant dans la MC classique. Elle est présente dans la MC associée aux MAI, dans 48,94% (n=23) mais plus fréquente chez les malades non atteints de MAI, dans 19,38% (n=38).

La constipation et l'alternance diarrhée/constipation se voient fréquemment dans respectivement, 18,75% (n=12) et 59,38% (n=14) des cas de MC sans MAI.

La douleur abdominale et le ballonnement abdominal, sont les signes les plus fréquents dans les deux groupes de la MC, sans différence significative (p= 0,5 et 0,13). Ils peuvent se voir dans les deux formes typiques ou atypiques de la MC.

La fréquence des manifestations extra-digestives est identique entre les deux groupes de MC, sans différence statistique (p=0,45). Elles sont présentes dans 75% des cas du groupe MC et MAI associées et dans 79,46% des cas du groupe MC sans MAI.

Les manifestations osseuses sont rencontrées dans les deux formes de la MC, elles sont dominées par les douleurs osseuses dans la plupart des cas de MC avec ou sans MAI (p=0,96).

La fréquence du syndrome dépressif n'est pas différente entre les malades cœliaques selon la présence ou pas de MAI (39,29% vs 42,86% ; p=0,61).

Le syndrome anémique est un signe très fréquent dans la MC selon qu'il existe ou pas une MAI (p=29), il se traduit par une pâleur cutanée (Gpe I : 65,48% vs Gpe II : 57,14%) et des troubles des phanères (Gpe I : 67,47% vs Gpe II : 64,86%).

L'aphtose buccale est retrouvée dans les deux groupes de MC sans différence statistiquement significative (p=0,89). La glossite est observée aussi bien dans la MC associée aux MAI (15,66%) que dans la MC sans MAI (8,11%), sans différence statistique (p=0,1). Les anomalies buccales peuvent être en rapport avec la MAI associée à la MC. L'aphtose buccale est un signe aussi retrouvé dans la maladie de Crohn (n=5) et la maladie de Behcet (n=1) et la glossite était en rapport avec une anémie pernicieuse chez 7 malades.

Le syndrome œdémateux est retrouvé dans 23,81% dans le groupe de MC et MAI dont 2 cas étaient en rapport avec un hépatopathie chronique auto-immune avancée, 3 cas étaient en rapport avec un syndrome d'HTP (1 cas de DH, 1 cas de TAI, 1 cas de PEA type 2). Dans le groupe MC sans MAI, le syndrome œdémateux est retrouvé dans 20,54%. On ne note pas de différence significative (p=0,30).

L'ascite est rarement objectivée dans la MC avec ou sans MAI (2,38% vs 4,46% ; p=0,60).

Les autres manifestations neurologiques et gynécologiques sont aussi retrouvées dans les deux groupes. Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Le poids moyen est de 53,97 ±11,83 kg avec des extrêmes de 35 et 82 kg dans le groupe de MC associée aux MAI. Il est de 55,05 ±18,50 kg avec des extrêmes de 36 et 162 kg dans la forme de MC sans MAI. Il n'ya pas de différence statistiquement significative entre le poids des deux groupes (p=0,76).

La valeur moyenne du BMI est normale dans les deux groupes de la MC, sans différence significative ($p=0,58$). Elle est de $20,67 \pm 4,02$ kg/m² avec des BMI extrêmes de 13 à 32,2 kg/m² dans la population de MC associée aux MAI et de $19,57 \pm 3,3$ kg/m² avec des extrêmes de 13 et 29,1 kg/m² dans la MC avec MAI.

Dans la forme MC associée aux MAI, le BMI est normal dans 52,38%, l'insuffisance pondérale est moins fréquente, elle se voit dans 30,95%. Un excès de poids est constaté dans 16,67% (n=14) des cas, dont 3 d'obésité.

Les manifestations digestives et extra-digestives sont représentées dans le tableau 45.

Tableau 45. Manifestations cliniques de la MC selon la coexistence de MAI.

Présentation clinique de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	p
Manifestations digestives :			
-Absentes	14,29% (n=12)	10,71% (n=12)	} 0,59
-Typiques	27,38% (n=23)	33,04% (n=37)	
-Frustes	58,33% (n=49)	56,25% (n=63)	
Diarrhée chronique	48,94% (n=23)	19,38% (n=38)	} <0,01
Constipation	8,51% (n=4)	18,75% (n=12)	
Alternance diarrhée/constipation	42,55% (n=20)	59,38% (n=14)	
Douleurs abdominales	77,38% (n=65)	81,25% (n=91)	0,50
ballonnements	58,33% (n=49)	68,75% (n=77)	0,13
Manifestations extra-digestives	75% (n=63)	79,46% (n=89)	0,45
Pâleur cutanéomuqueuse	65,48% (n=55)	57,14% (n=64)	0,29
Troubles des phanères	67,47% (n=56)	64,86% (n=72)	0,70
Douleurs osseuses	45,24% (n=38)	45,54% (n=51)	0,96
Syndrome dépressif	39,29% (n=33)	42,86% (n=48)	0,61
Aptose buccale	25,30% (n=21)	26,13% (n=29)	0,89
Glossite	15,66% (n=13)	8,11% (n=9)	0,1
Syndrome œdémateux	23,81% (n=20)	20,54% (n=23)	0,30
Manifestations neurologiques	11,90% (n=10)	13,39% (n=15)	0,25
Aménorrhée	14,29% (n=12)	15,18% (n=17)	0,86
Avortements	4,76% (n=4)	11,61% (n=13)	0,09
Ascite	2,38% (n=2)	4,46% (n=5)	0,60
poids moyen (kg)	53,97 ± 11,83	55,05 ± 18,50	0,76
BMI moyen (kg/m ²)	20,67 ± 4,02	19,57 ± 3,3	0,58
Statut pondéral (kg/m ²):			
Insuffisance pondérale <18,5	30,95% (n=26)	42,85% (n=48)	} 0,21
Normal (18,5-25)	52,38% (n=44)	47,75% (n=53)	
Surpoids (25-30)	13,10% (n=11)	9,01% (n=10)	
Obésité I (30-35)	3,57% (n=3)	0% (n=0)	

3-4- Anomalies biologiques

La fréquence du syndrome carenciel dans la MC n'est pas associée statistiquement ($p=0,91$) à la présence ou non d'autres MAI. Il est retrouvé dans 83,33% ($n=70$) dans la MC avec MAI et dans 83,93% ($n=94$) dans la MC sans MAI.

L'anémie et la carence martiale, sont les anomalies carencielles les plus retrouvées dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. L'anémie est le plus souvent microcytaire dans les deux formes, plus fréquemment dans la MC sans MAI que dans le cas

de l'association avec d'autres MAI (86,21% vs 67,65%). La macrocytose est le plus souvent associée à la coexistence de MAI avec la MC (8,82%), en rapport avec une anémie de Biermer. Ces résultats sont statistiquement significatifs ($p=0,009$).

La carence en vitamine B9 et B12 n'est pas liée à la forme de MC associée aux MAI.

Les anomalies du bilan phospho-calcique et la carence en vitamine D, sont aussi fréquentes, mais ne sont pas liées à la présence ou non de MAI. L'hyperparathormone, le plus souvent secondaire à la carence vitaminique, est retrouvée dans 25% chez les malades cœliaques atteints de MAI et dans 18,87% des cas sans MAI, sans différence statistiquement significative (0,48).

Les anomalies biologiques du syndrome carentiel observées dans la MC selon la présence ou non de MAI, sont représentées dans le tableau 46.

Tableau 46. Anomalies biologiques de la MC selon la coexistence de MAI

Anomalies biologiques	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	p
Syndrome carentiel	83,33% (n=70)	83,93% (n=94)	0,91
Anémie	80,95% (n=68)	76,79% (n=86)	0,49
- Microcytaire	67,65% (n=46)	86,21% (n=75)	} 0,009
- Macrocytaire	8,82% (n=6)	1,15% (n=1)	
- Normocytaire	23,53% (n=16)	12,64% (n=11)	
Carence martiale	73,81% (n=62)	76,79% (n=86)	0,63
Hypocalcémie	51,19% (n=43)	56,76% (n=63)	0,40
Hypophosphorémie	32,47% (n=25)	34,95% (n=36)	0,72
Hyperparathormone	25% (n=9)	18,87% (n=10)	0,48
Hypoalbuminémie	38,10% (n=32)	42,86% (n=48)	0,50
TP bas	13,10% (n=11)	11,61% (n=13)	0,75
Déficit en vitamine D	52,38% (n=44)	50,89% (n=57)	0,83
Déficit en vitamine B9	17,86% (n=15)	10,71% (n=12)	0,15
Déficit en vitamine 12	17,86% (n=15)	6,25% (n=7)	0,45

3-5- Anomalies de la densité osseuse

Les anomalies osseuses constatées à la densitométrie osseuse, sont plus fréquentes dans la MC sans MAI. Elles sont représentées par une ostéopénie dans 51,02% (n=25) et une ostéoporose dans 10,20% (n=5).

En présence de MAI, l'ostéopénie est observée dans 34,88% (n=15) et l'ostéoporose dans 13,95% (n=6).

Les anomalies osseuses ne sont pas associées à la présence ou non de MAI ($p=0,29$). Elles sont représentées dans le tableau 47.

Tableau 47. Anomalies de la densité osseuse dans la MC selon la coexistence de MAI

Anomalies osseuses à la DMO	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)
Normale	51,16% (n=22)	38,78% (n=19)
Ostéopénie	34,88% (n=15)	51,02% (n=25)
Ostéoporose	13,95% (n=6)	10,20% (n=5)

$p=0,29$

4- Caractéristiques sérologiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

Le déficit en IgA est observé dans 2 cas de MC associée aux MAI, il est associé à un SAIM dans un cas. Dans ce cas les IgG AATGt2 et les IgG EMA étaient positifs.

Les IgA AATGt2 demandés en première intention chez tous les malades, sont considérés comme les AC les plus fréquemment positifs, dans 95,24% dans la forme de la MC associée aux MAI et 94,64% dans la forme de la MC sans MAI associées. Ils sont rarement négatifs dans les deux formes.

Le taux de positivité et de négativité des tests sérologiques (AATGt2, EMA, DPG) , n'est pas différent statistiquement entre les deux formes de MC. Par contre le taux des AGA de type IgG est significativement différent entre les deux formes de MC ($p<0,01$).

La MC séronégative a été diagnostiquée dans 3 cas de MC sans MAI associées.

Le profil sérologique de la MC selon la présence ou non de MAI associées, est résumé dans le tableau 48.

Tableau 48. Profil sérologique de la MC selon la coexistence des MAI

Tests sérologiques de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)		Gpe II : MC (n=112)		p
	Positifs	Négatifs	Positifs	Négatifs	
AATGt2					
<i>IgA</i>	95,24%(n=80)	4,76%(n=4)	94,64%(n=106)	5,36%(n=6)	0,83
<i>IgG</i>	65,82%(n=52)	34,18%(n=27)	45,83% (n=44)	54,17%(n=52)	0,05
EMA					
<i>IgA</i>	83,61%(n=51)	16,39%(n=10)	82,72% (n=67)	17,28%(n=14)	0,88
<i>IgG</i>	100% (n=5)	0% (n=0)	40% (n=4)	60% (n=6)	0,02
AGA					
<i>IgA</i>	92,59%(n=25)	7,41%(n=2)	72,50% (n=29)	27,50%(n=11)	0,04
<i>IgG</i>	95,65%(n= 22)	4,35% (n=1)	60% (n=21)	40% (n= 14)	<0,01
DPG					
<i>IgA</i>	100%(n=3)	0%(n=0)	33,33% (n=2)	66,67%(n=4)	-
<i>IgG</i>	0% (n= 0)	100% (n= 1)	100% (n= 0)	100% (n= 4)	-

5- Caractéristiques endoscopiques et histologiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

La présence des lésions duodénales n'est pas liée à la présence ou non de MAI (p=0,56). L'EDH est pathologique dans 86,90% et 83,93%, respectivement dans la MC associée aux MAI et la MC seule.

Les lésions intéressent le plus souvent le duodénum dans 65,75% des cas de MC associée aux MAI, et 62,77% des cas de MC sans MAI. Elles peuvent s'associer aux lésions bulbaires dans 26,03% chez les malades atteints de MC et dans 24,47% des cas sans MAI associées.

La fréquence des anomalies de la muqueuse bulbair et duodéno-jéjunale, est beaucoup plus rare dans les deux formes de la MC. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de la MC.

Les lésions muqueuses les plus observées à l'endoscopie dans les deux formes de la MC, sans aucune différence statistique sont la diminution du plissement duodéal (GpeI : 55,95% vs GpeII : 58,93% ; p : 0,67) et l'aspect hachuré de la muqueuse duodénales (GpeI : 51,19% vs GpeII : 49,11% ; p : 0,77).

Les lésions endoscopiques peuvent être associées (GpeI : 50,68% vs GpeII : 56,38%) ou isolées (GpeI : 49,32% vs GpeII : 43,62%), sans différence statistique entre les deux groupes de MC (p=0,53).

Les lésions histologiques sont représentées essentiellement par l'atrophie villositaire et l'hyperlymphocytose épithéliale, sans différence dans les deux formes de la MC associées ou non aux MAI. L'atrophie villositaire totale est la lésion muqueuse la plus fréquente dans la MC associée ou non à d'autres MAI (Gpe I : 41,67% vs Gpe II : 44,64%). Les villosités sont rarement de hauteur normale (Gpe I : 1,19% vs Gpe II : 5,36%).

Le taux moyen des LIE n'est pas différent significativement dans les deux groupes de MC (Gpe I : 52±18,95 vs Gpe II : 52,37±20,08 LIE/100 entérocytes).

L'ensemble des anomalies endoscopiques et histologiques de la MC associée ou non aux MAI, est résumé dans le tableau 49.

Tableau 49. Aspects endoscopiques et histologiques de la MC selon la coexistence de MAI

Anomalies endoscopiques et histologiques de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	p
Aspect endoscopique :			
-Normal	13,10% (n=11)	16,07% (n=18)	} 0,56
-Pathologique	86,90% (n=73)	83,93% (n=94)	
Topographie de lésions :			
-Bulbaire	2,74% (n=2)	1,06% (n=1)	} 0,50
-Duodénale	65,75% (n=48)	62,77% (n=59)	
-Bulbo-duodénale	26,03% (n=19)	24,47% (n=23)	
-Duodéno-jéjunale	4,76% (n=4)	13,09% (n=11)	
Aspect endoscopique :			
-Hachuré	51,19% (n=43)	49,11% (n=55)	0,77
-En mosaïque	22,62% (n=19)	24,11% (n=27)	0,80
-Nodulaire	21,43% (n=18)	13,39% (n=15)	0,13
-Diminution du plissement duodéal	55,95% (n=47)	58,93% (n=66)	0,67
Lésions endoscopiques :			
-Isolées	49,32% (n=36)	43,62% (n=41)	} 0,53
-Associées	50,68% (n=37)	56,38% (n=53)	
Lésions histologiques			
-Villosités normales	1,19% (n=1)	5,36% (n=6)	} 0,35
-AVP	29,76% (n=25)	23,21% (n=26)	
-AVST	27,38% (n=23)	26,79% (n=30)	
-AVT	41,67% (n=35)	44,64% (n=50)	
Taux moyen des LIE	52±18,95	52,37±20,08	0,31
LIE < 30	1,19% (n=1)	1,79% (n=2)	} 0,93
LIE ≥ 30	96,43% (n=81)	95,54% (n=107)	
Non précisé	2,38% (n=2)	2,68% (n=3)	

6- Aspects génétiques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

Le test génétiques est fait chez 21 malades. La présence d'HLA DQ2 et/ou DQ8 avec d'autres marqueurs (DR3, DR4, DR7...) n'est pas associée significativement à la présence ou l'absence de MAI ($p=0,51$).

HLA DQ2 est présent chez 8 malades cœliaques porteurs de MAI et chez 7 cœliaques ne présentant pas d'autres MAI.

Chez les patients cœliaques atteints de MAI, d'autres marqueurs de susceptibilité génétique associés aux haplotypes HLA DQ2/DQ8, sont présents dans 15 cas. HLA DR3 est retrouvé dans les MAI les plus fréquentes : TAI ($n=3$), DT1 ($n=3$). HLA DR7 et DR17 sont retrouvés dans la TAI dans 2 cas et dans le DT1 dans un cas. En revanche, ces marqueurs étaient aussi présents avec la même fréquence dans la MC sans MAI associées.

Le petit échantillon des malades qui ont bénéficié du test génétique, ne permet pas d'étudier les caractéristiques génétiques de la MC et son association aux autres MAI.

Les marqueurs de susceptibilité génétique sont rapportés dans le tableau 50.

Tableau 50. Marqueurs de susceptibilité génétique dans la MC selon la coexistence de MAI

Autres marqueurs HLA	Gpel :MC+MAI (n=15)	Gpell : MC (n=13)
DQ2	8	7
DQ8	4	4
DQ5	1	1
DR3	6	5
DR4	1	1
DR6	0	1
DR7	4	1
DR11	1	0
DR13	0	1
DR16	0	1
DR17	2	2
DR18	0	1

7- Formes cliniques de la MC selon la présence ou non de MAI associées

La fréquence des formes cliniques typiques et atypiques de la MC représentée dans le tableau 51, n'est pas liée à la présence de MAI ($p=0,14$).

La forme non classique (MC potentielle, silencieuse et symptomatique atypique) est la plus fréquente, sans différence statistique entre les deux groupes de la MC. Elle se voit dans 72,62% ($n=61$) dans la MC associée aux MAI et dans 65,17% ($n=73$) dans la MC sans MAI associées.

Tableau 51. Formes cliniques de la MC selon la coexistence de MAI

Les formes cliniques de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)
Potentielle	1,19% (n=1)	3,57% (n=4)
Silencieuse	0% (n=0)	2,68% (n=3)
Symptomatique atypique	71,43% (n=60)	58,93% (n=66)
Symptomatique typique	27,38% (n=23)	34,82% (n=39)

P=0,14

8- RSG et aspects évolutifs de la MC selon la présence ou non de MAI

La prise en charge des malades cœliaques dépend de la présence ou non de MAI. Dans tous les cas, le RSG constitue le seul traitement de la MC. La survenue d'autres MAI, nécessite une prise en charge spécialisée, et parfois une approche pluridisciplinaire.

La durée d'évolution de la MC est la durée écoulée depuis l'établissement du diagnostic de la maladie. Elle est différente statistiquement ($p=0,01$), selon qu'elle soit associée ou non aux MAI. Elle est plus courte au cours de la MC associée aux MAI ($5,10 \pm 5,73$ ans, extrêmes : 1-33 ans) dans le groupe de la MC avec MAI, par rapport à la MC sans MAI associées ($8,18 \pm 9,67$ ans, extrêmes : 1-44 ans).

Un écart du RSG est observé au cours de l'évolution de la MC (Avant le recrutement des malades), dans 54,76% des cas ($n=46$) dans la MC avec MAI, avec une durée moyenne de $5,91 \pm 6,53$ ans. Il est de 58,03% ($n=65$) dans le groupe de MC sans MAI, avec une durée

moyenne de $8,87 \pm 9,05$ ans. On ne note pas de différence statistique dans la fréquence de l'écart de RSG entre les deux groupes de MC ($p=0,70$).

Le RSG est institué à tous les malades avec ou sans MAI. Le suivi moyen, dès le recrutement, n'est pas différent entre les deux groupes ($p=0,29$): Gpe I: $2,43 \pm 2,30$ ans, Gpell: $2,15 \pm 2,67$ ans.

Au cours du suivi, l'observance au RSG n'est pas influencée par la survenue des MAI ($p=0,62$). Elle est observée dans la moitié des malades atteints de MAI, et dans 46,43% des cœliaques non atteints de MAI.

La durée d'évolution et du suivi de la MC sont représentées dans le tableau 52.

Tableau 52. Observance au RSG et suivi de la MC selon la coexistence de MAI

	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	p
Ecart du RSG	54,76% (n=46)	58,03% (n=65)	0,70
Durée du suivi de la MC (ans)	$2,43 \pm 2,30$	$2,15 \pm 2,67$	0,29
Observance au RSG	50% (n=42)	46,43% (n=52)	} 0,62
Non observance au RSG	50% (n=42)	53,57% (n=60)	

8-1- Influence du régime sans gluten sur la MC et les MAI

L'évolution des manifestations cliniques et des carences, des anomalies osseuses, la séroconversion et la réparation histologique à 12 mois du RSG, représentées dans le tableau 53, ne sont pas influencées par l'association d'autres MAI à la MC.

La résistance au RSG est survenue au cours du suivi de la MC, le plus souvent en cas d'association aux MAI, dans 16,67% (n=14) que dans le cas de MC seule, dans 7,27% (n=8). Il existe une différence statistique entre les deux groupes de la MC ($p<0,01$).

La cause la plus fréquente de la résistance au RSG est la non observance au RSG, elle se voit aussi bien dans la MC avec MAI (n=6) que dans la MC seule (n=3). Etant donné que la colite microscopique est une MAI, elle est alors considérée à la fois comme une cause de la résistance secondaire au RSG et une maladie associée à la MC. Plus rarement, la maladie de Castelman est observée dans un cas de MC associée à un DT1 et la tuberculose jéjunale se voit dans la MC seule.

La sprue réfractaire est plus fréquente dans la MC avec MAI (n=2) que dans la MC sans MAI (n=1).

Tableau 53. Effet du RSG sur l'évolution de la MC selon la coexistence de MAI

Evolution de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	p
Amélioration clinique	55,95% (n=47)	57,66% (n=64)	0,92
Correction du syndrome carenciel	93,55% (n=87)	52,29% (n=57)	0,64
Séroconversion des IgA AATGt2/ EMA	53,66% (n=44)	53,85% (n=56)	0,97
L'évolution histologique à 12 mois			
La repousse villositaire totale.	29,16% (n=7)	37,93% (n=11)	} 0,49
La repousse villositaire Partielle	37,50% (n=9)	44,83% (n=13)	
Absence de repousse villositaire	33,33% (n=8)	17,24% (n=5)	
DMO de contrôle (n=41) :			
Normale	53,33% (n=8)	73,08% (n=19)	} 0,24
Persistence des anomalies osseuses	33,33% (n=5)	26,92% (n=7)	
Evolution vers l'ostéoporose	13,33% (n=2)	0% (n=0)	
Résistance au RSG	16,67% (n=14)	7,27% (n=8)	<0,01

8-2- Pronostic et mortalité

8-2-1- Complications

La survenue des complications de la MC n'est pas influencée par l'association ou non à la MAI (p=0,12) : Gpe I : 28,57% (n=24), Gpe II : 39,09% (n=43).

Et finalement, entre les deux groupes, les complications sont influencées par l'observance au RSG (p=0,02).

La fréquence des complications est plus fréquente en cas de non suivi du RSG dans les deux groupes : -En cas d'observance au RSG : Gpe I : 23,81% (n=10), Gpe II : 28% (n=14).

-En cas de non observance au RSG : Gpe I : 33,33% (n=14), Gpe II : 48,33% (n=29).

Le délai entre le diagnostic de la MC et la survenue des complications n'est pas différent statistiquement selon l'association ou non des MAI à la MC ($p=0,18$) :

Gpel : $5,22 \pm 6,08$ ans avec des extrêmes de 1 à 20 ans.

Gpel : $9,10 \pm 11,22$ ans avec des extrêmes de 1 à 46 ans.

Les causes des complications survenant au cours de la MC sont représentées dans le tableau 53.

Les complications nutritionnelles sont plus fréquentes au cours de la MC sans MAI par rapport à celles survenues au cours de la MC associées aux MAI:

La dénutrition (11,60% vs 7,14%), l'hypothyroïdie secondaire ne se voient que dans la MC sans MAI (5,35%).

Les complications osseuses sont dominées par l'ostéoporose, se voient à une fréquence égale dans les deux groupes. L'hyperparathyroïdie secondaire est observée dans 9,82% des cas de MC sans MAI. Des cas de fracture osseuse se voient dans la MC associée aux MAI.

Les accidents vasculaires surviennent fréquemment au cours de la MC avec d'autres comorbidités auto-immunes, dans 8,33% des cas (Thrombophlébite cérébrale : 3 cas, thrombose porte : 3 cas thrombose des membres inférieurs : 1 cas). La thrombose des veines sus-hépatiques ne survient qu'au cours de la MC sans MAI ($n=3$).

L'adénocarcinome jéjunal n'est observé que dans la MC associée aux MAI ($n=2$). En revanche, le lymphome ne survient qu'au cours de la MC sans MAI associées ($n=6$).

A noter qu'un malade peut développer plus d'une complication au cours de l'évolution de la MC.

Tableau 54. Complications de la MC selon la coexistence de MAI

Complications de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)
Dénutrition	7,14% (n=6)	11,60% (n=13)
Hyperparathyroïdie secondaire	8,33% (n=7)	9,82% (n=11)
Hypothyroïdie secondaire	0% (n=0)	5,35% (n=6)
Thrombose veineuse	8,33% (n=7)	5,35% (n=6)
Complications osseuses	5,95% (n=5)	5,35% (n=6)
Néoplasie		
Lymphome T	0% (n=0)	4,46% (n=5)
LMNH	0% (n=0)	0,89% (n=1)
ADK intestinal	2,38% (n=2)	0% (n=0)
Polyadénome duodéal	0% (n=0)	0,89% (n=1)
Sprue réfractaire	2,38% (n=2)	0,89% (n=1)

P=0,33

8-2-2- Mortalité

La prévalence de la mortalité dans la MC n'est pas associée à la survenue ou non d'autres MAI ($p=0,39$) : Gpe I : 3,57% (n=3), GpeII : 6,25% (n=7).

Le délai moyen du décès par rapport au diagnostique de la MC n'est pas différent entre les deux groupes de MC associées ou non aux MAI ($p=0,66$) :

GpeI : $9,33 \pm 11,23$ ans avec des extrêmes de 1 et 23 ans.

GpeII : $14,33 \pm 17,23$ ans avec des extrêmes de 1 et 46 ans.

Les causes de décès sont représentées essentiellement par les complications de la MC dans 80% des cas, dont un cas de décès par dénutrition sévère et qui avait une MAI associée (Maladie de Crohn). Dans le groupe contrôle, les autres causes sont dominées par les causes néoplasiques (60%), il s'agit du lymphome T dans 5/6, et de LMNH dans 1/6. Un cas de syndrome de Budd chiari compliqué d'une cirrhose hépatique, le décès est survenue suite à une hémorragie digestive par RVO.

Les complications de la MAI associée à la MC, constituent une cause de décès dans 20% des cas, il s'agit d'une Thrombophlébite cérébrale qui est survenue sur une RCH sévère dans un cas et d'une complication hémorragique par rupture des VO d'une cirrhose auto-immune dans l'autre cas.

Le taux et causes de la mortalité au cours de la MC selon la présence ou non de MAI, sont représentés au tableau 55.

Tableau 55. Mortalité au cours de la MC selon la coexistence de MAI

Mortalité au cours de la MC	Gpe I : MC+MAI (n=84)	Gpe II : MC (n=112)	<i>p</i>
Taux de mortalité	3,57% (n=3)	6,25% (n=7)	0,39
Délai moyen de mortalité (ans)	9,33 ± 11,23	14 ,33 ± 17,23	0,61
Cause du décès :			
Complications de la MC			
Néoplasie	0% (n=0)	85,70% (n=6)	
dénutrition sévère	33,34% (n=1)	0% (n=0)	
Cirrhose avancée/ RVO	0% (n=0)	14,30 (n=1)	
Complications de la MAI			
Thrombophlébite cérébrale cpc RCH	33,33% (n=1)	0% (n=0)	
Cirrhose auto-immune avancée/ RVO	33,33% (n=1)	0% (n=0)	

9- Facteurs prédictifs de survenue de MAI au cours de la MC

Après analyse bi-variée avec calcul du risque relatif (RR), de tous les paramètres démographiques, cliniques et histologiques, les facteurs liés à l'association de MAI et de la MC (Cf. tableau 56) sont :

- L'âge au moment du diagnostic est le plus souvent tardif dans la MC associée aux MAI.
- La forme atypique au moment du diagnostic de la MC est la plus fréquente dans la MC associée aux MAI, elle se voit dans 72,62%.

Cependant, les autres caractéristiques comme le sexe, la forme familiale et le nombre de MAI dans la famille des malades coeliaques, le délai diagnostique, la présence d'une atrophie duodénale sévère (Marsh 3) et le développement d'une résistance ou de complications de MC, n'étaient pas associées au risque de survenue de MAI.

Tableau 56. Facteurs prédictifs de survenue de MAI au cours de la MC

Facteurs de risque de survenue de MAI		P	RR	IC (95%)
Age au moment du diagnostic de la MC	32,35 ans	0,012		
La forme atypique de la MC*	72,62%	<0,01	1,64	1,12-2,41

*Présentation clinique atypique au moment du diagnostic.

Discussion

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune à large spectre clinique. La présentation classique de malabsorption intestinale avec diarrhée chronique est devenue minoritaire aux dépens de formes atypiques avec présentation digestive fruste ou extra-intestinale. Actuellement, certains modes de présentation sont devenus fréquents avec des manifestations extradigestives très variées, entre autres, les manifestations d'autres maladies auto-immunes. La MC de l'adulte est souvent associée à des maladies auto-immunes, qui peuvent être révélatrices. Les plus fréquentes sont la thyroïdite auto-immune (TAI) et le diabète de type 1 (DT1).

La description des MAI dans ce spectre clinique de MC constitue l'objet de notre étude. Nous avons pour objectif principal de déterminer la prévalence des MAI chez les patients atteints de MC et de rechercher les facteurs de risque de survenue de MAI au cours de la maladie cœliaque de l'adulte.

Dans la littérature, une prévalence considérablement élevée d'autres maladies auto-immunes (MAI) a été décrite chez les malades cœliaques et leurs parents de premier degré par rapport à la population générale. Elle varie selon les études, de 15% à 30% (43,44,45). Un diagnostic précoce de la MC et des formes familiales d'auto-immunité (MC ou autres MAI), sont des facteurs de risque pour développer d'autres MAI, tandis que le régime sans gluten (RSG) a un effet protecteur (58). Dans notre série, la prévalence des MAI est de 42,86%. Les MAI les plus fréquentes sont la TAI, le DT1 et les MICI. Dans l'ensemble des malades, la polyendocrinopathie auto-immune multiple (PEA) et le syndrome auto-immun multiple (SAIM) sont retrouvés dans respectivement, 5,61% et 4,08%.

Dans ce présent travail, les caractéristiques globales cliniques et évolutives de la MC ont été décrites, dans un premier temps. Par la suite, la prévalence des MAI associées à la MC ainsi que les aspects cliniques de cette association, ont été étudiés. Enfin, les facteurs de risque de développement des MAI au cours de la MC ont été identifiés.

B. Caractéristiques générales de la population cœliaque

1. Caractéristiques sociodémographiques

Dans le passé, la maladie cœliaque était considérée comme une maladie pédiatrique rare. Cependant, elle peut survenir à tout âge. Actuellement, le diagnostic est de plus en plus posé chez les adultes. Environ 1/3 des cas de MC sont découverts à l'âge adulte, et le pic de fréquence du diagnostic se voit chez les malades jeunes entre 20 et 40 ans. Mais il existe aussi des formes de révélation tardive (134). L'incidence de la MC dans la tranche d'âge de plus de 65 ans est progressivement passée de 2,7% à 19% jusqu'à 34% (134,135,136). En outre, la MC est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme (137). Cette prédominance féminine pourrait être expliquée d'une part par le fait que les femmes sont plus symptomatiques par rapport aux hommes (138) ce qui permettrait d'établir le diagnostic précocement et d'autre part par notre étude l'augmentation de la susceptibilité des femmes de développer des maladies auto-immunes par rapport aux hommes.

Dans notre étude, une fréquence élevée de la maladie cœliaque a été observée chez les adultes jeunes avec un âge moyen, lors du recrutement, de 35,5 ans. Le pic de fréquence est situé dans la deuxième et la troisième décennie. Environ 64,80% des malades appartiennent au groupe d'âge de moins de 40 ans et seulement 3,06% sont âgés de plus de 60 ans. Par ailleurs, la MC est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sex-ratio de 0,29. La fréquence de la MC est augmentée dans la population féminine âgée de moins de 60 ans alors qu'elle est répartie également entre les deux sexes, dans la tranche d'âge de plus de 60 ans.

Plus de la moitié de nos malades sont célibataires, ceci pourrait être en rapport avec le caractère jeune de la population cœliaque mais aussi le facteur psychoaffectif de la maladie. La plupart des malades ont un niveau d'instruction moyen alors qu'ils sont sans niveau d'instruction dans 7,65% des cas. Ces derniers sont plus âgés que les malades ayant une instruction. Par ailleurs, le niveau d'instruction ne dépend pas du sexe.

La mesure du statut socio-économique reste cependant difficile car il s'agit d'un concept multidimensionnel qui requiert l'utilisation de plusieurs indicateurs. Les indicateurs couramment utilisés pour mesurer le statut social sont la profession et le revenu. Dans notre étude, la classe sociologique est déterminée, d'une part par le niveau des revenus du patient, d'autre part par le niveau professionnel des patients et des parents ainsi que la disponibilité des ressources financières de la famille. Le plus souvent, il s'agit de la classe socio-économique moyenne dans plus de la moitié des cas. Plus rarement, près d'un quart de nos malades vivent dans de mauvaises conditions. Les malades sont sans profession dans

la moitié des cas. De nombreux cas d'entre eux déclarent que leur revenu est lié aux ressources financières de leur famille, c'est le cas des femmes au foyer. Il en est de même si l'on utilise qu'une seule mesure de statut socio-économique telle que la profession, qui à elle seule ne peut pas refléter le niveau socio-économique dans la MC.

L'existence de plus d'un patient dans la même famille engendre une augmentation des coûts de prise en charge. En effet, Plus d'un quart (27,04%) des familles ont plus d'un malade cœliaque. Ce qui contraste avec la fréquence des malades vivant dans des conditions sociales moyennes ou basses.

2. Formes familiales de la MC et des MAI

La prévalence de la MC chez les apparentés au premier degré est estimée entre 4,8% et 12% selon les études (139,140,141,142)). En effet, les apparentés, en particulier les frères ou les sœurs, sont à haut risque de développer une maladie cœliaque. Une large méta-analyse vient confirmer ces données en montrant une prévalence de la MC beaucoup plus élevée chez les apparentés au premier degré (7,2%) que chez les apparentés au deuxième degré (2,3%) (143). Dans une autre méta-analyse d'études observationnelles, la prévalence groupée la plus haute est observée chez les frères et sœurs 8.9%, et les apparentés au premier degré de sexe féminin ont une prévalence plus élevée, soit 8.4% vs 5.2% (144).

Dans notre étude, la MC familiale est retrouvée dans 27,04%. Les parents de premier degré et dans une moindre mesure les parents de deuxième degré des patients cœliaques, ont développé la MC dans respectivement 17,34% et 7,14%. La fréquence la plus haute, parmi 65 parents cœliaques, est retrouvée chez les sœurs dans 41,54% et les cousins, notamment les cousines dans 18,46%, puis chez les frères dans 13,84%.

L'étude montre que 27,04% des familles ont plus d'un malade cœliaque alors que 72,96% ont un seul membre cœliaque représenté par le malade recruté dans notre étude. Ceci explique que la MC est liée à une nette prédisposition familiale. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans une ancienne étude de Stokes (145) Fig.38.

Distribution of subjects with coeliac disease amongst families

Number of families containing 4 coeliac members	3
Number of families containing 3 coeliac members	7
Number of families containing 2 coeliac members	18
Number of families containing 1 coeliac member	87
	—
	115
	—

Figure 38. Distribution des sujets avec maladie cœliaque dans les familles (145)

Le risque de développer une maladie cœliaque chez les apparentés, est encore plus élevé si une famille comporte plus de deux membres atteints de MC. Cependant, une démarche active de dépistage doit être appliquée spécialement dans les familles où plusieurs membres sont atteints, car le risque de morbi-mortalité est presque 4 fois plus élevé que dans la population générale (146). En outre, la présence ou l'absence de symptômes ne devrait pas influencer la décision de dépister. En effet, il est bien connu que les formes silencieuses et atypiques sont fréquentes dans ce groupe à haut risque (147).

La plupart des études d'association de MC avec maladies auto-immunes se sont concentrées sur les malades atteints de MC plutôt que sur leurs parents. Seules deux études, menées en Italie, ont spécifiquement évalué la prévalence des maladies auto-immunes chez les parents des cœliaques. Dans la première étude, la prévalence des MAI a été comparée chez les enfants atteints de MC par rapport aux témoins ainsi que chez tous les apparentés au premier et deuxième degré. Il y avait une prévalence significativement plus élevée de MAI chez les enfants atteints de MC (7,2%) par rapport aux témoins (0,8%) et chez les parents des cœliaques (4,9%) par rapport aux parents des témoins (1,1%) (147). Cataldo et al(148) ont aussi étudié, la fréquence des MAI chez les parents de premier degré des malades cœliaques, qui était significativement plus élevée (4,8%) que chez ceux du groupe témoin (0,86%). Dans notre étude, la fréquence des MAI est estimée à 27,55% des parents des cœliaques, fréquemment chez les apparentés au premier degré dans 19,38%. Les MAI les plus retrouvées sont le DT1 (19,39%) et la TAI (9,69%).

3. Présentation clinique au moment du diagnostic

La MC a été initialement décrite chez les enfants et pendant de nombreuses années, elle a été considérée comme une entité presque exclusivement pédiatrique. L'épidémiologie et la symptomatologie de la MC ont considérablement changé ces dernières années, de la malnutrition aux cas oligosymptomatiques, pouvant faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années. La maladie cœliaque a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte entre 20 et 40 ans (2). Actuellement, le diagnostic de MC est de plus en plus posé chez les adultes.

Dans notre étude, la MC est diagnostiquée à tout âge, plus fréquemment à l'âge adulte dans plus des 3/4 des cas (79,59%) avec un âge moyen de 34,81 ans, tandis qu'elle est à révélation pédiatrique dans moins d'un quart des cas (20,41%) avec un âge moyen de 7,15 ans. Les formes à révélation tardive ne sont pas exceptionnelles. Elles se voient dans 2,55% avec un âge moyen au diagnostic de 64,2 ans. Dans d'autres études, l'incidence de la MC dans la tranche d'âge de plus de 65 ans est en nette augmentation, de 2,7% à 19% jusqu'à 34% (134,135,136).

La moyenne d'âge lors du diagnostic rapportée par les différentes études, se situe entre 28 et 30 ans (149,150). Une valeur proche a été rapportée dans notre étude, qui était de 29,16 ans.

Aujourd'hui, la triade classique associant : stéatorrhée, météorisme abdominal, amaigrissement et retard de croissance, n'est plus le motif principal de consultation. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Les signes extra-digestifs isolés, tels que l'anémie et l'ostéoporose, peuvent être au premier plan et même des cas asymptomatiques diagnostiqués par le dépistage des groupes à haut risque (69, 151).

Les manifestations digestives constituent un mode de révélation moins fréquent. Cette présentation typique est retrouvée dans 38,27% dans notre étude et dans 48.5% dans l'étude de Sharma (152). A côté de cette présentation classique de la MC, le diagnostic est le plus souvent évoqué devant des symptômes atypiques ou dans des groupes à risque, dans 61,73% des cas dans notre série, dans 78,8% dans la série de Boutaleb (153), dans 66,2% dans la série de Tagzout (154) et 51,5% dans l'étude de Sharma (152).

Au moment du diagnostic, une différence nette dans l'expression clinique de la MC entre les enfants et les adultes a été démontrée par de nombreuses études et par les résultats de notre étude. Le tableau clinique change avec l'âge (Cf. Tableau 57). La présentation classique de malabsorption est fréquemment observée chez les enfants lors du diagnostic, tandis que les symptômes classiques surviennent dans moins de 25% des malades adultes (155). En fait, la constipation peut être la seule manifestation chez un adulte cœliaque (155).

Tableau 57. Différentes manifestations cliniques de la MC selon l'âge de présentation (155)

Table 1 Age-related major clinical findings at celiac disease diagnosis		
Children < 2 yr	Children > 2 yr	Adults
Diarrhea	Loose stools	Dyspepsia/irritable bowel syndrome
Malnutrition	Iron deficiency	Iron deficiency
Bloating	Abdominal pain	Constipation
Vomiting	Dyspepsia	Osteoporosis
Irritability	Growth delay	Arthritis
Muscular atrophy	Headache	Hypertransaminasemia
Anemia	Pubertal delay	Extraintestinal symptoms

Dans notre étude, les principales manifestations cliniques sont différentes selon l'âge de révélation de la MC. L'histoire clinique a commencé dans l'enfance dans 33,67% avec un âge moyen de 6,52 ans. Les manifestations classiques représentent le mode de révélation le plus courant de la MC dans la population pédiatrique. Elles sont observées dans 64,61% des cas.

Le tableau clinique a débuté à l'âge adulte dans 66,83%, avec un âge moyen du début des symptômes de 32,82 ans. La présentation clinique de la maladie est moins sévère que pendant l'enfance. Près des trois quarts (74,80%) des malades adultes avaient des signes atypiques alors que les symptômes digestifs typiques ne s'observent que dans un quart des cas (25,20%).

Les manifestations digestives frustes, pouvant être prises pour des troubles fonctionnels intestinaux, se voient dans 6,12%. La dyspepsie fonctionnelle et le syndrome d'intestin irritable sont deux pathologies digestives fonctionnelles, qui sont assez fréquentes dans la population adulte, mais également pédiatrique. La prévalence de la MC chez les adultes ayant une dyspepsie ou un syndrome d'intestin irritable peuvent atteindre plus de 10% des cas (156,157).

Les manifestations extradigestives, sont souvent révélatrices de la MC de l'adulte. Elles peuvent être associées ou isolées. Bien que les enfants cœliaques puissent présenter des signes extra-digestifs, mais ils sont moins fréquents par rapport à la symptomatologie digestive prédominante (9).

Dans notre étude, le syndrome carenciel, fait essentiellement d'une carence martiale, peut révéler la maladie dans 16,84% et peut apparaître associé à d'autres symptômes digestifs ou extra-digestifs, tels que l'ostéoporose ou l'aphtose buccale.

Dans notre série, la MC peut être dépistée, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, dans 12,75% lors du bilan des MAI dans 8,16%, le plus souvent chez les diabétiques de type 1 dans 2,55% et chez les malades atteints de TAI dans 2,04%. Seulement, 3,06% des cas de MC ont été dépistés chez les apparentés de premier degré des malades cœliaques. Dans l'étude de Sharma (152), le dépistage de la MC n'est fait, lors du bilan des MAI, que dans 1,8% des cas avec 0,9% de cas de DT1 et 0,9% de cas de dermatite herpétiforme et dans le cadre d'un dépistage familial dans 3,4% des cas. Cependant, dans des études observationnelles, des prévalences élevées de MC ont été retrouvées, lors d'un dépistage de la MC par dosage des IgA AATGt2 réalisé chez 86 diabétiques de type 1 (158) et 53 patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune (159), dans respectivement 12.75% et 9,3%.

Bien que toutes les données confirment que les apparentés des malades cœliaques sont à risque de développer la MC et malgré les multiples recommandations concernant les groupes à risque, le dépistage de la maladie chez les parents de premier degré n'est pas encore optimal. Ce dépistage est limité par le fait que la MC soit diagnostiquée antérieurement et par la fréquence élevée des formes silencieuses et atypiques dans ces groupes à haut risque. La difficulté de convaincre les parents de nos malades de réaliser le dosage des Ac spécifiques ainsi que l'examen endoscopique, notamment en l'absence des symptômes, du fait de leur caractère onéreux et déplaisant.

Dans notre étude, la fréquence des complications révélant la MC à l'âge adulte, est de 5,10%. Elles sont dominées par les néoplasies intestinales et l'ostéoporose. Les complications carencielles sont rarement révélatrices de la MC.

L'émergence des formes atypiques et pauci-symptomatiques d'une part et le délai long entre les premiers symptômes et le diagnostic de MC d'une autre part, expliquent la fréquence du retard diagnostique de la MC. La proportion des cas diagnostiqués dépend de la qualité de la prise en charge, il est alors nécessaire de débiter les explorations au minimum sérologiques, devant des signes atypiques et prolongés tels que l'infertilité, l'hypoferritinémie isolée, l'hypertransaminasémie inexpliquée.

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic a été déterminé dans plusieurs études. Il est de 9,7 ans dans l'étude suédoise de Norström (160), et il est proche de celui de notre étude, qui était de 7,17 ans. En revanche, une longue durée des symptômes de 13,2 ans, a été retrouvée dans l'étude de Gray au Royaume-Uni (161). Dans notre étude, le délai diagnostique le plus long (> 10 ans) a été observé dans 16,06% des cas. Ce qui explique le retard diagnostique de MC dans cette proportion des malades.

4. Aspects cliniques de la MC

Actuellement, le spectre de la maladie cœliaque s'est progressivement élargi avec émergence des formes atypiques. Les manifestations atypiques sont fréquemment observées à l'âge adulte, sont le plus souvent monosymptomatiques ou oligosymptomatiques, elles peuvent correspondre à des symptômes digestifs frustes ou à des signes extra-digestifs.

Les douleurs abdominales vagues et surtout les ballonnements abdominaux et les flatulences sont extrêmement fréquents dans la MC et sont difficiles à distinguer des symptômes du syndrome de l'intestin irritable. En fait, des études récentes objectivaient des prévalences faibles de la MC chez les malades présentant une symptomatologie de SII, respectivement dans 0,4% (13) et 0.7% (14). La confusion avec un diagnostic de SII peut être l'un des éléments expliquant le retard diagnostique dans la MC.

Dans notre étude, Les signes digestifs sont typiques dans 30,61% ou le plus souvent discrets dans 57,14% voire même absents dans 12,24%. La diarrhée étant la manifestation la plus constante dans la forme classique. Elle est retrouvée dans 27% des cas dans la série de Volta (69) et dans 70% dans l'étude de Sharma (152). Les manifestations digestives frustes, chez nos malades, sont dominées par les douleurs abdominales dans 79,60%, le plus souvent paroxystiques. Les autres signes trompeurs tels que la constipation et l'alternance diarrhée/constipation retrouvés dans respectivement 8,16% et 17,34%, ont été longtemps pris pour un syndrome d'intestin irritable. Ces données sont proches de celles de la littérature. Dans la série de Volta (69), la forme clinique atypique est plus fréquente que la forme typique (66% vs 34%), l'alternance diarrhée/constipation et la constipation sont observées dans 15% et 13%. Dans la série de Sharma (152), la fréquence de la constipation est de 8,6%. Dans la série de Boutaleb (153), les signes digestifs les plus fréquents sont le ballonnement abdominal 49,8%, les douleurs abdominales 43,2%.

Les nausées et les vomissements sont peu fréquents dans la MC non compliquée. Une constipation, des symptômes du RGO peuvent être significativement plus fréquents qui peuvent être améliorés après le RSG (15). Dans notre série, la douleur abdominale, les ballonnements et les vomissements sont des signes digestifs fréquents et peuvent être présents aussi bien dans la forme typique que dans la forme atypique. Par ailleurs, les manifestations digestives atypiques peuvent être noyées dans un polymorphisme clinique fait de manifestations extra-intestinales prédominantes.

Il a été démontré dans notre série que les manifestations extradigestives sont présentes dans 77,55% des cas. Elles sont le plus souvent liées aux complications nutritionnelles. Dans le tableau clinique de la MC, elles peuvent être au premier plan et précéder le diagnostic de la MC. Elles sont parfois isolées, ou peuvent être associées. Elles sont dominées par la carence martiale et les manifestations osseuses.

La carence martiale et l'anémie sont l'expression extradiigestive la plus fréquente. La MC serait responsable d'environ 5% jusqu'à 40% des anémies ferriprives inexplicées (16,17). Cekin et al (162) ont évalué la prévalence de la MC chez les patients présentant une anémie inexplicée. Environ 8.33% avaient des Ac EMA positifs dont 85,71% des patients étaient des femmes non ménopausées.

Dans notre étude, l'anémie est présente dans 78,57% des cas. A l'interrogatoire d'un malade cœliaque, on retrouve fréquemment la notion d'une anémie antérieure mal explorée. Elle est fréquente chez les malades jeunes âgés de moins de 40 ans, dans 46,93%. L'anémie est sévère dans 9,18% des cas. Elle est microcytaire dans trois quarts des cas et rarement macrocytaire (4,52%). Ces données sont concordantes avec celles de la littérature. L'anémie microcytaire est présente dans 85%, dont 18,9% est sévère, selon les résultats de Sharma (152). Dans notre étude, le mécanisme de l'anémie le plus fréquent est la carence en fer dans 81,31%, la malabsorption des folates dans 13,78% et de la cobalamine dans 11,22%, essentiellement dans les cas de l'anémie de Biermer. L'une des particularités de l'anémie ferriprive liée à la maladie cœliaque semble être l'absence d'amélioration après traitement martial. Ainsi, le diagnostic de maladie cœliaque comme une cause possible d'anémie doit être considéré chez tous les patients présentant une anémie ferriprive inexplicée. Des biopsies duodénales doivent être réalisées systématiquement lors d'une EDH.

Les anomalies osseuses représentent l'une des principales manifestations atypiques de la MC. Szymczak et al (163) ont évalué la prévalence des anomalies osseuses et du déficit en calcium chez 35 malades cœliaques et d'un groupe contrôle de 36 volontaires sains. Le déficit en calcium et en vitamine D est fréquent chez les malades cœliaques. La prévalence des anomalies osseuses à la DMO chez les malades cœliaques varie de 45 à 72% selon les études (18,163). Meyer a démontré que l'ostéoporose est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3,4 % vs 0,2 %) (164).

Dans notre étude, l'ostéopénie et l'ostéoporose sont présentes dans respectivement 43,48% et 11,96%. Ces anomalies retrouvées sont moins fréquentes que celles observées dans d'autres études, où la prévalence de l'ostéopénie est estimée à 70%, et l'ostéoporose survient dans plus d'un quart des cas (118, 165). Le nombre réduit de malades de notre série, ayant bénéficié de DMO au diagnostic de la MC, pourrait influencer sur l'estimation exacte de la fréquence des anomalies de la densité osseuse dans notre étude de population de malades cœliaques. Par ailleurs, la différence de fréquence des anomalies osseuses entre les sujets jeunes et âgés d'une part et entre les deux sexes d'autre part, pourrait être expliquée par la nette prédominance de la MC chez les malades jeunes et de sexe féminin

Chez nos malades, la calcémie et la vitamine D sont significativement diminuées, dans respectivement 54,36% et 51,53%. La carence en vitamine D est constante dans l'ostéoporose. Cette diminution de densité osseuse chez les malades cœliaques, est révélée par des douleurs osseuses dans 45,41% ou peut aussi être asymptomatique, découverte à la DMO.

En pratique, les patients avec une diminution de la densité minérale osseuse inexplicée, une hypocalcémie ou une hyperparathyroïdie secondaire devraient bénéficier d'un dépistage de la maladie cœliaque même en l'absence de signes gastro-intestinaux (163).

Six à 10% des malades cœliaques développent des manifestations neurologiques (19). Les plus fréquentes sont la neuropathie périphérique, les épilepsies partielles et l'ataxie cérébelleuse, probablement d'origine auto-immune (19,20). Dans notre série, les manifestations neurologiques les plus rencontrées sont, les paresthésies des membres inférieurs (12,76%), elles sont souvent carencielles et régressent sous RSG, et plus rarement la neuropathie périphérique (6,12%). Ces résultats ne concorde pas avec ceux de l'étude de Chin, qui objective fréquemment des troubles neurologiques, entre autres la neuropathie périphérique dans 45% des cœliaques (166).

Rarement, la MC est associée à des troubles cognitifs et psychiques (Anxiété, dépression, troubles du comportement et démence) qui régressent après le début du RSG (167). La plupart de nos malades sont anxieux, et présentent fréquemment un syndrome dépressif dans 41,33% des cas. Les troubles de la mémoire sont retrouvés dans 30,10%. Ces troubles cognitifs et psychiques régressent après le début du RSG. La présence de la dépression après RSG, pourrait être liée à la réduction de la qualité de vie des patients atteints de MC et pourrait suggérer que ces patients ont besoin d'un soutien psychologique.

Les anomalies gynéco-obstétricales et de reproduction, précèdent souvent le diagnostic de la MC et peuvent en être un mode de révélation. L'aménorrhée survient chez un tiers des femmes en âge de procréer, le retard pubertaire et la ménopause sont fréquents au cours de la MC (83). L'aménorrhée s'observe dans 14,80%, dans notre série, elle est fréquemment secondaire et rarement primaire dans le cas du syndrome de Turner. La ménopause précoce survient dans 3,57% avec un âge moyen de 40,42 ans. Par ailleurs, il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traitées. Ce risque disparaît après un an de régime sans gluten (168). Le RR de fausses couches chez les patientes cœliaques est de 1.39 et le risque de prématurité est de 1.37 (168). Dans notre série, les patientes présentent des avortements spontanés à répétition dans 8,67% des cas. A noter que toutes ces femmes cœliaques ont daté l'épisode d'avortement avant le diagnostic de la MC.

Une méta-analyse a objectivé une association significative entre infertilité féminine et maladie cœliaque non diagnostiquée (OR 3.09). Cependant, cette association n'est pas démontrée dans le groupe de malades cœliaques diagnostiqués et mis sous RSG (169). Par ailleurs, l'absence d'association entre maladie cœliaque et infertilité masculine a été constatée dans cette méta-analyse (169). La stérilité est retrouvée chez 8,3% des patientes, il s'agit d'une stérilité primaire dans la majorité des cas (154). Dans notre étude, il n'a été retrouvé qu'un seul cas de stérilité révélant la MC chez une femme cœliaque âgée de 38 ans, alors qu'aucun cas d'infertilité masculine n'a été objectivé. En revanche, l'infertilité secondaire et l'impuissance ou oligospermie peuvent survenir chez les hommes cœliaques

(38). Ces anomalies ont été observées dans la série de Boutaleb (153), dans trois cas. Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale (170).

La maladie cœliaque peut également être à l'origine d'une élévation isolée des transaminases, en l'absence de signes digestifs évocateurs (21). Environ 17.5% des malades cœliaques ont une augmentation des transaminases au moment du diagnostic, cette augmentation est modérée dans 95% (171). Dans notre étude, la cytolysé chronique est observée dans 19,38%, en rapport avec une hépatopathie chronique dans 14,28% des cas (virale B, maladie de Wilson, maladies vasculaires, cryptogénétique et auto-immune) rarement elle est isolée ou cryptogénétique dans 5,10%. Les hépatites cœliaques sont observées dans 10% des cas, dans la série de Boutaleb (153), et elles sont plus rencontrées dans la forme typique. Par ailleurs, Bardella a constaté que 9,3 % des sujets ayant une hypertransaminémie isolée avaient une MC (172).

Dans notre étude, les anomalies buccales sont représentées essentiellement par l'aphtose buccale dans 41,20% et la chéilite dans 36,22%, rarement par la glossite dans 11,22% et l'hypoplasie de l'émail dentaire dans 4,08%. Nos résultats sont similaires à ceux décrits dans l'étude de Sharma, avec une fréquence de l'aphtose buccale de 41,20% (152).

Notre population de malades cœliaques a un BMI normal dans la plupart des cas, avec une moyenne de 20,04 kg/m². Ce qui concorde avec les données de la littérature (173). Plus d'un tiers des malades sont maigres, certains présentent un état de dénutrition dans 8,15% des cas. Classiquement, dans une maladie où il y a un trouble de l'absorption l'état clinique attendu est la malnutrition plutôt qu'un poids normal. La maigreur peut être la conséquence de la MC, soit du fait d'un régime sans gluten mal suivi et déséquilibrée ou en rapport avec la survenue de complications, souvent malignes.

Le surpoids se voit chez 10,70% des adultes de notre série, nouvellement diagnostiqués et 1,53% étaient obèses. Une surcharge pondérale ne doit pas faire récuser le diagnostic, puisque dans la série de Tucker, près de la moitié des malades cœliaques récemment diagnostiqués avaient un BMI ≥ 25, et la fréquence du surpoids et de l'obésité était à 44% et 13% respectivement avec une prédominance chez les femmes (11%) (174). Des tests diagnostics doivent donc être proposés aux patients présentant des symptômes évocateurs de la maladie cœliaque, et ce quelque soit leur indice de masse corporelle. Le constat de surpoids ou d'obésité pourrait être lié à des facteurs génétiques, hormonaux ou environnementaux (175).

5. Aspects sérologiques

Dans notre étude, les IgA AATGt2 sont utilisés en première intention dans le diagnostic initial de la MC ainsi que dans le dépistage de la maladie. Ce test est couplé au taux sérique des IgA. Ce dosage n'était pas accessible à tous les malades au début de notre recrutement, le plus souvent par manque de disponibilité au niveau hospitalier et au niveau de certains laboratoires privés. Il est intéressant alors, si les laboratoires d'immunologie procèdent automatiquement au test d'IgA sérique totale lorsqu'ils reçoivent une demande d'anticorps anti-TGt.

Les Ac anti Gliadine (AGA) de type IgA et IgG, sont plus demandés dans notre pratique car ils ne sont plus recommandés dans le diagnostic ni dans le suivi de la MC. Un taux élevé de leurs réalisation a été constaté, et ce du fait qu'ils sont largement utilisés par les différents laboratoires, qu'ils le font systématiquement en combinaison des autres marqueurs sérologiques.

Malgré la spécificité significativement élevée (97.3%, 99.3%) des anticorps DPG (27). Leur non disponibilité limite leur utilisation dans notre étude. Le taux très réduit de leur réalisation était en rapport avec quelques cas de diagnostic difficile. Lorsque les sérologies de première intention sont négatives, après le test thérapeutique au gluten chez une malade, ou encore Réalisés systématiquement chez quelques malades par le laboratoire d'immunologie, lors de la recherche de la prédisposition génétique (Typage HLA) (DPG type IgA++).

Un déficit sélectif en IgA est observé dans 1,02% des cas de notre série. Cette fréquence est proche de celle retrouvée dans la littérature, qui est de 2,1% chez les cœliaques adultes (176). La prévalence de la MC en cas du déficit en IgA varie entre 0,71 à 30,7%, selon les AC utilisés pour le dépistage de la MC (28,29). Dans ce cas, les IgG AATGt2 ou DGP paraissent très utiles au diagnostic de MC (27). Il a été démontré récemment, que les IgG DPG ont une sensibilité diagnostique comparable à celle des IgG AATGt2 pour identifier les malades avec déficit partiel ou total (24,27, 119). Cependant, les IgG DPG semblent offrir une meilleure précision diagnostique que les tests basés sur les IgG précédents et ils sont susceptibles de jouer un plus grand rôle dans l'approche sérologique du diagnostic de la maladie cœliaque chez les patients déficients en IgA (27).

La négativité des AATGt2 a une valeur prédictive négative élevée en cas de faible suspicion de MC (119). Dans notre étude, la grande majorité des patients (98,47%) avaient une sérologie cœliaque positive, au moment du diagnostic. Seulement dans 1,53% des cas, le diagnostic de MC séronégative a été posé sur la négativité de tous les marqueurs sérologiques alors que le tableau clinique est évocateur.

6. Les aspects endoscopiques et histologiques

L'EDH est un examen standard pour le diagnostic et la surveillance de la MC. Elle peut être indiquée pour confirmer le diagnostic de MC en combinaison avec les tests sérologiques et à la recherche de la MC pour d'autres motifs (anémie ferriprive ou perte de poids) (177). Les biopsies duodénales sont systématiquement effectuées quelque soit le motif de réalisation de l'EDH.

Les aspects endoscopiques ne sont pas spécifiques mais peuvent être évocateurs de la MC, réalisant un aspect d'un effacement des plis duodénaux, de «scalopping», de multiples fissures, d'aspect en mosaïque et nodulaire (178).

La spécificité et la sensibilité des aspects endoscopiques selon les différentes études passent respectivement de 83% à 100% et de 6% à 94% (126,127). Un aspect normal du duodénum n'élimine pas une maladie cœliaque (179).

Dans notre étude, l'aspect hachuré et la diminution des plis duodénaux, sont observés dans plus de la moitié des cas. L'aspect de la muqueuse peut être en mosaïque dans un quart des cas (23,47%) ou nodulaire dans 16,84% ou être strictement normal dans 14,8%. Les lésions de la muqueuse sont le plus souvent associées dans la moitié des cas.

Dans l'étude de Sharma (152), les lésions endoscopiques sont aussi observées avec des fréquences proches de celles retrouvées dans notre série: aspect normal dans 33,5%, un aspect hachuré dans 36% des cas, un aspect plat du plissement dans 19,3% des cas.

L'examen histologique est indispensable à la confirmation du diagnostic de la MC. L'étendue et la gravité des lésions microscopiques sont très variables. Dans notre étude, l'AVT est l'aspect histologique le plus fréquent, elle se voit dans 43,37% des cas, l'AVST et l'AVP représentent respectivement, 27,04% et 26,02%. Ces aspects d'AV avec ses degrés de sévérité, sont proches de la série de Sharma (152). En effet, la plus commune lésion histologique retrouvée est l'AVT qui se voit dans 59.7%, suivie de l'AVST dans 27.9% et l'AVP dans 12.4%.

La classification de Marsh a été prise en compte dans la définition des différentes formes de maladie cœliaque. Les formes potentielles détectées chez des sujets à risque par les tests sérologiques sont des formes asymptomatiques et sans atrophie villositaire, mais souvent associées à une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux (2).

Dans notre série, de rares cas (3,57%) de villosités intestinales normales. Il s'agit de deux malades répondeurs au RSG avec réparation complète de la muqueuse intestinale. Les stades précoces des lésions intestinales associant une hyperlymphocytose marquée correspondant aux stades pré-infiltratif et infiltratif, sont évocateurs de MC potentielle avec des AC positifs.

L'étude du phénotype des LIE par immunohistochimie sur biopsies est réalisée dans 7,65% des cas, quand l'augmentation des LIE n'est pas franche (< 30 LIE/100 entérocytes) pour conforter le diagnostic : l'anticorps anti-CD3+ est présent dans 6,63% +/- l'anticorps anti-CD8 ou en cas de résistance au RSG avec suspicion de forme compliquée de sprue réfractaire ou de néoplasie notamment le lymphome intestinal (anticorps antiCD3, CD8, CD30).

7. Aspects génétiques (HLA DQ2 / DQ8)

Le typage HLA a une valeur diagnostique positive faible (38,39). Cependant, son utilité majeure serait d'exclure la maladie avec une valeur prédictive négative élevée à 95% (41). L'une des plus importantes indications pour le test HLA DQ2 / DQ8, est posée chez les patients déjà mis sous RSG sans preuve diagnostique de MC (38).

L'intérêt majeur du génotypage HLA chez nos malades est d'écarter le diagnostic de MC dans les cas où le RSG était débuté sans preuve sérologique. Il a été aussi utilisé lorsque les sérologies sont négatives, alors que le diagnostic est fortement suspecté ou dans les formes potentielles. Sur un total de 21 malades coeliaques, 71,43% avaient HLA DQ2 et 38,10% étaient HLA DQ8 positifs. Ces résultats ne peuvent pas refléter la détermination génétique HLA DQ2 / DQ8 de la population globale des coeliaques, du fait du faible nombre des malades.

8. Formes cliniques de la MC

8-1- Spectre de la MC

Dans notre série, la MC non classique de la population coeliaque adulte est prédominante, elle se voit dans 64,29% des cas, dominée par les manifestations extra-digestives qui sont observées dans plus de la moitié des cas. La forme classique est rare, elle se voit dans un tiers des cas (31,63%). Les formes silencieuse et potentielle sont beaucoup plus rares, elles se voient que dans respectivement 0,51% et 2,55%. Dans la série de Boutaleb (153), la forme atypique est prédominante ; elle représente 78,8% de la population totale de malades coeliaques avec un ratio forme atypique/forme typique=3,7.

Les données de la littérature sont rares et contradictoires concernant la MC potentielle. Sa fréquence est en nette augmentation au cours des dernières années, grâce au dépistage de la MC. La fréquence de la MC potentielle est de 10,5% (180). Les symptômes peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage à la

forme active de la maladie (180). Dans une étude plus récente portant sur 57 cas de MC potentielle sur un suivi de 12 mois, seuls 7% ont évolué vers la MC active (181).

Dans notre série, la Mc potentielle se voit dans 2,55% des cas. Toutes les malades sont des femmes. La plupart d'entre-elles présentent des signes atypiques de MC : Retard staturo-pondéral, reflux gastro-œsophagien, anémie ferriprive et des signes simulant un syndrome d'intestin irritable. Sur le plan histopathologique, l'anomalie la plus fréquente est l'hyperlyphocytose intra-épithéliale (Marsh 1). Cependant le lien entre l'importance de ces signes d'activation immunologique et l'évolution de la maladie, n'est pas établi. En effet, il n'a pas été constaté de progression de la forme potentielle à la forme active de la MC. Volta a démontré que l'augmentation des LIE n'est pas un indicateur d'évolution de la MC potentielle (180).

Au cours du temps, il existe un continuum entre les formes potentielles, silencieuses et les formes actives de la MC (5). Cette évolution est très variable chez les sujets génétiquement prédisposés. Des études récentes ont démontré une évolution de la présentation clinique au fil du temps. Dominguez et al (182), ont démontré que la fréquence des formes symptomatiques classiques est passée de 85,2% avant 1985 à 48,4% après 2010 ; tandis que celle des malades présentant des signes atypiques ou une forme infra-clinique, est passée de 14,8% avant 1985 à 51,6% à partir de 2010 (Figure 39). L'évolution vers une présentation clinique atypique peut être expliquée par le fait que l'Irlande a toujours été une région de haute prévalence de la MC. Cette augmentation de fréquence pourrait être liée en partie, à l'amélioration des performances diagnostiques et de dépistage de la maladie, et aux modifications des facteurs environnementaux (182).

Les résultats obtenus dans notre série, à partir de l'analyse des caractéristiques cliniques de la MC ainsi que de l'âge au moment du diagnostic de la maladie, sont corrélés avec ceux de la littérature, malgré le nombre très réduit des malades diagnostiqués avant 2000. Dans le passé, la forme typique de la MC constitue la seule présentation clinique de la MC. Au fil des années, le profil clinique de la MC a changé avec émergence des formes atypiques, qui constituent ces dernières années un motif de diagnostic très fréquent. En effet, la fréquence de la forme atypique est en nette augmentation, pour atteindre 79,34% à partir de 2010. Une augmentation graduelle de la présentation typique avec le temps, est observée, mais avec une fréquence moindre. L'évolution du profil clinique est associée à une augmentation de l'âge au moment du diagnostic. Les malades sont de plus en plus diagnostiqués à l'âge adulte. La moyenne d'âge est passée de 23,65 ans avant 2010 à 38,02 ans à partir de 2010.

L'amélioration de la prise en charge de la MC avec une meilleure connaissance des formes atypiques ainsi que l'évolution de la forme classique de l'enfant à la forme atypique à l'âge adulte, sont des facteurs qui pourraient expliquer l'augmentation de la moyenne d'âge au diagnostic et de la fréquence des formes atypiques de la MC.

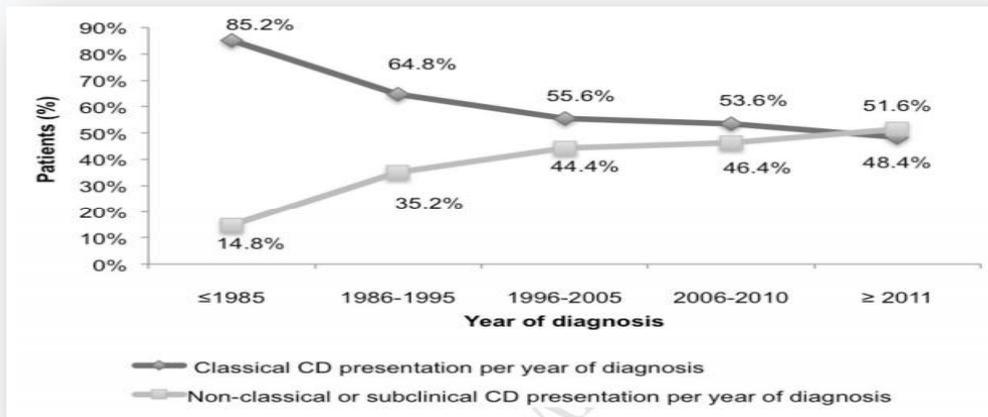


Figure 39. Changements dans la présentation clinique de MC à l'âge adulte (182)

8-2- Formes de diagnostic difficile

Malgré la qualité et la spécificité des examens disponibles pour poser le diagnostic de MC, il n'est pas rare de se retrouver confronté à des situations de diagnostic difficile ou incertain de MC. Il est indispensable de poser le diagnostic avec certitude du fait des contraintes imposées par le RSG.

Dans notre série, la prévalence de la MC séronégative est de 1,53%. Elle est proche de celle retrouvée dans l'étude rétrospective de Volta, basée sur une large cohorte de 810 malades cœliaques, qui était estimée à moins de 2% des cas (183). Chez nos malades, la MC séronégative est caractérisée par un âge moyen de 30,33 ans avec une prédominance masculine et par la fréquence du phénotype classique et de la sévérité de l'AV. L'amélioration clinique et histologique après un RSG est obtenue dans tous les cas. Ces caractéristiques cliniques et évolutives ne se distinguent pas de celles de l'étude de Volta (183).

8-3- Maladie cœliaque et comorbidités en dehors des MAI

La MC est associée à de nombreuses maladies. Parmi celles-ci, il faut surtout noter, outre les maladies auto-immunes, les hépatopathies chroniques, le syndrome de Turner. Dans notre série, les comorbidités liées ou non à la MC sont observées dans 35,20%. Elles sont dominées par les maladies hépatiques.

On distingue 2 formes d'atteinte hépatique, l'hypertransaminasémie et les hépatopathies chroniques. Les principales causes d'élévation modérée et persistante des transaminases retrouvées dans notre série, sont le VHB, la maladie de Wilson, les hépatopathies chroniques cryptogénétiques et auto-immunes. Ces dernières seront traitées dans le chapitre association MC et MAI. L'élévation isolée et modérée des transaminases est observée dans 5,10%. Elle est l'expression d'une hépatite réactionnelle non spécifique ou encore appelée "hépatite cœliaque", de mécanisme physiopathologique inconnu. Environ 17.5% des malades cœliaques ont une augmentation des transaminases au moment du diagnostic, cette augmentation est modérée dans 95% (171). Inversement, environ 9,3 % des sujets ayant une hypertransaminémie isolée avaient une MC (172).

La fréquence des hépatopathies chroniques cryptogénétiques au cours de la MC est de l'ordre de 4,08% des cas de notre population. En revanche, la fréquence de la MC au cours des hépatopathies cryptogénétiques est estimée à 4%, dans une étude Italienne (184).

La survenue de thrombose veineuse au cours de la MC, est rarement décrite. Une étude suédoise prospective a comparé la prévalence des thromboses chez 15 439 patients ayant une MC à 76 910 sujets sains (185), la prévalence globale des thromboses dans le premier groupe était de 2,6 % contre 1,4 % dans le second groupe. Le plus souvent, il s'agit de thrombose veineuse de siège inhabituel : veines sus-hépatiques (186), veine splénomésaraïque (187) et thrombophlébite cérébrale (188). Plus rarement, elle est de siège classique : embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde (189).

Un accident thromboembolique est survenu dans 6,63%, dans notre série. Il survient dans un délai de 4,2 ans par rapport à la MC. Il faut souligner la fréquence élevée de la thrombose de siège atypique par rapport à la thrombose des membres inférieurs. La thrombose de la veine porte est la complication vasculaire la plus fréquente, vient après la thrombose des veines sus-hépatiques. La localisation cérébrale de la thrombophlébite reste rare dans notre série, elle est liée à l'association de deux maladies inflammatoires de l'intestin : MICI et MC, entraînant un état d'hypercoagulabilité. Environ 2,04% des cas de MC sont diagnostiqués lors du bilan de la thrombophilie.

L'hyperhomocystéinémie est fréquente dans la MC comme en témoigne une étude montrant une prévalence de 20 % dans la MC récemment diagnostiquée (190). Le déficit en protéine C et S congénital ou acquis, entraîne un état d'hypercoagulabilité. L'existence

d'anticorps antiphospholipides dans les maladies inflammatoires digestives est connue pour être responsable de manifestations thromboemboliques (191).

Dans notre étude, L'exploration de la maladie thromboembolique par un bilan de la thrombophilie complet, est réalisé chez 6 malades. Dans les autres cas, le bilan n'a pas pu être fait à cause du stade avancé de l'hépatopathie chronique ou la non accessibilité à ce bilan exhaustif et complet. Les causes retrouvées de la thrombose veineuse sont : Déficit en protéine C et S, hyperhomocytéinémie provenant d'une carence en folates avec une mutation du gène MTHFR (méthyl-tétra-hydro-folate réductase), mutation du facteur V de Leiden et déficit en anti-thrombine III. La mutation JAK2 est négative dans un cas. Par ailleurs, l'intrication de nombreux facteurs est observée dans deux cas

Le syndrome de Turner (TS) est une maladie génétique affectant les filles. L'association du syndrome de Turner à la maladie cœliaque n'est pas négligeable (2,2–6,4%), pouvant précéder sa découverte (192,193,194). Elle est retrouvée dans 1,53% des cas de MC de notre série.

La MC est connue pour être généralement associée à un certain nombre d'autres maladies : Asthme bronchique, psychose, maladie ulcéreuse bulbaire, diabète de type 2. Les autres causes sont beaucoup plus rares, entre autres l'endobrachyœsophage, le syndrome de Plummer-vincent, le pancréas aberrant, la colite ischémique et la spondylarthrite ankylosante.

Une association particulièrement rare et celle de la maladie de Castelman ou hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, de cause encore incertaine (mécanisme inflammatoire et/ou immunitaire a été évoqué). La localisation médiastinale d'une tumeur unique (forme unicentrique) est classique, cependant la maladie de Castleman multicentrique est caractérisée par une atteinte ganglionnaire diffuse. Elle se manifeste par une fièvre et une perte de poids, une hépatosplénomégalie avec une hypergammaglobulinémie. La progression vers le lymphome, dans cette forme, est plus élevée ; le risque est de 15 fois plus élevé que dans la population générale (195).

L'association à la MC est rarement rapportée dans la littérature. Elle est récemment décrite sous formes de cas cliniques (196). Dans notre étude, il s'agit d'une jeune femme de 28 ans, diagnostiquée comme une MC dans sa forme non classique. Deux ans plus tard, après un RSG bien suivi, elle a présenté une résistance secondaire au RSG sous forme d'un syndrome inflammatoire systémique, fait de fièvre et de sueurs nocturnes avec des douleurs épigastriques et une anémie ferriprive résistante au traitement martial, ainsi que des adénomégalies atteignant plusieurs territoires : cervical, axillaire, médiastinal et rétropéritonéal. L'étude histologique d'une adénomégalie cervicale confirme le diagnostic de la maladie de Castelman dans sa forme multicentrique. Le traitement a associé la corticothérapie et l'anti-CD20 (Rituximab).

9. Régime sans gluten

Actuellement, le régime sans gluten strict à vie (RSG) est considéré comme le seul traitement efficace dans la MC. C'est l'exclusion de tous aliments naturels ou industriels, contenant des produits dérivés du blé, du seigle, de l'orge, et à substituer d'autres céréales, en particulier le riz et le maïs. L'ingestion de flocons d'avoine est autorisée. Il est admis que l'avoine n'est pas toxique pour la quasi-totalité des patients cœliaques mais il existe néanmoins un petit sous-groupe de patients pour lesquels l'avoine peut être nocive.

Une observance stricte au RSG peut conduire à une cicatrisation partielle, sinon complète, de la muqueuse duodénale et à la prévention du risque des complications osseuses ou néoplasiques. C'est alors le rôle du gastroentérologue mais également du diététicien, d'expliquer au patient l'importance de ce régime et les risques encourus au cas de mauvaise observance au régime, même en l'absence de symptômes.

Dans notre série, le RSG est prescrit à tous les malades, par le médecin traitant tandis que, les explications sont fournies par la diététicienne. Dans les cas difficiles, une consultation avec une diététicienne spécialisée est alors préconisée au début du traitement afin de discuter les difficultés rencontrées par le patient dans la mise en route du RSG.

Par ailleurs, une supplémentation vitaminique (Vitamines D, B1, B6, B9, B12) et une correction des éventuelles carences associées (fer, calcium, magnésium) sont assurées au début de la prise en charge, à nos malades présentant des carences ; et au cours du suivi, en cas de non amélioration ou d'aggravation.

La réponse clinique et histologique de la MC dépend du respect ou non du RSG. Toutefois, l'observance du RSG est évaluée en fonction de la déclaration des patients qui restent toujours subjective, de la fréquence de consommation des produits avec gluten et de l'amélioration des symptômes. Selon les déclarations des malades de notre série, l'observance est jugée bonne dans 47,96%. Ce taux est similaire à celui retrouvé dans la série de Boutaleb (153) et de Tagzout (154). Néanmoins, des variations des périodes d'observance du RSG durant le suivi, sont observées dans notre série. Environ 18,36% des malades initialement observants font des écarts du régime au cours du suivi, malgré une approche diététique et psychologique optimale pour les cas difficiles.

Plusieurs raisons pourraient altérer la qualité du suivi du RSG; le caractère contraignant du régime, la non disponibilité et la non diversité des produits sans gluten, ainsi que leur coût très élevé.

Les facteurs qui peuvent influencer l'observance au RSG dans notre étude, sont l'âge au moment du diagnostic et la durée d'évolution ainsi que les formes cliniques de la MC. Les problèmes psychoaffectifs semblent aussi altérer le suivi du RSG. En effet, Hall (197) a établi

un lien entre le diagnostic à un âge précoce et le non suivi du RSG, qui pourrait être expliqué par l'arrêt du RSG à l'adolescence des sujets diagnostiqués dans l'enfance et par la difficulté d'imposer à ces malades un régime contraignant toute la vie. De manière générale, les jeunes enfants d'âge préscolaire sont considérés comme les plus faciles à surveiller car le contenu et la préparation des repas sont largement sous le contrôle de leurs parents. En revanche, le contrôle est progressivement perdu à l'adolescence et la surveillance peut devenir extrêmement difficile, ceci est dû à l'autonomie croissante pour faire des choix alimentaires (198). Un écart du RSG est observé dans plus de la moitié des cas de notre population, le plus souvent lorsque la MC est diagnostiquée à un âge jeune, notamment dans l'enfance ou l'adolescence. Le RSG est contraignant pour ces malades jeunes, car il est difficile à suivre dans les cantines scolaires et les collectivités. En plus, ces malades sont souvent attirés par les aliments sucrés contenant du gluten présents dans plusieurs produits de l'industrie agroalimentaire (plats cuisinés, glaces, chocolat ou diverses sauces). Par ailleurs, la durée d'évolution de la MC est un autre facteur retrouvé dans notre étude, lié à l'observance au RSG. Les malades ayant une durée courte de la maladie sont sensibles à l'éducation exercée par les professionnels de la santé et désirent améliorer immédiatement leur état clinique, alors que les patients ayant une durée de maladie prolongée, peuvent abandonner le régime sans gluten au cours du suivi.

Contrairement aux données de la littérature (153,154, 199), notre étude n'a pas démontré un lien entre le niveau d'instruction et socioéconomique et l'observance au RSG. Cela pourrait être justifiée par la qualité de la vie sociale et surtout par les facteurs psychologiques, ceci quelque soit le niveau d'instruction. Certains malades sont alors conscients du non respect de leur régime et quelquefois, ils avouent leur écart occasionnel et intentionnel du RSG dans divers événements de la vie sociale, à savoir lors d'un repas au restaurant ou lors des fêtes. Tandis que l'application du régime sans gluten était stricte pour un nombre de malades sans prendre en considération la couverture des besoins en produits sans gluten, quelque soit leur coût élevé et malgré les difficultés dans leur vie sociale. Par ailleurs, comme pour toute maladie chronique, il est important de prendre en considération l'impact psychologique et émotionnel que les symptômes de la maladie et l'annonce du diagnostic ainsi que les contraintes d'un régime sans gluten à vie, peuvent induire. Dans notre étude, le retentissement psychologique de la MC qui se traduit par un syndrome dépressif, se voit chez la plupart des malades non observants au RSG. Au contraire, Leffler(200) n'a démontré aucun effet de retentissement psychologique de la MC sur l'adhérence au RSG. Il a été démontré que les malades qui suivent correctement leur RSG, sont ceux qui sont bien soutenus par les professionnels de la santé et par leurs familles. Il est alors intéressant de décliner le sentiment d'isolement et de rassurer le malade qu'il est possible de mener une vie active professionnelle et sociale. L'adhésion à une association des malades cœliaques peut être d'un grand secours pour les patients qui ne parviennent pas à suivre un RSG. Elle apporte un soutien psychologique aux malades, en plus de son rôle de sensibilisation. Malheureusement, le rôle de ces associations n'est pas clair en Algérie.

La présentation clinique atypique de la MC semble un autre facteur lié à l'observance au régime sans gluten. Dans ce cas, les malades présentant des signes atypiques respectent mieux le RSG que ceux avec des manifestations typiques de MC. Ces résultats sont discordants aux données de la littérature (197).

Les études concernant l'histoire naturelle de la MC potentielle sont rares et les connaissances sur le sujet de l'effet du RSG sur la maladie, restent débattues. En pratique, la question qui se pose est de savoir si le RSG apporte un bénéfice aux patients avec MC potentielle en prévenant l'évolution à la MC active, ou s'il entraîne une charge sociale et économique.

Le concept de la prescription du RSG dans la MC potentielle symptomatique chez l'adulte, est soutenu car une amélioration clinique a été observée chez tous les patients symptomatiques, mis sous RSG dans plusieurs études (180, 201). Alors que la disparition des manifestations est spontanée dans l'étude de Biagi (202). D'autres études récentes, ont fortement recommandé un RSG dans la MC potentielle même en l'absence de manifestations cliniques. Kurppa et al (202) ont étudié pendant un an les effets d'un RSG dans la MC potentielle chez 40 malades asymptomatiques, seuls les malades mis sous RSG se sont améliorés de manière significative. D'un autre côté, il est intéressant d'évaluer la question de la fréquence de la progression de la MC potentielle vers la MC active. Biagi et al (202) ont démontré que 35% des cas de MC potentielle progresse vers la MC active au fil du temps.

Le RSG est instauré à tous les malades de notre série, ayant une sérologie positive sans lésions histologiques de la MC, et nous n'avons pas constaté de modifications des lésions histologiques ni de survenue de complications. Cependant, d'autres études comportant un plus grand nombre de malades avec MC potentielle, sont nécessaires afin de confirmer la faible progression de cette entité vers la MC active.

Le suivi médical est assuré pour tous les malades et la fréquence des visites de suivi n'est pas consensuelle. Il est toutefois recommandé de proposer la première visite 2 à 3 mois après l'instauration du RSG, afin de rediscuter le RSG avec le patient, d'évaluer le statut clinique et de rechercher d'éventuelles complications de la MC et des MAI associées. Le bilan d'évaluation de la réponse au traitement (sérologique et histologique) est effectué 1 an après l'introduction du régime (38, 203). Il est raisonnable de répéter la DMO à un an du RSG, et de corriger les carences, uniquement en cas d'absence d'amélioration (38,118).

Sur un suivi moyen de 2,27 ans, le RSG conduit généralement à un contrôle meilleur de la MC chez plus de la moitié des cas. Ce régime est très efficace pour améliorer les symptômes de la MC. Dans notre étude, une amélioration clinique et une correction du syndrome carenciel sont fréquentes dans les semaines qui suivent le début du RSG strict, dans la majorité des cas. Cependant, une faible proportion reste symptomatique. Généralement ce sont des symptômes simulant un syndrome d'intestin irritable (SII) dans 5 cas. Il a été

rapporté à partir des données regroupées d'une méta-analyse, que les cœliaques respectant bien le RSG sont plus susceptibles d'avoir des symptômes persistants que les sujets contrôles, et qu'environ 30% répondent aux critères de Rome III (157). D'autre part, environ un quart des malades de notre série, non observants au RSG sont asymptomatiques. Des cas de patients qui interrompent le RSG et restent asymptomatiques ont été rapportés dans certaines études (204).

Dans notre série, le RSG améliore l'anémie et corrige la carence martiale dans la plupart des cas après en moyenne 5,52 mois du début du RSG. Une supplémentation en fer, folates, vitamine B12, a été indiquée chez la plupart des malades. Dans l'étude de Zamani (205), la moyenne de l'hémoglobine a augmenté de 9.9 +/- 1.6 à 12.8 +/- 1.0 g/dl et la moyenne de la ferritine a augmenté de 12 +/- 6 à 22.1 +/- 7.9 ng/ml, après un an du RSG.

Le régime sans gluten permet dans la majorité des cas de faire régresser l'atteinte hépatique (171). Les transaminases se normalisent dans 91% des cas, sinon dans les autres cas, la persistance de l'élévation des transaminases est liée à la présence d'autres comorbidités hépatiques (infection par le VHC ou Cholangite biliaire primitive) (171). Dans notre série, l'hypertransaminasémie a régressé chez tous les malades sous RSG.

Un RSG précoce permettrait de freiner l'évolution de la déminéralisation osseuse et de prévenir le risque fracturaire. Après un an du RSG, la normalisation de la densité minérale osseuse n'est pas significativement différente entre les malades observants ou non au RSG, de notre série. Cependant, les anomalies osseuses sont stables dans près d'un tiers des cas, alors qu'elles ont progressé dans un faible pourcentage. Donc, l'évolution des anomalies osseuses ne semble pas influencée par le RSG. La plus part des auteurs au contraire confirme l'effet bénéfique du RSG sur les atteintes osseuses (163). Dans notre série, les anomalies biologiques phosphocalciques et par conséquent, l'hyperparathyroïdie secondaire se sont normalisées le plus souvent dans le cas d'observance au RSG. A noter qu'en cas d'anomalies osseuses, des apports adéquats en calcium et en vitamine D sont assurés par un rhumatologue, tout au début de la prise en charge ou au cours du suivi en cas de persistance ou d'aggravation de ces anomalies.

Dans certains cas de déminéralisation osseuse très sévère, comme chez une femme ménopausée ou encore chez un sujet traité par corticothérapie, il peut être nécessaire de réaliser un bilan phosphocalcique plus complexe et de discuter un traitement complémentaire par des biphosphonates (116).

Les tests sérologiques constituent un outil très pratique dans le suivi de la MC. Les taux des IgA AEM et AATGt2 reviennent à la normale 6 à 12 mois après le régime sans gluten bien suivi (116). Dans l'étude de Zanini, le suivi annuel des IgA AATGt2 chez 2245 patients est associé à une augmentation du taux de séroconversion des AATGt2 dans 99%, et la persistance des AC un an après le RSG suggère fortement un écart du régime (206). Dans notre étude, la négativité des AC circulants est liée fortement à l'observance du RSG. Le délai moyen du retour à la normale des AC est plus court chez les observants au RSG que chez les non observants. La persistance d'anticorps circulants, dans les trois quarts des cas, plaide

fortement en faveur d'un écart du RSG. Cependant, les sérologies négatives n'excluent pas une ingestion intermittente ou faible de gluten suffisante pour provoquer une activité de la maladie.

Concernant les valeurs prédictives positives ou négatives de la sérologie de contrôle, les résultats des différentes études sont contradictoires (207,208). De même, il a été démontré que ni les IgA AATGt2, ni les EMA ou DGP sont sensibles dans l'évaluation de l'observance du RSG (26). Cependant, Volta a rapporté que la persistance des AC peptidiques DPG est l'expression d'un écart du RSG, et elle est corrélée à la persistance de l'AV. Ces AC DPG peuvent être donc utiles dans le follow-up de la MC (27). Le contrôle sérologique est donc basé, selon l'ACG, sur la combinaison des IgA AATGt2 et DPG (38).

Enfin, chez les patients déficients en IgA, les sérologies IgG peuvent être constamment élevées malgré la récupération histologique (122). Par conséquent, il n'est pas fiable de surveiller l'évolution de la maladie et l'observance du RSG dans la population déficiente en IgA, par les AC de type IgG. Cela a également été noté dans l'étude de Cataldo (209).

L'un des aspects les plus controversés dans la surveillance de la maladie cœliaque est le rôle des biopsies duodénales dans la surveillance de la MC sous RSG, ainsi que le temps nécessaire à la réalisation de ce contrôle histologique.

Dans notre étude, la réparation histologique est observée dans 47,05% à 1 an, 80% à 24 mois. Elle est essentiellement observée chez les malades observants au RSG. Zanini et al (117) ont étudié si une récupération muqueuse complète peut être obtenue en adoptant un régime strict ou, alternativement, après un temps prolongé de RSG. Dans cette petite étude, après trois mois de RSG strict, aucun changement dans la hauteur des villosités et la profondeur de la crypte, n'a été observé par rapport à deux ans de RSG. Cependant, Rubio-Tapia et al (122) ont constaté une réparation des muqueuses dans environ 35% deux ans après le début d'un RSG et environ 66% après cinq ans.

Conformément à ces résultats, le temps nécessaire à la repousse villositaire peut être plus long, et peut notamment dépendre de l'intensité des lésions initiales. Il faut donc admettre que la guérison peut être parfois plus lente et prendre 12 à 24 mois ou plus (38).

10. Evolution et pronostic

10.1. Résistance au RSG

Au terme du premier bilan d'évaluation, une évolution favorable (Réponse clinique, sérologique avec réparation muqueuse et surtout une observance correcte du RSG) a été observée dans la majorité des cas. Dans cette situation, une visite annuelle avec un bilan biologique et sérologique, a été assurée pour la plupart d'entre eux. Cependant, environ 11,22% des cas de notre série n'ont pas répondu au traitement, malgré un RSG bien suivi.

La résistance au RSG se voit dans 7 à 30 % des malades sous RSG, selon les séries (120,121). Ainsi, une évaluation minutieuse est nécessaire pour identifier et traiter la cause de non réponse au RSG. La mauvaise observance au RSG est la cause la plus fréquente. Elle peut être due à une sensibilité très élevée à un faible niveau d'exposition au gluten ou à une incapacité du patient à respecter le RSG.

Dans notre étude et dans une première étape, l'enquête alimentaire a révélé dans la majorité des cas, une mauvaise observance au régime même minime ou involontaire. Par ailleurs, un certain nombre de malades présentent des symptômes cliniques liés aux troubles fonctionnels intestinaux, et il est nécessaire d'insister sur l'obligation de suivre strictement le RSG et d'associer un régime allégé aux carbohydrates (FODMAPS). La mauvaise observance au RSG est la cause la plus fréquente. Elle peut être due à une sensibilité très élevée à un faible niveau d'exposition au gluten ou à une incapacité du patient à respecter le RSG. Elle est identifiée dans 35 à 50% des cas (120,121). Une fois que la mauvaise observance est écartée, un bilan exhaustif comprend une endoscopie digestive haute avec biopsies et une coloscopie totale ainsi qu'une tomodensitométrie abdominale, est réalisé à la recherche d'autres maladies associées ou de complications.

Les autres causes de résistance au RSG, sont rarement retrouvées dans notre série entre autres, la colite microscopique, la tuberculose intestinale et la maladie de Castelman. Il n'a pas été procédé aux explorations diagnostiques de l'intolérance au lactose, la pullulation bactérienne chronique et de l'insuffisance pancréatique exocrine, car elles ne sont pas disponibles dans notre région.

Dans tous les cas, si le bilan initial est négatif, la sprue réfractaire est recherchée. Dans notre étude, elle est observée dans 1,53% des cas de MC auparavant contrôlés par le régime. Elle est de type II dans tous les cas. Ce résultat concorde avec les données de la littérature (7,122, 210). Elle est rare et se voit dans 1 à 2% des malades cœliaques (122,210).

Dans notre série, elle atteint les femmes jeunes, avec un âge moyen de 23 ans au diagnostic. Contrairement à notre étude, la MC réfractaire est exceptionnellement diagnostiquée avant

30 ans (122,210) et dans la majorité des cas, le diagnostic est posé après l'âge de 50 ans (211).

Alors que le pronostic de la sprue réfractaire de type I est bien meilleur, avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie de 93 % à cinq ans (122), la sprue réfractaire type II est considérée comme un lymphome intra-épithélial ou de faible grade de malignité, constituant une forme de passage entre la MC et le lymphome invasif associé aux entéropathies, avec une survie de 44 % à cinq ans. Dans notre étude, l'évolution est marquée par une amélioration des symptômes sous traitement de première et deuxième intention, mais sans modification histologique. Aucune évolution vers le lymphome invasif n'est rapportée.

Les différentes étiologies de la MC réfractaire, rapportées dans les études de Leffler (120), d'Abdulkarim (121) et dans notre série, sont représentées dans le tableau 58.

Tableau 58. Tableau comparatif des étiologies de la résistance au RSG

Causes de résistance au RSG	Leffler D (120) (n=99)	Abdulkarim AS (121) (n=60)	Notre série (n=196)
Contamination au gluten	36	25	9
Colite microscopique	6	9	3
Pullulation bactérienne chronique*	6	7	-
Insuffisance pancréatique exocrine*	0	6	-
Intolérance au lactose/ fructose*	1	7	-
Syndrome d'intestin irritable (SII)	22	4	5
Sprue réfractaire (SR)	10	4	3
Divers**	12	4	2

* Les explorations appropriées non pas été faites par manque de disponibilité.
 ** Maladie de Castelman (n=1), Tuberculose intestinale (n=1).

10.2. Complications

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque est dépendant du développement de complications en particulier l'ostéoporose et les affections malignes (212). Ces complications peuvent être révélatrices de la maladie. Dans la plupart des cas elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten (RSG).

Dans notre étude, la prévalence des complications au cours de la MC est de 34,18% (n=67). Elles révèlent la MC dans 14,94%. Le plus souvent, elles surviennent au cours de l'évolution de la MC dans 49,25%. Le délai moyen entre le développement de ces complications et le diagnostic de la MC est de 7,5 ans.

Les facteurs prédictifs d'évolution de la MC vers les complications, sont : le diagnostic à un âge avancé, la sévérité du syndrome carenciel (BMI bas, hypoalbuminémie) et la mauvaise observance au RSG. Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature. Askling a démontré que le risque de cancer n'est pas augmenté quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG (213). En outre, les critères associés à un sur-risque de néoplasie sont le diagnostic tardif de la maladie, la non-observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption (214).

Actuellement, la dénutrition est rarement observée au cours de la MC de l'adulte. Lorsqu'elle survient, elle doit faire rechercher une complication maligne. Dans notre étude, les complications carencielles sont représentées par la dénutrition dans 9,7%, le plus souvent liée à une complication maligne, une sprue réfractaire ou consécutive à l'arrêt du RSG. Elle traduit un état de malabsorption sévère. Cependant, la frontière entre les complications carencielles proprement dites et les maladies associées n'est pas clairement définie et souvent difficile, par exemple l'hypothyroïdie secondaire, la neuropathie périphérique et la myopathie. Ces complications ont été corrigées chez la plupart de nos malades, par l'instauration précoce d'un RSG strict avec correction des carences vitaminiques. Ce qui suggère une cause carencielle de ces troubles.

L'ostéoporose est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3,4 % vs 0,2 %) (164). Dans notre étude, l'ostéoporose se voit dans 5,61%. Elle est réfractaire au RSG strict associé à un apport vitaminique et calcique, dans la plupart des cas. Dans ce cas, un traitement par biphosphonates a été instauré.

Enfin, une question importante à laquelle il faut répondre est de savoir si la faible densité osseuse observée dans la maladie cœliaque est également associée à un risque accru de fracture. En effet, le risque relatif des fractures au cours de la MC est de 7 par rapport au groupe témoin, avec une faible corrélation entre la densité minérale osseuse et le risque de fracture (215). Ce risque était le plus élevé chez les patients plus âgés, avant que le diagnostic de maladie cœliaque ne soit posé. Dans notre étude, La fracture osseuse a compliquée la maladie cœliaque non diagnostiquée (Précédant le diagnostic de la MC) dans 3 cas. Elle survient plutôt chez les femmes que chez les hommes. Il s'agit de fractures du col du fémur, ilio-pubienne et de l'apophyse cervicale (C7). En effet, la réalisation de la DMO chez tous les patients atteints de MC lors du bilan initial, permet de traiter précocement les anomalies osseuses et de prévenir le risque fracturaire (18).

La MC a longtemps été considérée comme l'une des pathologies qui exposent à un risque global élevé d'affections malignes (multiplié par deux par rapport à la population générale). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes.

Dans notre série, la MC est rarement compliquée de pathologie tumorale (4,08%). Elle est révélatrice dans 19,05% ou survenant au cours de l'évolution de la MC après des écarts répétés de RSG. Holmes et al ont suivi une cohorte de 210 patients cœliaques pendant une moyenne de 19 ans, entre 1972 et 1985 (124,216,217). Un total de 39 cancers a été démontré, avec 33 décès liés à la malignité.

Dans notre série, la néoplasie apparaît le plus souvent à un âge avancé (42,55ans), avec une prédominance féminine (sex-ratio = 0,6). Le cancer peut être révélé par des douleurs abdominales, un syndrome occlusif, une dénutrition ou de découverte fortuite lors de la réalisation de l'EDH, c'est le cas du polyadénome duodénal avec dysplasie de haut grade. La tumeur la plus fréquente est le lymphome de phénotype T, le plus souvent jéjunal et rarement de localisation iléale. Le lymphome malin non hodgkinien de siège jéjunal et l'adénocarcinome duodénal ou jéjunal, sont rarement observés au cours de l'évolution de la MC.

Dans la littérature, le risque de développer le cancer au cours de la MC est élevé (oropharynx (RR : 9,7), cancer de l'œsophage (RR : 12,3, p <0,01, IC à 95%) et lymphome non hodgkinien (RR : 42,7) (218). Cependant, ce risque est encore plus élevé chez les malades non adhérents au RSG (cancer oropharyngien et œsophagien, RR 22,7, p <0,001; et lymphome, RR 77,8, p <0,001). Dans notre étude, il s'agit fréquemment d'un lymphome de phénotype T, le plus souvent jéjunal et rarement de localisation iléale. Le lymphome malin non hodgkinien de siège jéjunal et l'adénocarcinome duodénal ou jéjunal, sont rarement observés au cours de l'évolution de la MC. Le diagnostic peut être difficile, et parfois nécessiterait une résection segmentaire de l'intestin. Par ailleurs, la tumeur est fréquemment compliquée de sténoses intestinales. Rarement, il s'agit de perforation iléale et de thrombose des membres inférieurs. L'insuffisance pancréatique exocrine est notée chez un patient après duodéno-pancréatectomie céphalique pour un adénocarcinome de localisation duodéno-jéjunale. L'amélioration clinique partielle est obtenue sous supplémentation en extraits pancréatiques.

Le pronostic du lymphome intestinal est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % (219). Le développement des tumeurs est un événement grave et redoutable qui représente les deux tiers des causes de mortalité, dans notre série.

En fait, la mortalité globale dans notre série, est estimée à 5,10%, survenant après un délai moyen de 12,6 ans après le diagnostic de MC. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans l'étude de cohorte de Tapia, incluant 4732 malades cœliaques (146). Un total de 134 (2,8%) avaient une tumeur maligne et environ 237 (5%) sont décédés au cours du suivi. Par ailleurs, le risque de mortalité par cirrhose hépatique est multiplié par 8 chez les cœliaques

par rapport à la population non cœliaque. Par contre, dans notre série, le décès est survenu dans seulement deux cas de cirrhose hépatique compliquée d'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes.

L'histoire naturelle de la MC ainsi que l'influence réelle du RSG sur l'évolution de la maladie, sont difficiles à étudier et reposent principalement sur une analyse rétrospective des données.

Il a été présumé que la quantité du gluten ingérée était responsable d'une incidence plus élevée de complications et de mortalité. Rubio-Tapia et al (146) ont rapporté un taux de mortalité jusqu'à 4 fois plus élevé chez les sujets non diagnostiqués pendant 45 ans de suivi, suggérant un rôle possible de l'exposition au gluten dans le développement des tumeurs malignes et dans la survenue de mortalité. Dans notre étude, la mortalité n'est pas liée ni à l'observance au RSG ni à l'âge au diagnostic de MC. Par contre, le seul facteur influençant la mortalité est la durée d'évolution prolongée de la MC (12,44 ans vs 6,60 ans ; $p=0,04$). En effet, le lien de causalité entre l'exposition au gluten et la fréquence de mortalité, nécessite de longs suivis des malades cœliaques.

c. Caractéristiques de la population cœliaque atteinte de maladies auto-immunes (MAI)

Malgré la connaissance croissante de la prévalence des MAI au cours de la MC, beaucoup d'aspects restent flous concernant les caractéristiques cliniques des patients cœliaques atteints d'autres MAI. Pour cela, le diagnostic précoce de MC est important car tout retard diagnostique comporte des risques de complications notamment malignes qui restent graves. À ce jour, on sait peu de choses sur la présentation clinique de la MC chez des patients atteints de deux ou plusieurs maladies auto-immunes chroniques, y compris la MC. Dans la présente étude, les nouveaux aspects cliniques qui dévoilent le nouveau visage de la MC associée aux MAI, sont étudiés.

1- Prévalence des MAI au cours de la MC

La MC est actuellement considérée comme une maladie auto-immune fréquente, induite par le gluten. Dans les MAI, comme le diabète de type 1 ou la thyroïdite auto-immune, le dépistage peut conduire à un diagnostic de MC chez 5% à 10% des patients. À l'inverse, la prévalence des maladies auto-immunes a considérablement augmentée dans la MC, au cours de ces dernières années, par rapport à la population générale (5%) (1). Elle varie selon les études, de 15% à 30% (43,44,45). Ventura a rapporté pour la première fois une prévalence élevée des MAI dans le groupe de cœliaques (14%) que dans la population témoin (2,8%) (70). Elle est similaire à celle observée à l'étude de Sharma (14,2%) (152). En France, un total de 178 patients des 924 malades cœliaques émanant de 27 centres de gastroentérologie pédiatriques et adulte, avaient développé une MAI, soit avec une prévalence de 19,3% (58). En outre, une étude Italienne rétrospective cas-témoins, réalisée entre 2013 et 2016 a démontré une prévalence plus élevée des MAI (35,3%) chez les patients cœliaques que chez les témoins (15,2%) (220). Elle est encore plus élevée dans notre étude, elle est estimée à 42,86%.

Dans notre série, nous avons recensé 23 maladies auto-immunes associées à la MC, réparties, selon l'atteinte d'organes, en MAI spécifiques d'organe et les MAI systémiques. Les endocrinopathies sont de loin les MAI les plus fréquemment associées à la MC, notamment le diabète de type 1 (DT1) et la maladie thyroïdienne auto-immune.

Dans notre étude, la fréquence de la thyroïdite d'Hashimoto et de DT1, est de 14,29% et 11,22% respectivement. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature.

le taux de prévalence le plus élevé de DT1 a été rapporté par une étude danoise dans une population pédiatrique cœliaque qui était estimé à 12,3% (221). Par ailleurs, il a été décrit que la MC est associée à un risque élevé de survenue du DT1 avant l'âge de 20 ans (222). Par ailleurs, la prévalence de la MC chez les patients atteints de DT1 varie entre 2% et 11% (53,223-228).

De nombreuses études confirment la prévalence élevée de la thyroïdite auto-immune chez les cœliaques adultes Demirezer Bolat et al (229) a démontré dans une étude récente que la prévalence de la TAI était la plus élevée (24,1%) des MAI (33,1%), suivi du diabète de type 1 (5,5%). Par contre, Boutaleb (153) a rapporté une fréquence moins élevée de la TAI (5,4%) et du DT1 (2,8%). Sharma (152) et Ventura (70) ont rapporté des taux encore moindres de la TAI et du DT1 (7,7% et 4,3%) et (3,9% et 1,2%) respectivement.

Les autres MAI endocriniennes sont rarement décrites. Elles sont représentées par la maladie d'Addison (1,02%) et l'hypophysite auto-immune (0,51%). Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Dans une étude Norvégienne portant sur 76 patients atteints de maladie d'Addison, cinq cas de MC ont été dépistés et seulement un patient avait une MC diagnostiquée avant la maladie d'Addison (230). Il est alors recommandé qu'en cas de maladie d'Addison, la MC doit être dépistée car elle serait une des causes d'échec du traitement hormonal substitutif. L'hypopituitarisme auto-immun a été rapporté dans 3 cas de MC, dans l'étude de Collin (231).

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe mais non endocriniennes, ont été décrites dans la littérature à des taux variables, entre autres les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et la dermatite herpétiforme (DH).

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et la MC sont fréquemment associées, et partagent une pathogénèse théoriquement similaire, avec interaction des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux (61). Plusieurs études ont confirmé cette association, avec des résultats différents (62,63). La prévalence des MICI est faible avec des valeurs allant de 26 à 199 pour 100 000 individus dans la maladie de Crohn et de 37 à 246 pour 100 000 individus dans la RCH (64). Inversement, la prévalence de la MC chez les patients atteints de MICI n'est pas claire. Dans notre étude, des cas de MICI ont été rapportés dans 6,63% des malades. La maladie de Crohn se voit dans 5,10%, et de RCH dans 1,53%. Cette prévalence est plus élevée que celle retrouvée dans la littérature (70, 152, 220).

La prévalence de la DH au cours de la MC dans notre étude (4,08%) est identique à celle rapportée dans la grande série Italienne de Volta (4%) (43).

Bien que certains cas de MC avec psoriasis et vitiligo, aient été décrits, cette association reste floue. Quelques études confirment cette association (232,233), tandis que d'autres ne montrent aucune relation entre la MC et ces maladies dermatologiques (234,235). Une très grande étude suédoise de 28 958 malades cœliaques, a estimé le risque de développer un psoriasis à 1,72 parmi les adultes et 2,05 chez les enfants (236). Par ailleurs, Seyhan et Al. (237) ont rapporté une prévalence de 9% de vitiligo chez les patients cœliaques adultes.

Dans notre série, les taux du vitiligo (3,06%) et de psoriasis (1,53%), sont proches de ceux rapportés dans l'étude de Bibbò (220).

L'hépatite cryptogénique est la manifestation hépatique non auto-immune la plus fréquente de la MC, suivie de l'hépatite auto-immune (HAI) (72,238). Une prévalence élevée d'HAI a été documentée dans deux cohortes de MC pédiatrique et adulte, variant de 2 à 11,5% (72,73, 239). La cholangite biliaire Primaire (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) sont rarement observées dans la MC chez l'enfant, avec des taux variant entre 0,005 et 0,04% (70, 71). Les taux de prévalence de ces deux maladies hépatiques pour sont plus élevés dans les études de la MC chez l'adulte. Parmi les adultes cœliaques du sud du Pays de Galles, Kingham (240) a rapporté une prévalence de 3% pour la CBP chez 143 patients, et de 6% pour la CSP chez 67 patients. Inversement, un taux de 3,5% de MC a été retrouvé chez 255 patients adultes atteints de cholestase auto-immune (7 cas de CBP, 1 cas de CSP et 1 cas de cholangite auto-immune) (241). Dans notre étude, la fréquence de l'HAI et également de la CBP est proche de celle de la littérature. Elle est estimée à 2,55%, chacune. Aucun cas de CSP n'a été retrouvé en association avec la MC.

L'association de MC et colite microscopique (CM) a été démontrées par plusieurs études (77,79,80). La plus grande cohorte, celle rapportée par Green (248), incluant 1009 patients cœliaques. Onze patients avaient une CC et 33 patients avaient une CL. Dans une autre étude, la fréquence de la CM est de 5 % dans la MC et de 67 % dans la sprue réfractaire (242). Dans notre étude, la fréquence de la colite microscopique est moindre par rapport à celle précédemment rapportée dans les différentes études. Elle est retrouvée dans 1,53% des cas.

La prévalence de la maladie de Biermer (4,08%) dans notre étude, est la plus élevée par rapport à celle retrouvée dans la littérature qui était, selon les études, de 2,1% (229), 0,9% (53), 0,3% (243).

Autres MAI rarement associées à la MC sont rapportées dans notre étude avec des fréquences très faibles telles que, les maladies neurologiques dysimmunitaires comme la SEP (1,53%) et la neuropathie périphérique (1,02%), les cytopathies auto-immunes (purpura thrombopénique auto-immun :1,02%, anémie hémolytique auto-immune :0,51%). Plus rarement sont, la cardiomyopathie dilatée 0,51% et la néphropathie à IgA (0,51%).

Comparant nos résultats à ceux de la littérature qui ont été rapportés, de façon très hétérogène, dans des études cas-témoins. Plusieurs manifestations neurologiques liées à la MC, ont été décrites avec une prévalence d'environ 10 à 12% (83). L'ataxie au gluten et la neuropathie périphérique sont les troubles les plus fréquents. Il a été décrit que la MC peut être l'étiologie de 34% des cas de neuropathie idiopathique, avec une prévalence de 9%. Les maladies sclérosantes ont été retrouvées associées à la MC dans 0,3% (243).

Un cas d'anémie hémolytique auto-immune a été rapporté dans la série de Sharma (152). Des cas de purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) ont été publiés (244,245). La fréquence de ces cytopénies auto-immunes n'était pas différente entre les malades cœliaques et le groupe témoin dans l'étude de Ventura (70). Certaines maladies n'ont pas

été décrites dans la littérature, qui pourraient être regroupées dans le groupe d'autres MAI (70, 152, 220).

Certaines observations suggèrent que l'association possible entre la MC et la CMD peut être expliquée par des carences nutritionnelles, mais aussi les deux maladies peuvent être médiées par l'inflammation et les mécanismes auto-immuns (246,247). Une prévalence élevée de la MC (jusqu'à 5,7%) a été récemment retrouvée chez les patients atteints de CMD idiopathique (85,86). Inversement, dans une étude récente, il a été constaté que les patients atteints de MC avaient un risque, mais pas statistiquement significative, de CMD idiopathique (HR 1,73; 95% CI, 1,00–3,00) (246).

Le syndrome de Gougerot Sjögren est considéré comme le trouble auto-immun systémique le plus fréquent (87). Les résultats de plusieurs études ont démontré une association significative entre le Sjögren et la MC, dans 4,5% à 15% (89,90).

Certains rapports de cas ont suggéré l'association entre la MC et le lupus érythémateux systémique (LES) (248,249,250). Dans une étude récente de cohorte (91), le risque est 3 fois plus élevé de développer un LES chez les patients atteints de MC par rapport aux témoins, mais le risque absolu était faible.

Les connectivites dans notre étude, sont représentées par le Syndrome de Sjörger (SS) et le LES. Elles sont rarement associées à la MC, dans 3,57% (SS) et 0,51% (LES) des cas. Ces prévalences sont comparables à celles rapportées par des études récentes, avec des taux faibles, de 1,3% (70) et 1,4% (229).

L'association de la MC et la polyarthrite rhumatoïde, est retrouvée avec un taux de prévalence de 2,5% à 7% (251,252) et de 2,04% dans notre étude.

La maladie cœliaque est exceptionnellement associée à la maladie de Behçet. Seulement trois cas sporadiques sont rapportés dans la littérature (253,254). Cette association pose un problème nosologique et diagnostic car ces deux affections ont plusieurs manifestations en commun. Nous rapportons dans notre série, un cas de cette association chez une femme atteinte du syndrome auto-immun multiple.

Le déficit sélectif en IgA est observé dans 1,02%, cette fréquence est proche de celle retrouvée dans la littérature, qui varie entre 0,7% et 2,1% chez les cœliaques adultes (176,229).

Aucuns cas de sclérodermie, de sarcoïdose ou d'alopécie aréata n'ont été retrouvés dans notre étude.

Le tableau 59 compare la prévalence des différentes MAI associées à la MC, rapportées à notre étude avec celle de la littérature.

Tableau 59. Tableau comparatif de la prévalence des différentes MAI associées à la MC

MAI associées à la MC de l'adulte	Notre étude (n=196)	Sharma (152) (n=233)	D. Bolat (229) (n=145)	S. Bibbò (220) (n=255)	A.Ventura (70) (n=909)	L.Conti(243) (n=341)
Thyroïdite d'Hashimoto (TAI)	(28)14,29%	7,7%	(35)24,1%	(62)24,3%	(36)3,9%	(44)12,9%
Diabète type 1 (DT1)	(22)11,22%	4,3%	(8)5,5%	(7)2,7%	(11)1,2%	(11) 2,9%
MICI	(13)6,63%	0,4%	-	(6)2,4%	(2)0,2%	(1) 0,3%
Maladie de Biermer	(8)4,08%	-	(3)2,1%	(3)1,2%	(8)0,9%	(1) 0,3%
Dermatite herpétiforme	(8)4,08%	-	(1)0,7%	-	(32)3,5%	(11) 2,9%
Syndrome de Sjögren	(7)3,57%	-	(2)1,4%	(6)2,4%	-	(1) 0,3%
Vitiligo	(6)3,06%	-	-	(3)1,2%	-	(4) 1,2%
Hépatite auto-immune (HAI)	(5)2,55%	-	(1)0,7%	(1)0,4%	(10)1,1%	(1) 0,3%
Cholangite biliaire primitive (CBP)	(5)2,55%	-	(2)1,4%	(1)0,4%	-	-
Arthrite rhumatoïde (PAR)	(4)2,04%	-	-	(1)0,4%	-	(1) 0,3%
Psoriasis	(3)1,53%	-	(4)2,8%	(11)4,3%	(8)0,9%	(17) 4,9%
Colite microscopique	(3)1,53%	-	-	-	-	-
Sclérose en plaque (SEP)	(3)1,53%	-	-	-	-	(1) 0,3%
Maladie d'Addison	(2)1,02%	-	-	-	(1)0,1%	-
Neuropathie périphérique	(2)1,02%	-	-	-	-	-
Déficit en IgA	(2)1,02%	-	(1)0,7%	-	-	-
Purpura thrombopénique	(2)1,02%	-	-	-	(2)0,2%	-
Anémie hémolytique auto-immune	(1)0,51%	-	-	-	-	-
Maladie de Behçet	(1)0,51%	-	-	-	-	-
Lupus érythémateux systémique (LES)	(1)0,51%	0,9%	(1)0,7%	(1)0,4%	-	(1) 0,3%
Néphropathie à IgA	(1)0,51%	0,9%	-	-	-	-
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	(1)0,51%	-	-	-	-	-
Hypophysite auto-immune	(1)0,51%	-	-	-	-	-
Sarcoïdose	-	-	(1)0,7%	-	-	(1) 0,3%
Alopécie aréata	-	-	(1)0,7%	-	(12)1,3%	(7) 2%
Sclérodermie	-	-	-	(2)0,8%	-	-
Autres	-	2,6%	-	(9)3,52%	(16)1,7%	(2) 0,6%

Au cours de l'évolution des MAI, plusieurs d'entre elles peuvent s'associer, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies.

D'après nos observations, la survenue d'une seule MAI au cours de l'évolution de la MC, se voit dans près des trois quarts des cas (73,81%). Dans un quart des cas, plus de deux MAI sont associées à la MC, alors qu'au moins quatre MAI se sont développées au cours de l'évolution de la MC dans 7,14%. La fréquence des cas d'une ou de plusieurs MAI associés à la MC n'est pas différente entre les deux sexes.

Les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les patients avec DT1 associé à la MC que chez ceux avec MC ou DT1 seul (54,55). Par contre, l'association de plusieurs MAI dans notre série, est fréquente chez les malades atteints de TAI.

Dans une étude Italienne (220), la fréquence d'une seule MAI associée à la MC était de 26,7%. Le risque d'avoir au moins une MAI chez les patients atteints de MC était de 3,31, il

est encore plus élevé en présence d'au moins deux MAI. Globalement, le risque était augmenté dans les deux sexes (Tableau. 60).

Tableau 60. Risque de survenue d'une ou de plusieurs MAI dans la MC et le groupe contrôle (220)

Risk to develop 1 or more AD in celiac patients	Total				Male (M)/female (F)			
	OR (95% CI) (unadjusted)	P	OR (95% CI) (adjusted ¹)	P	OR (95% CI) (unadjusted)	P	OR (95% CI) (adjusted ¹)	P
At least 1 AD	3.04 (1.98–4.68)	<.0001	3.31 (2.00–5.46)	<.0001	M 3.23 (1.13–9.22)/ F 3.00 (1.87–4.82)	.028/<.0001	M 3.74 (1.09–12.77)/ F 3.25 (1.86–5.68)	.036/<.0001
Only 1 AD	2.81 (1.76–4.51)	<.0001	3.13 (1.81–5.42)	<.0001	M 3.23 (0.93–11.21)/ F 2.75 (1.65–4.59)	.064/<.0001	M 3.87 (0.92–16.32)/ F 3.07 (1.69–5.59)	.065/<.0001
At least 2 AD	4.04 (1.68–9.68)	.002	3.93 (1.49–10.36)	.006	M 3.23 (0.59–17.70)/ F 4.36 (1.57–12.13)	.176/.005	M 3.87 (0.49–30.14)/ F 4.05 (1.27–12.91)	.197/.018

AD = autoimmune diseases, CI = confidence interval, OR = odds ratio.
¹ For age, gender, smoking habits, and body mass index.

Dans notre série, la prévalence de la PEA est de 5,61%. Elle est de type II dans tous les cas. Elle se voit surtout chez les femmes. Dans la littérature, la MC n'est pas associée à la PEA I. D'autre part, la PEA type II survient tardivement dans la 3ème ou 4ème décennie, avec une prédominance féminine (255).

Les maladies endocriniennes fréquentes dans la PEA II sont notamment la TAI, le DT1 et la maladie d'Addison alors que l'hypoparathyroïdie est rare (256). PEA type II peut s'associer à d'autres MAI non endocriniennes telles que, alopecie, vitiligo et anémie pernicieuse (255,256,257,258). Dans notre série, la TAI est retrouvée dans tous les cas et le DT1 dans la majorité des cas. La PEA II est associée au vitiligo dans un cas.

De plus, dans la PEA type II, la MC peut augmenter le risque d'atteinte de plusieurs glandes endocrines. Une étude récente suggère que le risque de la TAI est élevé chez les patients avec MC associée au DT1 (HR 1,67) par rapport aux cas du DT1 seul. Le risque le plus élevé est survenu chez les personnes atteintes de MC depuis 10 ans ou plus (HR 2,22) (259).

Les malades porteurs d'une seule MAI, ont 25% de risque de développer d'autres maladies dysimmunitaires (260). En l'occurrence, la possibilité d'avoir au moins trois MAI associées chez le même malade, définit le syndrome auto-immun multiple (SAIM). Sa prévalence était de 10.3% dans l'étude de Bolat (229). Elle est supérieure à celle rapportée dans notre étude (4,08%). Le SAIM type 3 étant le type le plus retrouvé, dans plus des deux tiers des cas, tandis qu'aucun cas de SAIM type 1 n'a été observé. L'histoire familiale de plusieurs MAI, est un facteur lié à la survenue d'au moins trois MAI chez le même malade. Au moins 3 MAI sont retrouvées dans la famille des deux tiers des malades cœliaques atteints de SAIM.

2- Caractéristiques socio-démographiques de la population cœliaque atteinte de MAI

En général, la prévalence des maladies auto-immunes est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (220,229). Dans notre étude, les femmes sont plus touchées que les hommes. Environ 7 malades sur 10 sont des femmes avec un sex-ratio : 0,27. Mais cette proportion peut varier selon le type de la MAI associée à la MC. Treize femmes (92,86%) pour un homme sont atteintes de TAI (sex-ratio : 0,07). La population féminine est répartie avec la même fréquence entre le DT1 et les MICI (68,18%). Aussi, la PEA type II et le SAIM surviennent fréquemment chez les femmes (sex-ratio : 0,22 et 1,66). Cependant, la DH se voit principalement chez l'adulte sans prédominance de sexe.

Pour expliquer la susceptibilité féminine aux MAI, plusieurs hypothèses ont suggéré l'influence des hormones sexuelles sur le fonctionnement du système immunitaire. La testostérone, agirait comme un facteur de protection contre les maladies auto-immunes, alors que les hormones féminines stimuleraient au contraire le système immunitaire, et donc ses dysfonctionnements.

Les aspects socio-économiques de la population cœliaque porteuse de MAI sont similaires à ceux retrouvés dans la cohorte des malades cœliaques. La majorité des malades ont un niveau d'instruction et socio-économique moyen.

3- Formes familiales de la MC associée aux MAI

La forme familiale de la MC et des MAI de notre série, est observée dans respectivement, 26,19% et 29,76% des cas. La fréquence de la MC et des MAI chez les parents de premier degré est retrouvée dans respectivement 16,66% et 21,43%. Les MAI le plus souvent rencontrés chez les familles des malades cœliaques atteints de MAI, sont le DT1 (21,43%) et la TAI (9,52%). Entre autre, nous avons noté une fréquence rare d'autres MAI chez les parents de premier degré des cœliaques (Syndrome de Sjörger, hépatopathies auto-immunes (HAI), PR, maladie de Crohn, LES et hypophysite auto-immune). Il semble que certaines familles de nos malades peuvent être plus susceptibles aux MAI que d'autres familles. En effet, au sein de la même famille, le nombre de différentes MAI déclarées était le plus souvent un ou deux. Cependant, au moins trois MAI sont retrouvées chez 9 familles des malades coeliaques atteints de MAI.

Certaines études ont trouvé une relation étroite entre MC associée aux MAI essentiellement au DT1 et la survenue des MAI chez les parents de premier et de deuxième degré (261). Ainsi, une étude nord américaine a rapporté que 16 familles avaient deux MAI et qu'une seule famille avait 4 MAI (45). Une fréquence de 41,7% de formes familiales de MAI, a été retrouvée dans la série de Bolat (229).

4- Aspects cliniques de la MC associée aux MAI

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge, de la petite enfance à l'âge adulte. L'âge au diagnostic reflète la durée d'exposition au gluten ce que Ventura a déclaré (70). D'après ses estimations, la prévalence des MAI augmente avec l'âge, elle atteint un pic à 34% après la deuxième décade ce qui explique la durée d'exposition prolongée au gluten.

Dans notre étude, la MC associée aux MAI s'exprime tardivement, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 32,35 ans. La majorité (84,52%) de nos patients cœliaques sont diagnostiqués à l'âge adulte, avec une moyenne d'âge de 36,36 ans. Dans la MC à début pédiatrique, le diagnostic de la MC était posé tardivement par rapport aux enfants non atteints de MAI associées, avec un âge moyen de 10,46 ans.

La fréquence de la MC associée aux MAI diagnostiquée après 60 ans, est de 4,76%. Dans cette tranche d'âge à révélation tardive, la MC présente quelques particularités différentes de celles observées chez les malades jeunes entre autres, la prédominance masculine (Trois hommes pour une femme), la fréquence de la dermatite herpétiforme et il n'a pas été démontré de cas de TAI. Dans ce groupe d'âge, il a été constaté une fréquence élevée des maladies auto-immunes, et le lien avec une exposition prolongée au gluten a été suggéré (70). Contrairement à nos données, les thyroïdites auto-immunes sont les MAI les plus fréquentes dans la MC à révélation tardive (152), alors que le diabète de type 1 présente une faible prévalence (262).

L'âge au diagnostic de la MC peut varier en fonction de la MAI. La MC est diagnostiquée à un âge tardif lorsqu'elle est associée à la TAI et au DT1. Elle est révélée encore plus tardivement dans la DH et dans la polyendocrinopathie type II (au-delà de 40 ans).

La MC est souvent diagnostiquée après plusieurs années du début des symptômes cliniques, avec un retard diagnostique de 6,95 ans, dont le délai le plus long est de plus de 10 ans. A partir de ces observations, on constate que l'expression et le diagnostic de la MC, lorsqu'elle est associée aux autres MAI, sont le plus souvent tardifs. Et par conséquent, la prévalence des MAI peut dépendre de la durée d'exposition au gluten. Des études précédemment publiées ont permis de confirmer ces résultats et suggèrent que l'âge au moment du diagnostic de la MC est le seul facteur prédictif, indépendant du développement des MAI (58,70).

En revanche, la majorité des MAI de notre étude sont diagnostiquées à un âge avancé, avec une moyenne d'âge de 32,32ans. Il a été démontré que les patients diabétiques ayant une MC associée, sont généralement plus âgés que ceux atteints du DT1 seul (51,52).

Dans notre étude, le diagnostic de la CBP et de la DH, est posé à un âge plus avancé (Après 40 ans) que celui de la TAI et du DT1 ainsi que des MICI. Les taux de prévalence de la CBP et de la CSP sont plus élevés dans les études chez l'adulte. Ventura a constaté que le diagnostic

des hépatopathies cholestatiques est rarement posé chez les enfants coéliqués, avec des taux entre 0,005 et 0,04% (70).

D'une manière générale, le diagnostic de MC peut être posé après celui de la MAI dans la plupart des cas (40,48%) ou l'a précédée dans un quart des cas (27,38%), ou les deux diagnostics sont concomitants dans 32,14%. La MC a particulièrement précédé les MICI dans la plupart des cas (53,84%), elle a été diagnostiquée après le DT1 dans 77,27%. Elle était diagnostiquée en même temps que la CBP dans 80% des cas. Dans la littérature, les MAI sont diagnostiquées avant la MC dans la quasi-totalité des cas (263), alors qu'elles sont diagnostiquées après la MC que dans 4,15% (70).

La durée du retard du diagnostic de MC a été très bien étudiée dans la littérature. Elle peut durer de nombreuses années (264), et rend difficile de préciser l'ordre d'apparition des deux maladies. D'autres études ont montré que, dans la grande majorité (90%) des cas, le diagnostic du DT1 précède le diagnostic de MC (265,266). Ce qui concorde parfaitement avec les résultats de notre étude, où le délai moyen de diagnostic entre les deux MAI est de 6,55 ans ; le plus court (2 ans) est observé dans le cas de la CBP et le plus long (9 ans) se voit dans les MICI. Ce délai long entre les MICI et la MC est expliquée par la similitude symptomatique des deux tableaux cliniques ou encore par la sévérité des manifestations des MICI, masquant ainsi les signes de la MC, souvent frustes. Et par conséquent, le diagnostic des MICI peut être fait avant celui de la MC.

Cependant, les personnes atteintes de différentes maladies auto-immunes peuvent présenter des symptômes similaires, ce qui rend parfois difficile d'établir un diagnostic et un traitement précoces. Ce qui comporte un risque accru de complications des deux maladies. La prise en charge de la MC peut alors être altérée, par l'association de plusieurs maladies auto-immunes ou lorsque les symptômes de la MAI dominent le tableau clinique ou être la seule présentation de la MC. En fait, dans un grand nombre de cas, tant chez les adultes que chez les enfants, la MC reste cliniquement silencieuse et révélée par la seule manifestation des maladies associées (45,70).

Dans notre série, les circonstances de révélation de la MC chez les malades atteints d'autres MAI, ne sont pas aussi différentes de celles observées que s'il n'y avait pas de MAI. Les manifestations atypiques de la MC sont souvent révélatrices, dans 72,62%. Le diagnostic de la MC est fait dans 20,23%, lors du dépistage des MAI, essentiellement dans le DT1 (7,14%), les hépatopathies auto-immunes (4,76%), la TAI et la SEP (3,75%), rarement dans la DH (1,19%). Il est rare que la MC soit découverte fortuitement, le plus souvent lors du bilan endoscopique d'une anémie mégalo-blastique, ou être précédée de complications osseuses. La MC est rarement découverte lors des manifestations typiques.

Dans la littérature, la forme atypique domine le tableau clinique de la MC (229). Elle se voit dans 60,4% des cas.

Le tableau clinique des MAI est bruyant dans la majorité des cas (69,05%), et leur découverte généralement se fait à l'occasion des symptômes sévères ou des complications, masquant ainsi les manifestations digestives de la MC qui sont frustes dans la plupart des cas. Par ailleurs, la MAI est souvent diagnostiquée lors des signes d'appel cliniques et/ou biologiques ou rarement lors d'un dépistage dans le cas de la TAI et du DT1. Les MICI sont souvent découvertes suite à l'apparition de signes d'appel ou de complications de la maladie de Crohn. Une perturbation du bilan hépatique, le plus souvent cytolysé, est le mode de découverte le plus fréquent des hépatopathies chroniques. En revanche, les signes atypiques de la MC étaient masqués par l'asthénie profonde et le syndrome dépressif, qui constituent des signes avant-coureurs de la maladie d'Addison. Par conséquent, le diagnostic de la MC n'a été posé qu'après un délai d'un an.

Quand l'histoire clinique de la MC associée aux MAI, a débuté dans l'enfance, le phénotype prédominant de la MC est typique dans plus de la moitié des cas (63,63%). Cette forme classique de l'enfant diminue progressivement pour être remplacée par la forme atypique. Ce changement phénotypique intéresse surtout les enfants qui n'ont pas suivi le RSG ou ceux qui sont diagnostiqués tardivement, à l'âge adulte.

Les résultats de notre travail sont similaires à ceux décrits dans la littérature, et concluent à la diversité des manifestations digestives ou extra-digestives qui peuvent coexister dans les deux groupes de ces maladies auto-immunes.

Dans notre étude, la plupart des malades atteintes de MC de MAI souffrent de symptômes digestifs frustes (58,33%). Ces signes peuvent être absents (14,29%). Dans cette forme, ces signes peuvent être influencés par les manifestations de la MAI (exp : la dysthyroïdie, les MICI, la colite microscopique). La diarrhée étant un trouble digestif fréquemment retrouvé, elle représente la seule expression de la forme typique.

Les manifestations extra-digestives sont présentes dans trois quarts des cas. Elles peuvent dominer ou compléter le tableau clinique de la MC ou en être la seule expression (exp. L'ostéoporose et le syndrome dépressif), parfois noyée dans le polymorphisme clinique de la MAI. D'un autre côté, elles peuvent être la traduction de l'existence de MAI associées (exp. L'anémie macrocytaire). Elles sont dominées par la carence martiale et les manifestations osseuses. L'anémie et la carence martiale, sont de plus en plus fréquentes et peuvent parfois être les seuls signes révélateurs de la MC. L'anémie est fréquemment microcytaire, ou macrocytaire, souvent en rapport avec la maladie de Biermer. L'anémie est secondaire à une malabsorption du fer et des folates et/ou de la vitamine B12. Le déficit en vitamine B12 est retrouvé dans tous les cas de l'anémie de Biermer.

L'ostéopénie est la complication osseuse la plus fréquente. Par contre, l'ostéoporose ne se voit que dans 13,95% des cas, et elle se manifeste longtemps avant le diagnostic de la MC. La fracture osseuse spontanée, intéressant le col fémoral et l'apophyse cervicale C7, se voit dans deux cas de MC compliquée d'ostéoporose. En outre, l'ostéoporose est une

complication qui peut être partagée entre la MC et d'autre MAI entre autres, la maladie de Crohn et la CBP.

Ces anomalies de la densité osseuse se manifestent par une perturbation du bilan phosphocalcique. La carence en vitamine D est observée dans plus de la moitié des cas. Récemment, il a été démontré que la vitamine D agit comme un immunomodulateur et joue un rôle important dans la pathogenèse des MAI (267). L'hyperparathyroïdie est une conséquence fréquente des carences vitamino-calcique dans le groupe de malades cœliaques atteints de MAI.

Le syndrome dépressif est une forme réactive fréquente chez nos malades cœliaques lorsqu'ils développent une ou plusieurs MAI. Il est constaté dans 39,29% des cas. Les mécanismes impliqués dans cette dépression restent obscurs: la responsabilité des carences nutritionnelles, et de l'association d'autres affections auto-immunes, en particulier la TAI et le DT1 ainsi que la maladie d'Addison. Une étude américaine a rapportait une prévalence plus élevée de la dépression chez les patients atteints de MC et de DT1 (5,8%) par rapport aux cœliaques sans DT1 (268).

Les anomalies du bilan hépatique constituent un mode de révélation fréquent des hépatopathies chroniques. La cytolyse est observée dans plus d'un quart des cas. Elle est révélatrice de l'hépatite auto-immune dans 5,95%. La cholestase se voit dans 9,52%. Elle révèle la CBP dans 4,76% des cas.

Une augmentation de la fréquence de l'aménorrhée secondaire dans cette forme associée aux MAI. Tandis que, les avortements spontanés ne se voient que dans 4,76% des cas de notre série.

Le syndrome œdémateux est retrouvé dans 23,81% des cas de nos malades. Il est en rapport avec une hépatopathie chronique auto-immune ou un syndrome d'HTP ou une carence sévère en albumine. Par contre, l'ascite est rarement une complication des hépatopathies chroniques auto-immune, ou d'hypoalbuminémie sévère.

Dans notre étude, la plupart des cœliaques atteints de MAI ont un BMI normal. Par ailleurs, tous les malades obèses de notre étude, ont une MAI associée. Nous avons constaté que les malades cœliaques obèses, sont atteints de thyroïdite auto-immune, de dermatite herpétiforme et de colite microscopique. La mauvaise observance au traitement par la lévothyroxine explique peut-être l'augmentation du poids en raison d'une hypothyroïdie, dans la TAI. Dans une étude Italienne (243), les patients cœliaques avec une MAI associée présentent fréquemment une surcharge pondérale, au moment du diagnostic de la MC (31%).

Les autres manifestations sont représentées par l'aphtose buccale et la glossite, sont de fréquence variables et se voient dans respectivement 25,30% et 15,66%. Malgré que

l'aphtose buccale soit une manifestation fréquente de la MC, elle peut être l'expression clinique d'autres MAI telles que, la maladie de Crohn et la maladie de Behcet.

Plusieurs caractéristiques cliniques communes peuvent se chevaucher dans les deux maladies. La diarrhée et les douleurs abdominales sont les signes digestifs les plus courants, mais plusieurs manifestations extra-intestinales peuvent être également partagées, comme l'anémie, l'aphtose buccale ou l'ostéoporose.

Dans notre série, la survenue de lésions dermatologique est le seul mode de révélation de la maladie auto-immune cutanée. Les lésions de la DH sont symétriques, caractérisées par la présence de papules érythémateuses groupées, de plaques urticariennes, surmontées de vésicules, ou encore de cloques, qui peuvent être souvent remplacées par des érosions et des excoriations, en raison de l'intense prurit associé de façon caractéristique à cette maladie. En outre, une hyperpigmentation post-inflammatoire peut survenir lorsque la lésion disparaît.

5- Aspects sérologiques de la MC associée aux MAI

Les AC cytotoxiques à médiation cellulaire est un mécanisme de défense immunitaire qui a été déterminé à jouer un rôle important dans certaines MAI.

Les IgA AATGt2 sont demandés en première intention chez tous nos malades, étaient considérés comme l'AC le plus fréquemment positif (95,24%) dans la forme de la MC associée aux MAI de notre série.

Bien qu'il existe une forte corrélation entre les anticorps AATGt2 et EMA, la spécificité la plus élevée est observée pour l'EMA, car les AATGt2 peuvent être présents chez les personnes atteintes d'autres maladies auto-immunes telles que, la TAI et les MICI. Cependant, il est difficile de connaître la fréquence des anticorps AATGt2 chez les patients atteints de MICI car les études développées dans ce but ont donné des résultats contradictoires, probablement en partie dus à la variété des kits commerciaux utilisés (269,270). L'éventuelle relation entre la positivité des AC spécifiques de la MC et les MAI a été étudiée dans la majorité des cas avec les AGA (229 ,271). Une positivité des AGA, des AATGt2 et des EMA chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes a été démontré dans l'étude de Jiskra (272). Une positivité transitoire des IgA AATGt2, sans lésions muqueuses duodénales, a été observée chez des patients atteints de DT1, suivie d'une disparition ultérieure des anticorps dans les 6 mois suivant leur détection (226).

Cependant, dans une autre étude récente, portant sur 190 patients atteints de certaines maladies rhumatologiques auto-immunes (Lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile et spondylarthropathies), il a été constaté que les AGA IgA et

les AGA IgG n'étaient positifs que chez seulement 4 et 3 patients (273). La différence entre les résultats de ces études peut s'expliquer par la différence entre les groupes de ces maladies et les variations des mécanismes d'auto-immunité. Bien que toutes ces maladies soient auto-immunes, certaines peuvent être associées à des taux élevés de positivité des AC de la MC, bien que ces conclusions ne soient pas confirmées. Des études plus importantes avec différentes maladies sont justifiées pour élucider cette relation.

Dans notre étude, aucune forme séronégative de la MC n'a été diagnostiquée dans ce contexte d'auto-immunité. En outre, les deux cas du déficit sélectif en IgA font partie des MAI associées à la MC.

6- Aspects endoscopiques et histologiques de la MC associée aux MAI

L'EDH est pathologique dans 86,90%. Les lésions endoscopiques de la MC peuvent être isolées ou associées, doudénales ou bulbaires. La diminution du plissement duodénal et l'aspect hachuré de la muqueuse duodénale, sont les aspects les plus observés à l'examen endoscopique, dans plus de la moitié des cas.

D'autres lésions endoscopiques, peuvent être en rapport avec d'autres comorbidités associées à la MC notamment les MAI. Les signes endoscopiques d'HTP s'observent au cours des hépatopathies chroniques auto-immunes dans 4 cas, la gastrite atrophique est en faveur de la maladie de Biermer. La maladie ulcéreuse bulbair est associée à la MC dans un cas de SEP et un autre de DT1. Dans ce dernier cas, l'aspect du pancréas aberrant est découvert fortuitement lors de l'EDH. L'atrophie villositaire totale (AVT) est la lésion intestinale la plus observée dans 41,67% ; dans les autres cas, il s'agit plutôt d'une AVP ou AVST. Les villosités sont de hauteur normale dans un cas de MC associée au DT1.

L'étude histologique des biopsies du deuxième duodénum, trouve une atrophie villositaire totale ou subtotale chez tous les patients atteints de DH de notre étude.

Par ailleurs, la lésion la plus caractéristique de l'anémie de Biermer «gastrite atrophique fundique» est la lésion histologique le plus souvent retrouvée.

7- Formes cliniques de la MC associée aux MAI

Dans notre étude, la MC de l'adulte est atypique dans près des deux tiers des cas (71,43%). Elle regroupe les manifestations digestives frustes et/ou extra-digestives. Rarement (1,19%), il s'agit de la MC potentielle. Aucune forme silencieuse n'est retrouvée. Cependant, la plupart des patients cœliaques sont asymptomatiques dans une étude de dépistage de la MC dans la TAI (274). La fréquence élevée de la forme atypique de la MC, explique le retard du diagnostic de la MC et du dépistage des MAI.

8- Prise en charge de la MC associée aux MAI

La relation entre la MC et d'autres MAI est probablement causée par un fond génétique commun, mais le rôle de l'exposition au gluten dans le développement de maladies auto-immunes associées est toujours une question de débat (275). Le RSG constitue alors, le seul traitement efficace de la MC. Il est de plus en plus disponible dans le mode de vie actuel.

En plus du RSG, la prise en charge globale de ce groupe de malades cœliaques est pluridisciplinaire. Elle fait appel au gastroentérologue qui joue un rôle central dans le traitement et le suivi de la MC, à une diététicienne et une psychologue avec le rôle capital que peut jouer le médecin spécialiste d'organe dans la prise en charge.

L'évaluation de l'observance et des effets du RSG sur la MC et aussi sur les autres MAI, est faite sur une durée de 2,43 ans. Elle repose sur un interrogatoire minutieux, afin de juger de la qualité de l'observance au RSG et aussi d'apprécier l'amélioration des symptômes cliniques ; et surtout pour confirmer la rémission de la MC par des examens plus objectifs (Sérologie de la MC et histologie de contrôle). Dans le cas des MAI, l'évolution est attestée par des rapports médicaux envoyés des autres médecins traitants de ces maladies.

Bien que l'approche diététique et surtout psychologique de l'ensemble de notre population cœliaque porteuse de MAI, soit assurée, la fréquence de la mauvaise observance au RSG est constatée dans la moitié des cas, au cours du suivi.

Nous avons retrouvé deux facteurs prédictifs de non observance au RSG, la durée d'évolution de la MC et le statut psychologique du malade. En fait, ni l'âge au diagnostic de la MC ou des MAI, ni la durée d'évolution des MAI ne semblent associés à l'observance ou non du RSG. Par contre, la mauvaise observance au RSG est liée d'une part, à une durée d'évolution prolongée de la MC et d'autre part, à l'impact psychologique de plusieurs maladies auto-immunes associées. Des comportements dépressifs peuvent s'expliquer d'une part, par le caractère chronique de la maladie et d'autre part, par la présence d'autres MAI

associées. Enfin, ils sont surtout liés au caractère contraignant d'un régime devant être suivi à vie. Ce qui, par conséquent, altère la vie sociale des patients, du fait des restrictions alimentaires et surtout, de l'impact économique d'un régime onéreux.

Le RSG combiné à un régime alimentaire diabétique, entraîne des limites pratiques et des répercussions considérables dans le mode de vie du malade surtout lorsqu'il s'agit d'un adolescent. Malheureusement, par conséquent, la mauvaise adhérence au RSG chez ces patients est très courante. Une étude de Valerio (276) a révélé que seulement 59% des patients atteints de diabète de type 1 associée à la maladie cœliaque, étaient observants au RSG strict. Tandis que l'observance au RSG est d'environ 78%, dans la MC seule (277).

Le patient doit faire l'objet d'un suivi régulier et à long terme pour surveiller la survenue de complications liées à la MC ou aux MAI, et l'apparition d'autres troubles auto-immuns.

Une amélioration clinique avec correction du syndrome carenciel, a été observée dans plus de la moitié des cas. En plus, malgré le suivi du RSG, la persistance des anomalies osseuses se voit dans un tiers des cas. La séroconversion est obtenue dans la moitié des cas et la réparation histologique est constatée dans 29,17% à 12 mois et 40,62% à 24 mois, après le début du RSG. L'évolution sous RSG observée dans la MC associée aux MAI n'est pas différente de celle observée dans la population générale.

Chez les patients diabétiques de type 1, les AC EMA et AATGt2 peuvent rester positifs même en présence d'un RSG bien suivi. En effet, ils ne constituent donc pas un test sensible pour évaluer l'observance dans cette situation (278).

La résistance au RSG est observée dans 16,67%. La principale cause de cette résistance au traitement, est l'écart du RSG. Les autres causes sont rares comme, la sprue réfractaire II, la colite microscopique et la maladie de Castelman.

Par ailleurs, l'amélioration de la MAI est influencée par l'observance au RSG. Cependant, la MAI est compliquée dans 25,32% des cas. Toutefois, certaines MAI sont améliorées par le RSG telles que, la dermatite herpétiforme (279), le vitiligo (280,281). Dans notre série, les lésions de la DH ont été améliorées sous RSG bien suivi et une repigmentation cutanée dans un cas de vitiligo.

Par contre, dans d'autres MAI, le RSG n'entraîne pas une amélioration des symptômes, le syndrome de Sjögren (282). Par contre, le RSG peut avoir un effet bénéfique avec amélioration de l'échocardiographie, ainsi que la qualité de vie des patients atteints de CMD (283).

Les hépatopathies chroniques évoluent vers la cirrhose dans la plupart des cas. L'hémorragie digestive par rupture des VO est la complication la plus fréquente, suivie de la décompensation ascitique et la thrombose porte. On note au cours de l'évolution,

l'amélioration de ces complications, après traitement (LVO, traitement de l'ascite) dans la plupart des cas. Cependant, le décès est survenu dans un cas.

Une amélioration des taux des AC anti-TPO et anti-TG, est observée dans un cas de TAI infra-clinique, après 6 mois du RSG bien suivi. Cependant, la durée d'évolution de cette maladie, n'est pas suffisante pour conclure l'effet favorable du RSG. En effet, un suivi plus long est nécessaire de la TAI. Il est difficile d'expliquer les mécanismes responsables de l'effet du régime sans gluten sur l'auto-immunité thyroïdienne. Par ailleurs, les études suggèrent que parmi ces mécanismes, l'amélioration de la vitamine D, qui était en corrélation avec les changements dans les titres des TPO (284). Cette découverte indique que le régime sans gluten peut apporter des avantages cliniques aux femmes atteintes de TAI en euthyroïdie. D'autres études sont nécessaires pour étayer cette hypothèse.

Par ailleurs, certaines MAI telles que, la TAI, DT1 et la maladie de Biermer, peuvent survenir sous RSG, après un délai moyen de 3,1 ans du début d'un RSG bien suivi. Elles sont asymptomatiques dans un tiers des cas, et diagnostiquées le plus souvent lors d'un dépistage systématique (TAI, DT1) ou lors de la réalisation d'une EDH pour le suivi de la MC (maladie de Biermer). Les MICI, les HAI et la thrombopénie auto-immune sont diagnostiquées lors de la survenue des complications sévères.

Il a été démontré que le LES peut se développer plus tard au cours de la MC, même après une rémission de cette dernière sous RSG (285).

9- Evolution et pronostic

Des similitudes cliniques entre la MC et certaines MAI, rendent parfois difficile d'établir un diagnostic et un traitement précoces. Le retard de diagnostic ou du traitement comporte un risque accru de complications.

Dans notre étude, la prévalence des complications au cours de l'évolution de la MC associée aux MAI, est de 28,57%. Le délai moyen de survenue des complications est de 5,22 ans. La fréquence des complications dans cette forme de MC, n'est pas influencée par le RSG.

La MC associée aux MAI est rarement compliquée de dénutrition (7,14%), de thrombose veineuse (8,33%) ; il s'agit d'une thrombophlébite cérébrale et d'une thrombose porte dans la plupart des cas. L'ostéoporose se voit dans 5,95%.

La néoplasie était représentée essentiellement par l'adénocarcinome jéjunal, alors que le lymphome intestinal n'a pas été retrouvé dans cette formes de MC associée aux MAI.

On note une amélioration sous RSG et après traitement de la complication, dans 37,5%. Cette amélioration n'est pas influencée par le RSG.

L'évolution des hépatopathies auto-immunes vers la cirrhose se voit dans la plupart des cas. Les principales complications observées sont l'hémorragie digestive, l'ascite et la thrombose porte. En effet, le dépistage de la MC dans les hépatopathies auto-immunes et la recherche d'une CBP en cas de MC, semble une attitude raisonnable afin de prévenir certaines complications des deux maladies, en particulier l'ostéoporose et l'évolution vers la cirrhose de ces hépatopathies.

La MC peut non seulement être associée au DT1, mais considérée comme un facteur de risque indépendant de survenue de complications chez les patients atteints de DT1 telles que la rétinopathie et la néphropathie (286,287). Dans notre série, la néphropathie diabétique était la seule complication observée du DT1. Elle évolue depuis plusieurs années avant le diagnostic de la MC.

La mortalité dans notre série, survient dans 3,57% suite à un accident vasculaire (Thrombophlébite cérébrale), une dénutrition sévère et une hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes compliquant une cirrhose auto-immune avancée.

Le décès est surtout fréquent dans le cas de MC associée aux MICI. Ces maladies inflammatoires sont étendues, sévères et résistantes au traitement biologique.

Après l'étude des aspects cliniques et évolutifs de la MC dans la population globale et celle atteinte de MAI, nous n'avons constaté aucune particularité des caractéristiques cliniques et évolutives de la MC associée aux MAI.

C- Etude comparative de l'association maladie cœliaque de l'adulte et maladies auto-immunes (MAI)

Constantine est une zone géographique avec une prévalence de MC de 0,97 pour 1000 habitants (288). Cette prévalence augmente de 0,11‰ en 1996 à 0,97‰ en 2008. Les sujets de sexe féminin et les adolescents sont les plus touchés par la maladie.

Cependant, les études de recherche de l'ensemble des maladies auto-immunes au cours de la MC de l'adulte, font défaut à Constantine comme en Algérie. La présente étude, est la seule qui s'est intéressée aux particularités de cette association. La prévalence de plusieurs MAI chez les malades cœliaques adultes, dans cette région, est estimée à 42,86%. Cette prévalence élevée est expliquée d'une part, par l'attention donnée au dépistage systématique (TAI, DT1) ou en présence de signes d'appel de diverses MAI et d'autre part, par le recrutement des malades atteints de MAI ayant un diagnostic récent ou ancien de MC. Ces malades sont adressés des différents services référents.

Compte tenu de l'augmentation de la fréquence des MAI dans notre population cœliaque et malgré les résultats contradictoires rapportés dans des études antérieures, on a pensé qu'il existe une relation significative entre le développement de ces MAI et certains facteurs de risque chez les patients cœliaques de notre étude. La détermination de ces facteurs de risque, liés au gluten ou à la maladie, a été effectuée. Cela pour savoir s'il existe une population identifiée «à risque» dans cette association. Enfin, il est important d'évaluer l'effet protecteur du RSG contre ce risque.

Certaines études ont rapporté que la survenue d'une maladie auto-immune est directement liée à l'âge au diagnostic de la MC, ce qui peut correspondre à la durée d'exposition au gluten.

1- Facteurs de risque de survenue de MAI au cours de la MC

Dans notre étude, la fréquence de l'association MC et MAI n'est pas modifiée par le sexe. Le même résultat a été constaté dans une étude Italienne (243). Par contre, Bolat (229) a démontré que le risque de survenue de MAI était associé au sexe féminin, et la prédominance féminine a été jugée significativement plus fréquente dans le groupe de polyendocrinopathies auto-immune.

Lors du recrutement, Il existe un pic de fréquence de MC dans la deuxième et la troisième décade. Cette fréquence n'est pas différente entre les deux groupes de la MC.

Dans notre série, la survenue de MAI au cours de la MC, n'est pas liée ni aux conditions socio-économiques ni au niveau d'instruction.

Une relation étroite a été établie entre la MC associée aux MAI essentiellement au DT1, et la survenue de MAI chez les parents de deuxième degré (261). Une autre étude Française (58) a montré un risque de 2,4 fois (IC 95% 1,71-3,31) de développer une MAI chez les enfants et les adultes atteints de MC avec des antécédents familiaux de MC. Au contraire, dans notre étude comme dans l'étude de Conti (243), il n'a pas été démontré de lien entre la fréquence de la MC familiale et la survenue de MAI chez les malades cœliaques. De même que la fréquence du DT1, de la TAI et des hépatopathies auto-immunes dans la famille, n'est pas associée à la survenue d'autres MAI chez le malade cœliaque. L'absence de relation entre l'histoire familiale de MC et de MAI et la survenue des MAI chez les malades cœliaques, pourrait être expliquée que par la seule possibilité d'avoir d'autres MAI qui n'ont pas été étudiées dans les familles des malades, car on s'est basé sur les déclarations de ces derniers.

En effet, l'augmentation de la fréquence du DT1 et de la TAI chez les malades cœliaques et leurs parents au premier degré, incite un dépistage systématique de ces MAI et chez tous les patients atteints de MC.

Dans notre étude, le diagnostic de la MC associée aux MAI est posé tardivement par rapport au groupe contrôle (32,35 ans vs 26,77 ans ; p : 0,012). Les mêmes constatations sont observées dans la MC à début pédiatrique, où le diagnostic de MC était posé à un âge tardif chez les enfants avec MAI que chez les enfants cœliaques sans MAI associées (10,46 ans vs 5,55 ans ; p<0,01). Ce qui correspond aux résultats de Ventura (70), qui a démontré que la prévalence des MAI chez les patients cœliaques semble augmenter avec l'âge au moment du diagnostic. Au contraire, l'âge au diagnostic de la MC, dans une étude Italienne, n'est pas différent entre les malades cœliaques atteints de MAI et les malades contrôles (243).

Par ailleurs, le délai diagnostique de la MC n'est pas différent entre les deux formes de la MC (p :0,27). Cependant, Conti (243) a retrouvé une fréquence élevée du retard diagnostique de MC de plus de 10 ans, dans la MC associée aux MAI par rapport au groupe de MC seule (39% vs 26,3%). Bibbo a également montré que la longue durée de la maladie est un facteur prédictif du développement des MAI (220).

D'après les auteurs des différentes études (58, 70), la durée d'exposition au gluten est estimée par l'âge et le délai diagnostique de la MC. Dans la littérature, il existe des résultats contradictoires sur la relation entre une exposition prolongée au gluten chez les patients et le risque élevé de développer les MAI. En effet, le rôle de ce facteur a été confirmé par certaines études (58,70), alors qu'il a été infirmé par d'autres (57,60).

D'une façon rationnelle, l'âge au moment du diagnostic de la MC est considéré comme un facteur prédictif de développement des MAI, plutôt que le délai du diagnostic de la MC. Cette hypothèse a été soutenue par Ventura, qui démontre que l'âge au diagnostic reflète la durée d'exposition au gluten (70). D'après ses estimations, la prévalence des MAI augmente avec l'âge, elle atteint un pic à 34% après la deuxième décennie (Cf. Fig. 40).

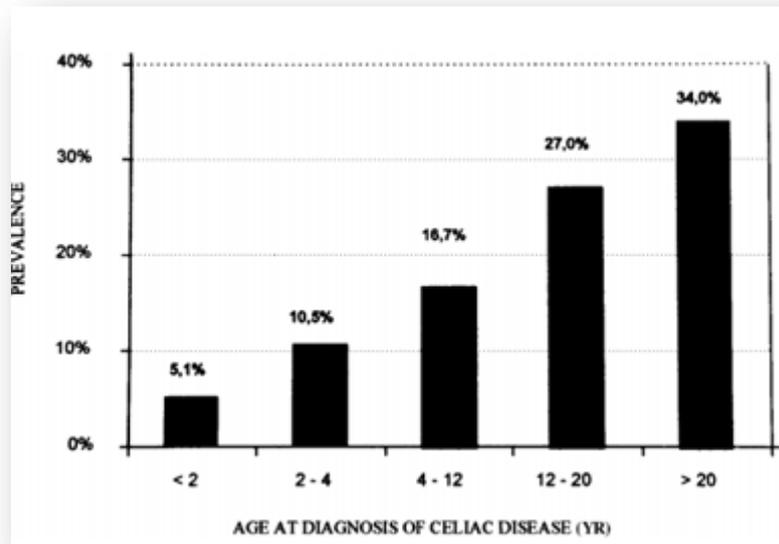


Figure 40. Prévalence des MAI selon l'âge du diagnostic de la MC (70)

D'autres études publiées ont permis d'affirmer que le développement des MAI au cours de la maladie cœliaque dépend de la durée d'exposition au gluten. Asher (289) a montré une prévalence de 20% du DT1 chez des patients cœliaques finlandais, qui avaient un âge moyen au diagnostic significativement plus élevé que celui des patients suédois. Counsell (290) a observé une prévalence très élevée de la TAI chez les patients adultes atteints de MC, diagnostiqués à un âge plus avancé.

Un autre point intéressant, nous permettant de soutenir le rôle de la durée d'exposition au gluten dans le développement des MAI, est le délai diagnostique de la MC par rapport à la MAI. Dans notre série, il est rare (27,38%) que la MC soit diagnostiquée avant la survenue de la MAI. En revanche, dans deux tiers des cas, le diagnostic de la MC est posé en même temps ou après celui de la MAI. Cela correspond parfaitement aux données de nombreuses études (58,70,289-294). Ventura (70) a estimé que dans 77,5% des cas, le diagnostic de la maladie auto-immune a été fait en premier; c'est-à-dire que la maladie cœliaque non connue, et n'est pas encore traitée. Dans notre étude, le délai moyen entre le diagnostic de MC et de MAI est de 6,55 ans. Le délai le plus long est observé dans l'association MC et MICI, notamment dans la maladie de Crohn. Ce délai est suffisant pour exposer le malade au gluten et développer la MAI.

Dans notre série, la présentation de la MC non associée aux MAI, est souvent bruyante. Elle est exprimée le plus souvent par des signes de malabsorption et par un retard statural, ce qui traduit la fréquence du diagnostic précoce de la MC dans ce groupe de malades. Par contre, la plupart des cas de MC associée aux MAI, sont révélés par une présentation atypique (72,62%). En effet, la MC peut rester longtemps masquée par la présentation

précoce et hétérogène de la MAI, ce qui peut expliquer le retard diagnostique avec un risque accru de survenue de complications et d'autres MAI.

En réalité, l'exposition réelle au gluten est difficile à interpréter (60). Le temps d'exposition peut être surestimé car de nombreuses maladies auto-immunes, de même que la maladie cœliaque, peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années avant le diagnostic. Il existe également une forte dépendance entre le temps d'exposition au gluten et l'âge au moment du diagnostic de la maladie cœliaque, car la fin de l'exposition au gluten correspond généralement à l'âge au moment du diagnostic de la maladie cœliaque et au début du RSG.

En fait, la fréquence du dépistage de la MC dans notre population atteinte de MC associée aux MAI (22,62%), permet une augmentation des chances du diagnostic de MC.

Dans notre étude, les manifestations digestives de la MC, sont le plus souvent frustes, sans qu'il y ait de lien avec la fréquence des MAI. La diarrhée chronique est plus fréquente (59,38%) chez les malades non atteints de MAI.

Nous n'avons constaté aucune différence entre la MC associée aux MAI et le groupe contrôle, concernant les manifestations extradiagnostiques entre autres, la carence martiale, les anomalies du bilan calcique ainsi que les anomalies osseuses, les carences vitaminiques D. En effet, Le syndrome carenciel est présent dans la MC quelque soit sa forme clinique.

Récemment, il a été démontré que la vitamine D agit comme un immunomodulateur et joue un rôle important dans la pathogenèse des MAI (267). La prévalence des MAI était similaire chez ceux avec une vitamine D normale (11%), une insuffisance (9%) et une carence (12%) dans l'étude de Tavakkoli (295). Les résultats de cette étude concordent avec ceux rapportés dans notre série. Au contraire, dans une autre étude, une prévalence plus élevée de la carence en vitamine D ainsi que de celle de l'hyperparathyroïdie secondaire, a été observé lorsqu'une MAI est associée à la MC (229).

Dans notre étude, le statut pondéral n'est pas différent entre les deux groupes. Toutefois, l'obésité était associée à la survenue des MAI. En fait, tous les malades obèses, sont porteurs de MAI. Dans la littérature, une seule étude qui a démontré la relation entre le BMI et la fréquence des MAI au cours de la MC (296), et que le surpoids était lié à la fréquence de la dermatite herpétiforme et du psoriasis chez l'adulte cœliaque non traité. Cela suggère que les phénomènes pro-inflammatoires présents en cas du surpoids peuvent favoriser le développement de plusieurs maladies, notamment les MAI, en raison du rôle que joue le tissu adipeux comme un organe endocrinien actif dans les processus immunitaires et inflammatoires en libérant des médiateurs pro-inflammatoires en commun avec les maladies dysimmunitaires (297).

Aucune différence n'a été constatée entre les deux formes de la MC, concernant la sévérité des lésions histologiques de la muqueuse duodénale. Ce qui concorde avec les données de la littérature (243).

La fréquence élevée de l'association de la MC et d'autres MAI, ne pourrait être expliquée que par l'existence d'un lien génétique entre ces MAI (298). Dans notre étude, le génotype des malades n'est pas différent selon la présence ou pas de MAI. Les autres marqueurs, HLA DR3, DR7, DR4, sont associés aux haplotypes de la MC, sans association à la fréquence des MAI dans la MC. Cependant, le nombre des malades est insuffisant pour déterminer le risque réel de développer d'autres MAI. D'autres études de prédisposition génétique seront utiles pour mieux comprendre les traits génétiques des MAI et identifier les sujets à risque de MAI, permettant ainsi un diagnostic et un traitement précoce.

Dans notre étude, bien qu'il ait été déterminé qu'il n'y avait pas de relation significative entre l'observance stricte au RSG et le développement des MAI mais, il a été constaté que l'acceptation et la perception du RSG étaient moindre dans le groupe de malades atteints de MAI.

En somme, le principal facteur prédictif du développement d'autres MAI retrouvé chez les malades cœliaques de notre série, est l'âge tardif (32,35 ans) au moment du diagnostic de la MC. Il y a aussi une influence de la forme clinique dans la survenue des MAI. Ce sont les formes atypiques qui donnent le plus de MAI.

Aucune relation significative n'a été retrouvée entre le développement des MAI et d'autres facteurs (Sexe, forme familiale de MC ou de MAI, carence en vitamine D, présence d'une atrophie villositaire sévère et l'observance du RSG).

On peut suggérer que la MC diagnostiquée tardivement, reste le plus souvent infra-clinique pendant des années, et la perte de la fonction de la barrière intestinale ne se développe qu'à l'âge adulte. Par conséquent, l'augmentation de la charge du gluten, un antigène probable de diverses maladies auto-immunes, s'exprime plus tard dans la vie.

Dans la littérature, Les résultats des différentes études pour établir le lien entre l'exposition au gluten et la survenue de MAI, sont contradictoires. Cosnes dans son étude, a analysé l'ensemble des groupe des patients, puis séparément dans la population pédiatrique (âge au diagnostic de MC <16 ans) et dans la population adulte (âge au diagnostic de MC <36 ans et > 36 ans) (58). Les facteurs associés à un risque élevé d'auto-immunité, étaient : un délai diagnostique long de la MC, une absence de signes digestifs au diagnostic, un âge plus jeune au diagnostic (<36 ans) et des antécédents familiaux de maladies auto-immunes. Il a aussi constaté une diminution du risque de maladies auto-immunes, lorsque le diagnostic est posé tardivement à l'âge adulte (>36 ans). Ce résultat est compatible avec celui de Sategna Guidetti (57). En effet, dans cette dernière étude, le risque de MAI avait tendance à diminuer avec la durée de l'exposition au gluten. Cependant, d'autres études ont démontré un lien entre le développement des MAI et l'exposition prolongée au gluten (70,114). Des taux sériques d'anticorps liés à l'insuline et d'anticorps anti-thyroïdiens diminués à un niveau significatif dans le suivi des enfants mis sous RSG, ont été observés (299).

En effet, toutes ces études ont suggéré que le régime sans gluten diminue mais n'empêche pas le développement des MAI.

2- Effet du régime sans gluten sur les MAI

La prise en charge des malades cœliaques dépend de la présence ou non de MAI. Dans tous les cas, le RSG constitue le seul traitement de la MC. La survenue d'autres MAI, nécessite une prise en charge spécialisée, et parfois une approche pluridisciplinaire.

La durée d'évolution est plus courte au cours de la MC associée aux MAI que dans la MC seule (5,10 vs 8,18 ans ; $p=0,01$). Elle est inversement corrélée à l'âge au diagnostic de la MC. Plus l'âge au diagnostic est tardif, plus la durée d'évolution de la MC est courte. En plus, la survenue des MAI n'influence pas l'observance du RSG et le taux de l'écart du RSG n'est pas différent qu'il existe ou non de MAI.

Dans notre étude, l'évolution clinique et histologique, ainsi que des anomalies osseuses de la MC sous RSG, n'est pas modifiée par la présence des MAI. Cependant, L'association MC et MAI augmente la fréquence de la résistance au RSG (16,67%). Néanmoins, les complications de la MC peuvent survenir, sans différence de prévalence entre les formes de la MC. Il est important de noter que l'adénocarcinome intestinal n'est survenu que dans la MC associée aux MAI, tandis qu'aucune complication lymphomateuse intestinale n'est observée dans cette forme associée. La sprue réfractaire survient au cours de la MC résistante au RSG, est fréquente dans la forme associée aux MAI.

Aucun lien n'a été observé entre la fréquence de la mortalité et la survenue de MAI au cours de la MC. Les complications de la MC constituent une cause fréquente du décès (80%). Elles sont dominées au cours de la MC sans MAI, par les complications du lymphome intestinal. La dénutrition survient dans un cas de MC associée à une maladie de Crohn compliquée.

Par contre, les complications de la MAI représentent 20% de l'ensemble des causes du décès. La thrombophlébite cérébrale et la rupture des varices œsophagiennes, sont respectivement des complications d'une RCH pancolique sévère et d'une cirrhose auto-immune avancée.

Le régime sans gluten pourrait-il jouer un rôle dans la protection contre le risque de développement des MAI ?

Ventura (70) a confirmé le rôle du gluten dans le développement des MAI. Il a constaté qu'il n'y avait pas une augmentation de la prévalence des MAI chez les patients atteints de maladie cœliaque qui sont diagnostiqués (et traités) tôt par rapport aux malades contrôles. Cette prévalence est 7 fois plus élevée chez les patients cœliaques diagnostiqués 10 ans après l'apparition des signes cliniques. Cette hypothèse est soutenue par d'autres études, Di

Mario (300) a montré que des taux des anticorps anti-insuline étaient plus élevés chez les enfants cœliaques non traités par rapport aux enfants mis sous RSG.

Par contre, l'effet protecteur du RSG n'était pas confirmé par Sategna Guidetti (57) et Viljamaa (60). Ils ont constaté que de nombreux patients cœliaques développaient des maladies auto-immunes malgré une stricte observance du régime sans gluten.

Dans notre étude, la fréquence des MAI survenant au cours du suivi, C'est à dire après l'instauration du RSG, est de 16,32%. Ce taux ne diminue pas chez les patients observants au RSG (13,82%). Ceci suggère que le RSG ne permet pas d'empêcher le développement de maladies auto-immunes. Les MAI les plus fréquentes, sont la TAI (4,25 %) et la colite microscopique (3,19%) suivies des MICI et de la PR (2,12%). Le DT1 et la maladie de Biermer surviennent rarement. Les MAI survenant sous RSG, sont rarement asymptomatiques. La TAI et le DT1 ont été diagnostiqués lors d'un dépistage systématique, au cours du suivi de la MC. Les autres MAI sont révélées par des signes d'appel.

D'après les résultats de notre étude, l'effet protecteur du RSG contre la survenue de MAI n'a pas été démontré. Néanmoins, la prévalence de la TAI a diminué de 14,29% au diagnostic de la MC à 4,25% après RSG strict. En plus, une diminution des AC spécifiques de la thyroïde 6 mois après le début du RSG strict, a été constatée dans un cas. Cette observation correspond à celle de Ventura (299) qui a rapporté une prévalence de TAI de 14,4% au diagnostic de la MC qui a diminué de 2,2% sur une période de 24 mois sous RSG, ce qui suggère le rôle protecteur du RSG.

Par ailleurs, nous soulignons l'intérêt du dépistage des MAI au cours de la MC, qui reste une attitude optimale pour améliorer la prise en charge de ces maladies auto-immunes. Ce dépistage ne doit pas être influencé par le tableau clinique de la MC, car dans cette association, la MC est fréquemment atypique ou asymptomatique. En plus, il doit être réalisé quelque soit la qualité de l'observance au RSG.

Le RSG pourrait-il avoir un impact sur l'évolution des maladies auto-immunes ?

L'évolution des MAI sous RSG est étudiée en partie dans la littérature. En effet, les symptômes des MAI associées à la MC ne sont pas toujours soulagés sous l'effet du RSG.

Dans la maladie cœliaque associée à la dermatite herpétiforme, la suppression du gluten était suivie d'une amélioration significative des lésions cutanées (279). La même évolution était observée chez tous les malades atteints de DH de notre série.

Le vitiligo est une maladie chronique et difficile à prendre en charge, qui a un impact esthétique et surtout psychologique profond sur les patients. L'objectif de son traitement est la repigmentation cutanée. Le dapson est le traitement connu pour stabiliser la progression de la maladie mais, aucune repigmentation ne s'est manifestée au cours des 2 années du suivi (280). Étant donné que la maladie cœliaque est fréquemment associée au vitiligo, le

RSG sera particulièrement avantageux. Le premier cas de repigmentation rapide du vitiligo acrofacial après RSG chez un patient cœliaque, a été récemment publié (281).

Une de nos patients atteints de vitiligo, a été surprise de voir des changements dans la pigmentation cutanée au cours des deux premiers mois. Ensuite, la repigmentation a progressé rapidement au cours de la première année sans autres changements après 18 mois. Il paraît, dans les cas mentionnés et celui de notre étude, que le suivi du RSG pourrait avoir un effet potentiellement encourageant et modifier l'histoire de la maladie.

D'autres MAI peuvent être améliorées par un régime sans gluten, même si cette évolution est moins constante, comme dans le cas du psoriasis (301) et la polyarthrite rhumatoïde juvénile (300). Il y a aussi des cas rapportés où un RSG a entraîné une repousse des cheveux dans l'alopecie aréata associée à la MC (302), et des cas où le RSG a amélioré la fonction hépatique (303).

Dans notre étude, les hépatopathies chroniques auto-immunes évoluent vers la cirrhose dans la plupart des cas. L'hémorragie digestive par rupture des VO est la complication la plus fréquente en cas de cirrhose, suivie de la décompensation ascitique et la thrombose porte. On note au cours de l'évolution, l'amélioration de ces complications, après traitement (LVO, traitement de l'ascite) dans la plupart des cas. Le décès ne survient que dans un cas. Dans la littérature, la CBP ne semble pas améliorée par le RSG (238,241). La prévalence élevée de la MC (3,5%) dans les hépatopathies cholestatiques suggère que le dépistage sérologique de la MC devrait être effectué systématiquement chez ces patients par IgA EMA ou AATGt2, dans le but d'évaluer l'impact du RSG sur les maladies hépatiques associées(241).

Dans une étude prospective portant sur 90 cœliaques adultes, Ventura (299) a rapporté une prévalence du DT1 et de la TAI de 11,1% et 14,4%, respectivement. Deux ans après RSG, tous les anticorps se sont normalisés. Néanmoins, dans certaines études (304,305), le régime sans gluten n'entraîne pas un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients atteints de MC et de DT1. D'autres études considèrent que la MC agit comme un facteur de risque indépendant de survenue de complications chez les patients atteints de DT1 (par exemple, les maladies osseuses, la rétinopathie ou la néphropathie) (286,287). Environ 58,3% des patients atteints de rétinopathie avancée ont été observés dans le cas de l'association DT1 et MC versus 25% des patients avec T1D seul (286). Dans notre série, la néphropathie et la rétinopathie diabétique évoluent depuis plusieurs années avant le diagnostic de la MC. Les épisodes d'hypoglycémie et la cétose diabétique ont été observés au cours de l'évolution de la MC chez deux patientes sous RSG bien suivi.

Les manifestations systémiques du syndrome de Sjögren ne sont pas améliorées par le RSG. Ainsi, les deux maladies doivent être traitées indépendamment (282). Par ailleurs, le RSG peut avoir un effet bénéfique avec amélioration de l'échocardiographie, ainsi que la qualité des patients atteints de cardiomyopathie dilatée (283). Aucune amélioration du syndrome

sec au cours de Gougerot-Sjögren ou de la fonction cardiaque dans la CMD, n'est observée chez les malades de notre série.

Dans notre étude, l'évolution de la néphropathie à IgA vers l'insuffisance rénale chronique, est observée dans un cas malgré un RSG bien suivi. Koivuviita (306) a démontré qu'un traitement par prédnisone et immunosuppresseurs était inefficace dans un cas néphropathie à IgA associées à la MC. Dans ce cas, l'introduction d'un régime sans gluten a entraîné une rémission complète de la maladie rénale.

Les complications sténosantes de la maladie de Crohn de notre série, sont survenues le plus souvent en cas de mauvaise observance au RSG. La colite aiguë sévère compliquant une RCH pancolique, est survenue chez un patient sous RSG. La thrombophlébite cérébrale se voit dans deux cas de MC associée aux MICI.

Dans notre étude, l'observance au RSG influence l'évolution de la MAI. Une amélioration clinique est observée dans 71,43% des malades observants et environ 28,57% des MAI se sont pas améliorées malgré un RSG bien suivi. Au contraire, environ 23,80% sont compliquées. La survenue de complications des MAI n'est pas influencée par le RSG. La fréquence de la mortalité n'est pas modifiée par la survenue des MAI.

Cette présente étude montre que le risque de développement des MAI chez les patients cœliaques est augmenté lorsqu'un diagnostic de MC est posé tardivement et lorsque la maladie est révélée par des manifestations atypiques. Plus important encore, après le diagnostic de la MC, le respect strict d'un régime sans gluten diminue mais n'empêche pas le développement des MAI ni leur évolution vers les complications.

Dans l'ensemble, l'impact du gluten dans le développement des MAI a été démontré par plusieurs études. Ces données justifient le dépistage de la MC chez les patients atteints de MAI, surtout si elles sont multiples et pour celles susceptibles d'être améliorées par un RSG ou comportant un risque important d'ostéoporose (corticothérapie prolongée, cholangite biliaire primitive...).

Cependant, le rôle protecteur du RSG reste toujours une question de débat. Ces hypothèses devront être confirmées par d'autres études prospectives multicentriques, à long terme.

Limites de l'étude et perspectives

En Algérie, il n'existe pas d'études qui déterminent tous les facteurs de risque de survenue de MAI au cours de la MC. Notre étude est la première qui s'est intéressée à la recherche de ces facteurs. Cependant, elle présente certaines limites. Premièrement, bien que les patients aient été inclus d'une façon prospective mais, l'étude était parfois basée sur une analyse rétrospective. Le but de notre étude était de déterminer les facteurs associés à un risque élevé de MAI chez l'adulte cœliaque; cependant, l'absence d'un groupe témoin sain n'a pas permis d'évaluer le risque réel de cette association.

Par ailleurs, notre étude soutient l'hypothèse selon laquelle l'exposition prolongée au gluten pourrait être impliqué dans la survenue de MAI. Mais, il est impossible de prédire la quantité de gluten consommée à long terme de manière précise, dans cette étude transversale. En plus, en raison de l'absence de méthode de mesure objective de la quantité de gluten consommée, l'observance alimentaire a été déterminée en utilisant un questionnaire et les informations sont obtenues à partir des déclarations des malades. Il est donc difficile d'évaluer l'influence exacte du RSG sur une courte période de suivi.

D'autres études prospectives plus importantes avec un suivi plus long, seront alors utiles pour estimer exactement la prévalence des MAI au cours des MAI, et aussi pour définir un nombre précis de facteurs de risque du développement de ces maladies.

La fréquence élevée de l'association de la MC et d'autres MAI, ne pourrait être expliquée que par l'existence d'un lien génétique entre ces MAI. Cependant, le nombre des malades est insuffisant pour déterminer le risque de développer d'autres MAI, dans notre étude. D'autres études de prédisposition génétique seront utiles pour mieux comprendre les traits génétiques des MAI et identifier les sujets à risque de MAI, permettant ainsi un diagnostic et un traitement précoce.

Deuxièmement, le dépistage des MAI au cours de la MC peut être influencé par la diversité des manifestations cliniques de ces maladies qui peuvent interférer avec celles de la MC. Ce qui explique le fait que la fréquence de ces maladies est sous estimée et que le diagnostic peut rester longtemps méconnu.

Ces données pourraient donc constituer un argument pour l'organisation d'une politique active de dépistage sérologique de la maladie cœliaque dans la population à haut risque. Ceci dans le but d'améliorer le diagnostic des maladies auto-immunes influencées par le gluten et de prévenir les complications liées à la MC.

Conclusion

La MC est devenue une des maladies les plus communes dans le monde et constitue un problème de santé publique.

Nos résultats démontrent une prévalence élevée des MAI, notamment de la thyroïdite d'Hashimoto, dans la région Constantinoise. Elle est estimée à 42,86%. De plus une tendance à une atteinte auto-immune multiple a été observée. Ce qui rend nécessaire le dépistage des autres MAI chez les patients cœliaques.

La présence d'une ou de plusieurs MAI ne modifie pas tous les aspects de la MC. Mais, il est particulièrement intéressant, de savoir si cette association intéresse tous les malades cœliaques, ou si un groupe «à risque» peut être atteint d'autres MAI. Pour cela, des facteurs prédictifs de survenue de MAI chez les malades de notre cohorte, ont été définis.

Nos données démontrent que le développement des MAI dans la maladie cœliaque est lié à un âge tardif au moment du diagnostic de la MC et à l'absence de signes typiques. Cela permet d'expliquer que la MC peut rester longtemps non connue et non encore traitée. Le temps d'exposition au gluten chez les malades cœliaques a été long pour favoriser la survenue de maladies auto-immunes. Donc, il est nécessaire de souligner l'importance du RSG, une fois que le diagnostic de la MC est posé.

En fait, la connaissance du risque des maladies auto-immunes chez les patients cœliaques conduit à améliorer le dépistage de ces maladies pour une meilleure prise en charge. Il est alors important de dépister d'autres MAI chez les patients cœliaques, en particulier chez ceux où le diagnostic de la MC a été posé tardivement.

Cependant, le rôle protecteur du RSG dans la protection contre la survenue des MAI n'est pas confirmé dans notre étude.

L'effet du RSG sur le développement et l'évolution des maladies auto immunes reste une question encore débattue. D'autres études prospectives plus importantes avec un suivi plus long, seront alors utiles pour éclairer mieux les caractéristiques auto-immunes de la MC et des MAI associées et rechercher tous les facteurs de risque de survenue de MAI.

Bibliographie

- 1- Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender : Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012;38:J109-19.
- 2- Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *Rev Med Interne* 2010;31:428-33
- 3- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981e2002.
- 4- Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:559e65.
- 5- Nion-Larmurier I, Cosnes I. Maladie coeliaque. *Gastroentérologie clinico-biologique* (2009) 33,508-517
- 6- Smyth DH, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767-77.
- 7- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43–52.
- 8- Johnston SD, Watson RG, Middleton D, et al. Genetic, morphometric and immunohistochemical markers of latent coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1283e8.
- 9- Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219–31
- 10- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (3): 286-92
- 11- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700–4.
- 12- Maki M, Mustalhati K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
- 13- Cash BD, Rubenstein JH, Young PE et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology* 2011;141:1187-93.
- 14- Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. *PloS One*. 2014;9(9):e106478.
- 15- Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214-9.
- 16- Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002;55: 754–7.
- 17- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1401–11.
- 18- Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:173082.
- 19- Lewis P, Pallis C. Neurological complications of coeliac disease and tropical sprue. In: Lewis PD, Pallis CA, editors. *The neurology of gastrointestinal disease*. London: WB Saunders; 1974. p 138.
- 20- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340:439-43.

- 21- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med.* 2008 Dec;99(6):595–604.
- 22- Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling D, Visakorpi J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1990;65:909–11
- 23- Volta U, Tovoli F, Piscaglia M, et al. Old and new serological test for celiac disease screening. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:31–5.
- 24- Villalta D, Tonutti E, Prause C, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010;56:464–8.
- 25- Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, et al. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening: save both money and monkeys. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1902–5.
- 26- Leffler DA, et Schuppan D. Update on serological testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2520-24.
- 27- Volta U, Granito A, Fiorini E, et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci.* 2008;853:1582–8
- 28- Prince HE, Norman GL, Binder WL. Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:192–6.
- 29- Collin P, Maki M, Keyrilainen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:367–71.
- 30- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67(7):1082-7
- 31- Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1837-2742.
- 32- Cellier C, Cuillierier E, Patey-Mariaud de Serre N et al. Push enteroscopy in celiac sprue and refractory sprue. *Gastrointest Endosc* 1999;50:613-7.
- 33- Malamut G, Matysiak-Budnik T, Grosdidier E et al. Adult celiac disease with severe or partial villous atrophy: a comparative study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(3):236-42.
- 34- Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcR $\alpha\beta$ CD8+ and Vd/jd1 phenotypes are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1989;30:665-72.
- 35- Malamut G, Verkarre V, Meresse B et al. Les lymphocytes intra-épithéliaux : impact en gastroentérologie. *Hepato Gastro* 2012;19:329-36.
- 36- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
- 37- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194
- 38- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656-76.
- 39- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:190-5.
- 40- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63:1210-28.

- 41- Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469–77.
- 42- Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:983–7
- 43- Hakanen M, Luotola K, Salmi J, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2631-2635
- 44- Kaukinen K, Collin P, Mykkänen AH, et al. Celiac disease and autoimmune endocrinologic disorders. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1428-1433
- 45- S. L. Neuhausen, L. Steele, S. Ryan et al., “Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives,” *Journal of Autoimmunity*, vol. 31, no. 2, pp. 160–165, 2008.
- 46- Walker-Smith JA. Diabetes and coeliac disease. *Lancet* 1969; 2: 1366
- 47- Chambers TL. Coexistent coeliac disease, diabetes mellitus, and hyperthyroidism. *Arch Dis Child* 1975; 50: 162-164
- 48- Walsh CH, Cooper BT, Wright AD, et al. Diabetes mellitus and coeliac disease: a clinical study. *Q J Med* 1978; 47: 89-100
- 49- Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF, et al. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med* 1982; 51: 329-335
- 50- Collin P, Salmi J, Hällström O, Oksa H, et al. High frequency of coeliac disease in adult patients with type-I diabetes. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 81-84
- 51- Elsurer R, Tatar G, Simsek H, et al. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 136-142
- 52- Masjedizadeh R, Hajiani E, Hashemi J, et al. Celiac disease in South-West of Iran. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4416-4419
- 53- Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, 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, pp. 1294–1298, 2004.
- 54- Güvenç S, Kaymakoğlu S, Gürel N, et al. The prevalence of manifest and latent celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 103-107
- 55- Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 151-155
- 56- Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J* 1978; 1: 537-539
- 57- Sategna-Guidetti C et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):751–7.
- 58- Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 753-758
- 59- Collin P et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002;23(4):464–83.
- 60- Viljamaa M et al. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(4):437–43.
- 61- Festen EA, Szperl AM, Weersma RK, et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps in the pathology and genetics, and their potential drug targets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2009; 9: 199-218
- 62- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn’s disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605
- 63- Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLADR and -DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Gut* 1999; 45: 395-401

- 64- Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517
- 65- Casella G, D'Inca R, Oliva L, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 175-178
- 66- Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984;25:151–7.
- 67- Marks J, Shuster S, and Watson A J. "Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis," *The Lancet*, vol. 2, no. 7476, pp. 1280– 1282, 1966
- 68- Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19: 728–36.
- 69- Volta U, Caio G, Stanghellini V, et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15- year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014;14:194.
- 70- Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology*. 1999 ; 117 : 297-303
- 71- Ludvigsson JF et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):63–69 e1.
- 72- Rubio-Tapia A, Murray J. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46:1650–8.
- 73- Caprai S et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):803–6.
- 74- Di Biase AR, et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease - a 10-year single-centre experience. In *Aliment Pharmacol Ther*; 2010, p. 253–60.
- 75- Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(10):2139–50
- 76- Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 164–6
- 77- Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 35–40.
- 78- DuBois RN, Lazenby AJ, Yardley JH, et al. Lymphocytic enterocolitis in patients with 'refractory sprue'. *JAMA* 1989; 262: 935–7.
- 79- Leeds JS, Horoldt BS, Sidhu R, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1214–20.
- 80- Koskela RM, Niemela SE, Karttunen TJ, et al. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 837–45.
- 81- Matteoni CA, Goldblum JR, Wang N, et al. Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 225–7
- 82- W. T. Cooke and W. T. Smith, "Neurological disorders associated with adult coeliac disease," *Brain*, vol. 89, no. 4, pp. 683– 722, 1966
- 83- A. Vaknin, R. Eliakim, Z. Ackerman, et al. "Neurological abnormalities associated with celiac disease," *Journal of Neurology*, vol. 251, no. 11, pp. 1393–1397, 2004.
- 84- P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al., "Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases," *European Heart Journal*, vol. 29, no. 2, pp. 270–276, 2008.
- 85- N. K. Goel, R. D. McBane, and P. S. Kamath, "Cardiomyopathy associated with celiac disease," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 80, no. 5, pp. 674–676, 2005.
- 86- D. Chicco, A. Taddio, G. Sinagra et al., "Speeding up coeliac disease diagnosis in cardiological settings," *Archives of Medical Science*, vol. 6, no. 5, pp. 728–732, 2010.
- 87- S. S. Kassin and H. M. Moutsopoulos, "Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome," *Archives of Internal Medicine*, vol. 164, no. 12, pp. 1275–1284, 2004.
- 88- Pittman FE, Holub DA. Sjogren's syndrome and adult celiac disease. *Gastroenterology*. 1965;48:869–76.

- 89- Iltanen S, Collin P, Korpela M et al., "Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, no. 4, pp. 1042–1046, 1999.
- 90- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. "Coeliac disease in Sjogren's syndrome—a study of 111 Hungarian patients," *Rheumatology International*, vol. 24, no. 5, pp. 278–282, 2004.
- 91- Ludvigsson J F, Rubio-Tapia A, Chowdhary V. "Increased risk of Systemic Lupus Erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease," *Journal of Rheumatology*, vol. 39, no. 10, pp. 1964–1970, 2012
- 92- Anaya JM: The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther* 2010;12:147
- 93- A. Fasano, "Systemic autoimmune disorders in celiac disease," *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 22, no. 6, pp. 674–679, 2006.
- 94- Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A. The autoimmune ecology. *Front Immunol* 2016;7:139.
- 95- Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: A longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2333-40
- 96- Castiblanco J, Anaya JM: The nature and nurture of common autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:1–8.
- 97- Greco L, Romino R, Coto I et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
- 98- Kumar V, Wijmenga G, and Withoff S. "From genome-wide associations studies to disease mechanisms: celiac disease as a model of autoimmune diseases," *Seminars in Immunopathology*, vol. 34, no. 4, pp. 567–580, 2012.
- 99- Zhernakova A, van Diemen C, and Wijmenga C. "Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immunerelated diseases," *Nature Reviews Genetics*, vol. 10, no. 1, pp. 43–55, 2009.
- 100- Gutierrez-Achury, Coutinho de Almeida R, and Wijmenga C. "Shared genetics in coeliac disease and other immunemediated diseases," *Journal of Internal Medicine*, vol. 269, no. 6, pp. 591–603, 2011.
- 101- Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared, distinct and opposing genetic factors in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359(26):2767-838
- 102- Ide A, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(3):243-53
- 103- Levin L, Ban Y, Concepcion E, et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis. *Hum Immunol* 2004;65(6):640-7
- 104- Clemente MG, Musu MP, Frau F, et al. Immune reaction against the cytoskeleton in coeliac disease. *Gut* 2000;47:520-6
- 105- Sasso FC, Carbonara O, Torella R, et al. Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis. *Gut* 2004;53(12):1878-80
- 106- Nielsen C, Hansen D, Husby S, et al. No allelic variation in genes with high gliadin homology in patients with celiac disease and type 1 diabetes. *Immunogenetics* 2004;56: 375-8
- 107- Atkinson M, Chervonsky A. Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease. *Diabetologia* 2012; 55(11):2868-287
- 108- Sanchez E, De Palma G, Capilla A, et al. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species. *Appl Environ Microbiol* 2011;77(15): 5316-23

- 109- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(5):313-23
- 110- Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(10):569-78
- 111- Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discov Med* 2012;14(78):321-6
- 112- Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, et al. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):162-5
- 113- Fuchtenbusch M, Ziegler Hummel AG. Elimination of dietary gluten and development of type 1 diabetes in high risk subjects. *Rev Diabet Stud* 2004;1(1):39-41
- 114- Toscano V, Conti FG, Anastasi E, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:7
- 115- HISCENHUBER C., CRVEL R., JARRY B., et al. Review article : safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 559-75.
- 116- Matysiak-Budnik T., Cerf-Bensussan N., Cellier C. Maladie cœliaque: prise en charge initiale et suivi. *Hépatogastro*; 13 :369-377 (2006).
- 117- Zanini, B.; Marullo, M.; Villanacci, V. et al. Persistent Intraepithelial Lymphocytosis in Celiac Patients Adhering to Gluten-Free Diet Is Not Abolished Despite a Gluten Contamination Elimination Diet. *Nutrients* 2016, 8.
- 118- Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1995; 109:122-8.
- 119- Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* (2019) 17:142
- 120- Leffler DA, Dennis M, Hyett B et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 445 – 50 . 219 .
- 121- Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2016 – 21 .
- 122- Malamut G, Afchain P, Verkarre V et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 81 – 90 .
- 123- Rubio-Tapia, A.; Rahim, M.W.; See, J.A.; Lahr, B.D.; Wu, T.-T.; Murray, J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2010, 105, 1412–1420.
- 124- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333–8.
- 125- Kang JY, Kang AHY, Green A, et al. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 226–245.
- 126- Barada K, Bitar A, Mokadem M A, et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J Gastroenterol* 2010 March 28; 16(12): 1449-1457
- 127- Catassi C, Rätsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-648
- 128- Catassi C, Abu-Zakey M, Kriszad, et al. Celiac disease among school-children in Egypt : results of a pilot study. 11th International Symposium on celiac disease. Northern Ireland: Belfast, 2004:

- 129- Bouguerra R, Ben Salem L, Chaâbouni H, et al. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes Metab* 2005; 31: 83-86
- 130- Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, et al. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 69-75
- 131- Boudraa G, Hachelaf W, Benbouabdellah M, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first- degree relatives in west Algeria: screening with serological markers. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 58-60
- 132- Demir H, Yüce A, Koçak N, et al. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 483-487
- 133- Güvenç S, Kaymakoğlu S, Gürel N, et al. The prevalence of manifest and latent celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 103-107
- 134- Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in elderly. *GUT*. 1994;35:65-7
- 135- Beaumont DM, Mian MS. Coeliac disease in old age: 'a catch in the rye'. *Age Ageing*. 1998 Jul; 27(4):535-8.
- 136- Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:49
- 137- Farrel RJ, KELLY CP. CELIAC SPRUE. *Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
- 138- Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, et al. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1077-81
- 139- Bonamico M, Mariani P, Mazzilli MC, et al. Frequency and clinical pattern of celiac disease among siblings of celiac children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:159-63.
- 140- Farre C, Humbert P, Vilar P, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Catalonian Coeliac Disease Study Group. Dig Dis Sci* 1999;44:2344-9.
- 141- Korponay-Szabo I, Kovacs J, Lorincz M, et al. Families with multiple cases of gluten-sensitive enteropathy. *Z Gastroenterol* 1998;36:553-8
- 142- Almeida PL de, Gandolfi L, Modelli IC, Martins R de C, Almeida RC de, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol*. 2008 Mar;45(1):69-72.
- 143- Prashant Singh , MBBS 1 , Shubhangi Arora ,et al .Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 29 September 2015
- 144- Singh P, Arora S, Lal S, et al. Risk of Celiac Disease in the First- and SecondDegree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539-48.
- 145- P. L. STOKES, R. FERGUSON, G. K. T. HOLMES, et al. Familial Aspects of Coeliac Disease *Quarterly Journal of Medicine, New Series, XLV, No. ISO, pp. 567S2, October 1976.*
- 146- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2009;137:88-93.
- 147- Petaros P, Martellosi S, Tommasini A, et al. Prevalence of autoimmune disorders in relatives of patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:1427-31.
- 148- Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease.*J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Apr; 36(4):470-3.

- 149- Makharia GK, Chalamalasetty SB, Khadgawat R et al. Celiac disease: variations of presentations in adults. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 162-166.
- 150- Akbar DH. Celiac Disease: Pattern and Trend comparison between Arab and Western Population. *Kuwait Med J* 2000; 32(4): 378-381
- 151- Vaquero L, Caminero A, Nuñez A, et al. Coeliac disease screening in first-degree relatives on the basis of biopsy and genetic risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 263-267
- 152- M SHARMA, P SINGH, A AGNIHOTRI, P DAS, A MISHRA, A K VERMA, A AHUJA, V SREENIVAS, R KHADGAWAT, S Datta GUPTA & G K MAKHARIA. Celiac disease: A disease with varied manifestations in adults and adolescents. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14: 518–525.
- 153- Boutaleb. A. F. Maladie coéliquue de l'adulte : formes atypiques et extra-intestinales. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales ; Juillet 2015.
- 154- Tagzout. D. Profil de la maladie coéliquue. Thèse du doctorat en science médicales. 2017
- 155- Vivas S, Vaquero L, Rodríguez-Martín L, et al. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015 November 6; 6(4): 207-212;
- 156- Santolaria S, Fernández F. [Gluten-sensitive enteropathy and functional dyspepsia]. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 78-88
- 157- Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 359-365
- 158- Joshi AS, Varthakavi PK, Bhagwat NM, et al. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* 2014 Jun;15(2):53–7.
- 159- Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MBC, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2014 Dec;132(6):364–71.
- 160- Norström F, Lindholm L, Sandström O. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. *BMC Gastroenterology* 2011, 11:118
- 161- Gray AM, Papanicolaou IN: Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res.* 2010
- 162- Çekın AH, Çekın Y, Sezer C. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2012;23(5):490–5.
- 163- Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. *Endokrynol Pol.* 2012;63(4):270–6.
- 164- Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:112–9
- 165- Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24:249-55.
- 166- Chin, R.L, Sander, H.W, Brannagan, T.H, et al. Celiac neuropathy. *Neurology.* 2003; 60: 1581–1585
- 167- Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: A longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:502-6.
- 168- Tersigni C, Castellani R, de Waure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update.* 2014 Aug;20(4):582–9

- 169- Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014 Jun;51(2):144–50.
- 170- Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001;49:169–75
- 171- Casella G, Antonelli E, Di Bella C, et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013 Aug;33(7):1128–31.
- 172- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654–7.
- 173- Van Der Pals M, Myleus A, Norstrom F et al. Body mass index is not a reliable tool in predicting celiac disease in children. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 165.
- 174- Tucker E, Rostami K, Prabhakaran S et al. Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012 ; 21(1) : 11-15.
- 175- Fasano A et al. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–351.
- 176- Chow M, Reilly N, Lebwohl , et al. Immunoglobulin A Deficiency in Celiac Disease. *Journal of clinical gastroenterology* 46(10):850-4 · April 2012
- 177- Nachman F et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 214–219.
- 178- Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B, et al. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 177-182
- 179- Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol hepatol*. 2009; 6:47-56.
- 180- Volta U, Caio G, Giancola F, et al. Features and Progression of Potential Celiac Disease in Adults. *Gastroenterology and Hepatology* (2015), 1542-3565(15)01491-3.
- 181- Kondala R, Puri AS, Banka AK, et al. Short-term prognosis of potential celiac disease in Indian patients. *United European Gastroenterol J* 2015
- 182- Dominguez C, Harkin G, Hussey M, et al. Changes in Presentation of Celiac Disease in Ireland From the 1960s to 2015. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2016).1542-3565(16)31116-8.
- 183- U. Volta et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity/ *Digestive and Liver Disease* 48 (2016) 1018–1022
- 184- Iacono O et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease, *Am J Gastroenterol*. 2005; 100 (11): 2472-7.
- 185- Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, et al. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with coeliac disease. *Br J Haematol* 2007;139:121–7.
- 186- Ben Hriz F, Habbassi H, Maamouri N, et al. Syndrome de Budd-Chiari associé à une maladie cœliaque. *Rev Med Interne* 2010;31:160–2.
- 187- Karoui S, Sfar S, Kallel M, et al. Syndrome des antiphospholipides révélé par une thrombose porte au cours d’une maladie cœliaque. *Rev Med Interne* 2004;25:471–3.
- 188- Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, et al. Maladie cœliaque, thrombophlébite cérébrale et déficit en protéine S, une association fortuite ? *J Mal Vasc* 2005;30:228–30.
- 189- Gabrielli M, Santoliquido A, Gasbarrini G, et al. Latent coeliac disease, hyperhomocysteinemia and pulmonary thromboembolism: a close link? *Thromb Haemost* 2003;89:203–4

- 190- Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:574–80.
- 191- Braham A, Safer L, Bdioui F, et al. Anticorps antiphospholipides en pathologie digestive. *Presse Med* 2001;30:1890–7.
- 192- Crovella S, Brandao L, Guimaraes R, et al. Speeding up coeliac disease diagnosis in developing countries. *Dig Liver Dis.* 2007;39:900-2.
- 193- Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta paediatr.* 1999;88:933-6.
- 194- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al; Italian Society Of Pediatric Gastroenterology Hepatology (SIGEP); Italian Study Group for Turner Syndrom (ISGTS). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5495-8.
- 195- Collins LS, Fowler A, Tong CYW, et al. Multicentric Castleman’s disease in HIV infection. *Int J STD AIDS* 2006;17:19-24.
- 196- Thoufeeq M H, Perry M J. Castleman’s disease in a patient with celiac disease. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:187
- 197- Hall NJ et al. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug 15; 30 (4): 315-30
- 198- Kurppa K, Lauronen O, Collin P, et al. Factors associated with dietary adherence in celiac disease: a nationwide study. *Digestion.* 2012;86:309–314.
- 199- Ahmed Sarkhy, et al : Socioeconomic Impacts of GFD among Saudi Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016 September 19(3):162-167
- 200- Leffler DA, Edwards-George J, et al: Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sei* 2008;53:1573-1581
- 201- Kurppa K, Paavola A. Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014, 147, 610–617
- 202- Biagi F. Trotta L. Alfano C. et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013, 48, 537–542
- 203- Leonard MM, Weir DC, DeGroote M, et al. Value of IgA tTG in predicting mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:286–91.
- 204- Norsa L.; Branchi F.; Bravo M, et al. Celiac Disease 30 Years After Diagnosis: Struggling With Gluten-free Adherence or Gaining Gluten Tolerance? *J. Pediatr.*
- 205- Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol.* 2008 Dec 28;14(48):7381–5.
- 206- Zanini B , Lanzarotto F , Mora A et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based “ CD-Watch ” program . *Dig Liver Dis* 2010 ; 42 : 865 – 70 .
- 207- Tursi A et al. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 387–391. 326.
- 208- Vahedi K et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1079–1087.
- 209- Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. *Gut.* 2000;47:366–369.
- 210- Rubio-Tapia A , Kelly DG , Lahr BD et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience . *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 99 – 107 ; quiz 352 – 3.

- 211- van Wanrooij RLJ, Bouma G, Bontkes HJ, et al. Outcome of referrals for non-responsive celiac disease in a tertiary center: Low incidence of refractory celiac disease in the Netherlands. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e218
- 212- J. Cosnes , I. Nion-Larmurier, J. Cosnes. Les complications de la maladie cœliaque. *Pathol Biol* (2011).
- 213- Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428–35
- 214- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356–61.
- 215- Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, et al. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001 Jan; 77(903):33-6
- 216- Holmes GK, Stokes PL, Sorahan TM, et al. Coeliac disease, gluten-free diet, and malignancy. *Gut*. 1976 Aug; 17(8):612-9.
- 217- Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Lymphoma risk in coeliac disease of later life. *Digestion*. 1982; 23(2):89-92.
- 218- Goddard CR and Gillett H R. Complications of coeliac disease: are all patients at risk?. *Postgrad Med J*. 2006 Nov; 82(973): 705–712.
- 219- Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM* 2003;96:345–53.
- 220- Bibbò S, Pes G M, Usai-Satta P, et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease. *Medicine* (2017) 96:47
- 221- Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006; 29: 2452–6.
- 222- Ludvigsson J F, Ekbom A, Montgomery S M. "Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 11, pp. 2483–2488, 2006.
- 223- Aggarwal S, Lebowhl B, Green R. "Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations," *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 5, no. 1, pp. 37–47, 2012
- 224- Greco D, Pisciotta M, Gambina F. "Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy)," *Endocrine*, vol. 43, no. 1, pp. 108– 111, 2013.
- 225- Mahmud F, Murray H, Kudva Y C et al., "Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 80, no. 11, pp. 1429–1434, 2005.
- 226- Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. "Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on antiendomysial antibodies," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 46, no. 5, pp. 612–614, 2008.
- 227- Vicuna Arregui M, Zozaya Urmeneta J M, Mart'inez de Esteban J P, et al. "Study of celiac disease in adults with type 1 diabetes mellitus," *Gastroenterologia y Hepatologia*, vol. 33, no. 1, pp. 6–11, 2010 (Spanish).
- 228- Simsek D G, Ayçan Z, Ozen A et al., "Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study," *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, vol. 22, no. 5, pp. 20–26, 2013.

- 229- Demirezer Bolat A, Akin FE, Tahtaci M, et al. Risk factors for polyautoimmunity among patients with celiac disease: a cross-sectional survey. *Digestion* 2015;92:185–91
- 230- Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67(7):1082-7
- 231- Collin P et al. Autoimmune hypopituitarism in patients with coeliac disease: symptoms confusingly similar. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 558–560.
- 232- Birkenfeld S et al. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1331–4.
- 233- Singh S, Sonkar GK, Usha NO. Celiac disease-associated antibodies in patients with psoriasis and correlation with HLA Cw6. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(4):269–72.
- 234- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13–20
- 235- Kia KF et al. Prevalence of anti gliadin antibodies in patients with psoriasis is not elevated compared with controls. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(5):301–5
- 236- Ludvigsson JF et al. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol.* 2011;131(10):2010–6
- 237- Seyhan M et al. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(1):28–33.
- 238- Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36(1):62–70.
- 239- Tosun MS, Ertekin V, Selimoglu MA. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(7):898–9.
- 240- Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42(1):120–2.
- 241- Volta U et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2609–13.
- 242- Green P H, Yang J, Cheng J, et al . “An association between microscopic colitis and celiac disease,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 11, pp. 1210–1216, 2009
- 243- Conti L , Lahner E, Galli G, et al. Risk Factors Associated with the Occurrence of Autoimmune Diseases in Adult Coeliac Patients. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2018, Article ID 3049286
- 244- Stenhammar L, Ljunggren C G, “Thrombocytopenic purpura and coeliac disease,” *Acta Paediatrica Scandinavica*, vol. 77, no. 5, pp. 764–766, 1988.
- 245- Dogan M, Sal E, Akbayram S, et al. “Concurrent celiac disease, idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis: a case report,” *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 17, no. 6, pp. E13–E16, 2011
- 246- Emilsson L, Andersson R, Elfstrom P, et al. “Risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in 29000 patients with celiac disease,” *Journal of American Heart Association*, vol. 1, no. 3, Article ID e001594, 2012.
- 247- Romagnoli E, Boldrini E, and Pietrangelo A. “Association between celiac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case report,” *Internal and Emergency Medicine*, vol. 6, no. 2, pp. 125–128, 2011.
- 248- Zitouni M, Daoud W, Kallel M, et al. “Systemic lupus erythematosus with celiac disease: a report of five cases,” *Joint Bone Spine*, vol. 71, no. 4, pp. 344–346, 2004.

- 249- Mirza N, Bonilla E, and Phillips P E. "Celiac disease in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature," *Clinical Rheumatology*, vol. 26, no. 5, pp. 827–828, 2007.
- 250- Hrycek A and Siekiera U. "Coeliac disease in systemic lupus erythematosus: a case report," *Rheumatology International*, vol. 28, no. 5, pp. 491–493, 2008.
- 251- Alpigiani M G, Haupt R, Parodi S, et al. "Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13–3ear follow-up study," *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 26, no. 1, p. 162, 2008
- 252- Iqbal T, Zaidi M A, Wells G A, et al. "Celiac disease arthropathy and autoimmunity study," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 28, no. 1, pp. 99–105, 2013.
- 253- Aldersley MA, James TE, Markham AF, Howdle PD. Coeliac's disease and Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 710.
- 254- Triolo G, Accardo AP, Carbone MC et al. Behçet disease and celiac's disease. *Lancet* 1995; 346:1495.
- 255- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378 (12):1132–1141.
- 256- Lakhota M, Pahadia HR, Kumar H, et al. Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) Type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease - a rare combination. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):OD01–3.
- 257- Hrubisková K, Jackuliak P, Vanuga P, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 associated with autoimmune hypophysitis and coeliac disease. *Vnitr Lek*. 2010
- 258- Maturu A, Michels A, Draznin B. Multiple disease associations in autoimmune polyglandular syndrome type II. *Endocr Pract*. 2014;20(12):e250–5
- 259- Kurien M, Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson JF. Celiac disease increases risk of thyroid disease in patients with type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Care*. 2016;39(3):371–375.
- 260- Mohan MP, Ramesh TC. Multiple autoimmune syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69:298–299.
- 261- Anaya JM, Castiblanco J, Tobon GJ, et al. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Autoimmun* 2006.
- 262- Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1123–1132.
- 263- Ouaka-Kchaou A, Ennaifer R, Elloumi H, et al. Autoimmune diseases in coeliac disease: effect of gluten exposure. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (2008) 1(3) 169–172
- 264- Gregory C, Ashworth M, Eade OE, et al. Delay in diagnosis of adult coeliac disease. *Digestion* 1983 ; 28:201–204
- 265- Seissler J, Schott M, Boms S, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in type I diabetes. *Diabetologia* 1999; 42:1440–1441
- 266- Cronin C, Feighery A, Ferriss BJ, Liddy C, Shanahan F, Feighery C 1997 High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 92:2210–2212
- 267- Cantorna MT, Mahon BD: Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004;229:1136–1142.

- 268- Garud S, Leffler D, Dennis M, et al. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:898–905.
- 269- Malamut G, Verkarre V, Callens C et al. Enteropathy associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2012;142(4):726-9
- 270- Yang A, Chen Y, Scherl E, et al. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 528-532
- 271- Saalman R, Wold AE, Dahlgren UI, et al: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to gliadincoated cells with sera from children with coeliac disease. *Scand J Immunol* 1998;47:37- 42.
- 272- Jiskra J, Límanová Z, Vaníčková Z, et al: IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 2003;52:79– 88.
- 273- Koehne Vde B, Bahia M, Lanna CC, Pinto MR, et al: Prevalence of serological markers for celiac disease (IgA and IgG class antigliadin antibodies and IgA class antiendomysium antibodies) in patients with autoimmune rheumatologic diseases in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2010;47:250–256.
- 274- Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, et al. Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2000;45(2):403-6.
- 275- Diamanti, A.; Capriati, T.; Bizzarri, C.; et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: Genotype or gluten? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016, 12, 67–77.
- 276- Valerio G, Maiuri L, Troncone R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002 Dec; 45(12):1719-22.
- 277- Errichiello S, Esposito O, Di Mase R, et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:54–60.
- 278- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease : achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S135-S141
- 279- Salafia A: *Vitiligo-Leukoderma: Textbook and Atlas.* Dr. Antonio Salafia, 2010.
- 280- Wozel G, Blasum C: Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306:103-124.
- 281- Khandalavala B.N. · Nirmalraj M.C. Rapid Partial Repigmentation of Vitiligo in a Young Female Adult with a Gluten-Free Diet. *Case Rep Dermatol* 2014;6:283-287
- 282- Alvarez-Celorio M. D, Angeles-Angeles A, and Kraus A, “Primary Sjogren’s syndrome and celiac disease: causal association or serendipity?” *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 6, no. 4, pp. 194–197, 2000.
- 283- Goel N K, McBane R D, and Kamath P S, “Cardiomyopathy associated with celiac disease,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 80, no. 5, pp. 674–676, 2005
- 284- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8
- 285- Freeman H J, “Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus,” *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 42, no. 3, pp. 252–255, 2008.
- 286- Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, et al. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 316–21.
- 287- Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson J, et al. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2013; 274: 273–80.

- 288- Bouasla, Benatallah L, Zidoune M N. Prévalence de la maladie cœliaque à Constantine (1996–2008). *Nutrition clinique et métabolisme*. Volume 25, n°S2, page 71 (Décembre 2011).
- 289- Asher H, Holm K, Kristiansson B, et al. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child* 1993;68:375–381
- 290- Counsell CE, Taha A, Ruddel WSJ. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35:844–846.
- 291- Cooper BT, Holmes GKT, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *BMJ* 1978;1:537–539.
- 292- Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association. An Italian multicentre study. *Acta Paediatr* 1995;84:1432–1433.
- 293- Sigurs N, Johansson C, Elfstrand PO, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents in Sweden. *Acta Paediatr* 1993;82:748–751.
- 294- Cronin CC, Fergus S. Insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1096–1097.
- 295- Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, et al: Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:515–519.
- 296- Zingone F, Bucci C, Tortora R et al., “Body mass index and prevalence of skin diseases in adults with untreated coeliac disease,” *Digestion*, vol. 80, no. 1, pp. 18–24, 2009.
- 297- Swinburn BA, Sacks G, Hall K D et al., “The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9793, pp. 804–814, 2011.
- 298- Lundin K A and Wijmenga C, “Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening,” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 12, no. 9, pp. 507–515, 2015.
- 299- Ventura A, Neri E, Ughi C, et al. Gluten dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137: 263-5
- 300- Di Mario U, Anastasi E, Mariani P, et al. Diabetes-related autoantibodies do appear in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1992;81: 593/7.
- 301- Barbato M, Viola F, Miglietta MR, et al. Malattia celiaca e psoriasi: descrizione di due casi clinici. *Riv Ital Pediatr* 1996;22:934–937
- 302- Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, et al. Coeliac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology* 1995;109:1333–1337.
- 303- Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver diseases: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881/8
- 304- Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, et al. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care* 1999;22:1747–1748.
- 305- Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years’ follow-up. *Diabetes Care* 2006;29:2452–2456.
- 306- Koivuviita N, Tertti R, Heiro M, et al. A case report: a patient with IgA nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten-free diet. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;2:161–163.

Index des figures

Introduction

Figure. 1 Formes cliniques de la MC..... 7

Figure 2. Présentation clinique de la maladie cœliaque
selon le modèle d’iceberg (9)..... 7

Résultats

Figure 1. Malades inclus dans l’étude..... 35

Figure 2. Répartition des malades selon le sexe 36

Figure 3. Répartition des patients selon les tranches d’âge 37

Figure 4. Répartition des patients selon le sexe et par tranche d’âge 37

Figure 5. Répartition des malades cœliaques selon le lieu de résidence 38

Figure 6. Répartition des malades selon la situation familiale..... 39

Figure 7. Répartition selon le niveau d’instruction 39

Figure 8. Répartition des patients selon la profession 40

Figure 9. Répartition des patients selon le niveau socio-économique 41

Figure 10. Antécédents personnels des maladies auto-immunes..... 43

Figure 11. Distribution des malades atteints de MC par famille..... 44

Figure 12. Répartition des antécédents familiaux des maladies auto-immunes 46

Figure 13. Lien de parenté des sujets atteints de MAI 46

Figure 14. Délais diagnostiques de la MC 47

Figure 15. Statut pondéral de la population cœliaque..... 52

Figure 16. Fréquence de l’anémie selon l’âge..... 53

Figure 17. Répartition de l’anémie selon le VGM 53

Figure 18. Anomalies osseuses à la densitométrie osseuse..... 56

Figure 19. Tracé de DMO en cas d’ostéopénie d’un malade de notre série..... 57

Figure 20. Tracé de DMO en cas d'ostéoporose d'un malade de notre série.....	57
Figure 21. Anomalies osseuses à la DMO selon les tranches d'âge	58
Figure 22. Anomalies osseuses à la DMO selon le sexe	58
Figure 23. Taux de réalisation des marqueurs sérologiques de la MC	59
Figure 24. Topographie des lésions endoscopiques.....	61
Figure 25. Anomalies endoscopiques duodénales.....	61
Figure 26. Résultats des tests génétiques réalisés chez 21 malades cœliaques.....	65
Figure 27. Présentation des formes cliniques de la MC de l'adulte (Iceberg cœliaque).....	70
Figure 28. Evolution du profil clinique au cours des années (1969-2017).....	71
Figure 29. Test thérapeutique au gluten	73
Figure 30. Observance au régime sans gluten	76
Figure 31. Prévalence des MAI au cours de la MC.....	90
Figure 32. Répartition des malades selon le nombre de MAI associées à la MC.....	93
Figure 33. Répartition le nombre de MAI associées à la MC selon le sexe	93
Figure 34. Répartition des malades coeliaques atteints de MAI selon le sexe	96
Figure 35. Anomalies osseuses à la densitométrie osseuse dans la MC associée aux MAI	105
Figure 36. Formes cliniques de la MC associée aux MAI.....	108
Figure 37. Répartition des malades avec ou sans MAI associées selon les tranches d'âge.....	114

Discussion

Figure 38. Distribution des sujets avec maladie cœliaque dans les familles (145).....	138
Figure 39. Changements dans la présentation clinique de MC à l'âge adulte (182).....	150

Figure 40. Prévalence des MAI selon l'âge du diagnostic de la MC (70).....182

Index des tableaux

Résultats

Tableau 1. La moyenne d'âge des patients selon le sexe.....	38
Tableau 2. Niveau d'instruction selon le sexe et la moyenne d'âge.....	40
Tableau 3. Antécédents personnels dans la cohorte des malades cœliaques.....	42
Tableau 4. Lien de parenté des malades cœliaques dans la famille	45
Tableau 5. Circonstances de découverte de la MC.....	49
Tableau 6. Manifestations digestives de la MC de l'adulte.....	50
Tableau 7. Manifestations extra-digestives de la MC de l'adulte	51
Tableau 8. Anomalies biologiques du syndrome carentiel.....	55
Tableau 9. Profil sérologique de la MC de la population de la MC.....	60
Tableau 10. Lésions endoscopiques associées à la MC.....	62
Tableau 11. Lésions histologiques de la MC.....	63
Tableau 12. Taux de réalisation et de positivité du bilan d'auto-immunité.....	67
Tableau 13. Les morbidités associées à la maladie cœliaque	75
Tableau 14. Observance au RSG selon l'âge au diagnostic de la MC et le sexe.....	77
Tableau 15. Observance au RSG selon la durée d'évolution de la MC.....	77
Tableau 16. Observance au RSG selon les conditions socio-économiques et le niveau d'instruction.....	78
Tableau 17. Observance au RSG selon les formes cliniques de la MC.....	78
Tableau 18. Observance au RSG selon la présence de comorbidités et de complications	79

Tableau 19. Influence du RSG sur l'évolution de la MC.....	81
Tableau 20. Fréquence de survenue de MAI au cours de la MC sous RSG.....	82
Tableau 21. Complications de la MC.....	86
Tableau 22. Facteurs liés à la survenue de complications de la MC.....	87
Tableau 23. Facteurs de risque de survenue de complications de la MC.....	87
Tableau 24. Les causes de la mortalité dans la MC.....	88
Tableau 25. Tableau récapitulatif des caractéristiques générales de la maladie cœliaque dans notre série.....	89
Tableau 26. Prévalence des maladies auto-immunes associées à la MC.....	92
Tableau 27. Syndrome auto-immun multiple dans la série de MC.....	95
Tableau 28. Fréquence du SAIM selon le nombre de MAI dans la famille.....	95
Tableau 29. La moyenne d'âge des patients porteurs de MAI selon le sexe.....	96
Tableau 30. Répartition de la population cœliaque porteuse de MAI selon les caractéristiques socio-démographiques	97
Tableau 31. Formes familiales de la MC associée aux MAI.....	98
Tableau 32. Age, délai diagnostique et circonstances de découverte de la MC associée aux MAI.....	100
Tableau 33. Age, délai et circonstances du diagnostic des MAI associées à la MC.....	101
Tableau 34. Manifestations cliniques de la MC associée aux MAI.....	103
Tableau 35. Anomalies biologiques observées dans la MC associée aux MAI.....	104
Tableau 36. Profil sérologique de la MC dans la population atteinte de MAI.....	106
Tableau 37. Aspects endoscopiques et histologiques de la MC associée aux MAI.....	107

Tableau 38. Facteurs influençant le suivi du RSG.....	109
Tableau 39. Effets du RSG sur l'évolution des MAI associée à la MC.....	111
Tableau 40. Répartition des malades cœliaques avec ou sans MAI associées selon l'âge et le sexe.....	113
Tableau 41. Répartition des malades cœliaques avec ou sans MAI associées selon les caractéristiques démographiques.....	115
Tableau 42. Répartition des malades cœliaques selon la présence ou non de MAI associées et selon les antécédents familiaux de MC et de MAI.....	116
Tableau 43. Age et délai du diagnostic de la MC selon la coexistence ou non de MAI	118
Tableau 44. Circonstances de découverte de la MC selon la coexistence de MAI....	119
Tableau 45. Manifestations cliniques de la MC selon la coexistence de MAI.....	122
Tableau 46. Anomalies biologiques de la MC selon la coexistence de MAI.....	123
Tableau 47. Anomalies de la densité osseuse dans la MC selon la coexistence de MAI.....	124
Tableau 48. Profil sérologique de la MC selon la coexistence des MAI.....	125
Tableau 49. Aspects endoscopiques et histologiques de la MC selon la coexistence de MAI	126
Tableau 50. Marqueurs de susceptibilité génétique dans la MC selon la coexistence de MAI.....	127

Tableau 51. Formes cliniques de la MC selon la coexistence de MAI.....128

Tableau 52. Observance au RSG et suivi de la MC selon la coexistence de MAI.....129

Tableau 53. Effet du RSG sur l'évolution de la MC selon la coexistence de MAI.....130

Tableau 54. Complications de la MC selon la coexistence de MAI.....132

Tableau 55. Mortalité au cours de la MC selon la coexistence de MAI.....133

Tableau 56. Facteurs prédictifs de survenue de MAI au cours de la MC.....134

Discussion

Tableau 57. Différentes manifestations cliniques de la MC selon

l'âge de présentation (155).....140

Tableau 58. Tableau comparatif des étiologies de la résistance au RSG.....159

**Tableau 59. Tableau comparatif de la prévalence des différentes MAI
associées à la MC.....167**

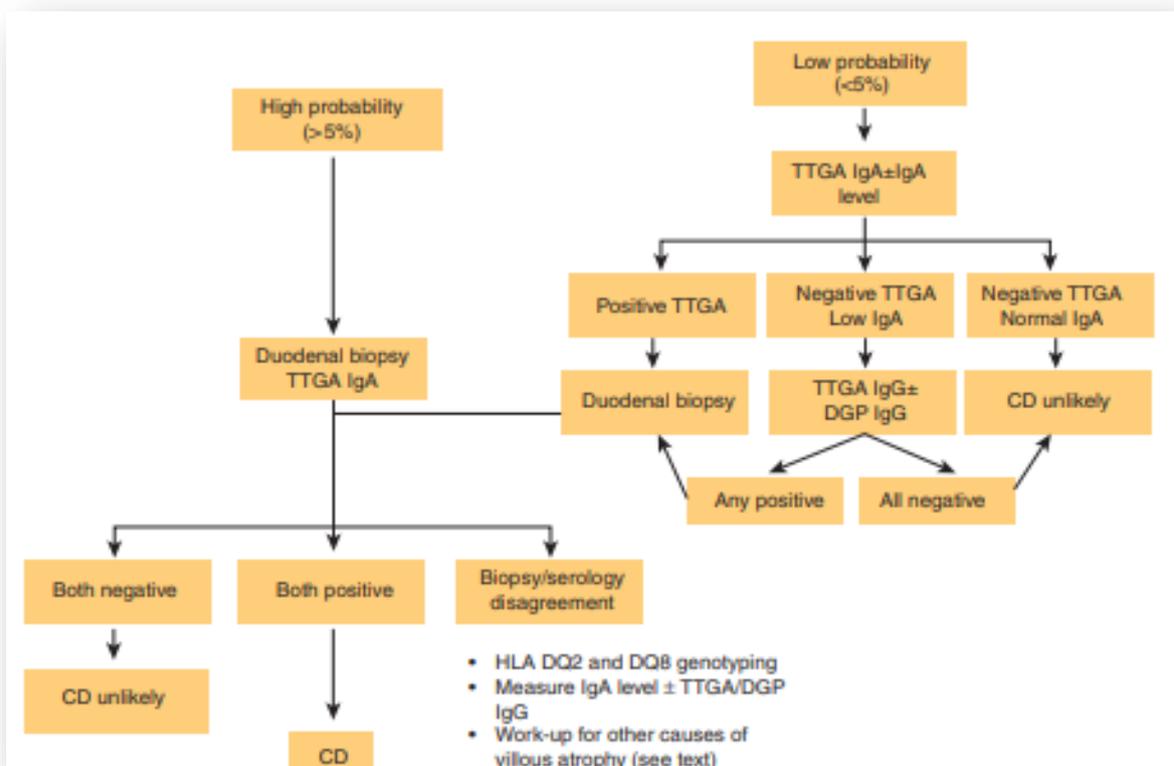
**Tableau 60. Risque de survenue d'une ou de plusieurs MAI dans la MC
et le groupe contrôle (220).....168**

Annexes

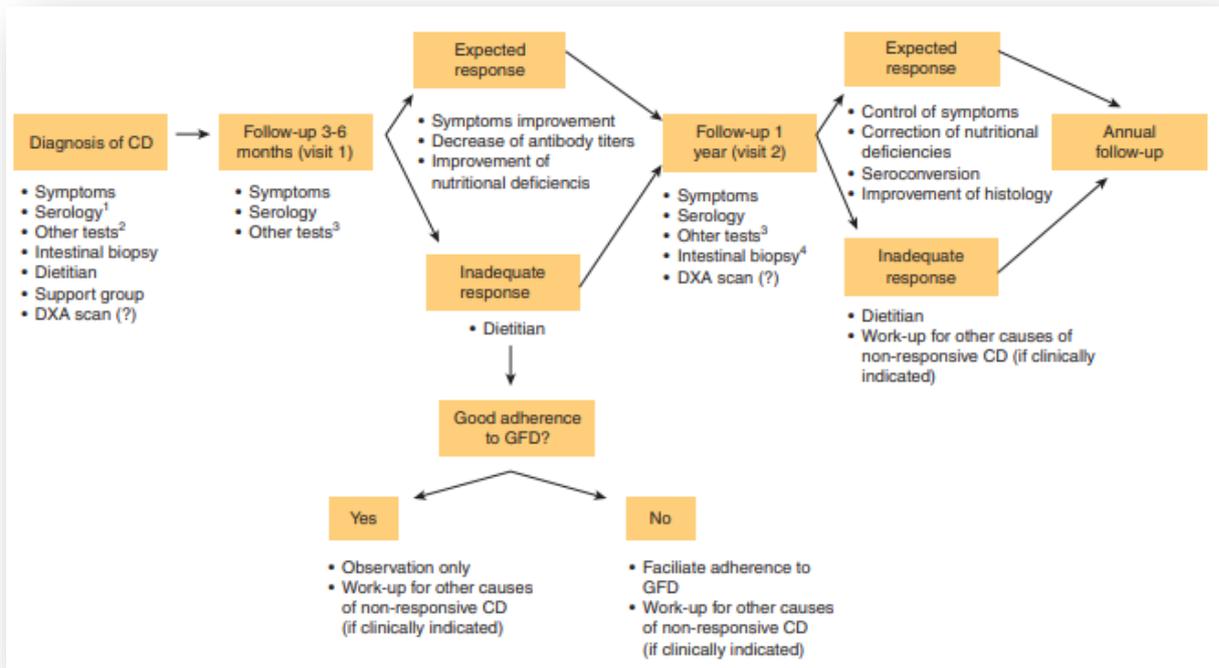
Marsh modified (Oberhuber)	Histologic criterion			Corazza
	Increased intraepithelial lymphocytes*	Crypt hyperplasia	Villous atrophy	
Type 0	No	No	No	None
Type 1	Yes	No	No	Grade A
Type 2	Yes	Yes	No	
Type 3a	Yes	Yes	Yes (partial)	Grade B1
Type 3b	Yes	Yes	Yes (subtotal)	
Type 3c	Yes	Yes	Yes (total)	Grade B2

* >40 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Marsh modified (Oberhuber); >25 intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes for Corazza.

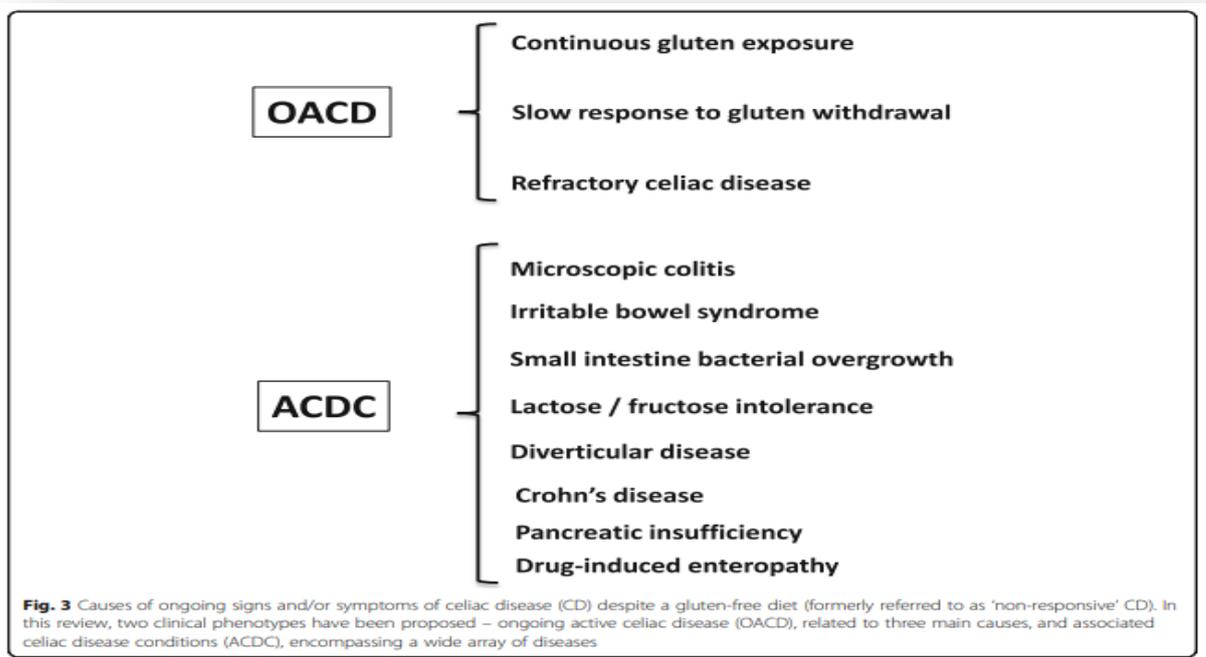
Annexe 1. Classification histologique utilisée en pratique (38)



Annexe 2. Algorithme diagnostique de MC de l'adulte «ACG»(38)



Annexe 3. Follow up de la maladie coeliaque (adapté par Rubio-Tapia) (38)



Annexe 4. Causes de la résistance au RSG (119).

OACD (Ongoing active CD) : Persistance de MC active.

(ACDCs : Associated CD conditions) :Présence de maladies associées à la MC

CENTRE HOSPITALO UNIVERSITAIRE DE CONSTANTINE

Service d'hépto-gastroentérologie

Pr.T.Hammada

Fiche technique Maladie cœliaque

Dr Kassama

Date :

N° Dossier :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Etat civil :

Adresse :

Profession :

Tel :

ATCDS :

-Personnels :

- Anémie ferriprive
- Retard staturo-pondéral
- Diabète : Type I
- Dysthyroidies : (type / date de diagnostic / trt suivi)
- Autres :

-Familiaux :

- Maladie cœliaque dans la famille : Lien de parenté
- Maladie auto immunes dans la famille : Type et lien de parenté

-Niveau socio-économique et d'instruction :

Histoire clinique de la maladie cœliaque

Date du diagnostic :

Date du début des symptômes :

Manifestations cliniques :

*Signes d'appel :

-Troubles du transit :

/ Diarrhée : Nombre des selles

Aspect des selles

Eléments anormaux

/ Constipation

/ Alternance diarrhée /constipation

-Ballonnement abdominal

-Douleurs abdominales

-Vomissements

-Signes extra-digestives :

/Alopécie

/Aptose

/Perlèche

/Ataxie

/Douleurs osseuses

/Crampes

/Tétanies

/Aménorrhée

/Avortements

/Apathies

/Troubles de l'humeur

/Anorexie

/Perte de poids (Kg)

/Asthénie

/Autres :

/Dépression

/Troubles de la mémoire

*Examen physique :

- Poids (Kg) : Taille (m) : BMI :
- coloration cutanéomuqueuse :
- Troubles des phanères :
- OMI :
- Syndrome hémorragique cutanéomuqueux :
- Signes de déshydratation :
- Signes de dénutrition :
- Dermatite herpétiforme
- Etat bucco-dentaire :
- Distension abdominale
- Masse abdominale
- Epanchements :
- Examen neurologique :
- Autres :

Bilan biologique :

- FNS : Hb= VGM= CCMH=
GB= Plt=
- TP TCK
- Na+ K+ Cl- Ca++ P Mg++
- Bilan lipidique : CholT HDL LDL TG
- Bilan protidique : PrT Alb
- Bilan rénal : Urée Créat
- Bilan Hépatique : TGO TGP PAL GGT
BIL T BILC
- Bilan martial : fer sérique ferritinémie
- Bilan inflammatoire : VS CRP
- Electrophorèse des protéines
- Immunoélectrophorèse des protéines
- Dosage pondéral des IgA
- Bilan thyroïdien : T4 TSH Ac anti TPO Ac anti-TG
- Glycémie:

-DMO

Diagnostic de la maladie cœliaque

-Sérologie :

/Ac anti transglutaminases :	IgA	IgG
/Ac anti endomysium :	IgA	IgG
/Ac anti gliadines :	IgA	IgG
/Ac anti réticulines :	IgA	IgG

-Typage HLA : DQ2 DQ8

-Endoscopie :

-Histologie : -Atrophie villositaire :
 -Hyperplasie cryptique :
 -↗ LIE (CD 3+ CD8+ CD103+)

-Classification MARSH

Maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque

- Diabète de type 1
- Thyroïdite auto immune
- Maladie d'Addison
- Syndrome de Sjögren
- Hépatite auto-immune
- Cholangite sclérosante primitive
- Cardiomyopathie dilatée
- Psoriasis
- Arthrite rhumatoïde
- Sarcoïdose
- Néphropathie IgA
- Lupus érythémateux systémique
- Dermatite herpétiforme
- MICI
- Neuropathies périphériques
- Cirrhose biliaire primitive
- Colite microscopique
- Vitiligo
- Alopécie de type areata
- Ataxie
- Purpura thrombopénique

Association 01

-Type de la maladie auto-immune :

-Date du diagnostic :

-Eléments du diagnostic :

/Clinique :

/Biologique :

/Morphologique :

-Traitement suivi :

-Evolution :

Association 02

-Type de la maladie auto-immune :

-Date du diagnostic :

-Eléments du diagnostic :

/Clinique :

/Biologique :

/Morphologique :

-Traitement suivi :

-Evolution :

Association 03

-Type de la maladie auto-immune :

-Date du diagnostic :

-Eléments du diagnostic :

/Clinique :

/Biologique :

/Morphologique :

-Traitement suivi :

-Evolution :

TRAITEMENT :

-Régime sans gluten :

- Date du début :

-Observance :

Non observance :

- Transfusions sanguines :

-Date :

-Traitement martial :

-Type du TRT :

Dose :

-Durée du TRT :

-Folates

-Supplémentation vitaminique :

-Type des vitamines :

-Dose :

-Durée :

-PEC psychologique

-Autres Thérapeutiques :

Suivi régulier:

❖ Visite 1 : 3 mois

1) Maladie cœliaque :

-RSG : observance non observance

Source cachée de gluten (nature)

-Evolution :

Amélioration clinique complète :

Bilan biologique :

survenue de complications :

2) Maladie auto-immune

❖ **Visite 2 : 6 mois**

1)Maladie cœliaque :

-RSG : observance non observance
 Source cachée de gluten (nature)

-Biologie :

-Sérologie :

-Evolution :

Amélioration clinique complète :

amélioration clinique partielle :

survenue de complications :

2)Maladie auto-immune

❖ **Visite 3 : 1an**

1)Maladie cœliaque :

-RSG : observance non observance
 Source cachée de gluten (nature)

-Biologie :

-Sérologie :

-Endoscopie :

-Histologie :

-Evolution :

Amélioration clinique complète :

amélioration clinique partielle :

survenue de complications : 2)Maladie auto-immune

Résumé

Introduction : La prévalence des maladies auto-immunes (MAI) est élevée chez les patients atteints de maladie cœliaque (MC). Les objectifs de la présente étude étaient de déterminer la prévalence des MAI associées à la MC et de définir chez les patients cœliaques les facteurs de risque de développement de MAI et d'évaluer l'effet du régime sans gluten. **Patients et méthodes :** Nous avons mené une étude descriptive transversale, prospective et monocentrique au niveau du service de gastroentérologie du CHU de Constantine de janvier 2015 à janvier 2018. Au total, 196 patients atteints de MC confirmée ont été inclus dans l'étude. Les maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque ont été systématiquement dépistées pour déterminer leur prévalence. Les patients ont été divisés en 2 groupes. Le groupe I est composé de patients sans autres MAI cependant, le groupe II est constitué de patients ayant d'une ou plusieurs MAI. Toutes les MAI associées à la MC ont été enregistrées et leur association avec les facteurs de risque a été analysée. **Résultats :** L'âge moyen des 196 patients atteints de MC était de $35,5 \pm 12,02$ ans. La prédominance féminine a été retrouvée (151 femmes et 45 hommes ; sex-ratio : 0,29). Parmi 196 patients atteints de MC, 42,86% avaient au moins une MAI. Les endocrinopathies auto-immunes et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, étaient les MAI les plus fréquentes. La thyroïdite auto-immune était présente dans 14,29% des cas, le diabète de type 1 dans 11,22%, les maladies inflammatoires de l'intestin dans 6,63%, l'anémie pernicieuse (4,08 %) et la dermatite herpétiforme (4,08 %). La polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (PEA 2) et le syndrome auto-immun multiple (SAIM) étaient respectivement présents dans 4,08% et 5,61%. L'âge ($P: 0,012$) et les formes atypiques au moment du diagnostic de la MC (IC: 1,12-2,41; RR: 1,64) étaient les seuls facteurs prédictifs significatifs du développement d'une maladie auto-immune. **Conclusion :** Nos résultats montrent une augmentation de la prévalence des MAI, et plus particulièrement de la thyroïdite d'Hashimoto et du diabète de type 1. De plus, une tendance à la poly-auto-immunité a été observée. Ces résultats soulignent la nécessité du dépistage des MAI chez les patients cœliaques, en particulier chez ceux qui présentent déjà des facteurs de risque.

Mots clés Maladie cœliaque, maladies auto-immunes, facteurs de risque, dépistage.

Abstract

Introduction: The prevalence of autoimmune diseases (AIDs) is increased in patients with Celiac disease (CD). The aims of the present study were to determine the prevalence of the AIDs that are associated with celiac disease and to define in celiac patients which factors modulate the risk of autoimmune disease and to evaluate the effect of the gluten-free diet. **Patients and Methods :** We conducted a descriptive transversal prospective and single-center study, at the Department of Gastroenterology in the University Hospital of Constantine from January 2015 to January 2018. Totally 196 patients with confirmed CD were included in the study. The autoimmune diseases associated to celiac disease were systematically screened to determine their prevalence. The patients were divided into 2 groups. Group I consisting of patients without any other autoimmune diseases (AIDs) however, group II consisting of patients with accompanying one or more AIDs. All AIDs that accompanied the celiac disease were recorded, and their association with risk factors was analyzed. **Results :** The mean age of 196 CD patients was 35.5 ± 12.02 years. The predominance of women was found (151 female and 45 male; sex ratio: 0.29). Among 196 patients with CD, 42,86% had at least one AID. Endocrine and inflammatory bowel diseases were the most prevalent ADs: autoimmune thyroiditis was present in 14,29% of cases, type 1 diabetes in 11,22%, inflammatory bowel disease in 6,63%, pernicious anemia (4,08%) and dermatitis herpetiformis (4,08%). Autoimmune Polyendocrine Syndrome 2 and multiple autoimmune syndrome (MAS) were presents in 4,08% and 5,61%, respectively. Age ($P :0.012$) and atypical forms at diagnosis of CD (IC: 1,12-2,41; RR: 1,64) were the only significant predictors factors of the developing an autoimmune disorder. **Conclusion:** Our findings provide evidence for increased prevalence of ADs, and more specifically Hashimoto thyroiditis and type 1 diabetes. In addition, a trend for poly-autoimmunity was observed. These results underline the need of an accurate screening for ADs in celiac patients, especially in those who already have risk factors.

Keywords Celiac disease, Autoimmune disorders, Risk Factors, screening.

ملخص

مقدمة : انتشار مرض المناعة الذاتية مرتفع عند مرضى السيلياك (CD). كانت أهداف الدراسة الحالية هي تحديد مدى انتشار مرض المناعة الذاتية المرتبط بمرض السيلياك وتحديد عوامل الخطر عند مرضى السيلياك لتطوير مرض المناعة الذاتية وتقييم تأثير النظام الغذائي الخالي من الغلوتين. المرضى والطرق: أجرينا دراسة وصفية مقطعية ومستقبلية في قسم أمراض الجهاز الهضمي في المستشفى الجامعي بقسنطينة من يناير 2015 إلى يناير 2018. ضمنت الدراسة 196 مريضاً لديهم مرض السيلياك مؤكد. تم فحص أمراض المناعة الذاتية المرتبطة بشكل منهجي لتحديد مدى انتشارها. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين. تتكون المجموعة الأولى من مرضى لا يعانون من مرض المناعة الذاتية، المجموعة الثانية تتكون من مرضى مصابين بواحد أو أكثر من مرض المناعة الذاتية. تم تسجيل جميع هذه الأمراض المرتبطة بمرض السيلياك وتم تحليل ارتباطها بعوامل الخطر. النتائج: كان متوسط عمر 196 مريضاً مصاباً بمرض السيلياك ± 35.5 سنة. تم العثور على غلبة للإناث (151 امرأة و 45 رجلاً ؛ نسبة الجنس 0.29). من بين 196 مريضاً مصاباً بالسيلياك ، كان لدى 42.86% منهم على الأقل مرض المناعة الذاتية. اعتلال الغدد الصماء المناعية الذاتية وأمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة كانت أكثر أنواع الأمراض شيوعاً. كان التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي موجوداً في 14.29% من الحالات ، ومرض السكري من النوع 1 في 11.22% ، ومرض التهاب الأمعاء بنسبة 6.63% ، وفقر الدم (4.08%) و التهاب الجلد الحلثي الشكل (4.08%). كان اعتلال الغدد الصماء المناعي الذاتي من النوع 2 (PEA 2) ومتلازمة المناعة الذاتية المتعددة (SAIM) موجوداً في 4.08% و 5.61% على التوالي. كان العمر (P: 0.012) والأشكال غير النمطية في وقت تشخيص مرض السيلياك (RR: 1.64 ؛ CI: 1.12-2.41) هي المؤشرات المهمة الوحيدة لتطور أمراض المناعة الذاتية الخالصة: تظهر نتائجنا زيادة في انتشار أمراض المناعة الذاتية ، وبشكل أكثر تحديداً التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو ومرض السكري من النوع 1. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ وجود حالات مرض المناعة الذاتية المتعددة. تؤكد هذه النتائج على الحاجة إلى فحص أمراض المناعة الذاتية عند مرضى السيلياك، وخاصة أولئك الذين لديهم بالفعل عوامل الخطر. الكلمات المفتاحية : مرض السيلياك، أمراض المناعة الذاتية، عوامل الخطر، الفحص.