

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ CONSTANTINE 3
FACULTÉ DE MÉDECINE Pr B. BENSMAIN
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE
Année 2012-2013



Thèse

Pour l'obtention du grade de
Docteur en Sciences Médicales

Soutenue le 10 décembre 2012

Dr. 1404

Maladie cœliaque et diabète de type 1 de l'adulte : Aspects épidémiologiques et cliniques

Présentée par
Dr Yacine Kitouni
Maître assistant en médecine interne

Jury :

Pr Nacéra Benfenatki	Faculté de Médecine d'Alger	Présidente
Pr Hocine Bounecer	Faculté de Médecine de Batna	Examineur
Pr Rachid Malek	Faculté de Médecine de Sétif	Examineur
Pr Kamel Hannache	Faculté de Médecine de Constantine	Examineur
Pr Daoud Roula	Faculté de Médecine de Constantine	Directeur de thèse

SOMMAIRE

I. Introduction	1
1. Le diabète de type 1.....	5
1.1. Historique du diabète de type 1.....	5
1.2. Épidémiologie du diabète de type 1.....	6
2. La maladie cœliaque.....	9
2.1. Historique de la maladie cœliaque.....	9
2.2. Épidémiologie de la maladie cœliaque.....	11
2.3. Formes cliniques de la maladie cœliaque.....	12
2.3.1. La forme habituelle.....	12
2.3.2. Les formes pauci symptomatiques.....	12
2.3.3. Les formes asymptomatiques ou silencieuses.....	12
2.3.4. Les formes latentes ou potentielles.....	13
2.3.5. Les formes évolutives.....	13
2.3.6. Pathologies associées	14
2.3.6.1. Atteintes cutané-muqueuses.....	14
2.3.6.2. Endocrinopathies.....	15
2.3.6.3. Atteintes neurologiques	15
2.3.6.4. Atteintes ostéo-articulaires.....	16
2.3.6.5. Pathologie hépatobiliaire.....	17
2.3.6.6. Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique.....	17
2.3.7. Causes de mortalité des malades cœliaques.....	17
2.4. Pathogénie de la maladie cœliaque.....	18
2.4.1. Génétique et immunogénétique de la maladie cœliaque.....	18
2.4.2. Fraction toxique du gluten.....	19
2.4.3. Anomalie de la perméabilité entérocytaire	19
2.4.4. Physiopathologie de la maladie cœliaque.....	20
2.5. Diagnostic de la maladie cœliaque.....	21
2.5.1. Les anticorps de la maladie cœliaque.....	21
2.5.1.1. Les Anticorps Anti Gliadine (AGA).....	21
2.5.1.2. Les Anticorps Anti Endomysium (EMA)	21
2.5.1.3. Les Anticorps Anti Transglutaminase tissulaire (anti-tTG)	22
2.5.2. Anatomopathologie de la maladie cœliaque.....	22
2.5.2.1. Histologie de la muqueuse intestinale normale.....	22
2.5.2.2. Conditions de prélèvement biopsique.....	23
2.5.2.3. Classifications des atrophies villositaires.....	24
2.5.2.3.1. Classification de Marche C et Matuchansky C.....	24
2.5.2.3.2. Classification de Marsh MN.....	24
2.5.2.3.3. Classification de Marsh modifiée par Oberhuber.	24
2.5.2.3.4. Classification simplifiée par Corazza GR.....	25
2.6. Causes des atrophies villositaires.....	26
2.6.1. La maladie cœliaque.....	26
2.6.1.1. Maladie cœliaque active.....	27
2.6.1.1.1. Evaluation de l'atrophie villositaire.....	27
2.6.1.1.2. Autres critères histologiques.....	27
2.6.1.1.3. Extension de la maladie.....	28

2.6.1.2. La maladie cœliaque sous régime sans gluten.....	28
2.6.1.3. Notion de tolérance.....	29
2.6.1.4. Maladie cœliaque latente et maladie cœliaque silencieuse.....	29
2.6.1.5. Maladie cœliaque résistante au régime sans gluten.....	29
2.6.2. Autres causes d'atrophie villositaire.....	31
2.6.2.1. Maladie des chaînes alpha.....	31
2.6.2.2. Causes inflammatoires et infectieuses.....	31
2.6.2.3. Causes dysimmunitaires.....	32
2.6.2.4. Atrophie villositaire iléale primitive.....	33
3. Association diabète de type 1 et maladie cœliaque.....	33
3.1. Historique.....	33
3.2. Épidémiologie.....	34
4. Le dépistage de la maladie cœliaque.....	34
4.1. Principes généraux du dépistage.....	34
4.2. Les différentes méthodes de dépistage.....	36
4.2.1. L'endoscopique.....	36
4.2.2. Les tests sérologiques.....	37
4.2.3. La capsule endoscopique.....	38
4.2.4. Les tests génétiques.....	39
4.2.5. Le test capillaire.....	40
4.2.6. La combinaison des moyens de dépistage	40
II. Matériel et méthodes.....	42
1. Données géographiques, administratives et démographiques de la wilaya de Constantine.....	43
2. Population d'étude	44
2.1. Sites de recrutement.....	44
2.2. Modalités de recrutement.....	45
2.3. Critères d'éligibilité	46
2.3.1. Critères d'inclusion	46
2.3.2. Critères de non inclusion.....	46
3. Protocole d'étude	46
3.1. Le dossier médical.....	46
3.1.1. Le bilan clinique.....	46
3.1.2. Le bilan paraclinique.....	47
3.1.2.1. Bilan biologique.....	47
3.1.2.2. Bilan ophtalmologique.....	47
3.1.2.3. Bilan endoscopique.....	47
3.2. Définition des variables.....	48
3.3. Saisie et traitement des données.....	51
3.4. Analyse statistique.....	52
III. Résultats.....	53
1. Structures de recrutement et médecins intervenants.....	54
1.1. Consultations publiques de diabétologie.....	54
1.2. Consultations privées de diabétologie.....	54
1.3. Associations de patients diabétiques de la Wilaya de Constantine.....	54
2. Voies de recrutement des patients.....	55

3. Recrutement en fonction du type d'activité des médecins traitants.....	55
4. Description de la population globale de l'étude.....	55
4.1. Données sociodémographiques	55
4.1.1. Âge et classes d'âge	55
4.1.2. Répartition selon le sexe.....	56
4.1.3. Etat matrimonial.....	56
4.1.4. Habitat.....	57
4.1.5. Niveau scolaire.....	57
4.1.6. Niveau social.....	58
4.2. Antécédents familiaux	59
4.3. Âge au diagnostic du diabète	60
4.4. Durée du diabète.....	60
4.5. Modalités thérapeutiques du diabète	60
4.5.1. Nature des insulines utilisées	60
4.5.2. Schémas d'insulinothérapie.....	61
4.5.3. Doses d'insuline	61
4.6. Incidence des hypoglycémies.....	62
4.7. Pathologies associées connues.....	62
4.7.1. Fréquence	62
4.7.2. HTA associée	63
4.7.2.1. Âges au moment du diagnostic de l'HTA	63
4.7.2.2. Délais entre le diagnostic du diabète et le diagnostic de l'HTA.....	63
4.8. Signes cliniques	64
4.8.1. Signes fonctionnels	64
4.8.1.1. Fréquence	64
4.8.1.2. Diarrhées chroniques : Nombre de selles par jour.....	65
4.8.2. Signes physiques.....	65
4.8.2.1. Données anthropométriques	65
4.8.2.2. Les autres signes physiques	66
4.9. Examens paracliniques	67
4.9.1. Examens biologiques	67
4.9.1.1. Examens biochimiques.....	67
4.9.1.2. Examens hématologiques.....	70
4.9.1.3. Examens immunologiques	70
5. Analyse synthétique de la population générale.....	76
6. Prévalence de la maladie cœliaque chez le diabétique de type 1.....	77
7. Etude descriptive des patients associant diabète de type 1 et maladie cœliaque	77
7.1. Données socio-démographiques	77
7.1.1. Âge et classes d'âge.....	77
7.1.2. Sexe.....	78
7.1.3. Etat matrimonial.....	78
7.1.4. Habitat.....	79
7.1.5. Niveau scolaire.....	79
7.1.6. Niveau social.....	79
7.2. Antécédents familiaux	79
7.3. Âge au diagnostic du diabète	80

7.4. Durée du diabète.....	81
7.5. Modalités thérapeutiques du diabète	81
7.5.1. Nature des insulines utilisées	81
7.5.2. Schémas d'insulinothérapie.....	81
7.5.3. Doses d'insuline	82
7.6. Incidence des hypoglycémies.....	82
7.7. Pathologies associées connues	83
7.8. Signes cliniques	84
7.8.1. Signes fonctionnels	84
7.8.2. Signes physiques.....	84
7.8.2.1. Données anthropométriques	84
7.8.2.2. Les autres signes physiques.....	85
7.9. Examens paracliniques	85
7.9.1. Examens biologiques	85
7.9.1.1. Examens biochimiques.....	85
7.9.1.2. Examens hématologiques.....	88
7.9.1.3. Examens immunologiques	89
7.9.2. Résultats anatomo-pathologiques.....	91
8. Analyse synthétique de la population cœliaque.....	91
9. Diabétiques de type 1 avec et sans maladie cœliaque : Etude comparative.....	92
9.1. Données socio-démographiques	92
9.1.1. Âge et classe d'âge	92
9.1.2. Sexe.....	93
9.1.3. Habitat.....	94
9.1.4. Niveau scolaire.....	94
9.1.5. Niveau social.....	94
9.2. Antécédents familiaux	94
9.3. Âge au diagnostic du diabète et durée du diabète	95
9.4. Modalités thérapeutiques du diabète	95
9.5. Incidence des hypoglycémies.....	96
9.6. Pathologies associées connues.....	96
9.7. Signes cliniques : Etude comparative	97
9.7.1. Signes fonctionnels	97
9.7.2. Données anthropométriques.....	98
9.8. Examens biologiques	98
9.8.1. Examens biochimiques	98
9.8.2. Examens hématologiques.....	102
10. Niveaux de contribution des paramètres cliniques, biochimiques et immunologiques au diagnostic de la maladie cœliaque.....	103
10.1. Paramètres cliniques : Spécificité, sensibilité, VPP, VPN	103
10.2. Paramètres biochimiques : Spécificité, sensibilité, VPP, VPN	104
10.3. Examens immunologiques : Spécificité, sensibilité, VPP, VPN	104
11. Etude synthétique de la comparaison des diabétiques type 1 avec et sans maladie cœliaque.....	105
IV. Discussion	107
A. Les limites de l'étude	108
B. La prévalence et la séroprévalence de la maladie cœliaque	109

C. Description de la population cœliaque par rapport à la population non cœliaque.....	113
1. Les données socio-démographiques.....	113
1.1. L'âge et les classes d'âge.....	113
1.2. Le sexe.....	113
1.3. L'habitat.....	114
1.4. Le niveau scolaire et social.....	115
2. Les antécédents familiaux.....	115
2.1. Le diabète.....	115
2.2. L'hypertension artérielle	115
2.3. La maladie cœliaque.....	116
3. Le diabète.....	116
3.1. L'âge au diagnostic du diabète.....	116
3.2. La durée du diabète.....	117
3.3. Les modalités thérapeutiques du diabète.....	117
3.4. L'incidence des hypoglycémies.....	117
4. Les pathologies associées connues et/ou dépistées.....	118
4.1. L'hypertension artérielle et la coronaropathie.....	118
4.2. La néphropathie.....	118
4.3. La rétinopathie et la neuropathie.....	119
4.4. Le pied diabétique.....	119
5. Les signes cliniques.....	120
5.1. Les signes fonctionnels.....	120
5.2. Les signes physiques.....	121
5.2.1. Données anthropométriques.....	121
5.2.2. L'atteinte dermatologique.....	122
6. Les examens biologiques.....	122
6.1. Le déficit en magnésium.....	122
6.2. Les hormones thyroïdiennes.....	123
6.3. La glycémie et l'HbA1c.....	123
6.4. Les transaminases hépatiques.....	124
6.5. Les carences nutritionnelles.....	125
D. Les méthodes et les moyens de dépistage de la maladie cœliaque.....	127
E. Dépistage de la maladie : profil clinique et paraclinique de la population cœliaque.....	128
V. Conclusion.....	130
VI. Références.....	134
VII. Annexes.....	166
VIII. Résumé	178

VIII. RESUME

Introduction

La maladie cœliaque et le diabète de type 1 sont deux pathologies auto-immunes dont la prédisposition génétique est partagée et l'association très fréquente.

La prévalence de la maladie cœliaque chez le diabétique adulte de type 1 est très variable selon les régions du monde.

Le but de cette étude était d'en déterminer la prévalence chez les diabétiques de type 1 adultes dans la Wilaya de Constantine et d'en décrire les aspects cliniques et biologiques.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive menée sur une période s'étalant du 1 mars 2008 au 31 mars 2010. Ont été recrutés 253 diabétiques de type 1, 119 hommes et 134 femmes, âgés de 16 à 65 ans, la moyenne d'âge étant de 26.73 ± 8.19 ans. La durée moyenne d'évolution du diabète était de 9.84 ± 7.28 ans.

Le dépistage de la maladie cœliaque a été effectué par la recherche des Anticorps Anti Gliadine de type IgA et IgG et des Anticorps Anti TransGlutaminase de type IgA et IgG. Des biopsies duodéno-jéjunales ont été pratiquées chez les patients ayant eu au moins une des sérologies positive. L'ensemble des diabétiques a été soumis à un bilan clinique et biologique exhaustif.

Résultats

55 patients avaient au moins une des sérologies positive, et 44 d'entre eux ont consenti à se soumettre à l'examen endoscopique digestif et à la biopsie duodéno-jéjunale. 38 patients ont eu une confirmation histologique de la maladie cœliaque. La séroprévalence de la maladie était de 21.73 % et la prévalence de 15.57 % chez les sujets ayant subi l'examen endoscopique.

Tous les anticorps de la maladie cœliaque avaient une excellente spécificité.

Le meilleur concours au diagnostic de la maladie cœliaque était obtenu lorsque deux tests immunologiques étaient utilisés en association. C'était l'association du test aux IgA Anti tranGlutaminase et du test aux IgG Anti Gliadine qui paraissait être la plus contributive au diagnostic (Se=94.74%, Sp=95.15%, VPP=78.26% et VPN=98.99%).

L'origine rurale et un antécédent familial de maladie cœliaque sont deux notions beaucoup plus fréquemment retrouvées chez les diabétiques avec maladie cœliaque que chez les diabétiques sans maladie cœliaque (respectivement $p=0.01$; OR=3.14 et $p=0.00084$; OR=3.6).

L'alternance diarrhée-constipation était plus fréquente [OR 2.6 IC 95% (41.3- 5.3) ($p=0.003$)], de même que le ballonnement abdominal [OR 2.12 IC 95% (1.05-4.27) ($p=0.02$)].

Chez les diabétiques avec maladie cœliaque, la dose quotidienne d'insuline en fonction du poids était plus basse [0.85 ± 0.22 vs 0.80 ± 0.20 UI/Kg/J ($p=0.04$)] et le nombre mensuel d'épisodes hypoglycémiques modérés diurnes plus élevé [14.94 ± 11.34 vs 11.25 ± 11.22 ($p=0.03$)]. Sur le plan biologique, les sujets avec maladie cœliaque avaient plus fréquemment un taux de triglycérides normal ($p=0.009$), une hyposidérémie ($p=0.001$) et une hypomagnésémie ($p=0.04$).

Conclusion

La prévalence de la maladie cœliaque chez les diabétiques de type 1 adultes est très élevée dans la population constantinoise. Ce constat justifie son dépistage systématique à plus large échelle, d'autant qu'elle est dépourvue de caractéristiques cliniques et biologiques établies, à même de la différencier chez les diabétiques de type 1.

Mots clés : maladie cœliaque, diabète de type 1, adulte, prévalence, séroprévalence, tests immunologiques, biopsie, dépistage