

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine
Département de Médecine

THESE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences médicales

PROFIL DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Présentée par le Dr TAGZOUT Dalila

Maitre assistante en Hépatogastroentérologie

Soutenue publiquement le 05-01-2017

Rapporteur : Pr Benfenatki Nacera

Présidente : Pr Oumnia Nadia

Membres du Jury : Pr Benserai Fatima Zohra

Pr Chibane Ahcene

Pr Benameur Mustapha

Année 2017

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier

Madame le Professeur *Benfenatki Nacera*, ma directrice de thèse, pour son encadrement, ses encouragements et son soutien permanent.

Madame le Professeur *Oumnia Nadia*, présidente du Jury pour son aide, sa générosité et de m'avoir ouvert son service pour contribuer à notre travail.

Madame le Professeur *Benseraï Fatima Zohra*, chef de service d'anatomie pathologique, pour sa participation dans le travail, son aide précieuse et ses grands efforts.

Messieurs les Professeurs *Chibane Ahcene* et *Benameur Mustapha* pour leurs remarques et suggestions qui ont contribué à l'amélioration de notre travail de thèse.

Monsieur le professeur *Tebaibia Amar*, chef de service de médecine interne de l'EPH Zmirli pour son aide et ses conseils.

Monsieur le directeur général du CHU Tizi-Ouzou, Monsieur le professeur *Ziri Abbas*, pour ses encouragements et son soutien permanent.

Toute l'équipe médicale et paramédicale qui m'ont aidé durant la réalisation de mon travail, en particulier le *Dr Hennab Akila*, maître assistante au service d'anatomopathologie du CHU Tizi-Ouzou, les docteurs *Saidi Fasilet* et *Zenad Rafik* qui m'ont assuré la partie statistique du travail.

Toute l'équipe de la clinique médicale, en premier, Monsieur le professeur *Boucekkine Tadjeddine*, notre doyen en gastroentérologie, pour leur formation durant mon résidanat.

L'être le plus chère au monde, ma *Maman* pour son éducation orientée vers les études et sa préoccupation pour ma réussite.

Mon père le défunt pour son éducation, son chemin tracé vers le savoir et ses messages éternels même en son absence.

Mes frères *Noureddine* et *Kheireddine*, à mon beau-frère *Abdelhamid*, à mes sœurs *Ghania* et *Dahbia* et à ma belle-sœur *Meriem* de m'avoir encouragée et soutenue en permanence.

Mes neveux *Maria Yasmine*, *Rabah Rayan*, *Imène*, *Abderrahmane*, *Abderrahmane*, *Mohamed Abdelatif*, *Lyna* et *Malika Lydia* qui attendent avec impatience le jour de ma soutenance.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAE	Anticorps antiendomysium
AAG	Anticorps antigliadines
AAGD	Anticorps antigliadines désamidés
AATG	Anticorps antitransglutaminase
AATGt	Anticorps antitransglutaminase tissulaire
Ac	Anticorps
ACG	American college of Gastroenterology
ADK	Adénocarcinome
AE	Antiendomysium
Ag	Antigène
ALAT	Alanine amino transférase
AN-PEP	Aspergillus Niger prolyl endoprotéase
ASAT	Aspartate amino transférase
ATCD	Antécédents
ATGt	Antitransglutaminase tissulaire
Auto-Ac	Auto-anticorps
AV	Atrophie villositaire
AVC	Accident vasculaire cerebral
AVP	Atrophie villositaire partielle
AVST	Atrophie villositaire subtotale
AVT	Atrophie villositaire totale
CBP	Cirrhose biliaire primitive
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CGI	Cancer gastro-intestinal
CS	coefficient de saturation de la de la transferrine ou de la sidérophiline
CSP	Cholangite sclérosante primitive
DMO	Densitométrie osseuse
DT1	Diabète de type 1

EATL	Lymphome à cellules T associé aux entéropathies
EDH	Endoscopie digestive haute
ELISA	Immuno-enzymatique
ESPGAN	Société européenne de gastroentérologie et nutrition pédiatrique
ESPGHAN	Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et de nutrition pédiatrique
GB	Globules blancs
GWAS	Genome Wide Association Studies
HAI	Hépatite auto-immune
HAS	Haute autorité de santé
Hp	Helicobacter pylori
HR	Hazar ratio
IDM	Infarctus du myocarde
Ig	Immunoglobuline
LED	Lupus érythémateux disséminé
LIE	Lymphocytes intra épithéliaux
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
LMNH B	Lymphome malin non hodgkinien B
LMNH T	Lymphome malin non hodgkinien T
LSN	Limite supérieure de la normale
MAI	Maladie auto-immune
MC	Maladie cœliaque
MCA	Maladie cœliaque de l'adulte
MCR	Maladie cœliaque réfractaire
MUGD	Maladie ulcéreuse gastroduodénale
NFS	Numération formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
plq	Plaquettes
PPM	Parties par million
PR	Polyarthrite rhumatoïde

PTH	Hormone parathyroïdienne
RR	Risque relatif
RSG	Régime sans gluten
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SII	Syndrome de l'intestin irritable
SS	Syndrome de Sjögren
TAI	Thyroïdite auto-immune
TFI	Troubles fonctionnels intestinaux
tgt	Transglutaminase tissulaire
TIBC	Capacité totale de fixation de fer
TP	Taux de prothrombine
VCE	Vidéo capsule endoscopique
VGM	Volume globulaire moyen
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Vitesse de sédimentation
WGO	Organisation mondiale de gastroentérologie

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. Définition	5
II. Epidémiologie	6
1. Prévalence	6
2. Incidence	7
3. Maladie cœliaque au pourtour méditerranéen	7
III. Physiopathologie	8
1. Facteurs intervenant dans la pathogénie de la maladie cœliaque	8
1.1. Composante génétique	8
1.2. Composante environnementale	9
1.3. Autres facteurs	11
2. Mécanismes physiopathologiques	12
IV. Diagnostic	13
1. Sur le plan clinique	13
1.1. Circonstances révélatrices de la maladie cœliaque	13
1.2. Formes cliniques révélatrices de la maladie cœliaque	14
1.2.1. Forme classique	14
1.2.2. Formes pauci-symptomatiques	14
1.2.2.1. Forme gastro-intestinale	14
1.2.2.2. Formes extra-digestives	14
1.2.3. Formes à révélation biologique	15
1.2.4. Diagnostic chez les groupes à risque	15
2. Sur le plan paraclinique	16
2.1. Tests sérologiques	16

2.1.1. Différents anticorps produits au cours de la maladie cœliaque	16
2.1.2. Test de dépistage rapide	18
2.1.3. Test salivaire	18
2.1.4. Indications des tests sérologiques	18
2.2. Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque	20
2.2.1. Endoscopie digestive haute	20
2.2.2. Vidéo-capsule endoscopique	21
2.2.3. Entéroscopie	21
2.3. Aspects anatomo-pathologiques de la maladie cœliaque	21
2.3.1. Lésions histologiques	22
2.3.2. Classifications histopathologiques de la maladie cœliaque	22
2.3.2.1. Classification de Marsh 1992	22
2.3.2.2. Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999	23
2.3.2.3. Classification de Corazza et Villanacci 2005	25
2.3.2.4. Classification d'Ensari 2010	25
2.4. Test thérapeutique au régime sans gluten	27
2.5. Typage HLA	27
2.6. Nouvelles méthodes diagnostiques	28
3. Recommandations diagnostiques de la maladie cœliaque	29
V. Diagnostic différentiel	32
1. Selon la clinique	32
2. Selon l'histologie	32
VI. Formes cliniques de la maladie cœliaque	32
1. Classification de la maladie cœliaque	32
1.1. La maladie cœliaque classique	32
1.2. La maladie cœliaque non classique	32
1.3. La maladie cœliaque infra-clinique	33
1.4. La maladie cœliaque potentielle	33
2. Evaluation pratique de la classification de la maladie cœliaque	34
VII. Maladie cœliaque et ostéoporose	35
VIII. Maladie cœliaque, fertilité et anomalies gynéco-obstétricales	37
IX. Maladie cœliaque et affections auto-immunes	41

1. Maladie cœliaque et diabète type1	42
2. Maladie cœliaque et maladie d'Addison	42
3. Maladie cœliaque et désordres thyroïdiens	43
4. Maladie cœliaque et désordres hépatiques	43
5. Maladie cœliaque et désordres rhumatologiques	44
6. Maladie cœliaque et désordres dermatologiques	44
7. Effet du RSG sur les troubles auto-immuns	46
X. Maladie cœliaque et cancer	47
XI. Maladie cœliaque et accidents cardiovasculaires	49
XII. Traitement de la maladie cœliaque	51
1. Le régime sans gluten	51
2. Prise en charge et suivi des malades sous régime sans gluten	52
3. Apport du régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque	54
4. Evaluation pratique du traitement par régime sans gluten	55
4.1. Des symptômes	56
4.2. Diététique	56
4.3. Sérologique	56
4.4. Histologique	57
5. Difficultés thérapeutiques et complications	58
5.1. Etiologies et conséquences de la non observance au régime sans gluten	58
5.2. Résistance au régime sans gluten	59
5.3. La maladie cœliaque réfractaire ou sprue réfractaire et ses complications	60
6. La maladie cœliaque peut-elle guérir ?	61
XIII. Dépistage de la maladie cœliaque	62
1. Qui tester ?	62
1.1. Le dépistage de masse	62
1.2. Le dépistage ciblé	63
1.3. Recommandations internationales 2013	64
2. Quels moyens utiliser pour le dépistage ?	64
3. Quel est le risque de ne pas traiter une maladie cœliaque asymptomatique ?	65
XIV. Quelle est la dose minimale de gluten inductrice de lésions intestinales ?	65
XV. Prévention de la maladie cœliaque	66

1. Primaire	66
2. Secondaire	67
3. Tertiaire	67
XVI. Axes de recherche	67
PROBLEMATIQUE	69
ETUDE PRATIQUE	72
I. Objectifs de l'étude	73
1. Objectif principal	73
2. Objectifs secondaires	73
II. Patients et méthodes	74
1. Type et période du travail	74
2. Population étudiée	74
2.1. Critères d'inclusion	74
2.2. Critères d'exclusion	74
2.3. Taille de l'échantillon	74
III. Paramètres évalués	75
1. Paramètres cliniques	75
2. Paramètres paracliniques	75
IV. Critères étudiés	75
V. Méthodes de travail	76
1. Nature et méthode de recueil des données	76
2. Moyens humains	76
3. Moyens matériels	77
4. Collaboration scientifique	78
5. Méthodes statistiques utilisées	78
VI. Résultats de l'étude	79
1. Caractéristiques générales des patients adultes avec maladie cœliaque	79
1.1. Sexe	79
1.2. Age	79
1.3. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	80

1.4.	Lieu de recrutement des patients cœliaques	81
1.5.	Origine géographique des patients selon leur wilaya de résidence	81
1.6.	Situation familiale	83
1.7.	Niveau d'instruction	84
1.8.	Niveau socio-économique	86
1.9.	Etude des antécédents pathologiques	87
1.9.1.	Personnels	87
1.9.2.	Familiaux	89
1.9.2.1.	Les formes familiales de la maladie cœliaque	89
1.9.2.1.1.	Prévalence des formes familiales de maladie cœliaque	89
1.9.2.1.2.	Lien de parenté des cœliaques dans la famille	90
1.9.2.2.	Pathologie auto-immune dans la famille des malades cœliaques	90
1.9.2.3.	Pathologie cancéreuse dans la famille des malades cœliaques	91
2.	Age au diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte	93
3.	Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque de l'adulte	95
4.	Présentation de la maladie cœliaque de l'adulte au diagnostic	96
4.1.	Clinique	96
4.1.1.	Signes généraux	96
4.1.2.	Signes fonctionnels	96
4.1.3.	Signes physiques	97
4.1.3.1.	Taille des patients	97
4.1.3.2.	BMI des patients	100
4.1.3.3.	Syndrome anémique	102
4.1.3.4.	Autres signes	103
4.2.	Biologique	105
4.2.1.	Examens pratiqués à la recherche du syndrome carenciel	105
4.2.2.	Résultats du bilan biologique du syndrome carenciel	106
4.2.2.1.	Numération formule sanguine	106
4.2.2.2.	Frottis sanguin	108
4.2.2.3.	Bilan et étiologies de l'anémie	109
4.2.2.4.	Etiologies des anomalies des plaquettes et/ou des GB	112

4.2.2.5. Le syndrome carentiel biologique	112
5. Sérologie de la maladie cœliaque de l'adulte	113
5.1. Les AATGt	115
5.2. Les AAE	115
5.3. Les AAGD	116
5.4. Les AAG	116
5.5. Récapitulatif des tests sérologiques réalisés	116
5.6. Résultats selon la combinaison des tests sérologiques	118
5.6.1. IgA ATGt et AAE de type IgA	118
5.6.2. IgA ATGt et AAG de type IgA	118
5.6.3. AAG de type IgA et AAE de type IgA	119
5.6.4. Les autres combinaisons sérologiques	119
6. Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque de l'adulte	120
6.1. Anomalies endoscopiques duodénales	120
6.1.1. Aspects du plissement duodéal	120
6.1.2. Aspects de la muqueuse duodénale	120
6.2. Anomalies endoscopiques associées	122
6.2.1. Au niveau de l'œsophage	122
6.2.2. Au niveau de l'estomac	124
6.2.3. Au niveau du bulbe duodéal	125
6.2.4. Récapitulatif des anomalies endoscopiques associées	125
7. Aspects histologiques de la maladie cœliaque de l'adulte	126
7.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale	126
7.1.1. Stade de l'atrophie villositaire selon la classification de Marsh modifiée	126
7.1.2. L'hyperplasie des cryptes	128
7.1.3. L'infiltrat inflammatoire du chorion	128
7.1.4. L'indice lympho-épithélial	128
7.1.5. Etude des corrélations	129
7.1.5.1. Sérologie cœliaque et histologie duodénale	129
7.1.5.2. Endoscopie et histologie duodénales	131
7.1.5.3. Degré de l'AV et la lymphocytose intra épithéliale	133
7.2. Lésions histologiques associées	133

8. Bilan des anomalies associées	133
8.1. Examens réalisés en dehors du syndrome carentiel	133
8.2. Bilan hépatique	134
8.3. Bilan thyroïdien	135
8.4. Bilan d'auto-immunité	135
8.5. Sérologies virales	136
8.6. Dosage de l'alpha fœto-protéine	136
8.7. Tableau récapitulatif des examens biologiques pratiqués en dehors du bilan carentiel	136
8.8. Ostéodensitométrie	137
9. Les formes graves de la maladie cœliaque de l'adulte	138
10. Classification clinique de la maladie cœliaque de l'adulte	139
10.1. Présentation clinique au diagnostic	139
10.1.1. Forme typique	139
10.1.2. formes atypiques	139
10.2. Présentation clinique à l'âge au diagnostic	140
10.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial	141
11. Maladie cœliaque de l'adulte et comorbidités	142
11.1. Pathologies auto-immunes associées	142
11.1.1. Prévalence des différentes maladies auto-immunes associées	142
11.1.2. Délai entre les diagnostics de la maladie cœliaque et auto-immune associée	143
11.2. Pathologies non auto-immunes associées	145
11.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque	146
11.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique	146
11.3.2. Hépatopathies chroniques associées	146
11.3.2.1. Caractéristiques	146
11.3.2.2. Manifestations et complications	147
11.4. Maladie thrombotique au cours de la maladie cœliaque	148
11.4.1. Sièges de la thrombose	148
11.4.2. Délai entre les diagnostics de la maladie cœliaque et de la thrombose	148
11.4.3. Bilan de thrombophilie	148

11.5. Maladie cœliaque et cancers	149
12. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la maladie cœliaque	150
12.1. Reproduction chez les patients cœliaques	150
12.1.1. Stérilité	150
12.1.2. Nombre de grossesses	151
12.1.3. Modalités d'accouchement chez les patientes cœliaques	151
12.2. Types d'anomalies obstétricales observées	151
12.3. Troubles génitaux chez les patients cœliaques	154
12.3.1. Anomalies de la puberté	154
12.3.2. Anomalies gynécologiques au cours de la maladie cœliaque	154
12.3.3. Troubles du cycle menstruel au cours de la maladie cœliaque	155
12.4. Récapitulatif des anomalies gynécologiques, obstétricales et de fertilité chez la femme cœliaque	156
13. Signes associés et comorbidité au cours de la maladie cœliaque	156
14. Délai diagnostique de la maladie cœliaque	158
14.1. Selon la forme clinique	158
14.2. Selon l'âge au diagnostic	158
14.3. Selon les conditions socio-économiques	159
14.4. Selon l'existence de maladie cœliaque familiale	159
14.5. Selon le sexe	159
14.6. Selon le niveau d'instruction	160
15. Evaluation des patients cœliaques à 12 mois du suivi et étude des corrélations	160
15.1. Suivi du RSG	160
15.1.1. Observance au RSG	161
15.1.2. Causes de non observance	161
15.1.3. Etude des corrélations	162
15.1.3.1. Suivi du RSG et âge au diagnostic initial de la MC	162
15.1.3.2. Suivi du RSG et niveau d'instruction	163
15.1.3.3. Suivi du RSG et sexe	164
15.1.3.4. Suivi du RSG et situation familiale	164
15.1.3.5. Suivi du RSG et pathologies associées	164
15.1.3.5.1. MAI associées	164

15.1.3.5.2. Thromboses associées	164
15.1.3.6. Suivi du RSG et formes graves ou compliquées d'emblée	165
15.2. Evaluation clinique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	165
15.3. Evaluation biologique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	167
15.3.1. Taux d'Hb	167
15.3.2. Syndrome carentiel	167
15.3.3. Sérologique	169
15.4. Evaluation endoscopique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	169
15.5. Evaluation histologique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	170
15.6. Etude des corrélations	172
15.6.1. Taux d'Hb et évolution sérologique	172
15.6.2. Taux d'Hb et évolution histologique	172
15.6.3. Réponse sérologique et évolution histologique	174
15.6.4. Aspect endoscopique et évolution histologique	174
15.6.5. Apport du RSG sur l'évolution sérologique	175
15.6.6. Apport du RSG sur l'évolution histologique	176
15.6.7. Effet du RSG sur l'évolution des maladies auto-immunes	176
15.7. Conséquences de la non observance au RSG	177
16. Devenir du patient cœliaque adulte	177
VII. Discussion	179
1. Les limites de l'étude	179
2. Caractéristiques générales des patients avec maladie cœliaque	180
2.1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	180
2.2. Répartition des patients selon le lieu de résidence	180
2.3. Niveau d'instruction	181
2.4. Situation familiale	181
2.5. Niveau socio-économique	181
3. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux	181
3.1. Antécédents pathologiques personnels	181
3.2. Antécédents pathologiques familiaux	183
3.2.1. Les formes familiales de la maladie cœliaque	183
3.2.2. Pathologies auto-immunes dans la famille des malades cœliaques	183

3.2.3. Pathologies cancéreuses dans la famille des malades cœliaques	184
4. Diagnostic positif de la maladie cœliaque	185
4.1. Age au diagnostic de la maladie cœliaque	185
4.2. Maladie cœliaque connue depuis l'enfance	185
4.3. Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque	186
4.4. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic	189
4.4.1. Signes généraux	189
4.4.2. Signes fonctionnels	189
4.4.3. Signes physiques	191
4.5. Présentation biologique de la maladie cœliaque	192
4.6. Anomalies osseuses au cours de la maladie cœliaque	194
4.7. Sérologie de la maladie cœliaque	195
4.8. Aspects endoscopiques au cours de la maladie cœliaque	196
4.8.1. Anomalies endoscopiques duodénales	196
4.8.2. Anomalies endoscopiques associées	196
4.9. Aspects histologiques de la maladie cœliaque	196
4.9.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale	196
4.9.2. Lésions histologiques associées	197
4.10. Gravité de la maladie cœliaque	197
4.11. Formes cliniques de la maladie cœliaque	198
4.11.1. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic	198
4.11.2. Présentation clinique et âge au diagnostic	198
4.11.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial	198
5. Maladie cœliaque et comorbidités	199
5.1. Pathologies non auto-immunes associées à la maladie cœliaque	199
5.2. Pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque	200
5.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque	205
5.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique	205
5.3.2. Hépatopathies chroniques associées	206
5.4. Maladie thrombotique au cours de la maladie cœliaque	208
5.5. Maladie cœliaque et cancers	208

5.6. Les complications néoplasiques et non néoplasiques au cours de la maladie coeliaque	211
6. Délai diagnostique de la maladie coeliaque	212
7. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la maladie coeliaque	213
7.1. Reproduction chez les patients coeliaques	213
7.2. Types d'anomalies obstétricales observées	213
7.3. Troubles génitaux chez les patients coeliaques	215
8. Prise en charge thérapeutique du patient coeliaque	215
8.1. L'adhérence au régime sans gluten	215
8.2. Evaluation des patients à 12 mois du suivi	217
8.3. Devenir des patients coeliaques à une année d'évolution	220
CONCLUSION	222
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	227
Recommandations	228
Perspectives	229
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	230
ANNEXES	260
Annexe 1 : Fiche technique	261
Annexe 2 : Expression qualitative des Ac de la sérologie coeliaque	268
Annexe 3 : Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber)	269
Annexe 4 : Index des figures	270
Annexe 5 : Index des graphes	272
Annexe 6 : Index des tableaux	273
RESUME	279

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Connue également sous les noms de sprue coéliqua, ou de sprue non tropicale, l'entéropathie au gluten ou maladie coéliqua (MC) a été décrite pour la première fois par Samuel Gee et Francis Adams dès 1887 (1). L'existence d'une atrophie villositaire (AV) à la biopsie intestinale et le rôle du gluten dans sa pathogénie n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XXe siècle, bien qu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Arateus de Cappadocie (Turquie), remonte au 2^{ème} siècle avant Jésus Christ. La reconnaissance de l'entéropathie au gluten était inexplicée jusqu'à ce que Willem K. Dicke, pédiatre hollandais, reconnaisse dans les années 1930 et 1940 (publié en 1953) (2) une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes et le régime sans blé comme la clé de la gestion.

Cette observation a été corroborée, quand durant la période de restriction alimentaire de la 2^{ème} guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois le pain remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains de céréales. Comme la symptomatologie digestive récidivait après réintroduction du pain après la guerre, des expériences contrôlées sont initiées par Willem K. Dicke et Van de Kamer en 1950 exposant des enfants atteints de l'entéropathie au gluten à des diètes prédéfinies tout en mesurant le poids des selles et en dosant les graisses fécales, paramètres utilisés comme mesure de malabsorption (2). La symptomatologie était induite par l'ingestion de blé, de seigle, d'orge et à un degré moindre d'avoine, alors que l'exclusion de ces céréales du régime la faisait disparaître.

Peu de temps après ces constatations, il a été reconnu par Anderson que le gluten, fraction soluble de la portion protéique du blé, était l'agent commun responsable de cette toxicité, et ce n'est qu'en 1954 que les premières descriptions histologiques de la lésion coéliqua au niveau du duodénum proximal ont été faites. Les anticorps anti-gliadine (AAG), découverts en 1961, ont été le premier marqueur sérologique non invasif pour la MC (3). Jusqu'aux années 1980, la MC a été considérée comme une maladie rare qui affecte principalement les enfants (4), mais il a été démontré par la suite qu'elle pouvait se produire à tout âge (5). Dans les décennies suivantes, la reconnaissance du mécanisme auto-immun et la mise en évidence des auto-anticorps (auto-Ac) spécifiques ont bouleversé la vision épidémiologique de la MC, en montrant que les formes silencieuses étaient beaucoup plus

fréquentes (6). Ces dernières données ont fait passer la MC du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente à tous les âges.

Parmi la population génétiquement prédisposée, certains présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte, voire au troisième âge, d'autres adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis que la majorité restera au stade de MC latente pendant toute la vie (7).

Le diagnostic de MC repose sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques, mais en pratique, ce diagnostic n'est pas toujours aussi aisé (8). Catassi et al. (9) ont proposé le terme (ou le concept) « d'iceberg » de la MC. En effet, au cours des deux dernières décennies, le spectre clinique de la MC s'est progressivement modifié pour devenir très trompeur ; actuellement, les formes atypiques révèlent la maladie dans plus de la moitié des cas (10, 11). De plus le développement et l'utilisation des tests sérologiques ont permis par ailleurs de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie. L'émergence de ces formes atypiques explique un véritable bouleversement épidémiologique de la maladie avec passage de la prévalence classique de 1/2500 à 1/100 ou plus. Parallèlement aux progrès de l'épidémiologie de la maladie, la démonstration de la relation entre la MC et certains groupes HLA, et plus récemment l'identification de la transglutaminase tissulaire (tgt) comme auto-antigène, cible majeure des anticorps antiendomysium (AAE) ont permis d'émettre de nouvelles hypothèses physiopathologiques pour cette affection et de proposer de nouveaux outils performants pour le diagnostic. Ces nouvelles données épidémiologiques de la MC de l'adulte doivent inciter les praticiens devant certains tableaux atypiques, que l'on sait maintenant évocateurs, ou dans certaines populations considérées à risque, à un dépistage plus systématique de la maladie. La mise au point de tests sérologiques recherchant la présence d'anticorps antitransglutaminase tissulaire (AATGt) apporte un nouvel outil diagnostique facile à mettre en œuvre et qui pourrait constituer à l'avenir, le principal test de dépistage de la maladie.

En absence de traitement, la MC est associée à une mortalité accrue dans la vie adulte de causes diverses, y compris les maladies auto-immunes (MAI) et les pathologies malignes (12,13).

PARTIE THEORIQUE

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE THEORIQUE : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Définition

La MC est définie comme une entéropathie chronique à médiation immunologique de l'intestin grêle secondaire à l'exposition aux aliments contenant du gluten, survenant chez un sujet génétiquement prédisposé (14).

Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption liée à une atrophie villositaire totale (AVT) ou partielle (AVP) de l'intestin grêle (15). Cette entéropathie est régressive sous RSG avec exclusion alimentaire à vie de trois céréales de l'alimentation qui sont le blé, le seigle et l'orge (16,17).

Il s'agit d'une affection connue depuis des siècles et individualisée depuis des années. La perception de la MC a changé dans la dernière décennie passant d'une maladie intestinale rare survenant principalement chez l'enfant à une MAI commune génétiquement déterminée, avec atteinte de différents organes, qui touche les individus de tout âge (18).

Plusieurs suggestions prometteuses pour de nouvelles définitions de MC ont récemment été publiées : la société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et de nutrition pédiatrique ESPGHAN propose des guidelines (19) où la biopsie peut être omise chez certains patients pédiatriques avec des niveaux élevés d'AATGt de type IgA avec positivité des AAE et un HLA-DQ2 ou DQ8 positif; l'applicabilité de cette définition a été testé aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte dans plusieurs études.

Selon les définitions d'Oslo (14), cette pathologie rentre dans le cadre des « troubles liés au gluten » qui est le terme générique proposé pour toutes les maladies provoquées par le gluten ; le terme d' « intolérance au gluten » ne devrait donc plus, selon ces définitions, être utilisé.

Aucun consensus complet n'a encore été élaboré mais les définitions des différentes entités de la MC sont unanimes. La MC est définie comme symptomatique sur la présence de signes et symptômes de malabsorption, la MC est dite silencieuse devant l'absence de symptômes évocateurs et enfin la MC potentielle correspond à la présence d'anticorps (Ac) spécifiques de MC avec résultat de biopsie duodénale normale (20).

Plusieurs approches analytiques de la biopsie duodénale ont été préconisées, mais la classification de Marsh (21) modifiée par Oberhuber et coll. (22) avec des sous-groupes 3a, 3b, et 3c, est la plus largement acceptée. Marsh stade 1 est caractérisé par une infiltration par les lymphocytes dans l'épithélium. Les stades 2 et 3 désignent des grades croissants de

l'AV. L'analyse immuno-histochimique avec immunomarquage CD3 peut faciliter la numération des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).

II. Epidémiologie

Il n'y a pas si longtemps on pensait que la MC était une pathologie rare affectant uniquement les Caucasiens, surtout les enfants avec une présentation stéréotypée associant perte de poids et une diarrhée. Actuellement, cela n'est nullement vrai et la MC est fréquente dans le monde entier.

1. Prévalence

La prévalence de la MC est certes variable selon la zone géographique mais en fait cela dépend des critères diagnostiques utilisés. Chez l'enfant, elle se situe entre 1/285 et 1/77 en Suède (23, 24), entre 1/99 (AV) et 1/67 (Ac et HLA) en Finlande (25), entre 1/230 et 1/106 en Italie (26, 27, 28). Chez l'adulte, la prévalence varie de 1/1750 en cas de forme active (29) à 1/105 en cas de positivité des auto-Ac (30).

Dans les pays occidentaux, la prévalence de la MC est globalement proche de 1 % dans la population générale (31), mais elle est de 3 à 6 % en cas de diabète de type 1 (DT1), d'environ 20 % chez les apparentés du premier degré d'un sujet coéliquaïque, de 3 à 15 % chez les sujets ayant une anémie ferriprive, de 1 à 3 % en cas d'ostéoporose (5). Ainsi, la prévalence de la MC active est très variable dans les différentes populations et la majorité des formes atypiques ou silencieuses restent non diagnostiquées. En revanche, lorsqu'on tient en compte les formes actives et les formes silencieuses dépistées par les auto-Ac, la prévalence de la MC dans la population générale est assez comparable, autour de 0,7 à 2 % (27) et cette prévalence est semblable dans les différentes régions du monde.

Les résultats des études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de MC diagnostiqué, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués, et que 1 à 3 % de la population en Europe et aux Etats-Unis peut être touché à un moment de la vie (27).

La MC est plus fréquemment observée chez la femme avec un ratio femme/homme de 2 à 3 /1 (30,32). En fait, cette répartition n'est vraie que devant certaines formes atypiques particulières révélatrices de la MC de l'adulte de sexe féminin. La prévalence de la MC dépistée par la sérologie est comparable dans les deux sexes et est aux alentours de 1% (33).

Deux pics de fréquence sont individualisés, dans l'enfance et à l'âge adulte entre 20 et 40 ans, atteignant 20% après la cinquième décennie (30).

Cependant, de plus en plus les diagnostics se font à l'âge adulte et les formes révélées tardivement sont en hausse (5).

2. Incidence

L'incidence de la MC a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de deux à trois, à neuf, voire à 13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an (29, 34). Cette augmentation d'incidence avec le temps (35) reflète probablement plus la meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques. Néanmoins, il existe peu d'études épidémiologiques prospectives renseignant sur la réelle incidence de la MC dans tout son spectre. Il est actuellement bien défini que la majorité des sujets atteints sont pauci-symptomatiques ou asymptomatiques.

Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde (27). En revanche, la MC est quasiment inconnue en Asie du sud-est et en Afrique noire. Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des pratiques d'alimentation infantile précoce différentes pourrait expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la MC (27).

3. Maladie coéliquaue au pourtour méditerranéen

Dans un proche avenir, la plupart des cas de MC devraient provenir de l'Afrique, de l'Asie et de l'Amérique du Sud (36, 37). Il a été estimé que plus de 5 millions de cas se produiront dans la région méditerranéenne au cours des 10 prochaines années (38). Sans un diagnostic en temps opportun et des soins de santé appropriés, une surmortalité de plus de 230 000 cas pourrait être atteinte dans la prochaine décennie (38).

L'installation d'un programme de lutte contre cette « épidémie de maladies non transmissibles modernes » est limitée dans la plupart des pays les moins riches du monde, y compris certains pays méditerranéens. L'Organisation mondiale de gastroentérologie (WGO) a reconnu que l'« épidémie » de MC ne peut pas être contrôlée, sans tenir compte des ressources locales: par conséquent, elle a recommandé l'adaptation du protocole de diagnostic en fonction des moyens disponibles (39).

III. Physiopathologie

La MC est une MAI chronique mais non allergique d'origine multifactorielle. Son étiopathogénie est complexe. A côté de la prédisposition génétique, et de l'exposition au gluten comme facteur déclenchant le processus auto-immun, d'autres facteurs, comme l'introduction trop précoce (<17 semaines) ou trop tardive (>26 semaines) du gluten dans le régime alimentaire de l'enfant, l'absence de l'allaitement à ce moment-là, les gastroentérites à rotavirus et autres facteurs interviennent dans l'expression de la maladie.

1. Facteurs intervenant dans la pathogénie de la MC

La MC est considérée comme un désordre auto-immun avec une composante génétique et une composante environnementale.

1.1. Composante génétique

Une prévalence élevée estimée entre 10% et 20% a été retrouvée chez les parents au premier degré de patients atteints de MC (40). Aussi, un taux plus élevé de concordance chez les jumeaux monozygotes (75%) que chez les jumeaux dizygotes indique une forte composante génétique (41).

La MC dépend fortement de la présence des haplotypes **HLA-DQ2** (codée par les allèles DQA1 * 05 et DQB1 * 02) et **HLA-DQ8** (DQA1 * 03 et DQB1- * 0302). En effet, plus de 95% des cas de MC expriment le génotype HLA-DQ2, tandis que le reste exprime le génotype HLA-DQ8 (42). Chez les individus HLA DQ2 et HLA DQ8, le risque de développer une MC est de 36 à 53% (43).

En raison de leurs propriétés physico-chimiques, HLA-DQ2 et HLA-DQ8 jouent un rôle prédominant dans la physiopathologie et la genèse de la MC comme illustré à la figure 1. Toutefois, environ 30-40% de la population générale exprime HLA-DQ2 (45).

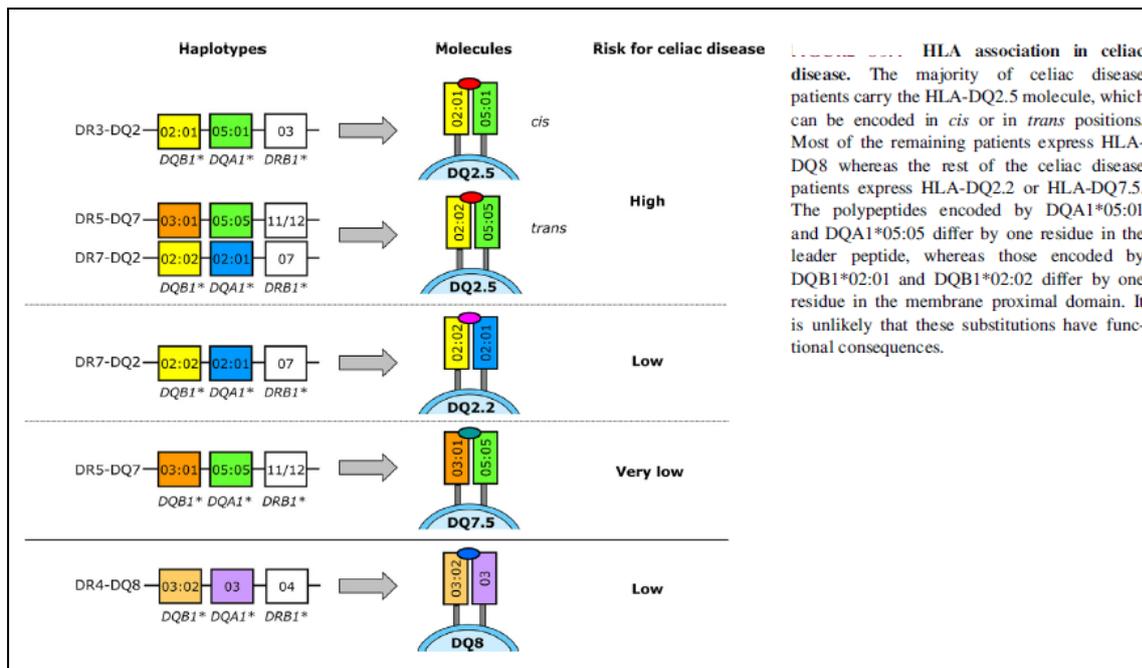


Figure 1 : Association des gènes HLA au cours de la MC. Ludvig et al 2014 (44)

Donc, bien que ces gènes HLA soient nécessaires, ils ne sont pas suffisants pour développer une MC, suggérant l'implication d'autres facteurs notamment les gènes non HLA.

Les études d'association pangénomique (GWAS : Genome Wide Association Studies) ont à ce jour identifié 115 gènes non HLA comme étant fortement associés à la MC (46).

La plupart de ces gènes sont impliqués dans le contrôle de la réponse immunitaire innée et adaptative. Cependant, individuellement chacun de ces gènes non-HLA est censé jouer un rôle relativement faible au cours de la MC. Les gènes non HLA interviennent en influençant la perméabilité intestinale, l'adaptation de la réaction immune innée et la prédisposition générale pour l'auto-immunité. En présence d'une MAI, la sensibilité génétique pourrait expliquer l'augmentation du risque de présenter une autre MAI (47).

1.2. Composante environnementale

Le facteur déclencheur environnemental majeur de la MC est l'ingestion de «gluten», qui est le terme utilisé pour décrire la fraction protéique du blé, de l'orge et du seigle. L'apport quotidien en gluten est habituellement de 10 à 15 g de gluten par jour. Ces protéines ont des concentrations élevées en glutamine et proline qui les rend impossibles à être complètement digérées par les humains. En effet, ces séquences peptidiques toxiques

de la gliadine sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la tgc dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine (48). Ce sont ces peptides résiduels, partiellement digérés qui initient des réponses immunitaires innées et adaptatives chez les personnes génétiquement prédisposés à la MC comme présenté à la figure 2 et 3. Cependant, le gluten n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés (48).

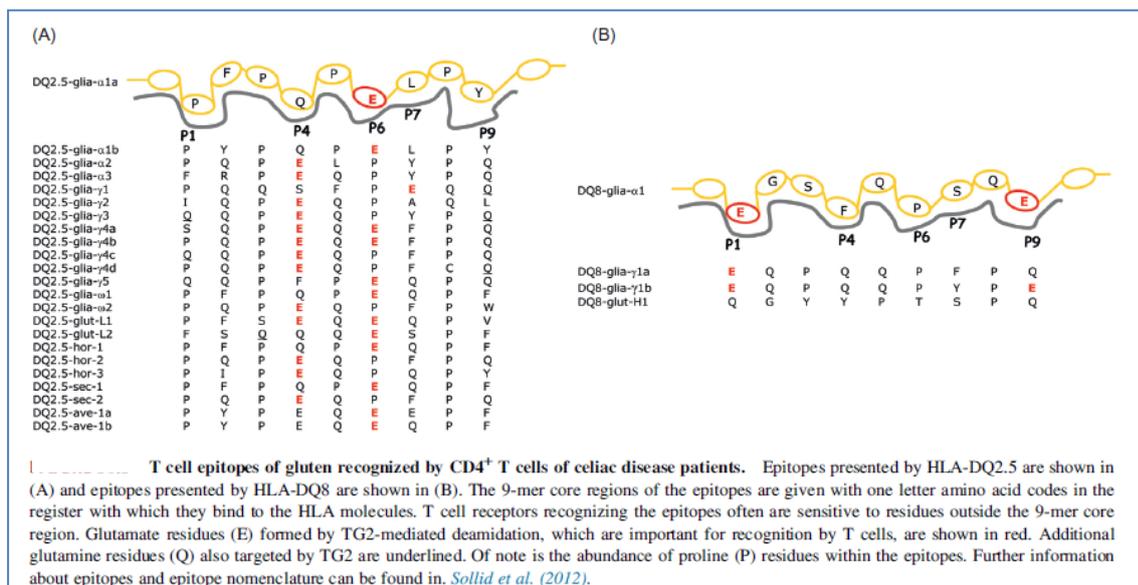


Figure 2 : Epitopes du gluten reconnue par les lymphocytes T4. Solid et al 2012 (49)

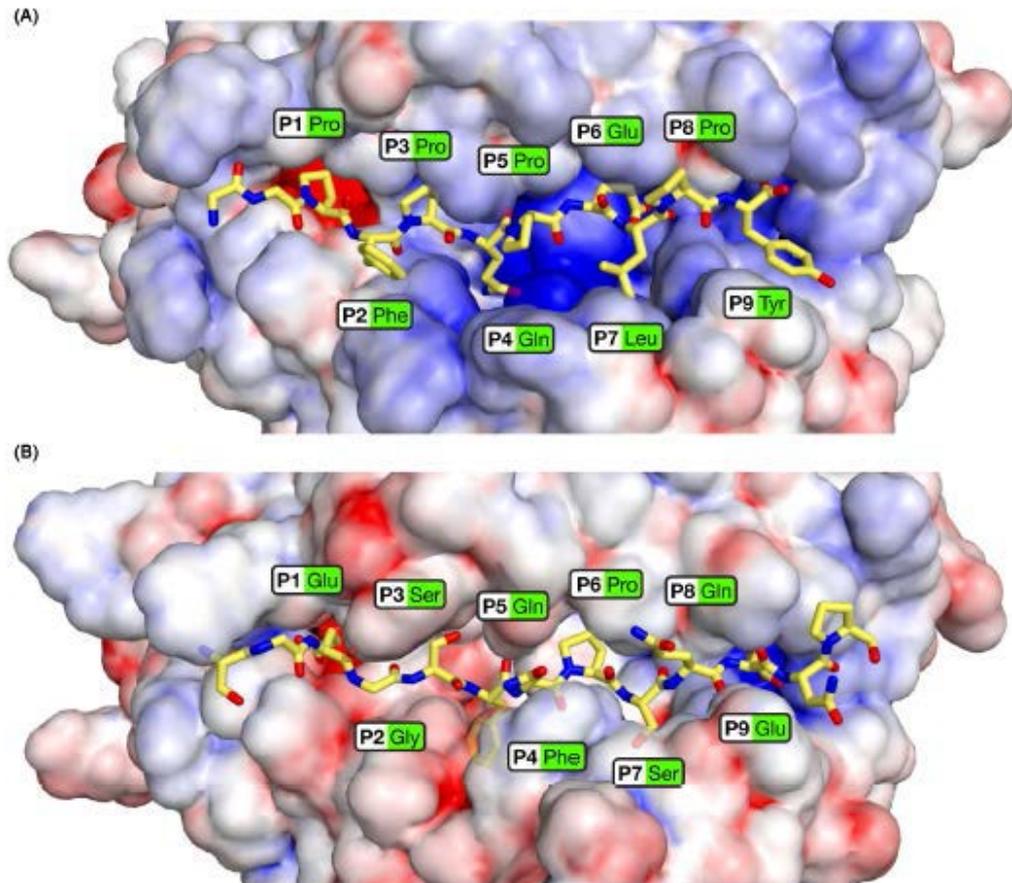


FIGURE 59.6 Three-dimensional structures of the binding sites of HLA-DQ2.5 in (A) and HLA-DQ8 (B) complexed with deamidated gliadin peptide epitopes (carbon = yellow, nitrogen = blue, oxygen = red; amino acid residues in positions P1 to P9 are labeled). The electrostatic potential surface of the HLA molecules is shown as red (=negative) and blue (=positive). HLA-DQ2.5 (PDB 1S9V) (Kim et al., 2004) is complexed with the DQ2.5-gliin- α 1 epitope, and HLA-DQ8 (PDB 2NNA) (Henderson et al., 2007) is complexed with the DQ8-gliin- α 1 epitope. *Courtesy of K. Hotta.*

Figure 3 : Sites de liaison des molécules HLA aux épitopes des peptides de gliadine. Kim et al 2004 (50), Henderson et al 2007 (51)

1.3. Autres facteurs

D'autres facteurs déclencheurs peuvent jouer un rôle en précipitant la maladie et pourraient peut-être expliquer la forte variabilité dans l'âge de début, des manifestations cliniques et de l'évolution de la maladie. Actuellement, il y a un intérêt porté au rôle joué par le microbiome intestinal comme un facteur de déclenchement supplémentaire (5). Les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus qui altèrent la barrière intestinale avec une AVP de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité, de l'expression d'HLA-DQ et de la concentration de la tgm, favorisant ainsi le développement de la maladie (52). Une exposition à la gliadine in utero ou via le lait de la mère, les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten jouent également un rôle important. L'introduction du gluten avant 3 mois ou

après 7 mois est associée à une augmentation de la prévalence de la MC sous toutes ses formes. Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faible quantité entre 4 et 6 mois pendant la poursuite de l'allaitement maternel (53).

3. Mécanismes physiopathologiques

La MC est une affection multifactorielle. La physiopathologie de la MC fait intervenir plusieurs éléments notamment les deux antigènes (Ag) principaux que sont la gliadine, fraction protéique des céréales, et surtout la tgt ; cette dernière permet entre autres la transformation par désamidation des glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Cette transformation permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA-DQ2 ou DQ8 situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La présentation des Ag dérivés de la gliadine par les cellules dendritiques, aux lymphocytes T CD4+ déclenche via la sécrétion des cytokines comme l'interféron, l'IL4 et le TNF une réponse immunitaire cellulaire et humorale (figure 4). Cette dernière entraîne la lyse des cellules épithéliales digestives à l'origine des manifestations cliniques et de l'aspect histologique de la maladie dont l'augmentation des LIE et l'AV (54).

La présence d'Ac très spécifiques de la MC au niveau du sérum des malades cœliaques marque l'immunisation ainsi obtenue qui va persister toute la vie.

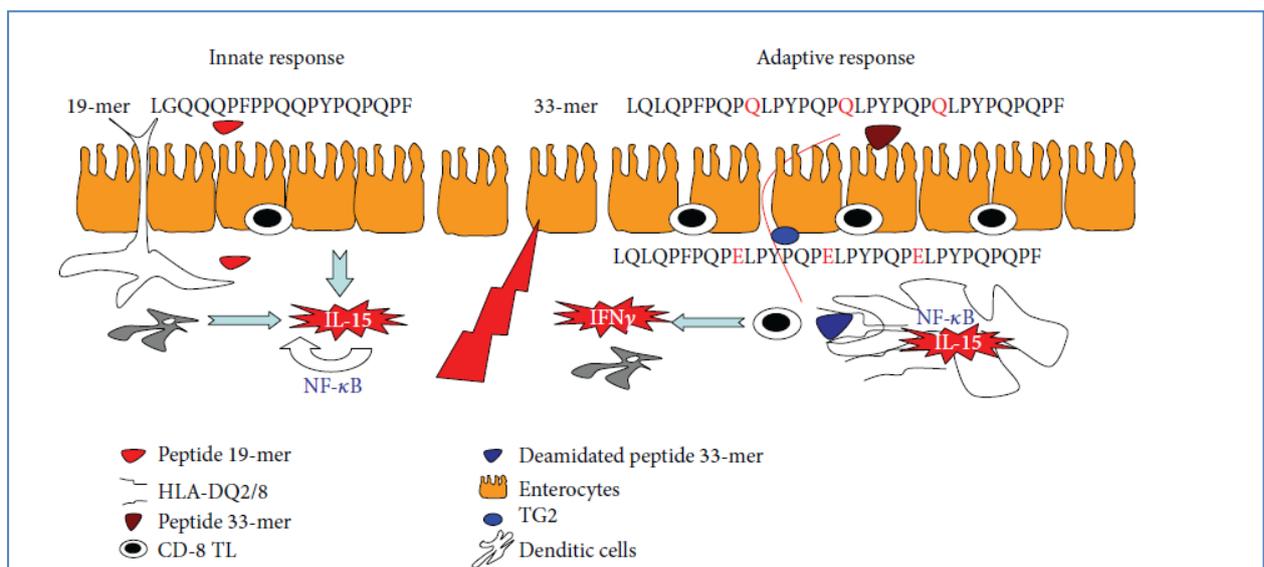


Figure 4: Effet du gluten sur la membrane intestinale. Eugenia Lauret et Luis Rodrigo 2013 (55)

IV. Diagnostic

1. Sur le plan clinique

1.1. Circonstances révélatrices de la maladie cœliaque

Le diagnostic de MC n'est pas toujours aisé. Au cours de ces dernières années, il est clairement apparu que la diarrhée représentait un symptôme d'appel nettement moins fréquent à l'origine du diagnostic de MC (56). Les formes avec symptomatologie extra-digestive, atypiques ou frustes représentent plus de 80% (57). Les manifestations cliniques de la MC sont polymorphes reflétant ainsi sa nature systémique (58).

Le mécanisme responsable de la sévérité du tableau clinique demeure inconnu, Marsh a proposé une corrélation entre la clinique et l'aspect histologique (15). La partie émergée de l'iceberg correspond à la MC classique symptomatique (AV stade 3 de Marsh), la partie immergée est représentée par la forme symptomatique atypique (AV stade 2-3 de Marsh), la forme asymptomatique silencieuse, la forme histologiquement patente (pas d'AV ou stade 1 et 2 de Marsh) et la forme latente histologiquement normale (stade 0) révélées par une charge en gluten (figure 5).

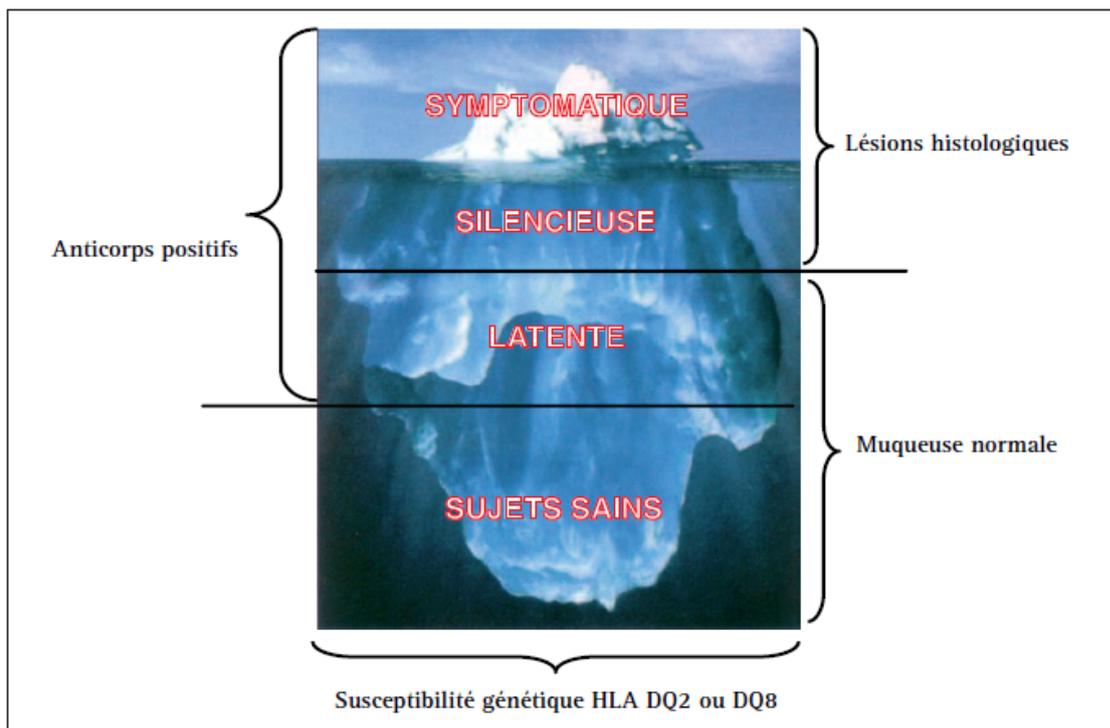


Figure 5 : l'iceberg cœliaque. Marsh 1992 (15)

1.2. Formes cliniques révélatrices de la maladie coéliquaue

1.2.1. Forme classique

La forme classique avec syndrome de malabsorption du grêle comportant la triade diarrhée, douleurs abdominales et malabsorption reste le tableau typique évocateur de la MC, mais représente moins de 20% des cas diagnostiqués à l'âge adulte actuellement (56). Au cours des dernières années, il est clairement apparu que la diarrhée représentait un symptôme d'appel nettement moins fréquent à l'origine du diagnostic de la MC de l'adulte (56).

1.2.2. Formes pauci-symptomatiques

Les formes pauci-symptomatiques les plus fréquentes sont révélées par des symptômes digestifs mineurs ou des manifestations extra intestinales observées plus tard dans la vie. Ces formes révélatrices de la MC sont très variables (59):

1.2.2.1. Forme gastro-intestinale

Parmi les symptômes gastro-intestinaux, certains miment des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) (60). Une prévalence de 5% de la MC est rapportée par Sanders et al dans une population présentant des symptômes de colon irritable (60). D'autres symptômes gastro-intestinaux peuvent être également révélateurs de la MC : vomissements, douleurs abdominales (6 et 33%) (61, 62), dyspepsie (1,7 à 14%) (61). Ces manifestations gastro-intestinales sont isolées ou associées à une perte de poids et dans les cas de diagnostic tardif à une cachexie et malnutrition.

1.2.2.2. Formes extra-digestives

Les symptômes extra-intestinaux très variés sont circonstances révélatrices de plus en plus fréquentes de la MC de l'adulte, parmi eux :

- 1- L'anémie par déficit en fer, voire un simple déficit en fer sans anémie, reste la manifestation extra intestinale la plus fréquente (46%) (62, 63, 64).
- 2- L'anémie par carence en folates ou en vitamine B12 (65).
- 3- Le surpoids : 31% des MC dont 13% avec obésité (66).
- 4- Les troubles de la reproduction, la stérilité, l'aménorrhée, les avortements à répétition, l'hypotrophie fœtale (67).

- 5- Les douleurs osseuses ou articulaires inexplicables.
- 6- L'ostéoporose : une MC asymptomatique est diagnostiquée chez 1 à 5% des patients souffrant d'ostéoporose étiquetée idiopathique (68).
- 7- L'hypoplasie de l'émail dentaire dont la prévalence au cours de la MC est de 10 à 97% (69,70).
- 8- Les manifestations dermatologiques : la dermatite herpétiforme (DH) est la principale manifestation dermatologique de la MC retrouvée chez 10 à 20% des cœliaques (71) ; la kératose folliculaire et l'alopecie peuvent également révéler la MC.
- 9- Autres manifestations révélatrices :
 1. Aphthose buccale récidivante, glossite, hippocratisme digital.

MAI : DT1, hépatopathie chronique, thyroïdite auto-immune (TAI) (19, 20, 29)

Accidents cardio-vasculaires (72).

Signes neurologiques observés chez 10 à 30% des patients cœliaques : la neuropathie périphérique et l'ataxie d'origine carencielle sont les manifestations neurologiques les plus observées. L'épilepsie, la migraine, l'anxiété, la dépression, les troubles du comportement et la démence ont également été rapportés (73).

2. Complications : lymphome, ostéoporose, retard statural (19, 20, 21).

1.2.3. Formes à révélation biologique

La MC peut être dénuée de toute expression clinique, avec seulement des anomalies biologiques : hypoferritinémie, macrocytose, hypocalcémie ou hypertransaminasémie.

1.2.4. Diagnostic chez les groupes à risque

Le diagnostic de MC peut également être posé chez des sujets considérés à haut risque de MC (19) : l'association de certaines affections avec la MC est rapportée et ce de manière significative. Il s'agit du DT1 (2- 12%), de la TAI (7%), de la cirrhose biliaire primitive (CBP) (3%), de la dermatite herpétiforme et enfin du déficit sélectif en IgA (74). Le risque de MC est élevé chez les apparentés de premier degré de MC avec une prévalence de 7,3% dans une étude algéroise (75).

Les principales associations morbides de la MC de l'adulte sont rapportées dans le tableau 1:

Tableau 1 : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte. Sébastien Godat 2013 (76)

Inflammatoires	
<ul style="list-style-type: none"> • Œsophagite à éosinophiles • Maladies inflammatoires chroniques intestinales 	<ul style="list-style-type: none"> • Colite microscopique • Sarcôïdose
Auto-immunes	
<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type I • Dermatite herpétiforme • Thyroïdite auto-immune • Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive 	<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite sclérosante primaire • Arthrite rhumatoïde • Syndrome de Sjögren • Pancréatite auto-immune
Génétiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Down (trisomie 21) • Syndrome de Turner (monosomie X) 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en immunoglobuline A

2. Sur le plan paraclinique

Seule une endoscopie avec biopsie de l'intestin grêle plus une sérologie positive permet un diagnostic définitif de la MC.

2.1. Tests sérologiques

2.1.1. Différents anticorps produits au cours de la maladie cœliaque

La MC est caractérisée par la présence de divers Ac dans le sérum dirigés contre la gliadine conventionnelle (AAG), la gliadine désamidée (AAGD), et des composants du tissu conjonctif (AATGt, AAE). Le bilan sérologique dépend de la présence d'AAE, d'AATGt et/ou des AAGD de type IgA ou IgG (14).

Ces Ac d'une grande sensibilité et spécificité, sont utilisés pour aider à poser le diagnostic de MC devant une symptomatologie évocatrice, ou devant des manifestations atypiques ou extradigestives, pour suivre la réponse au RSG et enfin pour dépister la MC dans une population à risque.

Ces tests sont utiles au diagnostic bien que leur performance soit différente.

Les AAG ont une spécificité médiocre, notamment en cas d'inflammation intestinale. Leur utilisation n'est pas recommandée par la haute autorité de santé (HAS) du fait du pourcentage élevé de faux positifs.

La recherche des AATGt, disponibles en ELISA, a une excellente sensibilité mais une spécificité inférieure à celle des AAE, qui restent le critère immunologique de référence (77). Les différentes sensibilités et spécificités des Ac de la sérologie cœliaque publiées dans les différentes études sont représentées au tableau 2 (78).

Tableau 2 : Eventail des sensibilités et des spécificités des tests sérologiques pour la maladie cœliaque, selon des revues systématiques et des études chez les patients à bas et à haut risque. WGO 2012 (78)

	Sensibilité %	Spécificité %	Référence des études
AAG de type IgA	<70-90	80-95	79- 80-81
AAG de type IgG	17-100	80-95	80-81-82
AAE de type IgA	75-100	98-100	80-81-82
AATGt de type IgA	75-95	91-99	80-81-82- 83-84-85
AAGD de type IgA	82-96	93-96	80-81-82- 83-84-85
AAGD de type IgG	70-95	99-100	83-84-85
AAGD de type IgA + IgG	76-97	96-99	83- 84-85
AAGD et AATGt IgA + IgG	83-100	88-93	83-84-85

Les AAE de classe IgA sont détectés par immunofluorescence sur coupe de cordon ombilical humain ou de muscle lisse d'œsophage de singe. Cependant, une étude a également révélé un haut degré de variabilité des valeurs des AAE pour la sensibilité entre les laboratoires (77).

Les AAE ont une moindre sensibilité que les AATGt mais une meilleure spécificité avec bonne valeur prédictive positive VPP (86).

Les AATGt de type IgA s'affirment comme des marqueurs fiables pour le diagnostic, mais ils ne sont pas aussi performants pour la surveillance (87,88).

La valeur prédictive positive des deux tests combinés est de 90% (79,88).

En effet, une combinaison de dosages immunologiques offre la meilleure sensibilité : la combinaison d'Ac ATGt de type IgG et les AAGD de type IgA est particulièrement utile pour la détection des patients atteints de MC avec déficit en IgA ; en plus, les AAGD de type IgG a pu détecter quelques patients, sans déficit en IgA, qui n'ont été pas été diagnostiqués par les IgA ATGt seuls (79).

Si les patients sont connus pour être déficients en IgA, les Ac ATGt ou les AAGD de type IgG peuvent être utilisés, ou encore, de tels patients devraient passer directement à la biopsie (82).

Il existe actuellement plusieurs tests commercialisés qui ont l'avantage d'être simples et à résultats immédiats.

2.1.2. Test de dépistage rapide

Un test de dépistage rapide sur sang capillaire par ponction au bout du doigt permettant la détection des AATG de type IgA (test cœliaque Biocard), est disponible et utilisé en ambulatoire avec des résultats rapides en 5 à 10 mn mais sa sensibilité est médiocre (89). Ce test devrait bientôt être complété par la recherche simultanée d'un déficit en IgA qui peut être responsable de faux négatifs (90). Ce test peut s'avérer intéressant en consultation car rapide, cependant il n'a pas la performance des tests sériques en terme de sensibilité et de spécificité ; sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 96.7 et 93.5% (91).

2.1.3. Test salivaire

Plusieurs tests ont été proposés pour rechercher les AAE ou les AATGt dans la salive ; mis à part les études utilisant une technique radioimmunologique, aucune autre étude n'a montré la supériorité des tests salivaires par rapport aux tests sérique. La sensibilité et la spécificité des AATGt salivaires sont respectivement de 97,4% et 100% (92).

2.1.4. Indications des tests sérologiques

Recommandations internationales. American College of Gastroenterology ACG 2013

L'ACG (93) indique un dépistage sérologique chez :

- 1- Patients avec des symptômes ou signes biologiques évocateurs d'une malabsorption comme une diarrhée chronique avec amaigrissement, steatorrhée, douleurs abdominales post prandiales, ballonnements abdominaux (niveau de preuve élevé, forte recommandation).
- 2- Patients avec des symptômes ou signes biologiques pouvant être associés à la MC comme une dyspepsie, un syndrome de colon irritable, une anémie ferriprive inexpliquée (forte recommandation, niveau de preuve modéré)
- 3- Apparentés de premier degré s'ils présentent des symptômes ou des signes biologiques évoquant une MC (niveau de preuve élevé, forte recommandation).

- 4- Apparentés de premier degré asymptomatiques (niveau de preuve élevé, recommandation conditionnelle).
- 5- En cas d'hypertransamianémie si aucune autre cause n'est retrouvée (niveau de preuve élevé, forte recommandation).
- 6- En cas de DT1 devant un symptôme digestif ou des signes biologiques suggérant une MC (niveau de preuve élevé, forte recommandation).

Cependant, il n'y a pas assez de données sur la sensibilité et la spécificité de ces tests par rapport à l'examen de référence représentée par la biopsie duodénale (94). L'utilisation seule de ces tests à visée diagnostique autorisant l'initiation d'un RSG sans diagnostic par biopsie, reste controversé et d'autres études doivent être effectuées avant d'envisager l'utilisation de ceux-ci dans la pratique quotidienne

Des études de corrélation sérologie-histologie concluent que la sensibilité des AATG pour le diagnostic de la MC est suffisante pour les utiliser comme test de dépistage mais une sérologie négative n'élimine pas la MC. En effet, La prévalence de la MC séronégative est de 6 à 22% de tous les cas diagnostiqués, et qu'éliminer le diagnostic chez ces patients nécessite une biopsie duodénale (79, 89, 95).

Récemment ESPGHAN a proposé de nouvelles recommandations pour le diagnostic de la MC dans la population pédiatrique (19). Il suggère que chez les enfants symptomatiques présentant un taux d'IgA ATGt dépassant 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN), des AAE positifs sur un échantillon de sang prélevé séparément, et HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 positifs, les biopsies ne doivent pas être effectuées pour confirmer le diagnostic de MC (19).

Chez les adultes, cette stratégie a également été proposée (96). Cependant, il y a des arguments très solides pour retenir la biopsie comme gold standard pour le diagnostic de MC. Une étude récente au Royaume-Uni a conclu que ces guidelines ne sont pas traduisibles pour une utilisation dans tous les centres (97). En outre, 2% des patients atteints de MC présentent un déficit en IgA (0,2% de la population en général) et que les tests sérologiques habituels pour les AATGt et les AAE basés sur les IgA, peuvent conduire à des faux négatifs et à une réduction de la sensibilité du test (98).

Sous RSG, il y a disparition des Ac après 6 à 12 mois de régime, leur persistance fera craindre un mauvais suivi du RSG.

2.2. Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque

2.2.1. Endoscopie digestive haute

L'endoscopie digestive haute (EDH) occupe une place de choix d'une part pour le diagnostic de la MC et d'autre part pour la surveillance des anomalies muqueuses et des complications qui lui sont liées.

L'examen endoscopique avec biopsies duodénales est idéalement réalisé chez les patients sous régime normal, contenant du gluten (98). La biopsie reste indispensable pour le diagnostic de MC des adultes et ne peut pas être remplacé par la sérologie à l'exception des patients atteints de troubles de la coagulation et chez la femme enceinte où la biopsie devrait être reportée jusqu'à l'accouchement (98).

L'EDH est généralement bien tolérée et sans risque (99).

Dans un travail récent, Lebwohl et al (100) ont démontré l'utilité de la biopsie duodénale systématique, indépendamment de la réalisation de la sérologie cœliaque chez les personnes originaires de l'Europe, d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et de l'Inde du nord et chez lesquels une EDH a été réalisée pour anémie, perte de poids ou de la diarrhée. En fait, il a été même suggéré que la biopsie duodénale devrait être envisagée chez tout individu bénéficiant d'une EDH, quelque soit le motif en raison des différentes et nombreuses facettes de la maladie (101).

L'aspect endoscopique n'est pas spécifique de la MC et il n'est pas possible de se passer de la biopsie pour faire le diagnostic de certitude, même si dans l'avenir l'endomicroscopie confocale pourrait peut-être la remplacer (102). En effet, des résultats rapportés par de nombreux chercheurs utilisant de nouvelles techniques associées à l'endoscopie standard confirment l'amélioration de la visualisation des reliefs villositaires dans le duodénum dans le diagnostic de la MC. Il s'agit notamment de l'endomicroscopie confocale, de la technique d'immersion dans l'eau, de l'endoscopie avec agrandissement à haute résolution, de l'imagerie optique en bande, de la tomographie par cohérence optimale, de la chromoendoscopie à base de colorants et sans colorants (103). Ces nouvelles techniques sont encore limitées par la disponibilité, la tolérance et le coût (104). Cependant, la technique d'immersion dans laquelle l'endoscopiste instille de l'eau ou un colorant de contraste (par exemple : l'indigo carmin, le bleu de méthylène) dans la lumière de l'intestin, avec ou sans l'aide d'un grossissement endoscopique, permet l'amélioration de

la visualisation des villosités (103), augmentant ainsi la sensibilité pour la détection d'une AV (104).

2.2.2. Vidéo capsule endoscopique

Dans le diagnostic de la MC, la vidéo capsule endoscopique (VCE) du grêle semble être plus performante que l'endoscopie standard dans l'évaluation macroscopique mais elle ne peut remplacer l'endoscopie digestive en raison de l'impossibilité de réaliser des biopsies duodénales (105). Sa sensibilité et sa spécificité varient respectivement de 77 à 92% et de 91 à 100% (106). La VCE reste indiquée chez les patients ayant une forte suspicion de MC et chez qui la confirmation histologique est impossible.

Les véritables indications de la VCE du grêle sont les formes de MC résistante au RSG ou compliquée, et afin d'éliminer une sprue réfractaire ; dans ce dernier cas la VCE se fera après l'entéro scanner et l'entéro IRM. Devant une sprue réfractaire, la VCE trouve également une place dans la surveillance annuelle des patients.

2.2.3. Entéroscopie

L'entéroscopie (poussée, à double ballon ou spiralée) : geste invasif et à risque de perforation chez des patients à intestin grêle pathologique, demeure d'un apport très limité notamment depuis l'avènement de la VCE du grêle dans le diagnostic de la MC classique. L'entéroscopie trouve une indication dans la prise en charge des sprues réfractaires.

2.3. Aspects anatomopathologiques de la maladie cœliaque

L'étude anatomopathologique des biopsies duodénales est le gold standard, indispensable à l'établissement d'un diagnostic de certitude de la MC (107). Les signes histologiques sont évocateurs de la MC (AVT, AVP) mais non spécifiques.

Certains aspects histopathologiques au niveau de la muqueuse des biopsies duodénales permettent d'évoquer le diagnostic de la MC.

2.3.1. Lésions histologiques

Les lésions histologiques associent :

- **Une atrophie villositaire** : bien que pathognomoniques, les lésions d'AV ne sont pas spécifiques de la MC et doivent éliminer toutes les causes d'AV autres que la MC.

Parmi toutes les classifications proposées, la classification de Marsh est la plus utilisée.

- **Une hyperplasie des cryptes**

-**Un infiltrat du chorion** : la densité cellulaire du chorion très polymorphe est augmentée au cours de la MC et constituée essentiellement de plasmocytes (presqu'exclusivement à IgA) et situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse ainsi que des lymphocytes T et des polynucléaires éosinophiles. L'intensité de l'infiltration est corrélée aux altérations de l'épithélium de surface.

- **Une augmentation des LIE** : une valeur des LIE supérieure à 30 LIE /100 entérocytes est considérée comme une lymphocytose pathologique. La majorité des LIE sont de phénotype CD3+ CD8+.

Le diagnostic de la MC repose sur les données cliniques, sérologiques et l'identification des lésions histologiques ; aucune de ces lésions histologiques élémentaires n'est exclusive.

L'examen anatomopathologique peut aussi être strictement normal, même en présence d'une AVT. En effet, l'AV prédomine au niveau du grêle proximal mais peut toucher l'ensemble du grêle. Sous RSG, l'AV régresse en 12 à 24 mois alors que l'amélioration clinique se fait en quelques jours à quelques semaines.

En 1992, Marsh rapportait un continuum d'anomalies histologiques en réponse au gluten, allant de l'AVP à l'AVT classique (15). Il s'agissait là d'une nouvelle façon de concevoir les anomalies muqueuses intestinales associées à l'intolérance au gluten, comparée à l'idée qui prévalait jusque-là d'une équation de type « MC = AVT » selon un mécanisme binaire de type « on/off ». Les caractéristiques histologiques peuvent être classées en fonction de leur sévérité.

2.3.2. Classifications histopathologiques de la maladie cœliaque

2.3.2.1. Classification de Marsh 1992

La classification de Marsh 1992 (15) tient compte pour cela de l'infiltration en LIE qui semble être un marqueur plus sensible et plus précoce de la maladie offrant un large éventail histopathologique allant des formes latentes sans lésions histologiques

caractéristiques (stade 0 ou pré-infiltratif et aspect de muqueuse normale) aux formes sévères avec des aspects histologiques particuliers.

Marsh (15) décrit ainsi quatre types de lésions et en rajoute un cinquième plus tard comme présenté au tableau 3 :

Tableau 3 : Classification de Marsh 1992 (15)

Stade 0	apparaît normal sur la biopsie
Stade 1	montre un nombre élevé de LIE dans une muqueuse normale avec un ratio crypte-villosité normal. Ces lésions sont caractéristiques de la MC en rémission partielle, de la MC latente, des membres de la famille des malades cœliaques, et des patients avec une dermatite herpétiforme. Une augmentation des LIE est la preuve précoce de la sensibilité au gluten
Stade 2	Type hyperplasique, cette lésion est caractérisée par une élongation des cryptes, en plus de l'augmentation des LIE ; l'hyperplasie des cryptes précède l'AV.
Stade 3	Type destructif : villosités atrophiques plates avec hyperplasie cryptique.
Stade 4	Type atrophique : c'est une lésion rare caractérisée par une atrophie des cryptes et des villosités et qui est surtout observée dans la MC très évolutive réfractaire au RSG avec lymphome.

Les types 1, 2, 3 représentent les lésions histologiques observées dans la MC dépendant de la quantité de gluten dans le temps ; ces lésions sont dynamiques et progressives dans un sens ou dans un autre. La classification de Marsh est universellement reconnue pour le diagnostic de la MC avec cependant une critique de taille ; le stade 3 regroupe tous les états d'atrophie quelque soit leur sévérité.

2.3.2.2. Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999

La classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber) (22) prend en compte le nombre des LIE et subdivise encore le type 3 de la classification de Marsh en trois sous types. On distingue ainsi :

Tableau 4 : Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber) (22)

Stade 1	type infiltratif caractérisé par un relief villositaire normal et un ratio villosité- crypte normal de 3 : 1 et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes).	
Stade 2	type infiltratif hyperplasique caractérisé par un relief villositaire normal et une hyperplasie cryptique avec un nombre élevé de LIE (>30LIE/100 entérocytes).Des modifications régénératives marquées par des cellules muqueuses réduites et des mitoses élevées sont présentes au niveau des cryptes. Ce stade est rarement rencontré, et a été, le plus souvent observé dans des conditions expérimentales et chez les patients avec une dermatite herpétiforme	
Stade 3 présence de lésions destructrices de la MC (muqueuse plate), marquées par la hauteur réduite de l'entérocyte, la perte de la bordure en brosse et des vacuoles cytoplasmiques. Ces lésions sont constantes au cours de la MC	Stade 3a	AV légère ou partielle avec ratio : villosité-crypte de 3/1 ou 2/1, et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes)
	Stade 3b	AV marquée ou subtotale avec ratio villosité sur crypte de 1/1 et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes)
	Stade 3c	AVT avec muqueuse complètement plate et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes).
Stade 4	type atrophique (aussi connu comme lésion hypoplasique) est un type très rare, caractérisé par une muqueuse plate avec seulement quelques cryptes et un nombre presque normal de LIE. Beaucoup ne reconnaissent pas le type 4 et considèrent la catégorie dépassée	

La classification de Marsh modifiée (22) propose un meilleur état descriptif des lésions histologiques d'atrophie comme présentée à la figure 6.

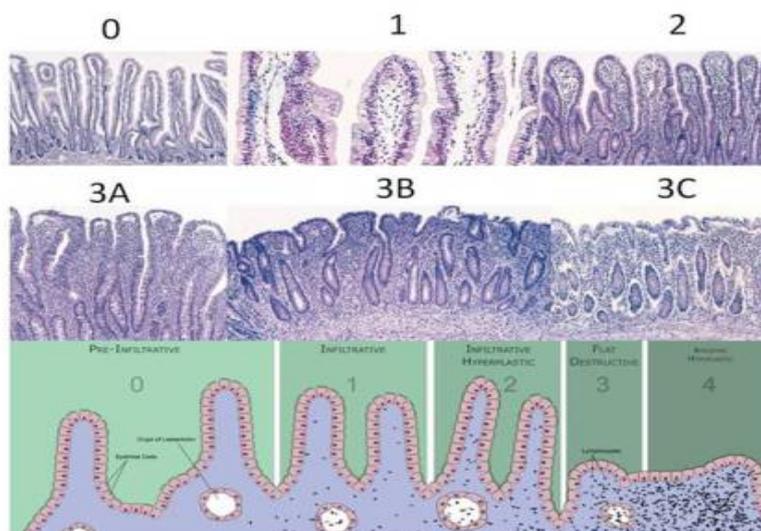


Figure 6 : Représentation schématique de la classification de Marsh modifiée

Malamut et al. (108) montrent que la sévérité de l'AV dans la MCA n'est pas liée aux signes cliniques et/ou biologiques. Dans leur travail, les malades ayant une AVP présentait les mêmes caractéristiques que ceux ayant une AVT, en dehors d'un âge au diagnostic plus élevé pour ceux qui avaient une AVP ; leur devenir était également comparable.

Si une corrélation entre la présentation clinique, l'aspect endoscopique et l'atteinte histologique a été rapportée par Tursi et al. (109), une autre étude réalisée dans une cohorte de 499 patients ayant une MCA (110), n'a pas trouvé, comme rapporté par Malamut et al. (108), de relation entre le degré de l'AV et le mode de présentation clinique.

2.3.2.3. Classification de Corazza et Villanacci 2005

La classification de Corazza et Villanacci 2005 (111) est basée sur un système plus simple centré sur la présence ou l'absence d'une AV. Cette classification divise les lésions qui caractérisent la MC en deux principales catégories: non-atrophique (grade A) et atrophique (grade B).

Le grade B est subdivisé en fonction de la gravité de l'AV (112) :

- Grade A: non-atrophique, avec des cryptes et des villosités d'architecture normale et un nombre accru de LIE (> 25 LIE/100 entérocytes).
- Niveau B1: atrophique, avec un rapport villosités-cryptes de 3: 1, mais avec des villosités encore détectables et augmentation des LIE (>25 LIE/100 entérocytes).
- Niveau B2: atrophique et plat, avec des villosités qui ne sont plus détectables et une augmentation des LIE (> 25 LIE/100 entérocytes).

Il convient de noter que le seuil de LIE est de 25 cellules/100 entérocytes et il est recommandé que l'immunohistochimie des cellules T soit utilisée pour l'identification des LIE (113).

2.3.2.4. La classification d'Ensari 2010

La classification d'Ensari (114) plus récemment proposée, est similaire à la classification de Corazza et Villanacci (111). Cependant, les catégories sont étiquetées comme types. Cette classification doit encore être validée.

- Type 1: villosités normales et augmentation des LIE. Ce type correspond à Marsh (ou Marsh Oberhuber) de type 1, et au grade 1 dans la proposition de Corazza et Villanacci.
- Type 2: villosités courtes (3: 1 ou 2: 1 en forme de bulbe) avec lymphocytose intra-épithéliale et une hyperplasie des cryptes. Ce type correspond aux types 3a et 3b

dans la classification d'Oberhuber et au grade B1 dans la proposition de Corazza et de Villanacci.

- Type 3: muqueuse complètement plate avec lymphocytose intra-épithéliale et une hyperplasie des cryptes. Ce type correspond au type 3 de Marsh, et également au type 3c dans la Classification d'Oberhuber, et au grade B2 dans la proposition de Corazza et de Villanacci.

Cependant, les classifications de Marsh ou de Marsh-Oberhuber sont largement utilisées et les plus recommandées dans les guidelines. D'autres classifications, simples et prometteuses, doivent encore être validées.

Toutefois, quel que soit le système de classification utilisé, une certaine mesure de l'analyse morphologique et au moins une quantification ou une analyse semi-quantitative des LIE doivent être effectuées. La fiabilité de l'examen histologique dépend de la qualité de la biopsie fournie. Mal orientées ou de taille insuffisante, les biopsies ne permettront pas un diagnostic histologique correct.

Sur le plan pratique, les biopsies duodénales obtenues par EDH sont suffisantes au diagnostic sans recours à une entéroscopie (115). Un minimum de 4 biopsies est nécessaire pour une bonne évaluation de la MC : au moins une biopsie au niveau du bulbe duodéal en plus des biopsies plus distales (116).

En effet, la capacité de réaliser un diagnostic histologique raisonnable a été retrouvé à 90% avec 2 biopsies, 95% avec 3 et 100% avec 4 biopsies (117). D'autres ont même suggéré 5 biopsies (118) ou 4-6 biopsies (119). La pince à biopsie avec un diamètre de plus de 2 mm doit être utilisée afin d'obtenir des biopsies d'au moins 3 mm de long suffisantes pour une bonne étude histologique (120).

Une biopsie adéquate nécessite la présence à l'examen histologique, d'un tissu suffisant incluant de la musculaire muqueuse (120). L'évaluation du rapport de la hauteur villosités cryptes est essentielle pour une étude histologique correcte. Ceci n'est possible que si les villosités et les cryptes sont correctement orientées (121). L'orientation de la biopsie est réalisée à l'endoscopie : la surface de sous-muqueuse de la biopsie étant placée sur un support tel qu'un papier ou un carton afin de rendre la biopsie plate avant de passer à la fois la biopsie et le papier dans un fixateur (122). Cela empêche le tissu de s'enrouler et la section étant réalisée tangentiellement.

2.4. Test thérapeutique au RSG

L'efficacité clinique du RSG n'est pas un signe de MC (123). En effet, une étude a cherché à caractériser l'amélioration symptomatique induite par le RSG comme un argument pour le diagnostic de MC (123). 180 patients venus consulter consécutivement entre 1998 et 2006 ont été placés sous RSG sans preuve diagnostique. Chez 112 patients, le gluten a été réintroduit ; la biopsie duodénale au décours a confirmé le diagnostic de MC chez 51 d'entre eux. Lorsqu'on comparait l'effet du RSG chez les cœliaques confirmés versus les non-cœliaques, le RSG apparaissait avoir amélioré les symptômes digestifs chez 65 % des cœliaques, versus 75 % des non-cœliaques, et la réintroduction du gluten était suivie d'une exacerbation des symptômes chez 71% des cœliaques et 54 % des non-cœliaques. La valeur prédictive positive (VPP) de la réponse clinique au RSG est très mauvaise. Le test thérapeutique au RSG n'est pas un indicateur diagnostique, et le RSG ne doit jamais être prescrit à titre d'épreuve (123).

Pour effectuer une provocation au gluten, Leffler et al (124), dans une récente étude démontre qu'un apport de gluten de 3 g ou plus / jour (deux tranches de pain de blé par jour) durant 14 jours était suffisant pour induire des modifications histologiques et sérologiques chez la majorité des adultes avec MC. La réintroduction du gluten peut être prolongée à 8 semaines si la sérologie reste négative à 2 semaines. Dans cette étude, la sérologie était restée négative après deux semaines dans tous les cas, mais devenue positive après les deux semaines suivantes.

2.5. Typage HLA

La détection d'un haplotype à risque ou HLA DQ2/DQ8, compte tenu de leur grande fréquence dans la population générale (35%), ne permet pas d'affirmer le diagnostic de MC. Son absence par contre permet d'éliminer le diagnostic dans 99% des cas. La recherche du génotype HLA peut être utilisée chez les patients avec suspicion de MC, mais qui ne répondent pas à un RSG. Un test négatif dans cette circonstance semble indiquer que les patients sont très peu susceptibles d'avoir une MC (<1% des patients atteints de MC sont négatifs pour DQ2 et DQ8) (125), imposant au clinicien la recherche d'autres orientations diagnostiques. Le typage HLA peut de même être utilisé chez les patients qui sont auto-traités par RSG et n'ont jamais bénéficié de tests appropriés pour le diagnostic de la MC, avant de changer leur régime alimentaire. Aussi, le typage HLA peut avoir un rôle d'identifier les personnes qui ne sont pas génétiquement à risque de MC et chez lesquelles une

évaluation plus approfondie pour la MC n'est pas nécessaire, évitant ainsi la réalisation de tests diagnostiques répétés (126).

Actuellement il n'existe aucun test génétique qui permettrait de confirmer une MC. Ils sont là pour établir un risque de prédisposition et exclure une MC devant certaines situations.

2.6. Nouvelles méthodes diagnostiques

Les tests standards actuels (sérologie et histologie) sont généralement suffisants pour poser le diagnostic de MC. Chez certains patients, ces tests sont non concluants et le diagnostic reste incertain. Plusieurs méthodes diagnostiques ont été proposées : le dépôt d'Ac IgA à proximité des tgt dans l'intestin grêle s'est montré prometteur comme un moyen diagnostique d'une MC débutante ou potentielle chez les patients séropositifs mais qui ne présentent pas de lésions histologiques caractéristiques de MC. Des travaux récents de la Finlande ont démontré que les dépôts d'auto-Ac : IgA ATGt sur l'intestin grêle chez ces patients peuvent prédire précocement le développement d'une MC. Cependant, ces études sont au stade expérimental et la méthodologie nécessite des coupes de tissus congelés dans l'azote liquide (127).

Une autre méthode de diagnostic méritant une évaluation plus approfondie, est le dosage de l'AAE dans le milieu de culture des petites biopsies intestinales (128,129). D'autres chercheurs ont rapporté leurs résultats en utilisant de nouvelles techniques associées à l'endoscopie pour améliorer le diagnostic de MC. Il s'agit notamment de la microscopie confocale, de l'endoscopie à haute résolution, de l'imagerie optique en bandes et de la tomographie par cohérence optimale (103). Ces nouvelles techniques sont encore limitées par la disponibilité, la tolérance et le coût (104). Cependant, la technique d'immersion peut améliorer la visualisation des villosités, augmentant ainsi la sensibilité pour la détection d'une AV (104,130).

3. Recommandations diagnostiques de la maladie cœliaque

Les premiers critères diagnostiques de la MC ont été définis par l'ESPGAN en 1970 (131). Trois biopsies duodénales successives étaient requises, montrant : une AV initiale, une rémission histologique sous RSG, et une récurrence histologique lors d'une réintroduction du gluten.

À partir de 1990, les critères révisés de l'ESPGAN ont supprimé la succession des biopsies si les biopsies initiales montraient une AV et si une rémission clinique était observée après la mise en place du RSG (132).

La présence d'Ac spécifiques de la maladie, de classe IgA, au moment du diagnostic et leur disparition parallèlement à la réponse clinique au RSG renforcent le diagnostic (132).

Pendant de nombreuses années, les biopsies duodénales ont constitué le « gold standard » du diagnostic de MC malgré la nécessité d'une procédure invasive. Elles sont encore indispensables selon les nouvelles recommandations de l'ACG publiées récemment (93).

Recommandations cliniques de l'ACG pour la MC (93) :

En 2013, l'ACG a publié de nouvelles recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de MC (93). Ces recommandations indiquent que le diagnostic de MC doit reposer sur un ensemble d'éléments : anamnèse, examen clinique, sérologie et endoscopie digestive haute avec plusieurs biopsies du duodénum (forte recommandation, haut niveau de preuve). Les seuls symptômes gastro-entérologiques ne permettent pas de différencier avec certitude une MC d'autres maladies, par exemple d'un syndrome de l'intestin irritable (SII) (93). Les recommandations de l'ACG sont résumées ci-dessous.

1. La recherche des AATGt de type IgA doit être privilégiée pour rechercher une MC chez des sujets de plus de 2 ans.
2. Devant une forte probabilité de MC et lorsqu'un déficit en IgA est suspecté, un dosage des IgA totales doit être réalisé. Chez les patients ayant un déficit partiel ou total en IgA, la recherche d'IgG (AAGD, ATGt, AAE) doit être réalisée.
3. Une autre possibilité est de rechercher en parallèle des Ac de classe IgA et IgG.
4. En cas de sérologie négative et s'il existe une forte suspicion de MC, les biopsies intestinales doivent être pratiquées.
5. Tous les tests sérologiques doivent être réalisés chez des patients ayant un régime contenant du gluten.
6. La recherche d'Ac dirigés contre la gliadine native n'est pas recommandée.
7. L'utilisation d'une combinaison de tests pour la MC à la place des AATGt de type IgA n'est pas recommandée.
8. La combinaison de tests peut augmenter la sensibilité mais réduit la spécificité, sauf si tous les résultats sont positifs.

9. Pour le dépistage de la MC chez des enfants de moins de deux ans, les IgA ATGt devraient être associés aux IgA et IgG AGD.

Ces recommandations indiquent que l'EDH avec des biopsies de l'intestin grêle constituent un élément critique de la démarche diagnostique chez des sujets suspects de MC, et que plusieurs biopsies (deux du bulbe et quatre au niveau du duodénum distal) doivent être réalisées pour poser le diagnostic. Une sérologie positive associée à l'AV confirme le diagnostic de MC.

Une faible proportion de patients porteurs d'une MC confirmée par la biopsie a une sérologie négative. D'autre part, il existe des AV qui ne sont pas d'origine coéliqua : la sprue tropicale, le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle, l'entéropathie auto-immune, la sprue hypogammaglobulinémique, les entéropathies médicamenteuses, la maladie de Whipple, la sprue collagène, la maladie de Crohn, l'entérite éosinophile, le lymphome intestinal, la tuberculose intestinale, des entérites infectieuses (par exemple la giardiase), la maladie du greffon contre l'hôte, la malnutrition, l'entéropathie du syndrome d'immunodéficience acquise.

Le typage HLA et la réponse histologique au RSG peuvent aider à éliminer ou à confirmer le diagnostic de MC chez des patients séronégatifs.

Les étapes diagnostiques selon le WGO (133) sont présentées à la figure 7.

Gold standard (Ressources élevées):

Biopsie intestinale et recherche d'anticorps spécifiques pour la maladie coeliaque



Ressources moyennes

1. **Détermination des anticorps comme outil unique, là où il n'y a pas de pathologues qualifiés**
 - Anti-tTG ou EMA, ou les deux (suivant la disponibilité et les compétences). Les tests IgA sont les tests les plus utilisés, les anti-tTG étant plus sensibles mais moins spécifiques que les IgA EMA
 - Anticorps IgG et/ou IgA DGP: Ceux-ci montrent des résultats similaires aux IgA anti-tTG, et les anticorps IgG et IgA DGPs sont très utiles chez les enfants de moins de 3 ans (chez lesquels les anti-tTG montrent des résultats moins fiables) et chez les patients IgA-déficients (préférer le test IgG DGP)
2. **Biopsie intestinale: là où la possibilité d'examens histopathologiques existe, même à distance, mais où les laboratoires cliniques ne sont pas à la hauteur**
 - Il existe de nombreux pièges dans le diagnostic histologique qui devraient être envisagés quand les biopsies sont évaluées par des pathologues qui ne sont pas des experts. Les observations sont caractéristiques mais pas spécifiques. Cette stratégie peut être prise en considération en association avec une amélioration clinique et/ou histologique après l'instauration d'un régime sans gluten



Ressources faibles

- Un simple test anti-tTG IgA serait à envisager dans le cadre de ressources faibles
- Anti-tTG IgA peut être évalué en cabinet en utilisant le test rapide basé sur une simple prise d'une goutte de sang au bout du doigt. Le test est simple, ne nécessite que de quelques minutes et a démontré un niveau de sensibilité et de spécificité élevé
- L'identification de marqueurs duodénaux pouvant indiquer la présence d'une atrophie de la muqueuse à l'endoscopie ne permet pas de poser le diagnostic de maladie coeliaque mais peut fortement faire soupçonner la maladie

Figure 7 : Etapes pour diagnostiquer la maladie coeliaque WGO 2012 (133)

V. Diagnostic différentiel

1. Selon la clinique

Devant un tableau typique, il faudrait évoquer les différentes étiologies de diarrhée chronique.

Devant des symptômes digestifs atypiques, le diagnostic de TFI est souvent porté en premier lieu. Des études publiées (134,135) retrouvent que des symptômes ont été longtemps attribués au SII avant la confirmation du diagnostic de MC.

Devant des manifestations extra-digestives, les étiologies spécifiques de chaque tableau clinique sont à évoquer. Le typage de l'anémie permet une orientation diagnostique. Devant un retard staturo-pondéral, un bilan endocrinologique permet d'éliminer des désordres hormonaux qui peuvent cependant s'associer à la MC. Devant des anomalies de la puberté, de la fertilité ou de la reproduction, des bilans spécialisés endocrinologique et/ou gynécologique permettent d'éliminer des anomalies hormonales ou organiques. Devant des anomalies osseuses, dermatologiques ou autres, un bilan spécifique doit être réalisé selon le contexte clinique.

2. Selon l'histologie

L'AV n'est pas spécifique de la MC et peut se voir dans d'autres maladies résumées au tableau 5.

Tableau 5 : Principales causes d'AV (52)

Maladie cœliaque	
Intolérance aux protéines du lait de vache	
Malnutrition protéino-énergétique	
Maladie de Crohn	
Causes dysimmunitaires :	Maladie des chaînes alpha Déficit en IgA Hypogammaglobulinémie HIV Gastroentérite à éosinophiles Entéropathies autoimmunes Réaction du greffon contre l'hôte Rejet de greffe intestinale
Causes infectieuses :	Pullulation microbienne Giardiase Rotavirus, adénovirus Cryptosporidiose, microsporidiose, strongyloïdose Tuberculose Sprue tropicale
Divers :	Atrophie micro-villositaire Dysplasie épithéliale Abetalipoprotéinémie

VI. Formes cliniques de la maladie cœliaque

1. Classification de la maladie cœliaque

La plupart des experts s'accordent avec la classification suivante, récemment révisée selon les définitions d'Oslo (14).

1.1. La maladie cœliaque classique

Cette forme est caractérisée par la survenue de symptômes gastro-intestinaux associés à des signes de malabsorption après ingestion des aliments contenant du gluten. Le tableau associe une diarrhée, des signes de malabsorption et une AV et est plus communément observé chez le nourrisson.

1.2. La maladie cœliaque non classique :

Cette entité regroupe les formes avec symptômes extradigestifs, les formes avec symptômes digestifs atypiques, les formes mono-symptomatiques ou oligo-symptomatiques.

Il est rapporté que 70% des patients atteints de MC nouvellement diagnostiqués ne présentent pas des manifestations gastro-intestinales typiques (136).

La MC peut se présenter par des manifestations extra-intestinales :

- La dermatite herpétiforme est une manifestation de la MC chez les adolescents et les adultes. Elle est caractérisée par des lésions vésiculaires et des éruptions cutanées, siégeant sur les coudes, les genoux et les fesses.
- L'hypoplasie de l'émail dentaire n'affecte que la dentition permanente et peut être la seule manifestation de la MC.
- L'anémie ferriprive résistante à un traitement martial est souvent la seule présentation de la maladie.
- Il existe souvent un retard constitutionnel de la puberté. Les adolescentes atteintes de la MC non traitée peuvent présenter une ménarche retardée.
- Les troubles neurologiques et psychiatriques, dont la dépression, l'anxiété, l'irritabilité, l'autisme, la neuropathie périphérique, l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie et les migraines ont tous été rapportés.
- Les patients atteints de forme non classique de la MC peuvent présenter des anomalies de la reproduction, des arthralgies et/ou arthrites, et une hépatopathie.

Ces conditions répondent habituellement à un RSG (137). La MC a été associée à de nombreuses MAI (DT1, TAI, ..) et d'autres syndromes génétiques (le syndrome de Down, le syndrome de Williams, et le syndrome de Turner).

1.3. La maladie cœliaque infra-clinique

Cette forme est au-dessous du seuil de détection clinique sans signes ou symptômes suffisants pour indiquer une recherche de MC dans la pratique de routine (14). Cette forme dite silencieuse, a été mise en évidence chez des sujets dits à risque de MC, notamment les parents du premier degré de MC et les sujets suivis pour une MAI. Elle est caractérisée par la présence d'auto-Ac dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques. Un interrogatoire minutieux révèle cependant souvent des signes digestifs frustes ou un retard statural (138). Ces formes peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou une ostéoporose (139). Elles peuvent probablement évoluer vers l'apparition de lymphomes (140) ou de troubles neurologiques (141).

1.4. La maladie cœliaque potentielle

Dans la forme potentielle appelée aussi forme latente (terme à éviter selon les définitions d'Oslo (14)), les auto-Ac spécifiques sont présents, mais les biopsies intestinales sont normales ou retrouvent des anomalies minimales (14). Il n'y a pas d'AV, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale (142). Les études prospectives ont montré que chez ces sujets l'apparition progressive de symptômes et de lésions intestinales signent le passage à la forme active de la maladie (143,144).

2. Evaluation pratique de la classification de la maladie cœliaque

Seulement la moitié des patients atteints de MC présentent des manifestations typiques tels que la diarrhée chronique et le retard de croissance, tandis que le reste des présentations est atypique telles que le déficit statural isolé, l'ostéopénie, les anomalies de l'émail dentaire, l'anémie, le retard pubertaire et l'ataxie (10,11). En outre, chez de nombreux patients, la maladie reste cliniquement silencieuse et la seule manifestation peut être une faible densité osseuse. Ceci explique pourquoi le diagnostic de la MC est souvent méconnu et porté plus tard dans la vie dans des circonstances variées par des gastro-entérologues, des internistes, des endocrinologues ou autres spécialistes.

Une étude indienne effectuée dans un service de gastroentérologie (62) a constaté que seulement 56,2% des cœliaques recrutés se sont présentés directement au service ou ont

été adressés par des médecins de soins primaires avec des manifestations gastro-intestinales, alors que 43,8% des patients ont présenté des manifestations extra-intestinales et ont été référés par d'autres services tels que l'endocrinologie (30,9%), la médecine interne (6,0%), l'hématologie (4,3%), et aussi par les services de dermatologie et de gynécologie (1,3% chacun). Dans cette même étude 48,5% des patients ont présenté des manifestations gastro-intestinales typiques (diarrhée chronique), 51,5% ont présenté des manifestations atypiques (le retard statural (27,0%), l'anémie chronique (9,0%) et les maladies chroniques du foie (6,4%)) et 3,4% des patients étaient diagnostiqués par le dépistage familial.

VII. Maladie cœliaque et ostéoporose

La MC est une condition à haut risque pour l'ostéoporose secondaire (145). L'ostéoporose et l'ostéopénie sont typiquement présentes chez les adultes présentant une MC symptomatique avec un syndrome de malabsorption manifeste, mais se retrouve aussi dans environ 50% chez les patients cœliaques suivant le RSG, les patients avec MC latente et les patients cœliaques adultes asymptomatiques (146). La MC asymptomatique est présente chez 1 à 5% des malades souffrant d'une ostéoporose idiopathique ; cette dernière peut être la seule manifestation de la malabsorption intestinale du calcium et de la vitamine D (65).

Par contre dans l'étude menée par Legroux, il n'y a pas d'augmentation de la prévalence de la MC asymptomatique dans une cohorte de patients ostéoporotiques, ce qui remet en cause l'intérêt du dépistage systématique, dans cette population, sujet de controverse (147).

L'ostéoporose est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non cœliaques (3,4% versus 0,2 %) (148). Il existe également une augmentation du risque de fractures (149 ,150), justifiant la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie (151). Une méta-analyse récente (152) a démontré que le risque de fracture chez les patients cœliaques adultes était de 43% et significativement plus élevé que chez les témoins (OR = 1,43).

L'ostéoporose et les fractures qui en découlent sont le plus souvent le résultat d'une augmentation absolue de la résorption osseuse (153,154).

L'altération pathologique de l'os au cours de la MC est multifactorielle; cependant, deux principaux mécanismes sont impliqués: la malabsorption intestinale et l'inflammation

chronique. La diminution de l'absorption intestinale du calcium et de la vitamine D conduit à une hyperparathyroïdie secondaire. Il a été démontré que le degré de lésions histologiques de la muqueuse (évalué selon la classification de Marsh) est en corrélation avec la diminution de la densité minérale osseuse (DMO), et peut être un prédicteur de malabsorption (155). Il est démontré que la diminution du calcium extracellulaire entraîne une libération rapide de l'hormone parathyroïdienne (PTH), qui conduit également à une augmentation du remodelage osseux et en particulier la perte de l'os cortical (156). La carence en vitamine D est très fréquente au cours de la MC, estimée à 64% des hommes et à 71% des femmes cœliaques (157).

Les modifications osseuses au cours de la MC résultant de l'inflammation chronique sont le résultat de la présence de cytokines pro-inflammatoires (INF γ , le TNF, l'IL6, l'IL1 β) dans la muqueuse intestinale et leur libération ultérieure au niveau du sang périphérique. Ces cytokines ostéotropes stimulent la résorption osseuse (158, 159). Ainsi les niveaux sériques élevés de l'IL6 au cours de la MC sont inversement corrélés à la DMO mesurée au rachis lombaire (158).

Le dépistage systématique de la MC n'est pas justifié chez les patients avec une faible DMO. Cependant, un dépistage ciblé de la MC est recommandé pour les patients avec score T égal ou inférieur à -1,0 (à la colonne vertébrale ou de la hanche), ou une histoire de fractures en présence d'une de ces situations (160) :

- L'association avec des symptômes évocateurs de MC.
- La présence des conditions liées à la MC.
- Les antécédents familiaux de MC.
- Une anémie ferriprive inexplicée.
- Une anomalie du bilan calcique.
- L'absence de réponse au traitement par biphosphonates.

Sur la base des données actuelles, l'évaluation du métabolisme minéral osseux (dosage du calcium total adapté au taux d'albumine, dosage de la 25-OH vitamine D3 et le taux de parathormone dans le sérum) et l'ostéodensitométrie sont recommandées lors du diagnostic et au cours du suivi clinique des patients cœliaques (98). Il est aussi recommandé d'effectuer une ostéodensitométrie au moment de l'établissement du diagnostic de MC avec syndrome de malabsorption classique (161). En cas de forme asymptomatique,

l'ostéodensitométrie n'est pas systématique, mais elle est à réaliser en cas de présence de facteurs de risque d'ostéoporose : femmes en pérимénopause ou ménopausées, hommes de plus de 50 ans, antécédents personnels de fracture ostéoporotique, de faibles niveaux de vitamine D, anémie ferriprive, titres élevés d'auto-Ac spécifiques de la MC (162). D'autres auteurs s'accordent sur la nécessité d'effectuer une ostéodensitométrie au moment du diagnostic de la MC indépendamment de sa forme clinique (163).

L'approche thérapeutique actuelle consiste en un RSG à vie (146,98) avec un apport quotidien adéquat de vitamine D3 (800-1000 UI) et de calcium (1000- 1500 mg) associé à un traitement par les biphosphonates (164).

Il est recommandé de répéter les mesures biochimiques tous les six mois jusqu'à leur normalisation par le traitement (161).

Le RSG peut améliorer la DMO ; en effet, l'augmentation de la DMO a été observée chez 5 à 8% des cœliaques adultes après une à deux années de RSG strict (146,161). Certains auteurs (146) ont mis en évidence l'absence d'effet immédiat du RSG strict sur la DMO et ont même recommandé d'attendre 2 à 3 ans pour évaluer son effet. La normalisation de l'histologie duodénale sous RSG n'est pas le seul facteur déterminant pour la normalisation de la DMO (165) ; d'autres facteurs (l'action des hormones sur le métabolisme osseux, l'inflammation chronique et la production de cytokines ostéotropes) favorisent le maintien des anomalies osseuses au cours de la MC (146).

VIII. Maladie cœliaque, fertilité et anomalies gynéco-obstétricales :

Les patientes cœliaques non traitées ont, par rapport aux non cœliaques, une augmentation significative des troubles de la fertilité : retard pubertaire, ménopause précoce, troubles du cycle menstruel, aménorrhée ou diminution de la fertilité (1,9 naissances versus 2,5 naissances) et du risque de complications de la grossesse : avortements répétés, retard de croissance intra-utérine, petit poids de naissance ou accouchement prématuré (15 % versus 6 %) (67).

Une méta-analyse publiée récemment (166), ayant inclus 10 études contrôlées de cohortes retrouve une augmentation significative du risque de complications obstétricales (accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérine, mortalité néonatale, faible poids de naissance) chez les patientes cœliaques (traitées ou non traitées) par rapport au groupe contrôle. Le risque de survenue d'anomalies obstétricales multiples est

significativement plus observé chez les patientes cœliaques par rapport aux non cœliaques. Selon la même méta-analyse, le déroulement des grossesses est significativement amélioré sous RSG.

Il n'existe pas d'étude comparative de la fécondité de femmes cœliaques diagnostiquées dans l'enfance ayant poursuivi ou non le RSG à l'âge adulte, mais les données observées chez les femmes adultes cœliaques suggèrent que celles ayant maintenu le RSG ont un risque moindre d'hypo-fécondité, même si elles ont des enfants plus tard, comparativement aux femmes récemment diagnostiquées (167).

Une étude contrôlée (168) chez des femmes atteintes de stérilité inexplicée retrouve une prévalence de 2,6% de MC (sérologie positive confirmée par l'histologie) contre 0,5% dans le groupe contrôle mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,11$). Il a été démontré que les femmes infertiles avec MC non traitée ont un taux élevé d'irrégularité des cycles menstruels et d'aménorrhée (169), de ménarchie précoce (67,170), une augmentation de l'incidence des avortements (67, 169, 171), et une incidence accrue d'enfants de faible poids de naissance (172).

Une méta-analyse récente (173) a traité l'association des anomalies de la reproduction à la MC et a démontré que les patientes souffrant d'infertilité inexplicée, d'avortements répétés, ou de retard de croissance intra-utérine ont un risque multiplié par 5, 6 et 8 respectivement d'être cœliaques par rapport à la population générale. Dans ce même travail, il a été observé que les femmes cœliaques ont un risque significativement plus élevé d'avoir un avortement (risque relatif (RR) de 1,39), un retard de croissance intra-utérine (RR de 1,54), un faible poids de naissance (RR de 1,75) ou un accouchement prématuré (RR de 1,37) par rapport aux femmes non cœliaques. Le risque de récurrence d'avortement, est cependant augmenté de manière significative chez les patientes cœliaques.

Souvent, les patientes avec ces troubles de la reproduction n'ont pas de symptômes évocateurs de MC en dehors d'une asthénie ou d'une anémie ferriprive. En conséquence, ces troubles peuvent être les seules manifestations cliniques de la MC dans sa forme atypique. Ces constatations justifient l'intérêt d'un dépistage ciblé en cas d'anomalie de la reproduction dans la population féminine. Ainsi, un dépistage sérologique est fortement recommandé dans les cas d'infertilité inexplicée, d'avortements à répétition ou de retard de croissance intra-utérine (173).

Cependant, il n'y a pas assez de preuves disponibles pour recommander un dépistage de la MC chez les femmes ayant des antécédents de naissance prématurée ou de pré-éclampsie (165).

Khashan et al. (174) ont observé que les femmes avec MC, non traitées accouchaient des bébés plus petits, et présentaient un risque plus élevé de nourrissons avec petit poids pour l'âge gestationnel par rapport aux femmes sans MC. En outre, ils ont montré que les femmes avec MC suivant le RSG n'avaient aucun risque accru de petit poids pour l'âge gestationnel par rapport aux femmes sans MC, soulignant la relation de cause à effet entre l'exposition au gluten et l'activité de la MC d'une part et les anomalies de la grossesse d'autre part. Des études ont montré que le risque de retard de croissance intra-utérine, le petit poids de naissance et les accouchements prématurés chez les femmes cœliaques ont été considérablement réduits par l'adhésion au RSG (173).

La pathogénie de ces troubles est inconnue, deux hypothèses principales ont été émises : la carence en éléments nutritifs et les mécanismes auto-immuns. La malabsorption des éléments nutritifs au cours de la MC, a toujours été considérée comme la cause principale des troubles gynéco-obstétricaux, les anomalies hématologiques, le déficit en zinc, en sélénium et en acide folique jouant un rôle important pour le développement fœtal (175, 176). Le déficit en Zinc entraîne des troubles hormonaux par anomalie de l'axe ovarien, une aménorrhée secondaire, des avortements spontanés et la pré-éclampsie (177). La carence en sélénium affecte également la synthèse et la sécrétion de FSH et de LH (177). Enfin, il est bien reconnu que l'acide folique est une vitamine essentielle dans l'acide nucléique, d'où son rôle dans le développement neuronal de l'embryon. Malheureusement, les études nutritionnelles sur la MC pendant la grossesse sont très limitées, les données disponibles ne semblent pas offrir une explication définitive des troubles de la reproduction chez les femmes cœliaques.

La malabsorption ne peut pas expliquer à elle seule les désordres obstétricaux, d'autres mécanismes impliqués semblent étroitement liés à l'activité de la MC, suggérant le rôle primordial du système immunitaire dans l'apparition des complications obstétricales comme présenté à la figure 8 (173).

Des études in vitro (178) ont fourni deux principaux modèles pathogènes des lésions du placenta à l'interface fœto-maternelle. Du côté embryonnaire du placenta, une liaison directe d'AATG aux cellules du trophoblaste entraîne une réduction invasive du trophoblaste

par apoptose. En outre, du côté maternel, les AATG peuvent également être délétère à l'angiogenèse au niveau de l'endomètre en altérant la structure du cytosquelette des cellules endothéliales.

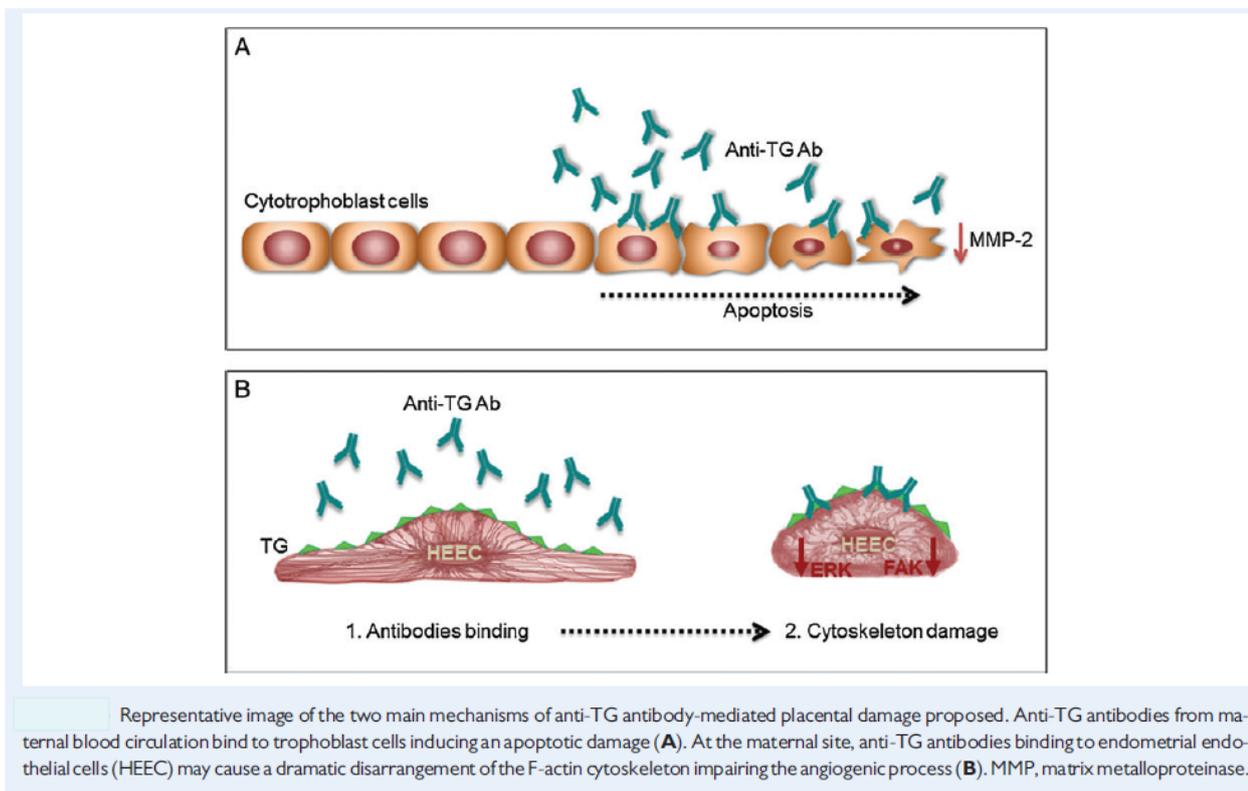


Figure 8 : Mécanismes des lésions placentaires induites par les AATGt. Tersigni 2014 (173)

Dans l'ensemble, ces études confirment le rôle de l'exposition au gluten dans le déclenchement des réponses immunitaires susceptibles d'être responsables de l'apparition des complications gravidiques (179).

Dans une métaanalyse récente (180), les mécanismes évoqués dans la littérature seraient un déficit en micronutriments, une apoptose des cellules trophoblastiques après action des AATGt et des lésions de l'endothélium endométrial par liaison des AATGt entraînant des anomalies de l'angiogenèse placentaire. D'autres études sont nécessaires pour expliquer le rôle des mécanismes auto-immuns au cours des anomalies de la reproduction.

IX. Maladie cœliaque et affections auto-immunes

La MC s'accompagne souvent d'une variété de manifestations extradigestives, ce qui en fait une maladie systémique plutôt qu'une maladie limitée au tractus gastro-intestinal (181). Ceci s'explique principalement par le fait que la MC est classée dans le groupe des MAI. De remarquables progrès ont été réalisés ces dernières décennies, en raison d'un plus grand intérêt au diagnostic des formes atypiques et asymptomatiques de MC qui sont plus fréquentes chez l'adulte.

Les causes de l'apparition des maladies associées sont diverses; quelque part, une base génétique similaire, comme le DT1, un mécanisme auto-immun, et autres inconnus. La MC est une MAI à déterminisme génétique important ; 95% des malades expriment le HLA de classe II type DQ2 (plus rarement DQ8). L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité (182).

Quinze à 25% des cœliaques, soit 5 à 10 fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre MAI, essentiellement le DT1 et la TAI, mais aussi les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les connectivites, l'HAI et la CBP (183). Cependant, lorsque se produisent simultanément une pathologie auto-immune et une MC chez un patient, cette dernière est fréquemment silencieuse et la pathologie auto-immune est diagnostiquée en premier.

La MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population atteinte de DT1 ou de thyroïdite. La prévalence de la MC chez les patients DT1 est de 3 à 8% (184). La prévalence du DT1 est significativement plus élevée au cours de la MC (5% vs 1.5% dans la population générale) bien que plusieurs études ont estimé la prévalence de la MC au cours du DT1 entre 4,4% et 11% (185). D'autres MAI (TAI, CBP, dermatite herpétiforme, dermatite à dépôts d'IgA, autre forme d'intolérance au gluten à tropisme cutané, alopecie, urticaire, psoriasis, vitiligo, ataxie) ont été recensées.

Ce risque de MC est d'autant plus grand chez les sujets atteints de MAI (5 à 30%). Le dépistage et la mise en route précoce du RSG peut permettre la prévention de l'émergence de MAI associées ; ce risque est multiplié par 2 chez les patients ne suivant pas le RSG (183). En revanche le RSG ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la MAI constituée en

dehors de certaines affections auto-immunes telles que la dermatite herpétiforme, l'urticaire, le psoriasis, l'alopecie, l'ataxie et le DT1 (183).

La tendance pour que plusieurs MAI se produisent durant l'évolution de la MC a été bien décrite. À ce jour, seulement des hypothèses existent pour expliquer la concordance de différentes MAI chez les différents individus. L'étude des mécanismes des conditions de survenue de MAI multiples chez le même individu fournira une meilleure compréhension des conditions spécifiques elles-mêmes.

1. Maladie coeliaque et diabète type1 :

L'association entre la MC et le DT1 est bien établie (186,187). Une étude récente a rapporté la prévalence de MC parmi les adultes et les enfants présentant un DT1 entre 4,4 et 11% (185). Une grande étude pédiatrique multicentrique suédoise des patients DT1 (n=300) avec dépistage annuel de MC, a indiqué que, sur une période de 5 ans, 6% de la cohorte a développé une MC silencieuse (186). D'autres études ont montré que, dans la grande majorité (90%) des cas, le diagnostic de DT1 précède le diagnostic de la MC (188). La physiopathologie de la relation entre DT1 et la MC n'est pas entièrement claire. Les études génétiques montrent que la MC et le DT1 partagent des loci génétiques (HLA et non HLA) similaires (186), ce qui suggère l'existence de gènes d'auto-immunité. Le traitement avec un RSG chez les personnes atteintes de DT1 et de MC est clairement bénéfique pour ceux qui ont des symptômes associés à la MC. A l'inverse, il existe des preuves contradictoires si un RSG améliore significativement le contrôle glycémique chez ces malades (188, 189, 190).

2. Maladie coeliaque et maladie d'Addison :

La maladie d'Addison est provoquée le plus souvent, par la destruction auto-immune du cortex surrénalien entraînant une insuffisance surrénalienne (191, 192). Des études montrent une association avec HLA-DQ2 et HLA-DQ8, les mêmes haplotypes HLA nécessaires à la présence de la MC (191, 193). De petites séries de cas ont été publiées rapportant la prévalence de MC chez les patients atteints de la maladie d'Addison et vice versa (193, 194). Elfstrom, et al. (195) ont rapporté la plus grande étude de la présence de la maladie d'Addison dans une cohorte de patients coeliaques. Dans cette série de Suédois adultes, les patients coeliaques étaient 11,4 fois plus susceptibles de développer la maladie d'Addison avant ou après le diagnostic de MC par rapport aux témoins non-coeliaques.

3. Maladie cœliaque et désordres thyroïdiens

L'association entre la MC et les troubles de la thyroïde est bien documentée. De nombreuses études confirment une prévalence accrue de la TAI (thyroïdite d'Hashimoto) et de la maladie de Basedow dans les populations cœliaques adultes (196,197) et pédiatriques (198,199). L'inverse semble également être vrai, la MC est plus fréquemment retrouvée chez les personnes souffrant de TAI par rapport à la population générale (200, 201). Comme dans le cas de DT1, HLA-DQ2 et DQ8 sont disproportionnellement représentés chez les patients ayant une TAI (202) ou une maladie de Basedow (203).

4. Maladie cœliaque et désordres hépatiques

L'hépatite cryptogénique est la pathologie hépatique la plus commune de la MC, suivie de l'HAI (204, 205). L'hépatite cryptogénique a été caractérisée par une faible élévation des transaminases avec une discrète inflammation portale et lobulaire à la biopsie du foie (hépatite cœliaque) (206).

Des études chez les adultes (207, 208) et des séries pédiatriques (209) ont montré une réversibilité biochimique et histologique de l'hépatite cryptogénique après une année de RSG. Une augmentation de prévalence de l'HAI a été documentée dans des cohortes pédiatriques et adultes de MC allant de 2 à 11.5% (205, 209, 210).

La MC a également été retrouvée à des taux plus élevés dans l'HAI comparativement aux populations de l'hépatite non-auto-immune (209, 211). Il est important de noter que l'haplotype HLA-DQ2 trouvé dans 95% chez les patients cœliaques présente une forte liaison à l'haplotype HLA-DR3 associée à l'HAI (212).

Parmi la population adulte de Galles du Sud, Kinghamet al. (213) ont rapporté une prévalence relative de 3% pour la CBP et de 6% pour la cholangite sclérosante primitive (CSP). Dans une série de 255 patients adultes avec cholestase d'origine auto-immune (7 CBP, une CSP et une cholangite auto-immune), 3,5% présentaient une MC (214).

La physiopathologie de l'association entre l'HAI et la MC demeure incertaine. Le syndrome de malabsorption, l'augmentation de la perméabilité intestinale, la prolifération bactérienne, la malnutrition et l'inflammation intestinale chronique ont tous été suggérés comme mécanismes favorisant l'atteinte hépatique.

Volta et al. (215) ont suggéré une perméabilité intestinale accrue et la circulation d'AATGt qui modifient les antigènes du soi ou externes.

Ces modifications génèrent alors des néo-Ag qui sont à l'origine des lésions hépatiques. D'autres études suggèrent que le gluten pourrait déclencher une réponse immunitaire du foie. Les cellules de Kupffer ainsi que les cellules dendritiques sont capables de présenter l'antigène aux cellules T, ce qui peut initier une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T au gluten dans le foie (216).

5. Maladie cœliaque et désordres rhumatologiques

Le syndrome de Sjögren (SS) est une MAI des glandes exocrines caractérisée par la présence d'une sécheresse des yeux et de la bouche, et des Ac circulants vers des protéines intracellulaires (217). Une association entre le SS et la MC a été signalée dès 1965 (218). Depuis ce temps, deux petites séries ont rapporté des taux de prévalence de MC dans une population adulte avec SS de 12% (219) et 14,4% (220). 56% des patients adultes avec SS avaient aussi un HLA-DQ2, l'haplotype le plus fréquent dans la MC (220).

Un certain nombre de cas rapportés décrivent une association entre le lupus érythémateux systémique (LED) et la MC (221,222). Cependant, dans une grande série de 103 LED, il n'y avait pas de cas de MC (biopsie et AAE négatifs) (223).

La prévalence de la MC chez les patients atteints d'arthrite chronique rapportée est de 1,5% (224) à 2,5% (225).

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est un trouble caractérisé sur le plan clinique par des critères cliniques (thrombose vasculaire, complications de la grossesse) et biologiques (anticoagulant lupique, anticardiolipine) (226).

Luft et al. ont rapporté les prévalences de MC au cours des différentes pathologies rhumatoïdes: 12% au cours du SS, 6% au cours du LED, 7% au cours de la sclérodémie systémique, et 2% dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) (219).

6. Maladie cœliaque et désordres dermatologiques

La dermatite herpétiforme est la manifestation dermatologique de la MC (227). L'éruption implique généralement les coudes, les surfaces d'extension de l'avant-bras, les genoux, les fesses, le dos et le cuir chevelu. Les lésions commencent par des papules de 1 à 3 mm et des vésicules, mais à cause du prurit intense, les lésions deviennent des érosions croûteuses, des excoriations et des tissus lichénifiés.

Souvent, le prurit précède le début de l'éruption. Les lésions peuvent survenir à n'importe quel âge, mais le plus souvent, elles apparaissent chez les adultes jeunes et d'âge moyen (227, 228, 229).

L'éruption est chronique, avec des exacerbations généralement associées à la transpiration, en alternance avec de longues périodes sans symptômes. Les biopsies cutanées des lésions et des tissus environnants montrent les tgs du tissu épidermique, qui représentent l'auto-Ag de la dermatite herpétiforme, couplé à l'IgA. Ces complexes IgA ATGt déclenchent une cascade de réactions immunitaires analogue à celle du tractus gastro-intestinal (230,231).

Bien que la dermatite herpétiforme soit spontanément résolutive chez 12% des patients (232), le RSG reste le traitement standard avec une rémission chez 100% des patients (227,229). Sous Dapsone à la dose de 50-100 mg /jour, amélioration rapide des lésions cutanées, mais sans aucun effet sur l'atteinte intestinale induite par l'exposition continue au gluten.

L'administration concomitante de cimétidine 400 mg (233), ou vitamine C peuvent éviter l'induction de la méthémoglobinémie par le Dapson (227).

Les stéroïdes oraux n'ont pas d'effet sur les lésions de la dermatite herpétiforme, mais les crèmes stéroïdes topiques peuvent être utilisées comme compléments au Dapsone (229).

Le psoriasis est une MAI à médiation cellulaire T ce qui provoque un érythème de la peau, et occasionnellement des arthrites (234). Son association avec la MC reste incertaine. Quelques petites études appuient une association (235,236), tandis que d'autres ne montrent aucune relation (237,238). Une très large étude suédoise, colligeant 28958 adultes et enfants avec MC a retrouvé un HR de 1,72 pour le développement du psoriasis parmi les adultes et de 2,05 chez les enfants (239).

Le psoriasis pourrait précéder ou suivre le diagnostic de MC. Un certain nombre d'hypothèses peuvent expliquer l'association du psoriasis et de la MC:

- 1) la carence en vitamine D, souvent observée au cours de la MC (240) est un facteur prédisposant au développement du psoriasis (241, 242).
- 2) la prolifération et l'activité des lymphocytes T au niveau de la muqueuse intestinale peut s'étendre via le flux sanguin, pour finalement atteindre le derme et l'épiderme, où se localise le processus immunitaire au cours du psoriasis (243, 244).

3) le psoriasis est connu pour augmenter la perméabilité intestinale (245) qui est l'un des premiers pas dans la pathogenèse de la MC (246).

Quelques rapports de cas suggèrent une association entre la MC et l'alopecie (247,248). Dans une étude prospective de 256 patients avec alopecie, 6 avait une MC (249).

Seyhan et al. (250) ont rapporté une prévalence de 9% pour le vitiligo chez les patients cœliaques adultes. Dans une étude ultérieure de 61 patients adultes et enfants atteints de vitiligo, le même groupe a rapporté des taux de prévalence de 15% pour la MC parmi les patients atteints de vitiligo adultes, et 24% parmi la cohorte pédiatrique (251).

7. Effet du régime sans gluten sur les troubles auto-immuns

De nombreux articles ont étudié l'effet du traitement de la MC sur l'incidence et le pronostic de diverses MAI. Les données sont contradictoires. Ventura et al. (252) ont étudié de manière prospective 90 adultes cœliaques (avec preuve histologique de la MC) afin de déterminer les niveaux d'auto-Ac associés au DT1 (acide glutamique décarboxylase, îlots de Langerhans, l'anti-insuline) et à la TAI (anti-thyroperoxydase) au moment du diagnostic de la MC, puis à des intervalles allant jusqu'à deux années après RSG. Ils font état d'une prévalence des auto-Ac liés au DT1 et à la TAI respectivement de 11,1 et 14,4%.

Après 2 ans d'éviction du gluten, tous les Ac se sont normalisés. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'un RSG avait un effet thérapeutique contre l'auto-immunité liée à la MC.

Dans une autre grande série de 927 adultes et enfants cœliaques, Cosnes et al. (183) ont rapporté que l'incidence de MAI était plus faible dans le groupe de malades suivant le RSG par rapport au groupe ne suivant pas le RSG [5,4/1000 vs 11,3/1 000 patients-années ($p=0,002$)]. Curieusement, les auteurs ont également montré que les patients diagnostiqués comme cœliaques après l'âge de 36 ans avaient un risque cumulatif des désordres auto-immuns diminué par rapport à ceux diagnostiqués entre 16 et 36 ans ou à moins de 16 ans. Il a été proposé que, compte tenu du principe que la MC est une manifestation de dysrégulation auto-immune, les patients cœliaques plus âgés sont moins sensibles à l'auto-immunité (MC ou autre). En outre, avec un début plus tardif de la MC, l'intégrité de la barrière intestinale est meilleure permettant la réduction des Ag déclenchant les divers troubles auto-immuns (183).

Dans un autre travail, la prévalence des MAI était significativement augmentée chez les cœliaques par rapport aux témoins (odd-ratio = 11,9) et il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patients diagnostiqués durant l'enfance et le groupe de cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte (253).

Ceci est en contraste avec les résultats de Ventura et al. qui ont étudié 909 patients atteints de MC et ont conclu que l'augmentation de la durée de l'exposition au gluten était liée à une plus forte prévalence d'autres MAI (252).

Les preuves contre l'effet protecteur du RSG existent : dans une étude prospective de 27 patients adultes atteints de MC avec preuve histologique, Metso et al. ont constaté des taux élevés des anti-TPO chez les patients cœliaques, qui ont continué à augmenter malgré le respect du RSG (254). Les auteurs suggèrent que les MAI peuvent être réversibles dans l'enfance, mais pas à l'âge adulte.

Valentino et al. ont signalé une amélioration de l'hypothyroïdie et la réduction des doses de thyroxine avec un RSG chez 5 patients atteints de MC et de TAI (255). D'autres études n'ont trouvé aucune différence dans l'évolution de la TAI sous RSG (254, 256, 257, 258). Dans une grande enquête de l'arthrite chez 356 adultes cœliaques, 49% ont déclaré "certain" l'amélioration sous RSG, et 30% ont attribués cette amélioration au RSG (259).

X. Maladie cœliaque et cancers

La MCA est associée à un risque global de cancer modérément élevé estimé par l'incidence ratio standardisé à 1.3 (260).

Les cancers dont la fréquence est augmentée sont, d'une part, le lymphome à cellules T associé aux entéropathies (EATL), le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de type B et d'autre part les cancers digestifs en particulier l'adénocarcinome (ADK) de l'intestin grêle et de l'œsophage (261, 262,263).

En effet, M. Viljamaa et al. n'ont pas retrouvé de risque significativement plus élevé de survenue de lésions malignes au cours de la MC par rapport à la population générale. L'incidence ratio standardisée des lésions malignes était de 1.2 (264) et seul le risque de LMNH était significativement plus élevé au cours de la MC par rapport à la population générale : l'incidence ratio standardisée était de 3.2 (264). L'EATL constitue la complication ultime de la MC qui doit être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il est éventuellement favorisé par une mauvaise observance au RSG, plus fréquent chez l'homme autour de 60 ans (265).

Ce lymphome est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau des sites extra-digestifs (266). Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % (266).

Cependant, 57% des lymphomes (n=32), dans la cohorte suédoise (261) n'étaient pas des lymphomes T de l'intestin ; un risque significativement élevé de LMNH B avec une incidence ratio standardisée de 2.2 a été constaté; (11 LMNH B non intestinaux et 5 de l'intestin). L'incidence ratio standardisée des lymphomes d'origine extra-intestinale était de 3.6 (11 de type B et 14 à cellules T). En plus, 44% des LMNH B ont une histoire d'une autre maladie inflammatoire ou auto-immune associée (261). Dans la même étude, le risque relatif de LMNH T et des lymphomes gastro-intestinaux primaires était significativement élevé (261) : l'incidence ratio du LMNH T était de 51 (n=37) et celle des lymphomes gastro-intestinaux primaires était de 24 (5 B et 25 à cellules T). Le lymphome est le plus souvent localisé au niveau de l'intestin grêle, mais les autres localisations digestives ou extra-digestives comme la peau peuvent apparaître (261,266).

L'association de la MC au cancer gastro-intestinal (CGI) a été constatée dans quelques études, mais cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres. Quel que soit le type de CGI, le risque absolu est estimé à 101/100000 personne années, avec un risque rajouté de 2/100000 personne années (267). Le risque de CGI est élevé au cours de la première année suivant le diagnostic dans la forme inflammatoire et latente de MC sans augmentation du risque après la première année (267). Peu d'études ont évalué le risque relatif des différents types de CGI au cours de la MC. Landgren et al (268) retrouve un risque relatif de CGI estimé entre 0,85 et 2,27 tout type confondu, Lebowhl et al (269) n'a pas retrouvé de risque associé à la MC et a estimé le risque relatif d'adénocarcinome colorectal à 0,75.

Ce sur-risque de cancers existe-t-il chez les cœliaques asymptomatiques ?

Sur la base d'une série comportant un suivi longitudinal de plus de 1000 malades sur 30 ans, 1% des lymphomes invasifs observés, uniquement, sont survenus au cours des MC symptomatiques au moment du diagnostic et jamais chez les malades cœliaques asymptomatiques diagnostiqués par dépistage (270). Cependant dans la majorité des séries décrivant des lymphomes associés aux entéropathies, seule la moitié des cas surviennent sur une MC préalablement diagnostiquée (270).

Des auteurs finlandais ont étudié le devenir d'une cohorte de 8000 sujets, chez lesquels on a cherché les Ac spécifiques de la MC (271). Le risque global de cancer au cours des 20 années suivantes n'était pas différent de celui de la population générale, le risque relatif après ajustement pour le sexe et l'âge étant respectivement de 0,91 pour les porteurs d'AATGt et 0,67 en cas d'AAE. Le pronostic de la MC non diagnostiquée est donc excellent pour ce qui concerne le problème particulier du cancer.

Les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des Ac.

Le niveau de preuve du rôle du RSG sur la diminution de la mortalité est faible, mais des évidences suggèrent son rôle dans la réduction du risque de mortalité lié aux lésions lympho-prolifératives (272).

XI. Maladie cœliaque et accidents cardiovasculaires

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale, le risque d'évènements thromboemboliques est aussi augmenté (273). Cela est observé alors même qu'il existe fréquemment une hypocholestérolémie associée et que le pourcentage de fumeurs est inférieur à celui de la population générale (273). Malgré la diminution du risque de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie, il n'y a pas de diminution du risque d'infarctus du myocarde (IDM) (HR 0,85) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) (HR 1,29) (72).

Une hyperhomocystéinémie est retrouvée plus fréquemment au cours de la MC (20 % versus 5 % dans la population générale) même chez les malades sous RSG (274) et pourrait être un facteur de risque important de la pathologie vasculaire (275, 276).

Une étude portant sur les étiologies de décès chez 10032 cœliaques suédois (277), a retrouvé un risque accru de cardiopathie ischémique (taux standardisé de mortalité 1,5) et de maladies vasculo-cérébrales (taux standardisé de mortalité 1,4). En revanche, d'autres études ont suggéré que les cœliaques avec AAE positifs ont un risque plus faible de certaines maladies vasculaires (72).

Une étude a évalué le risque cardiovasculaire dans une cohorte de 13 358 cœliaques en comparaison à une cohorte de 64 118 sujets de la population générale (278). Les résultats ont conclu à un risque significativement augmenté d'IDM (HR 1,27), d'angine de poitrine (HR

1,46), d'insuffisance cardiaque (HR 1,41), d'hémorragie cérébrale (HR 1,40) et d'AVC ischémique (HR 1,35).

Le risque accru de maladie vasculaire chez les patients atteints de MC dans cette étude pourrait être dû à un biais de constatation, puisque ce risque n'a pas été retrouvé selon les auteurs, lorsque l'étude était limitée aux malades hospitalisés.

La relation entre la MC et la maladie vasculaire peut être compliquée, car la MC est liée à des facteurs protecteurs de maladie vasculaire comme l'hypocholestérolémie (279) et des indications de pression artérielle plus basse (72), mais aussi à des facteurs de risque de maladie vasculaire, comme des taux bas d'acide folique (280), d'autres déficits nutritionnels spécifiques (274) tels que la vitamine B12, la vitamine K, la prédisposition génétique (281), la présence de certains auto-Ac du bilan de thrombophilie (282), des taux élevés d'homocystéine (284), un dysfonctionnement endothélial (283) et des anomalies des plaquettes (284).

Le lien entre la MC et les maladies vasculaires peut être expliqué par la persistance d'une activité inflammatoire avec un risque accru de pathologies vasculaires (285), et un risque de décès par maladie coronarienne augmentée d'environ 70% (285).

L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée (72). En effet, bien que la plupart des cœliaques sous RSG connaîtront une rémission clinique, des anomalies endoscopiques et l'inflammation histologique peuvent persister plusieurs années jusqu'à trois à quatre ans (286).

Une étude récente suédoise a montré que l'AV persistante, chez les patients atteints de MC, n'est pas associée au risque de cardiopathie ischémique ou de fibrillation auriculaire (287). En effet, il n'y avait pas de différence significative entre le risque de cardiopathie ischémique chez les patients avec AV et celui des patients avec cicatrisation de la muqueuse duodénale. De même, il n'y avait pas de différence significative du risque de fibrillation auriculaire entre les patients avec une AV et ceux avec cicatrisation muqueuse. L'AV pourrait donc ne pas être un marqueur adéquat pour l'activation immunitaire au cours de la MC.

Ces résultats suggèrent également que même les patients ayant une cicatrisation muqueuse nécessitent une surveillance de la cardiopathie ischémique, une gestion des facteurs de risque coronariens, et des mesures préventives telles que l'aspirine chez des patients

sélectionnés. Les études futures devraient enquêter sur de nouveaux biomarqueurs de l'inflammation au cours de la MC qui peuvent influencer sur le risque de cardiopathie ischémique et de fibrillation auriculaire (287). Enfin, une étude récente a conclu qu'une thromboprophylaxie primaire ou la gestion des facteurs de risque thromboemboliques doivent être considérées au cours du suivi de la MC (288).

XII. Traitement de la maladie cœliaque

1. Le régime sans gluten :

Il n'existe à l'heure actuelle qu'un traitement, certes efficace prévenant le risque de complications lymphomateuses et osseuses mais contraignant, imposant de poser le diagnostic de MC avec certitude. L'exclusion complète, définitive et à vie du gluten est la base du traitement de la MC.

Le but du traitement est de soulager les symptômes, corriger les anomalies biologiques, obtenir la cicatrisation de la muqueuse, avoir une bonne qualité de vie et diminuer le risque de complications néoplasiques à long terme notamment la survenue de lymphome de l'intestin grêle.

Le terme gluten doit être utilisé pour indiquer non seulement les protéines à base de blé (gliadines), mais aussi celles de l'orge (hordéines) et du seigle (sécalines), et les hybrides de céréales comme le triticale (289). Les aliments à base d'avoine sont également à éviter au cours du RSG.

Des recherches antérieures ont indiqué que l'avoine non contaminée par le gluten est probablement sans danger pour les patients atteints de MC (290,291). L'avoine contenant des fibres solubles, en mesure de réduire la glycémie et d'atténuer la réponse insulinaire est importante à considérer (292).

Bien que l'apparition de symptômes liés à l'introduction d'avoine puisse être due à une contamination croisée, un petit pourcentage de patients avec MC pourrait être cependant sensible à l'avoine (293) et développer des symptômes ou même des lésions muqueuses (294, 295).

Les patients cœliaques doivent être éduqués pour éviter les céréales et les aliments contenant du gluten (farines, pâtes, gâteaux, biscuits, sauces, etc.) dérivés du blé, de l'orge ou du seigle et les aliments à base d'avoine contaminé par le gluten, et encouragés à manger

des aliments naturels sans gluten et d'autres sources d'amidon (maïs, riz, pommes de terre, etc.).

Les niveaux de sensibilité à la contamination des aliments par le gluten varient selon les patients cœliaques. Même s'il a été suggéré que le seuil acceptable pour la teneur en gluten des produits sans gluten peut du point de vue clinique, être fixé à 100 parties par million (ppm) ($\frac{1}{4}$ mg / kg) (296), les nouvelles recommandations publiées en 2008 de la Codex Alimentarius Commission de l'OMS pour la teneur en gluten des aliments transformés et la loi de la Commission européenne (EC41 / 2009), en vigueur depuis Janvier 2012, stipulent que les aliments étiquetés comme «sans gluten» doivent contenir ≤ 20 ppm de gluten, et que cette teneur en gluten est sans danger pour la population cœliaque. Le seuil de 20 ppm pour des aliments sans gluten est également accepté par la Food and Drug Administration des États-Unis, en vigueur depuis Août 2013.

Les patients nouvellement diagnostiqués devraient être référés à un diététicien pour discuter de la gestion alimentaire (296). Il est important qu'ils soient éduqués pas seulement pour éviter le gluten, mais aussi pour avoir un apport suffisant en nutriments, vitamines, fibres et calcium présents dans leur RSG (297). Des données récentes indiquent également qu'un RSG strict pourrait être utile pour atteindre le poids idéal, si une personne souffre d'un déficit pondéral ou d'obésité au moment du diagnostic (298).

Les données suggèrent que l'adhésion au RSG est mieux réalisée lorsque le patient est bien éduqué et soutenu par les soignants et les familles. Cependant, il y a une grande variation dans l'évaluation des services de consultation de diététique pour les patients diagnostiqués avec MC, dans le monde. (299).

2. Prise en charge et suivi des malades sous régime sans gluten

Le suivi au long cours des patients sous RSG peut être réalisé dans les cliniques de soins secondaires ou primaires aussi longtemps que la prise en charge est possible (300). Toutefois, l'accès rapide à des centres spécialisés ou aux cliniques de soins secondaires est recommandé en cas de problème, et il convient de noter que la nécessité d'un suivi à long terme est controversée (301,302).

Il y a un manque de données relatives à l'amélioration de l'adhérence à un RSG par le suivi de patients atteints de MC (301, 303, 304). Seule une étude historique précédente a

évalué l'impact de suivi régulier (examen annuel) par un médecin dans une clinique (305). Les enquêteurs ont suggéré que l'adhérence a été améliorée en ayant accès à un suivi régulier dans une clinique spécialisée en MC ; l'amélioration de l'adhérence était de 97,5% pour les cœliaques suivis à la clinique vs 40,4% pour ceux non suivis. D'après les recommandations de la société britannique de gastroentérologie (98), l'intérêt du suivi des patients cœliaques dans des cliniques de diététique spécialisées nécessite plus d'évaluation.

Un des facteurs clés relatifs à l'adhérence au RSG est l'éducation diététique avec un suivi régulier (301,303). Idéalement, la clinique devrait avoir un gastro-entérologue et un diététicien expert (306). Le suivi au cours de la MC est nécessaire pour assurer la disparition des symptômes, la prévention des complications, et le maintien du RSG par motivation à rester sans gluten.

Les patients doivent être encouragés à rejoindre des groupes de soutien aux patients cœliaques le cas échéant (307). La participation de la famille est très importante pour aider les patients à faire face à leur maladie.

Une prévention des infections est également recommandée. En effet, l'hyposplénisme associé à la MC (308) peut altérer l'immunité vis à vis des bactéries encapsulées entraînant une augmentation des infections au cours de la MC (309, 310).

La vaccination contre le pneumocoque est donc recommandée (311, 312), ainsi que la vaccination supplémentaire contre l'Haemophilus, le méningocoque et la grippe si elle n'a pas été déjà réalisée (313). Il convient également de noter que les patients avec MC peuvent avoir une réponse plus faible que la normale après vaccination contre l'hépatite B (314, 315).

Une fois que la MC est stable et que les patients arrivent à gérer leur régime alimentaire sans aucun problème, un suivi annuel devrait être effectué.

Le médecin doit vérifier le bilan d'absorption intestinale [numération formule sanguine (NFS) complète, la ferritinémie (316), les folates (317), la vitamine B12 (318) et la calcémie (319, 320)], la recherche de pathologies auto-immunes associées (bilan thyroïdien (321), la glycémie (322,323)), bilan hépatique [(ASAT), (ALAT) et les phosphatases alcalines (324)], et le bilan d'adhérence alimentaire (AATGt, AAE, AAGD), bien que la sensibilité et la spécificité de la sérologie (325,326) ne peut remplacer une surveillance histologique.

3. Apport du régime sans gluten au cours de la maladie coéliquue

L'efficacité du RSG sera jugée sur une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, par la négativation des AC spécifiques et par l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime (301).

Il est constaté que 70% des patients ont une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG (327). L'amélioration histologique est quant à elle plus lente et peut rester incomplète, en particulier chez l'adulte (286,328). Les AAE et les AATG se négativent chez 7 patients sur 8 dans l'année sous RSG strict (329).

En effet, l'absence de symptômes ne prédit pas l'amélioration histologique, de même la décroissance rapide ou la disparition des Ac n'est pas un bon indicateur du suivi du RSG et ne peut remplacer avec fiabilité la réponse muqueuse au régime (327,330, 331). En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre le taux des AC et la repousse villositaire (286,325). Après normalisation, les sérologies peuvent être utilisées comme un indicateur de la poursuite d'un RSG (286). La lymphocytose intra épithéliale n'est pas corrélée aux symptômes, même si elle est en corrélation avec la mauvaise adhérence au RSG (327).

Le risque d'ostéoporose et de fracture osseuse est augmenté au cours de la MC (149,320). Ce risque est réduit avec une bonne adhérence au RSG et la réduction de l'AV est associée à une augmentation de la densité osseuse pendant la première année de suivi sous RSG bien conduit (332).

Il y a eu un intérêt croissant à l'impact du diagnostic de MC chez les patients, en raison de l'effet de la maladie et du RSG sur leur état psychologique. Plusieurs études rapportent que les patients avec MC ont des scores de qualité de vie inférieurs à ceux de la population générale (63, 333), ceci est expliqué par les troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression et la fatigue qui sont souvent associés à la MC, avant et après le diagnostic. Bien que certaines études aient constaté une amélioration de la qualité de vie sous RSG bien conduit aussi bien chez les patients symptomatiques et les coéliquues dépistés (334,335), d'autres suggèrent que tout avantage du RSG est limité aux seuls patients présentant une maladie symptomatique (336, 337, 338).

Dickey et al (339) ont rapporté que parmi 32 patients atteints de MC avec AV persistante, l'AAE s'est normalisé chez 27 malades (84%), tandis qu'une autre étude

britannique a constaté que 7/16 (44%) des personnes présentant une AV persistante à la biopsie de contrôle ont eu des AATGt négatifs (340).

La proportion des patients, qui n'atteindront pas la réponse histologique complète sous RSG est variable, la plupart des études suggèrent une réponse muqueuse dans 57 à 76% (339, 341, 342).

Certains experts plaident en faveur de la répétition des biopsies intestinales après 1 an de traitement diététique; d'autres, cependant, ne croient pas qu'une biopsie de contrôle est essentielle pour la gestion de la MC dans les cas typiques. La biopsie précoce (à 6 mois) n'est pas considérée comme optimale (343).

Il est universellement reconnu qu'il y a peu de preuves pour indiquer si les résultats cliniques sont sensiblement modifiés par un contrôle histologique et l'évaluation coût-bénéfice d'une telle approche n'a pas encore été totalement établie (98).

4. Evaluation pratique du traitement par régime sans gluten

Alors que le groupe d'experts est d'accord que la bonne compliance au RSG est le plus important pour la santé d'un patient avec MC, il n'y a pas de recommandations de grade A fondées sur des preuves en ce qui concerne la façon la plus utile pour évaluer la situation (98). L'observance au régime devrait garantir la cicatrisation de la muqueuse intestinale et au moins une rémission de la plupart des symptômes gastro-intestinaux.

À l'heure actuelle il n'y a pas de bio-marqueurs non invasifs qui indiquent une réponse muqueuse complète et un certain nombre d'études indiquent une forte prévalence de l'AV chez les patients adultes atteints de MC qui semblent être adhérents : l'absence d'amélioration voire l'aggravation histologique, a été constatée dans 19 à 27% des cas (32, 342, 343), et il n'y a aucune corrélation entre le respect du RSG et l'amélioration muqueuse (344).

Il y a quatre étapes pour évaluer le respect du RSG (98): l'évaluation des symptômes cliniques, de la diététique, des Ac sériques et de la biopsie de contrôle.

4.1. Des symptômes

Une méta-analyse de 7 études portant sur plus de 30 000 malades cœliaques a retrouvé que la présence de symptômes gastro-intestinaux mimant les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) était très fréquente au cours de la MC. Ces troubles étaient significativement plus fréquents chez les non adhérents au RSG par rapport aux adhérents (OR = 2,69) (345). Cependant, les cœliaques respectant bien le RSG sont plus susceptibles d'avoir des symptômes persistants que les sujets contrôles (345).

4.2. Diététique :

La deuxième étape est une étude prudente de la diététique, effectuée par un diététicien ou un médecin formé. L'évaluation se fait par une échelle visuelle analogique de pointage qui se compose d'une ligne avec des phrases d'ancrage «Je n'ai jamais adhéré à mon régime» et «J'ai toujours adhéré à mon régime» à chaque extrémité (346). Un certain nombre de questionnaires rédigés en Anglais (347,348), également disponibles en d'autres langues (349,350) évaluent également l'auto-estimation du suivi du RSG et la fréquence des repas. Ces questionnaires doivent être complétées par une étude de la diététique, qui est un outil utile pour détecter une ingestion involontaire du gluten et afin de fournir une éducation alimentaire avec un apport nutritionnel équilibré et adéquat. Il n'y a pas de contrôle standard ou de qualité de l'étude diététique parce que les régimes diététiques et les habitudes locales exigent un interrogatoire spécifique structuré, lié à la qualité de l'alimentation. Actuellement, aucune donnée n'est disponible sur les résultats de l'adhérence au RSG dans les différents pays, et il n'y a aucune preuve qu'une étude attentive peut se substituer à d'autres outils (la biopsie par exemple) pour prédire les lésions muqueuses.

4.3. Sérologique

La troisième étape de la première année est de vérifier les IgA ATGt ou de réaliser une sérologie appropriée. Malgré les résultats contradictoires (325,326), il est raisonnable de supposer que les titres d'Ac positifs correspondent à une certaine consommation de gluten et il y a également des preuves que les titres faibles d'ATGt ne prédisent pas précisément la récupération muqueuse. Tursi et al (325) ont indiqué que parmi les 17 patients avec AV persistante une année après le diagnostic, seulement 1 patient (6%) était AATGt positif et 3 patients (18%) AAE positif.

Vahedi et al (326) ont rapporté une sensibilité nettement plus élevée pour l'AVT persistante (73% et 91% pour les IgA ATGt et les AAE, respectivement), mais n'a signalé aucune donnée pour une AVP.

4.4. Histologique

La dernière étape est la biopsie de contrôle. Certains auteurs ont suggéré qu'il est important d'effectuer une biopsie duodénale afin d'évaluer la réponse histologique de la muqueuse intestinale et d'exclure une MC réfractaire (MCR) ou une néoplasie maligne. Cependant, une étude récente de 7648 individus n'a pas démontré une augmentation de la mortalité globale chez les patients cœliaques avec AV persistante lors du contrôle biopsique après un suivi médian de plus de 11 ans (351).

Dans de nombreux cas, une année est une durée trop courte pour obtenir une réponse complète de la muqueuse duodénale (98). Tuire et al (352) ont constaté que les LIE étaient plus fréquents, même 2 à 5 ans après le diagnostic de MC comparée à la période du diagnostic. Certains experts n'effectuent pas systématiquement une biopsie de contrôle chez les patients asymptomatiques ayant une sérologie négative avec une bonne adhérence.

Actuellement, il n'existe aucune étude indiquant une nécessité absolue de contrôle biopsique pour tous les patients (98), mais parmi les huit grandes études, cinq (330, 331, 342, 351, 353) indiquent des biopsies de contrôle chez tous les cœliaques après 2 à 5 ans du RSG. Pour d'autres, les biopsies sont réservées au cours du suivi pour les patients qui présentent des symptômes persistants et récurrents ou ceux, chez qui de nouvelles biopsies sont nécessaires pour aider à confirmer le diagnostic incertain.

Le coût et le retentissement économique et psychologique d'une procédure invasive qui en théorie devrait être répétée de nombreuses fois au fil des années de suivi peut justifier cette attitude, bien que le respect du régime peut varier au fil du temps.

Il faut donc souligner la nécessité de distinguer les patients asymptomatiques avec amélioration clinique, sérologique, et éventuellement histologique, chez lesquels un bon suivi du régime diététique sous contrôle spécialisé est considéré comme suffisant sans nécessité de contrôle biopsique en absence de signes suggérant un risque de complications, des patients symptomatiques chez lesquels la répétition des biopsies est nécessaire pour exclure la MCR ou un lymphome ou une autre complication (98).

5. Difficultés thérapeutiques et complications

5.1. Etiologies et conséquences de la non observance au régime sans gluten

Chez l'adulte, le suivi du RSG est très variable selon le pays, le médecin, l'âge au diagnostic et la symptomatologie initiale.

En France, seulement un adulte sur deux est observant de façon prolongée au RSG (183). Ce mauvais résultat est en partie expliqué par le caractère très contraignant du régime, qui retentit sur la vie sociale, et par l'absence habituelle de traduction clinique immédiate de la reprise du gluten, qui peut faire croire à tort à son innocuité bien que la récurrence clinique chez les malades ayant arrêté le RSG survient habituellement tôt ou tard au cours du suivi (354).

Cette éventualité non rare chez l'adulte, surtout si le sujet est pauci-symptomatique, ou en cas de conditions sociales défavorables, est plus fréquente encore chez l'enfant devenu adulte et qui reprend du gluten depuis la fin de l'enfance. Des études rapportent que la mauvaise adhérence au RSG en raison des écarts occasionnels est fréquente et influencée par un certain nombre de facteurs, tels que l'âge au moment du diagnostic, la connaissance de la maladie et les facteurs psychologiques (355,356).

Une plainte fréquente des patients atteints de MC est qu'ils éprouvent des limitations dans leur vie sociale en raison des difficultés à accéder aux repas sans gluten ou des préoccupations à propos de la sécurité des aliments au restaurant (357). Dans la plupart des pays, les produits sans gluten de haute qualité sont disponibles dans les supermarchés ou dans les magasins d'aliments spéciaux et sur Internet, mais le coût de ces aliments sans gluten est beaucoup plus grand que les aliments à base de blé équivalents (358,359).

La reprise du gluten dans l'alimentation est suivie en règle d'une rechute clinique et histologique; l'épreuve de réintroduction était autrefois un élément diagnostique. Mais la reprise du gluten peut aussi n'avoir aucune traduction clinique, notamment chez l'adulte. Néanmoins, la récurrence biologique et/ou histologique est quasi constante même en l'absence de tout symptôme (360).

Alors qu'une étude récente de plus de 7000 personnes bénéficiant d'une biopsie de contrôle ne retrouve aucune association entre l'AV persistante (susceptible de signaler la mauvaise adhérence au RSG) et la mortalité globale (351), ce constat n'exclut pas que la mauvaise adhérence a des répercussions néfastes chez le patient cœliaque notamment la

survenue de MAI (12,253) de complications fœtales chez les femmes enceintes cœliaques non diagnostiquées (174,361), et surtout le risque de lymphome. Récemment, Lebwohl et al (351) ont démontré un risque significativement plus élevé de lymphome chez les patients avec AV persistante par rapport à ceux avec réponse histologique au RSG.

5.2. Résistance au régime sans gluten

La résistance au RSG observée chez 7 à 30% des patients (43, 362), est définie par l'absence d'amélioration clinique ou histologique et/ou la persistance des AC (98).

Cette situation justifie une enquête approfondie en raison des conséquences thérapeutiques et pronostiques potentielles.

Il convient en premier lieu de remettre en cause le diagnostic initial de MC et éliminer les autres causes d'AV.

En deuxième lieu, il faut évoquer une mauvaise observance (environ 50% des cas), volontaire ou non, du patient au régime qui est la principale cause de résistance (363, 364, 365).

La résistance peut également être expliquée par un abus de produits « sans gluten » issus du blé ; ces produits, surtout les plus anciens, pouvant contenir de petites quantités de gluten et conduire à des apports quotidiens de gluten pouvant dépasser les 50 mg, alors même que certains cœliaques sont hypersensibles et leur maladie seulement contrôlée par des apports inférieurs à 10 à 20 mg.

Après ces étapes initiales, l'évaluation doit être individualisée; le contrôle de l'entéropathie est indispensable par des biopsies intestinales. L'imagerie de l'intestin grêle doit être réalisée chez tout patient souffrant de douleurs abdominales, fièvre, syndrome obstructif, anémie, saignement gastro-intestinal ou de perte de poids inexplicée (366). Si la biopsie duodénale ne révèle pas une entéropathie persistante, les symptômes sont susceptibles d'être dus à d'autres pathologies (363,367).

En dernier lieu, chez des patients respectant le régime mais dont les symptômes persistent, il faut évoquer des affections préexistantes ou coïncidentes tels que le SII ou un cancer du côlon à l'origine d'une anémie (368), ou des conditions associées à la MC (367) telles que l'intolérance secondaire au lactose (363), une insuffisance pancréatique exocrine (369), une pullulation microbienne, une colite microscopique ou une sensibilité aux protéines du lait de vache (370).

Très occasionnellement, un état réfractaire au RSG se produit chez les patients souffrant d'anomalies persistantes.

5.3. La maladie cœliaque réfractaire ou sprue réfractaire et ses complications (MCR)

La MCR est définie par la présence de symptômes persistants ou récurrents de malabsorption et / ou de signes d'AV malgré un RSG strict depuis plus de 12 mois en l'absence d'autres causes d'AV ou de complications malignes et après confirmation de la MC (16).

Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement dans 1 à 5% des cas une MC auparavant contrôlée par le régime (370).

La MCR est subdivisée en type I (MCRI) où le phénotype des LIE est normal et en type II (MCRII) défini par la présence de phénotype anormal des LIE avec une population monoclonale de cellules T aberrantes.

Les méthodes diagnostiques disponibles sont l'analyse génétique de clonalité du récepteur des cellules T, l'immunohistochimie et la cytométrie de flux. La plupart des laboratoires combine au moins deux méthodes, mais leurs contributions relatives restent incertaines (98).

Actuellement, les critères utilisés pour diagnostiquer la MCRII comprennent deux facteurs : la perte des marqueurs normaux de surface CD3 et CD8 avec expression conservée du CD3 intracytoplasmique et la détection d'un réarrangement monoclonal de chaîne du récepteur des cellules T (371).

Les patients avec un CD3 normal et expression du CD8 sans aucun signe de cellules T monoclonales, présentent donc une MCRI avec un bon pronostic. Les patients atteints de MCRII ont un moins bon pronostic, en raison principalement des complications nutritionnelles et du risque de lymphome T.

Il n'existe aucun traitement standard pour la MCR. Les symptômes sont souvent graves et nécessitent une combinaison de RSG strict, une supplémentation nutritionnelle par voie parentérale et des thérapies pharmacologiques alternatives telles que les stéroïdes systémiques, le budésonide par voie orale, les thioguanines oraux, et l'azathioprine.

Ces médicaments sont utilisés avec parfois un bénéfice au cours de la MCRI, mais ont un intérêt limité au cours de la MCRII (372, 373).

Au cours de cette dernière, la cyclosporine, la cladribine et la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues ont été proposés.

Des complications graves telles que la jéjunite ulcéreuse et l'EATL peuvent se produire dans un sous-groupe de patients atteints de MCR (98).

La jéjunite ulcéreuse est une maladie rare caractérisée par une ulcération inflammatoire de l'intestin grêle qui complique une MCR (374,375). Le diagnostic de jéjunite ulcéreuse devrait faire suspecter un lymphome.

L'EATL est un lymphome rare fortement associé à la MCR II (376), de mauvais pronostic avec une survie cumulée à 5 ans de moins de 20% (377,378). Actuellement, deux groupes d'EATL sont reconnus (379,380):

- L'EATL type I, représentant 80 à 90% des cas, est un lymphome à grandes cellules exclusivement associé à la MC.
- L'EATL type II non associée à la MC.

Le mauvais pronostic des EATL est déterminé par l'étendue de la maladie au moment du diagnostic, l'atteinte multifocale de l'intestin grêle, l'altération de l'état général et la présence de complications telles que la perforation qui contre indique la chimiothérapie (381). La présence d'une MCR II associée est de mauvais pronostic par rapport à un EATL isolé, compliquant une MC.

6. La maladie cœliaque peut-elle guérir ?

L'évolution des enfants cœliaques reprenant un régime normal contenant du gluten était évaluée par Matzyak-Budnik et al (382) ; la récurrence des symptômes cliniques était observée dans 59% des cas, les anomalies biologiques sont réapparues dans 66% des cas, l'ostéopénie était retrouvée au cours de l'évolution de 55% cœliaques et la récurrence histologique était la plus fréquente : 79% des patients. Il existe un petit sous-groupe minoritaire de cœliaques (20 % des asymptomatiques, environ 10% du total) dont la maladie paraît guérir, ou du moins devenir latente malgré la reprise du gluten (382). Mais cette phase de latence peut être seulement transitoire ; la guérison ne peut être affirmée sachant que le pouvoir pathogène du gluten varie au cours du temps chez le même individu et une rechute clinique tardive est possible chez certains patients. La nécessité de poursuivre à vie le RSG en cas de MC histologiquement prouvée reste un dogme non contesté par la majorité des auteurs.

Les bénéfices du régime sont clairement démontrés, non seulement sur le plan digestif mais aussi pour toutes les affections plus ou moins associées à la MC et ne serait-ce que parce que l'espérance de vie d'un cœliaque traité est égale à celle d'un sujet normal (344).

XIII. Dépistage de la maladie cœliaque

Au cours des deux dernières décennies, le spectre de la présentation clinique de la MC de l'adulte s'est modifié. Parallèlement aux nouvelles données épidémiologiques de la maladie, la démonstration de la relation entre la MC et certains groupes HLA, et l'identification de la TGt comme auto-antigène cible majeure des AAE, de nouvelles hypothèses physiopathologiques pour cette affection et de nouveaux outils performants pour le diagnostic sont émis.

1. Qui tester ?

1.1. Le dépistage de masse

L'OMS a établi des critères pour le dépistage dans la population générale (383). Plusieurs de ces critères sont remplis au cours de la MC mais pas tous réunis :

- La maladie doit être fréquente et bien définie : la MC est une maladie fréquente [environ 1% de la population (5,25)] et elle est encore plus fréquente chez certains groupes sélectionnés (384,385).
- Les tests de dépistage devraient être simples, sûrs et précis : le dépistage par les IgA ATGt offre une haute sensibilité et spécificité mais la VPP n'atteint pas les 100% (83) avec le risque de faux positifs (84, 386).
- Le dépistage doit être culturellement acceptable : le dépistage semble être accepté culturellement dans la plupart des régions du monde.
- Le traitement doit être disponible : le seul traitement disponible est le RSG qui soulage très souvent les symptômes et améliore les lésions histologiques.
- La détection clinique de la pathologie est difficile : le tableau clinique de la MC est très variable, et de nombreux patients ont seulement des symptômes mineurs (385, 387, 388) ce qui rend difficile le diagnostic positif.
- Si non diagnostiquée et non traitée, cette maladie entraînerait de graves complications : le RSG semble réduire les symptômes et le risque de complications chez les patients symptomatiques (389,390), mais le bénéfice chez les patients

asymptomatiques est douteux (391, 392, 393, 394). Il est également difficile de savoir si la qualité de vie chez les patients atteints de MC asymptomatique dépistée est différente de celle de la population témoin (391, 392, 395, 396, 397). En l'absence d'une diminution de la qualité de vie avant le dépistage, il est peu probable que l'instauration d'un RSG aboutisse à une meilleure qualité de vie après le diagnostic (98).

Chez l'adulte, le RSG bien suivi et prolongé au moins cinq ans, diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les lymphomes (398). Quelques cas d'hépatopathie sévère au stade de transplantation hépatique améliorés sous RSG ont été rapportés. Le RSG permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas (398).

Le RSG, chez la femme adulte, diminue le taux d'avortements spontanés et la fréquence des naissances d'enfant de petit poids (67, 399). Le RSG améliorerait la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée (273).

- Le dépistage et le traitement sont coût-efficacité bénéfiques : le coût-efficacité dépend de la durée des symptômes et du risque de complications chez les non traités par rapport aux cœliaques traités. Il n'est pas encore clair si le risque de complications est nettement plus faible au cours de la MC diagnostiquée par rapport à la MC non reconnue. Cependant, le risque global des tumeurs malignes n'a pas été augmenté chez les cœliaques dépistés par sérologie positive ; le diagnostic précoce de MC grâce à un dépistage sérologique de masse ne serait donc pas bénéfique à l'amélioration du pronostic de ces malades en ce qui concerne les tumeurs malignes (271).

A l'heure actuelle il n'y a pas d'évidence que le diagnostic de masse puisse réduire la morbidité et la mortalité.

Des études de suivi à très long terme sont nécessaires à l'évaluation du bénéfice médico-économique d'un dépistage de masse.

1.2. Le dépistage ciblé

Actuellement, le dépistage ciblé est plus rentable que le dépistage de masse (98); il a été recommandé par la conférence de consensus (NIH 2004) (400) ainsi que les différents guidelines (américaines 2006 (401), européennes 2012 (19), internationales 2013 (95) et britanniques 2014 (98)) qui préconisent le dépistage ciblé dans les populations dites à risque

notamment les apparentés de premier degré des patients atteints de MC, devant une MAI , et devant certaines situations qui ne trouvent pas leur explication telles que l'anémie ferriprive (402), le syndrome de Down (403), le DT1 (404), l'ostéoporose (149,150). La prévalence de la MC dans ces groupes varie typiquement entre 2% et 5% (320,372). En cas d'anomalie de la reproduction dans la population féminine : infertilité inexplicée, avortements à répétition ou retard de croissance intra-utérine, le dépistage de MC est fortement recommandé (167).

1.3. Recommandations internationales 2013

Les dernières recommandations internationales de 2013 (95) recommandent le dépistage chez :

1. Les apparentés de premier degré de patients présentant une MC. (Forte recommandation, haut niveau de preuve).
2. Les apparentés asymptomatiques de premier degré de patients présentant une MC. (Recommandation conditionnelle, haut niveau de preuve).
3. Le DT1 en présence de symptômes digestifs ou d'anomalies biologiques pouvant faire évoquer la MC. (Forte recommandation, haut niveau de preuve).

2. Quels moyens utiliser pour le dépistage ?

Depuis 1997, les tests sérologiques spécifiques sont proposés pour le dépistage ciblé, et actuellement les AATGt de type IgA ou les AAE de type IgA constituent le gold standard pour le dépistage des formes asymptomatiques.

La conférence de consensus (NIH 2004) (400) ainsi que les guidelines internationaux (19,401) (Européens et Américains) recommandent l'utilisation des AATGt de type IgA dans le dépistage des populations à risque. Ce test a une sensibilité et une spécificité de 90 à 98%. Il s'agit d'un test ELISA purifié par des Ag recombinants, rapide non opérateur dépendant par rapport au test détectant les AAE.

De nouvelles techniques de dépistage sont en cours d'évaluation :

- le test rapide au doigt a l'avantage en plus d'être rapide et moins couteux, de pouvoir être réalisé en consultation, cependant sa sensibilité est moindre.
- le test salivaire avec recherche des AATGt a une bonne spécificité de 100% et une moins bonne sensibilité de 97,4% (92). Le taux de positivité du test est corrélé au taux d'infiltration buccale en LIE.

3. Quel est le risque de ne pas traiter une MC asymptomatique ?

Cellier et al (405) ont étudié le devenir à l'âge adulte de sujets présentant une MC asymptomatique diagnostiquée dans l'enfance sur un suivi de 14 ans sous régime normal : aucun cas de lymphome ou de MAI n'a été diagnostiqué ; par contre plus de 80% présentent une AV associée à des carences biologiques et 50% une déminéralisation osseuse.

Bien que certaines études ont constaté une amélioration de la qualité de vie avec un traitement par RSG chez les patients symptomatiques et également chez les cœliaques diagnostiqués par dépistage (334,335), d'autres suggèrent que tout avantage de régime est limité à ceux présentant une maladie symptomatique (337, 338, 393). Dans l'étude de Cosnes et al (253), les cœliaques présentant des symptômes dans l'enfance mais diagnostiqués à l'âge adulte ont une petite taille et un risque accru d'infertilité qu'une population contrôle appariée.

Une méta-analyse récente (406) a suggéré que la dépression, mais pas l'anxiété, est plus fréquente chez les adultes atteints de MC. Aussi l'asthénie était liée à la MC dépistée (407).

XIV. Quelle est la dose minimale de gluten inductrice de lésions intestinales ?

Comme montré précédemment, le diagnostic de MC et le suivi du RSG conduisent souvent à une amélioration histologique, tandis que la mauvaise adhésion à ce régime ralentit ou empêche une repousse complète.

Bien que la contamination de l'alimentation par le gluten, probablement inévitable, avec augmentation du nombre des LIE soient associées à des conséquences nutritionnelles et métaboliques moins sévères que celles de la MC classique avec une AV, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes liés à ce trouble important (408).

Trois semaines d'exposition au gluten étaient suffisantes pour induire des lésions muqueuses même avec de faibles doses (409), et même si les malades restent longtemps asymptomatiques.

Une réponse clinique et une amélioration de la muqueuse peuvent être atteintes par l'adhésion stricte au RSG. Dans l'ensemble, les données sont en faveur du traitement des patients atteints de MC quel que soit le degré d'endommagement de la muqueuse (408).

Akobeng AK, Thomas AG, deux pédiatres anglais, ont revu systématiquement toute la littérature concernant la tolérance de petites quantités de gluten dans l'alimentation (410).

Ils ont retenu et analysé 13 études qui ont testé l'effet sur les symptômes cliniques ou l'histologie duodénale de la prise intentionnelle de quantités infimes de gluten en plus d'une alimentation strictement sans gluten. Ils montrent combien ces études donnent des résultats contradictoires, avec parfois une tolérance parfaite de la prise de 34 à 36 mg de gluten par jour, et parfois une augmentation significative du rapport cryptes/villosités avec 10 mg.

Il n'apparaît donc pas possible de définir une dose seuil à partir de laquelle la MC est forcément entretenue.

Les niveaux de gluten «sûrs» sont un apport quotidien de moins de 10 mg qui n'aurait aucun effet sur l'histologie de la muqueuse duodénale alors que des modifications précises sont causées par un apport quotidien de 500 mg et certaines modifications ont été observées à partir de 100 mg (410).

Un apport quotidien de 30 mg calculée semble ne pas nuire à la muqueuse, par conséquent, la limite de sécurité pourrait être réglée entre 10 et 100 mg (411).

Sur le plan pratique, le RSG n'existe pas et il vaudrait mieux parler de régime très pauvre en gluten puisqu'il n'est pas possible de supprimer complètement le gluten de l'alimentation (410).

Déterminer la dose maximale de gluten tolérable dans la MC a deux conséquences importantes : d'une part pour l'industrie agroalimentaire avec une définition correcte des produits «sans gluten» vue la dangerosité potentielle de certains produits présentés comme exempts de gluten, d'autre part pour le patient dit mauvais répondeur adhérent au RSG (410).

XV. Prévention de la maladie cœliaque

La MC est un véritable problème de santé publique. L'augmentation de prévalence de l'affection, ses répercussions et le risque global de mortalité plaident en faveur de sa prévention.

1. Primaire

Le développement de l'immunothérapie en tant que vaccin aux fins d'induire une tolérance au gluten est une mesure de prévention primaire qui a commencé et qui est à la phase d'essais cliniques.

2. Secondaire

Le diagnostic précoce et le traitement de la MC représentent la prévention secondaire.

Le dépistage ciblé et le dépistage de masse représentent 2 mesures de prévention secondaire. Le dépistage ciblé de la MC est recommandé par les guidelines internationales pour les patients à haut risque.

Le dépistage de masse de la MC, malgré le bénéfice sur la réduction de la morbidité a été pendant longtemps un sujet de controverse. Aucune société savante ne le recommande à ce jour.

3. Tertiaire

En réduisant les complications à long terme de la MC, le RSG représente une mesure préventive tertiaire. Le développement de thérapies alternatives au RSG pourrait augmenter l'observance du traitement et réduire l'exposition au gluten (412). Des études en cours ciblant les différents mécanismes physiopathologiques visent à améliorer la dégradation du gluten, à réduire la perméabilité des peptides de gluten (Lazarotide...) et à favoriser la liaison des polymères au moment de l'ingestion du gluten.

La mesure des peptides immunogènes du gluten dans les selles, méthode récemment décrite trouverait une place dans l'évaluation de l'observance du traitement (413).

XVI. Axes de recherche

Les contraintes liées au régime qui serait mal suivi par 50% des patients suscitent une forte demande de traitement alternatif de la part des patients mais aussi des médecins. Une question difficile se pose sur l'efficacité et la sûreté des traitements alternatifs possibles face à une maladie généralement bénigne au prix d'un traitement certes astreignant mais efficace. Le traitement idéal ne doit pas avoir les mêmes inconvénients que le RSG.

La recherche dans le traitement de la MC s'intéresse à 3 volets (414): diminuer l'exposition au gluten, modifier la perméabilité intestinale et moduler la réponse immunitaire.

Les agents intra-luminaux comprennent l'acétate de larazotide (AT-1001) qui est un peptide dérivé de la toxine du choléra qui régule la perméabilité paracellulaire intestinale en inhibant l'ouverture des jonctions serrées épithéliales intestinales. A ce jour, les essais cliniques (415) n'ont pas observé une diminution de la perméabilité intestinale chez les patients atteints de

MC prenant larazotide, même si les symptômes cliniques ont été améliorés avec diminution des niveaux des IgA ATGt.

D'autres thérapies intra-luminales comprennent une endopeptidase visant à dégrader les peptides de gluten toxiques (416). ALV003 est une forme recombinante de 2 protéases et a montré dans un essai randomisé contrôlé contre placebo à réduire l'AV et le taux des LIE chez les patients avec MC ayant reçu 2g/j de gluten. Un essai randomisé contre placebo d'une autre enzyme, *Aspergillus Niger* prolyl endoprotéase (AN-PEP) administré à des patients atteints de MC qui ont reçu 7g/j de gluten n'a montré aucune différence au final.

Comme pour les thérapies extra-luminales, un vaccin (NexVax2) produit pour restaurer la tolérance immunitaire au gluten chez les patients HLA-DQ2 positifs est en cours d'investigation (417).

Enfin, un inhibiteur des récepteurs de chimiokines à CCR9 (CCX282B ou Traficet-FR) qui bloque la migration de cellules T du sang dans la muqueuse intestinale est également à l'étude pour son application chez les patients avec MC (418). Le RSG reste le pilier dans prise en charge de la gestion de la MC.

PROBLEMATIQUE

PROBLEMATIQUE

La MCA est une pathologie devenue fréquente en raison d'une meilleure connaissance et individualisation des formes asymptomatiques ou pauci symptomatiques.

Au cours des deux dernières décennies, le spectre clinique de la MC s'est progressivement modifié pour devenir très trompeur et rendre le diagnostic de l'affection pas toujours aussi aisé. La perception de la MC a changé d'une maladie intestinale rare survenant principalement chez l'enfant à une MAI commune génétiquement déterminée, avec atteinte de différents organes, qui touche les individus de tout âge. De plus le développement et l'utilisation des tests sérologiques ont permis par ailleurs de détecter des formes silencieuses et latentes fréquentes de la maladie suggérant que pour chaque cas de MC diagnostiqué, il existerait trois à sept cas non diagnostiqués d'où l'intérêt d'un dépistage ciblé dans certains groupes à risque.

A nos jours, la prévalence de cette affection tous spectres cliniques confondus est encore méconnue. Les manifestations extradigestives multiples et polymorphes sont de nos jours les plus fréquentes rendant le diagnostic difficile quand elles sont isolées. Le syndrome de malabsorption peut être dissocié ou même dans certains cas absent et les formes extradigestives ou systémiques d'origine supposée auto-immune peuvent être au premier plan faisant égarer ou retarder le diagnostic et le traitement pendant des mois ou des années avec répercussion sur la qualité de vie et risque de complications parfois majeures. L'émergence de ces formes atypiques explique un véritable bouleversement épidémiologique de la maladie d'où le concept « d'iceberg » de la MC. Actuellement, les formes atypiques révèlent la maladie dans plus de la moitié des cas. Parmi la population génétiquement prédisposée, certains présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte, voire au troisième âge, d'autres adultes sont diagnostiqués devant des complications graves, tandis que la majorité restera au stade de MC latente pendant toute la vie.

Cependant, de plus en plus les diagnostics se font à l'âge adulte et les formes révélées tardivement sont en hausse. Les manifestations cliniques de la MC sont polymorphes reflétant ainsi sa nature systémique. Au cours de ces dernières années, il est clairement apparu que la forme classique avec syndrome de malabsorption du grêle, tableau typique évocateur de la MC représente moins de 20% des cas diagnostiqués à l'âge adulte, les formes avec symptomatologie extra-digestive, atypiques ou frustes très variées représentant

plus de 80%. De nombreuses associations morbides, inflammatoires, auto-immunes ou génétiques caractérisent également la maladie cœliaque de l'adulte.

Ces formes atypiques en plus des formes asymptomatiques sont associées à un diagnostic tardif et à un nombre de complications plus important posant alors l'intérêt de les connaître et ce pour un diagnostic et une thérapeutique précoces de l'affection. Le dépistage ciblé de l'affection parmi les populations à risque doit également faire partie de notre pratique quotidienne.

Si la recherche d'auto-Ac spécifiques et l'EDH avec biopsie duodénale constituent aujourd'hui des outils fiables pour affirmer le diagnostic de MC, ce dernier demeure néanmoins souvent difficile en raison des formes silencieuses, des formes avec histologie normale et des formes avec sérologie négative. Il n'existe à l'heure actuelle qu'un traitement, certes efficace prévenant le risque de complications lymphomateuse et osseuses mais contraignant : le RSG à vie. Un malade cœliaque adulte sur deux n'adhère toujours pas au RSG (183).

Dans la littérature internationale, les études portant sur le profil de la maladie cœliaque de l'adulte sont peu nombreuses. Quelques études cliniques ou paracliniques ponctuelles éparses algériennes traitant d'aspects particuliers de l'affection chez l'adulte sont disponibles. Les particularités cliniques, biologiques, sérologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la MC de l'adulte méritent qu'on s'y intéresse.

ETUDE PRATIQUE

ETUDE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude sont multiples et certains sont très spécifiques à l'adulte.

1. Objectif principal

Etudier le profil de la MC dans la population algérienne adulte aux fins d'améliorer le diagnostic et contribuer à une prise en charge précoce et meilleure de cette affection.

2. Objectifs secondaires

1. Déterminer les circonstances de découverte de la MC dans notre population cœliaque adulte, la prévalence et le délai diagnostique des différentes formes cliniques de la maladie ainsi que les causes du retard diagnostique: définir notre population à risque.
2. Recenser les pathologies associées à la MC en particulier auto immunes et établir les particularités de certaines formes cliniques notamment dans la population féminine et dans les formes familiales.
3. Déterminer le pourcentage des patients non adhérents au RSG et les raisons de la non adhérence et étudier les corrélations entre les résultats du RSG et les manifestations cliniques, biologiques, sérologiques et histologiques.

II. Patients et méthodes

1. Type et période du travail

Etude prospective, descriptive, analytique et multicentrique qui s'est déroulée dans trois services : unité de gastroentérologie du CHU Tizi-Ouzou, les services de médecine interne respectifs des établissements publics hospitaliers de Rouiba et de Kouba.

Le travail s'est déroulé en deux étapes :

- Une étape de recrutement des malades entre le 01- 01-2013 et le 31- 06 -2014.
- Une période de suivi d'au moins 12 mois pour chaque malade recruté. Durant cette période, des contrôles réguliers ont été réalisés :
 - ✓ A 3 mois (M3) et à 6 mois (M6) : Bilans cliniques et biologiques.
 - ✓ A 12 mois (M12) : Sérologie cœliaque et bilan endoscopique avec biopsies duodénales systématiques en plus des bilans cliniques et biologiques.
 - ✓ Le dernier contrôle M12 a été réalisé le 31- 06- 2015.

2. Population étudiée

2.1. Critères d'inclusion

Tous les malades adultes des deux sexes présentant une MC symptomatique typique ou atypique, ou révélée par un dépistage au sein d'une population dite à risque répondant aux critères diagnostiques consensuels de la MC.

2.2. Critères d'exclusion

Les patients de moins de 16 ans et les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques consensuels de la MC.

2.3. Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon (n) est calculée à partir de la formule suivante : $n = \xi^2 \frac{pq}{i^2}$

ξ : écart réduit (constante = 1,96)

p : Prévalence de la MC (estimée à 1%)

q : 1-p (99%)

i : Précision (2-5%).

La précision est prise à 2%

La taille de l'échantillon est estimée à 100.

III. Paramètres évalués

1. Paramètres cliniques

L'âge, le sexe, la situation familiale, la profession, le niveau d'instruction, les antécédents (ATCD) personnels médico-chirurgicaux, les anomalies gynéco-obstétricales, les troubles de la reproduction, les comorbidités, les ATCD familiaux (de MC, de pathologie auto-immune, de cancer), les données anthropométriques (le poids, la taille), les circonstances de découverte de la MC, les signes fonctionnels et généraux présentés et les données de l'examen physique.

2. Paramètres paracliniques

- Glycémie, cholestérol total, triglycérides, kaliémie, bilan d'hémostase, bilan phosphocalcique.
- Numération formule sanguine ou NFS : hémoglobine Hb (g/dl), volume globulaire moyen ou VGM, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ou CCMH, taux de globules blancs ou GB, taux de plaquettes ou plq.
- Ferritinémie (ng/ml), fer sérique (FS), capacité totale de fixation de fer (TIBC), calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CS), Dosage de la vitamine B12 et des Folate sériques.
- Bilan inflammatoire: vitesse de sédimentation (VS), CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP).
- Sérologie cœliaque
- Endoscopie digestive haute avec biopsies duodénales systématiques
- Analyse histologique usuelle utilisant la classification de Marsh modifiée
- Examen immunohistochimique utilisant l'Ac anti CD3 sur des blocs inclus en paraffine pour l'évaluation de l'indice des LIE chez des patients sélectionnés.

IV. Critères étudiés

1. Type de présentation de la MC.
2. Délai diagnostique.
3. Pathologies associées.
4. Adhérence au RSG.
5. Causes de non adhérence.

6. Evolution des paramètres cliniques, biologiques, sérologiques, endoscopiques et histologiques notamment la repousse villositaire sous RSG.

V. Méthodes de travail

1. Nature et méthode de recueil des données

Le recueil des informations anamnestiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives a été réalisé par un seul médecin à l'aide d'un questionnaire préétabli. Le recrutement de patients répondra à nos critères d'inclusion et d'exclusion et le suivi des patients a été effectué sur une période minimale d'une année.

Chaque patient cœliaque recruté a bénéficié d'un dossier médical de suivi en plus d'une fiche technique préétablie (annexe 1), sur laquelle seront recueillis les différents renseignements : données de l'état civil, les ATCD personnels et familiaux ainsi que les observations cliniques et paracliniques à chaque temps de suivi et les résultats thérapeutiques et évolutifs.

Un suivi de l'évolution clinique et paraclinique a été réalisé :

- En temps normal : périodiquement tous les trois mois, où chaque patient a bénéficié d'une consultation médicale et d'un bilan paraclinique propre à chaque cas.
- En temps exceptionnel : devant une aggravation ou une complication.

Une mise au point finale pour chaque malade, après 12 mois de suivi durant l'étude, a été pratiquée.

2. Moyens humains

Cette étude a été réalisée avec la collaboration :

- Des services et consultations de Médecine interne et de Gastro Entérologie : EPH Rouiba, EPH Kouba, CHU Tizi-Ouzou et leurs unités respectives d'endoscopie digestive.
- Des services d'anatomie pathologique des CHU Tizi-Ouzou, Parnet et Mustapha.
- De l'Institut Pasteur d'Algérie
- Du service d'immunologie du CHU Mustapha
- Des services d'épidémiologie du CHU de Tizi-Ouzou et de l'établissement public hospitalier d'Azazga.

3. Moyens matériels

Notre travail a nécessité l'utilisation de produits consommables habituels pour la réalisation consensuelle à visée diagnostique et de surveillance de différentes explorations:

- Dosages biologiques
- Sérologie coeliaque

La sérologie cœliaque pratiquée chez l'ensemble des patients avec recherche d'AATGt, AAE, AAG et des AAGD, couplée au dosage des IgA sériques avec recherche d'Ac de type IgG en cas de déficit en IgA.

La recherche d'AATGt est effectuée chez tous nos patients, la technique utilisée est immuno-enzymatique (ELISA), chorus ou technique par immunofluorométrie en flux.

Les AAE sont recherchés par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) avec un seuil de positivité à 1/10.

Ces examens sérologiques sont à réaliser selon leurs disponibilité et accessibilité au niveau des différents laboratoires.

Dans notre travail, et afin d'homogénéiser les résultats, nous avons adopté une expression qualitative comme indiquée en annexe 2.

- Explorations radiologiques
- Examen endoscopique

Des biopsies duodénales ont été effectuées : 3 à 4 biopsies lors du diagnostic et 3 à 4 biopsies lors du contrôle M12. Les biopsies au niveau du bulbe n'ont pas été effectuées. Les prélèvements biopsiques sont fixés dans du formol diluée à 10% et acheminés au service d'anatomie pathologique pour examen histologique.

- Examen histologique des biopsies duodénales

Le diagnostic anatomopathologique repose sur des critères histologiques définissant la maladie cœliaque ; il s'agit :

- o De l'atrophie villositaire (AV)
- o De l'altération de l'épithélium de revêtement
- o Une hyperplasie des cryptes
- o Une augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux (LIE)

Le degré d'AV est apprécié selon la classification de Marsh modifiée (annexe 3).

Le Cut of du nombre des lymphocytes intraépithéliaux est estimé à 25 LIE/100 entérocytes.

- Examen immunohistochimique utilisant l'Ac anti CD3

L'étude immunohistochimique utilisant l'anticorps anti CD3 a été réalisée pour des cas sélectionnés. Cet immunomarquage s'est avéré utile dans les cas difficiles pour estimer le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux.

4. Collaboration scientifique

Ce travail a été réalisé grâce à la collaboration scientifique de mesdames et messieurs les chefs des services et unités concernés par l'étude et sus cités.

5. Méthodes statistiques utilisées

Nous avons fait appel aux calculs des moyennes, des variances et écarts types, ainsi qu'aux tests de χ^2 et χ^2 corrigé, tests de liaison et tests de concordance, tests de comparaison.

L'analyse des résultats utilisera le logiciel Epi.info version 6.

VI. Résultats de l'étude

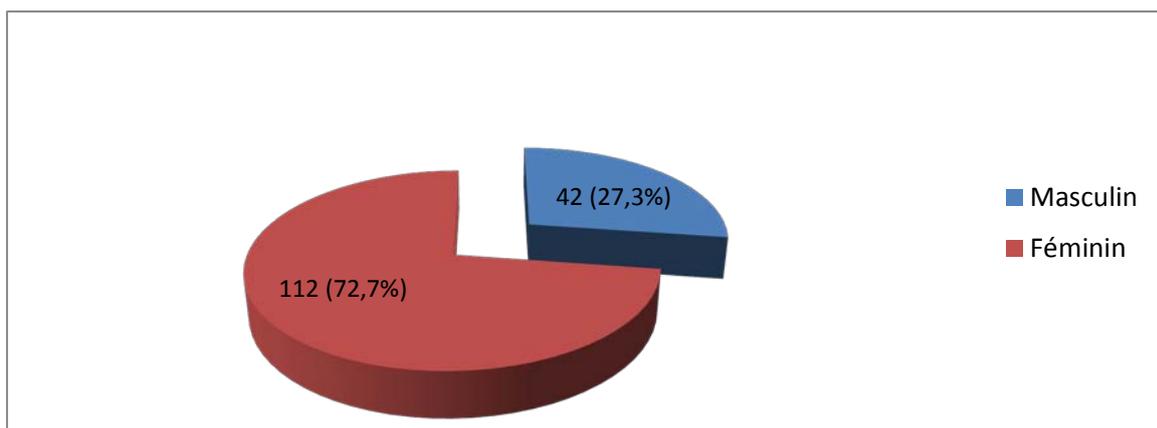
1. Caractéristiques générales des patients adultes avec maladie cœliaque

1.1. Sexe

La population étudiée est constituée de 154 patients adultes, des deux sexes, présentant une MC confirmée. Les patients de sexe féminin prédominent : 112 F (72,7%) pour 42 H (27,3%).

Le sexe ratio H/F est de 0,37.

Graphe 1 : Répartition des malades selon le sexe

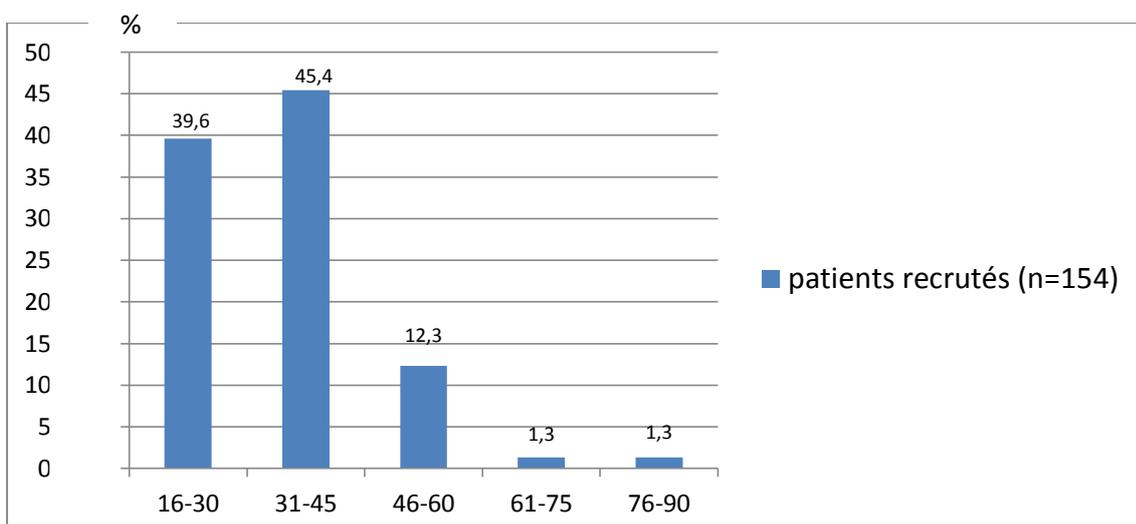


1.2. Age

L'âge moyen lors du recrutement est de (36,1 ± 13,6) ans avec des âges extrêmes de 16 et 83 ans.

La répartition selon les tranches d'âge est représentée au graphe 2.

Graphe 2 : Répartition des patients recrutés selon les tranches d'âge



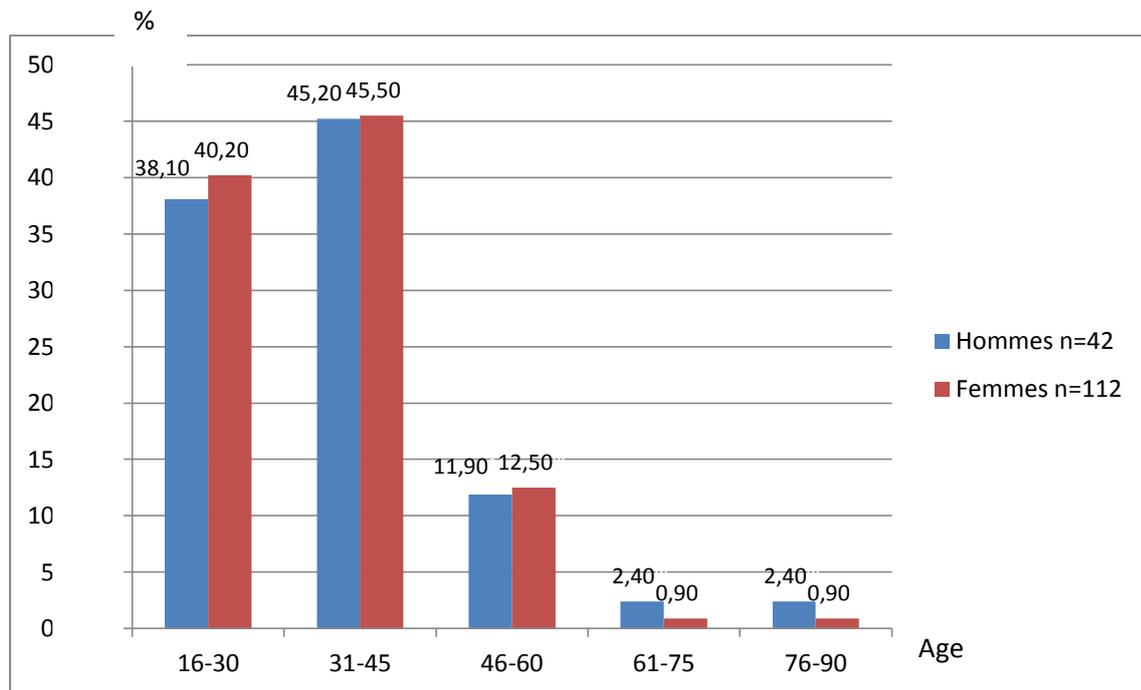
Il existe 2 pics de fréquence se situant entre 16-30 ans et 31-45 ans.

85% (6/7) des patients sont âgés entre 16 et 45 ans.

1.3. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

La répartition des patients selon le sexe et l'âge est représentée au graphe 3.

Graphe 3 : Répartition des patients selon le sexe et par tranches d'âge



Il existe 2 pics de fréquence superposables dans les 2 sexes et se situant entre 16-30 ans et 31-45 ans. 5/6 de la population masculine (35/42 : 83,3%) et 6/7 de la population féminine (96/112 : 85,7%) sont situées dans ces deux tranches d'âge. Cette répartition selon le sexe et par tranche d'âge rejoint la répartition par tranche d'âge dans notre population (graphe 2).

L'âge moyen des patients de sexe féminin est de 35,7 ans avec un écart type de 13,2 ans et des âges extrêmes de 16 à 80 ans.

L'âge moyen des patients de sexe masculin est de 37,1 ans avec un écart type de 14,9 ans et des âges extrêmes de 16 à 83 ans.

La différence entre les moyennes d'âge des patients des deux sexes dans la série est statistiquement non significative ($p=0,57$).

L'âge moyen des patients des deux sexes rejoint la moyenne d'âge dans notre population ($p=0,57$).

Le tableau 6 résume les moyennes d'âge des patients selon le sexe.

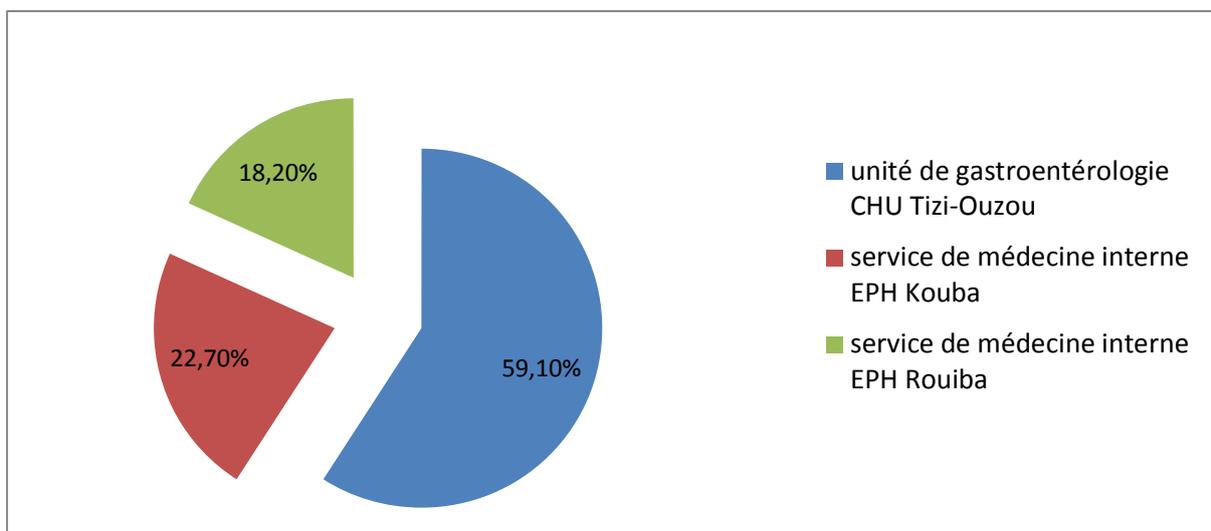
Tableau 6 : Moyennes d'âge des patients selon le sexe

	Age moyen	Ecart type	Agés extrêmes
Population générale	36,1	13,6	16-83
Masculin	37,1	14,9	16-83
Féminin	35,7	13,2	16-80

1.4. Lieu de recrutement des patients cœliaques

Les patients ont été recrutés au niveau de 3 services de l'est d'Alger, selon la répartition suivante (graphe 4).

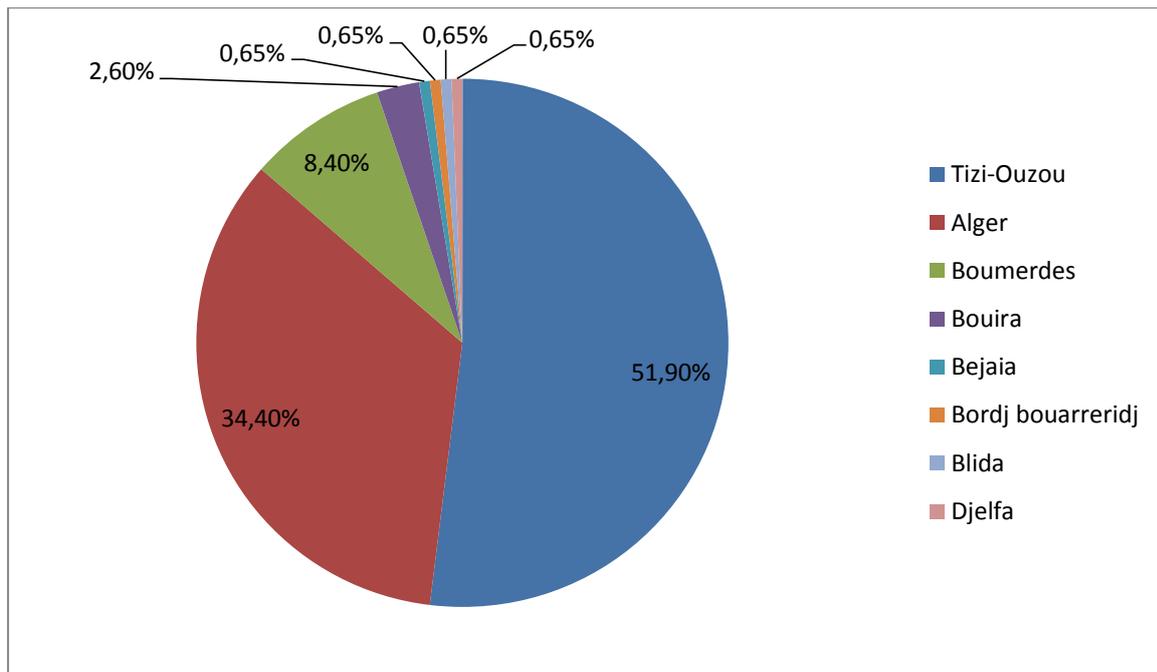
Grappe 4 : Répartition des malades selon le service de recrutement



1.5. Origine géographique des patients selon leur wilaya de résidence

Le graphe 5 illustre la répartition des patients selon la wilaya de résidence.

Graphe 5 : Répartition des patients selon la wilaya de résidence



La répartition des patients selon la wilaya de résidence et le découpage administratif en régions est représentée au tableau 7.

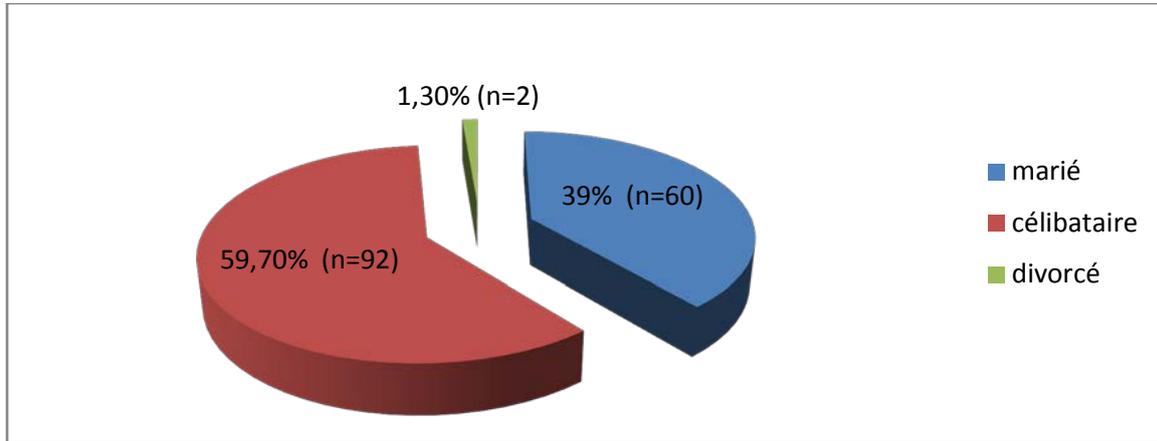
Tableau 7 : Répartition des patients selon la région et la wilaya de résidence

Découpage administratif	Wilaya de résidence	Pourcentage %	
Nord et centre	Tizi-ouzou	51,9	98,7
	Alger	34,4	
	Boumerdes	8,4	
	Bouira	2,7	
	Blida	0,65	
	Djelfa	0,65	
Est	Bordj bouarreridj	0,65	1,3
	Bejaia	0,65	
Ouest		0	0
sud		0	0
Total		100	

1.6. Situation familiale

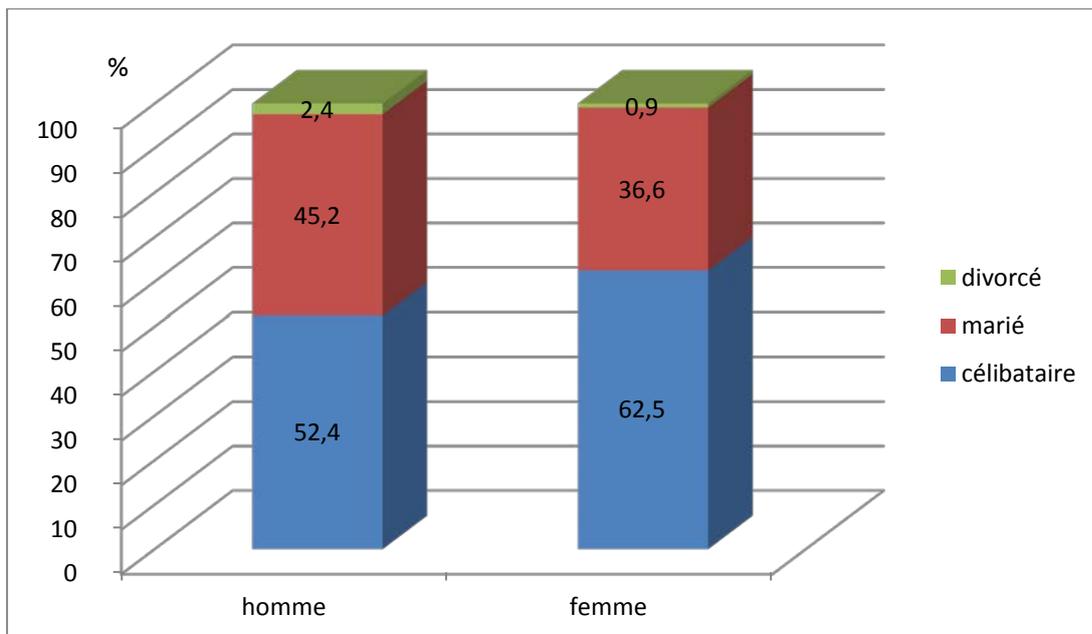
La répartition des patients selon la situation familiale est représentée au graphe 6 :

Graphe 6 : Répartition des patients selon la situation familiale



Notre population est constituée principalement de patients célibataires (59,7%) et ce de manière significative ($p < 0,05$). La répartition des patients selon le sexe et la situation familiale est représentée au graphe 7 :

Graphe 7 : Répartition des patients selon la situation familiale et le sexe

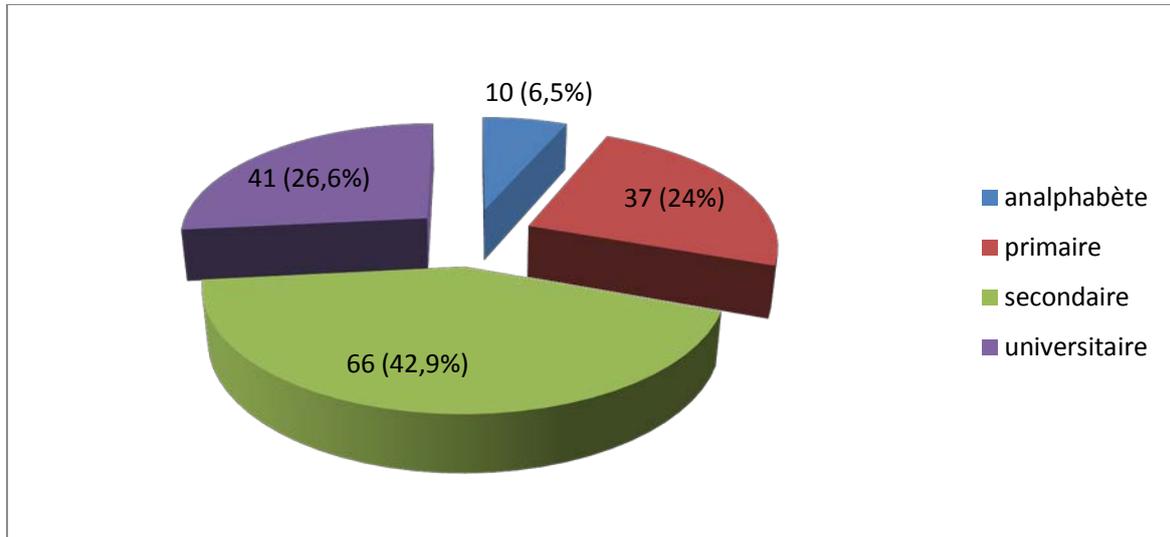


Il n'y a pas de différence significative dans la répartition selon la situation familiale et selon le sexe. Il y a donc autant de célibataires de sexe masculin que de célibataires de sexe féminin ($p = 0,25$), autant de mariés de sexe masculin que de mariés de sexe féminin ($p = 0,25$).

1.7. Niveau d'instruction

Le niveau d'instruction des malades lors du recrutement est représenté au graphe 8.

Graphe 8: Niveau d'instruction des malades



Dans notre étude, 93.5% (n=144) des patients ont été scolarisés. Près de la moitié d'entre eux (66/144 : 45.8%) ont un niveau secondaire, un quart ont un niveau primaire (37/144 : 25.7%), et le quart restant universitaire (41/144 : 28.5%). La répartition des patients instruits selon le niveau d'instruction est représentée au tableau 8.

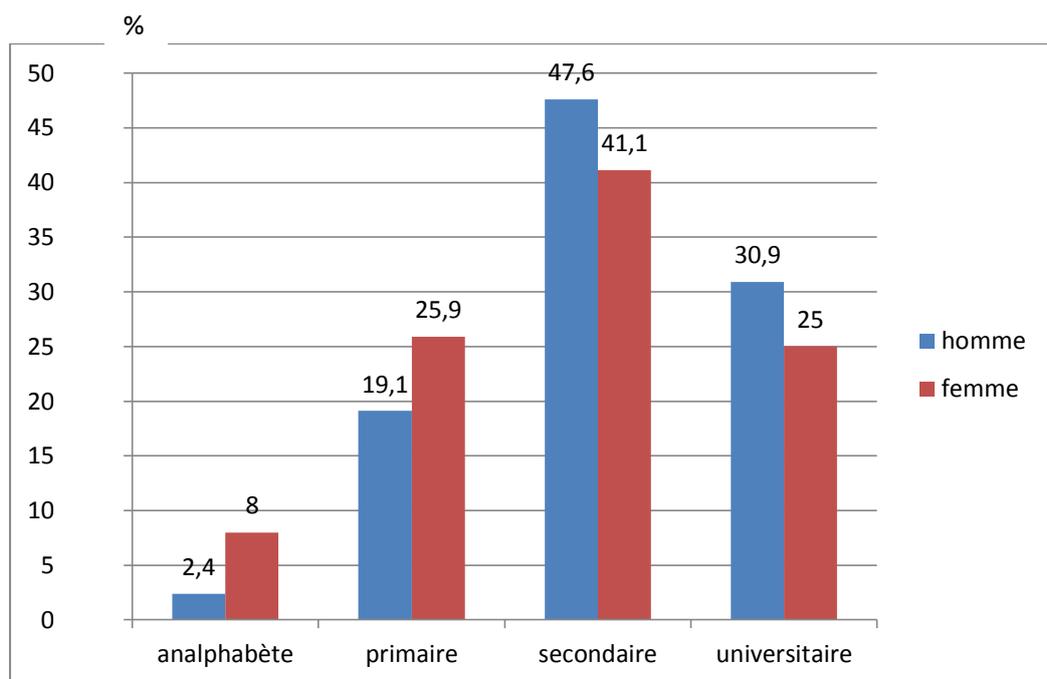
Tableau 8 : Répartition des patients instruits suivant le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Primaire	Secondaire	Universitaire	Total
Nombre	37	66	41	144
%	25,7	45,8	28,5	100

Parmi les 10 patients (1H, 9F) analphabètes, les 9 patientes sont âgées de plus de 45 ans avec un âge moyen de 58,4 ans. Le seul patient analphabète de sexe masculin est âgé de 25 ans, réside à Djelfa avec un habitat de type rural et des conditions socio-économiques médiocres. Ce patient est également suivi à Alger pour syndrome de Plummer Vinson ayant révélé la MC et nécessitant des dilatations de l'œsophage cervical.

Les différents niveaux d'instruction selon le sexe des patients sont représentés au graphe 9:

Graphe 9 : Répartition des patients selon le sexe et le niveau d'instruction



Il existe un pic de fréquence superposable dans les 2 sexes correspondant à un niveau d'instruction secondaire. En effet, la moitié de la population masculine ($20/42=47,6\%$) et presque la moitié de la population féminine ($46/112 :41,1\%$) ont un niveau d'instruction secondaire. Cette répartition selon le sexe et le niveau d'instruction rejoint la répartition des niveaux d'instruction dans notre population (graphe 8).

La répartition des patients selon le sexe et le niveau d'instruction est représentée au tableau 9 :

Tableau 9 : Répartition des patients selon le sexe et le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Homme		Femmes	
	Effectif	%	Effectif	%
analphabète	1	2,4	9	8
Primaire	8	19,1	29	25,9
Secondaire	20	47,6	46	41,1
Universitaire	13	30,9	28	25
Total	42	100	112	100

A noter que le taux de scolarisation n'est pas différent dans les 2 sexes : 97,6% des hommes et 92% des femmes ($p=0,36$).

Il n'y a pas de différence significative entre les différents niveaux d'instruction respectivement dans les 2 sexes avec $p > 0,05$.

La répartition des patients selon l'âge et le niveau d'instruction est représentée au tableau 10 :

Tableau 10 : Répartition des patients selon l'âge et le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	16-30		31-45		46-60		61-75		76-90		Total	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Analphabète	1	1,8	0	0	5	16,1	3	50	1	50	10	6,5
Primaire	7	12,8	28	46,7	1	3,3	1	16,7	0	0	37	24
Secondaire	23	41,8	20	33,3	20	64,5	2	33,3	1	50	66	42,9
Universitaire	24	43,6	12	20	5	16,1	0	0	0	0	41	26,6
Total	55	100	60	100	31	100	6	100	2	100	154	100

La répartition des niveaux d'instruction est variable selon l'âge :

- Le tiers (33.3%) à presque les deux tiers (64.5%) des patients de notre série ont un niveau d'instruction secondaire et ce quelque soit la tranche d'âge considérée.
- 88% (36/41) des patients ayant un niveau universitaire sont âgés entre 16 et 45 ans.
- 50% des patients cœliaques âgés de plus de 60 ans sont analphabètes, la moitié restante a un niveau soit primaire soit secondaire.

1.8. Niveau socio-économique

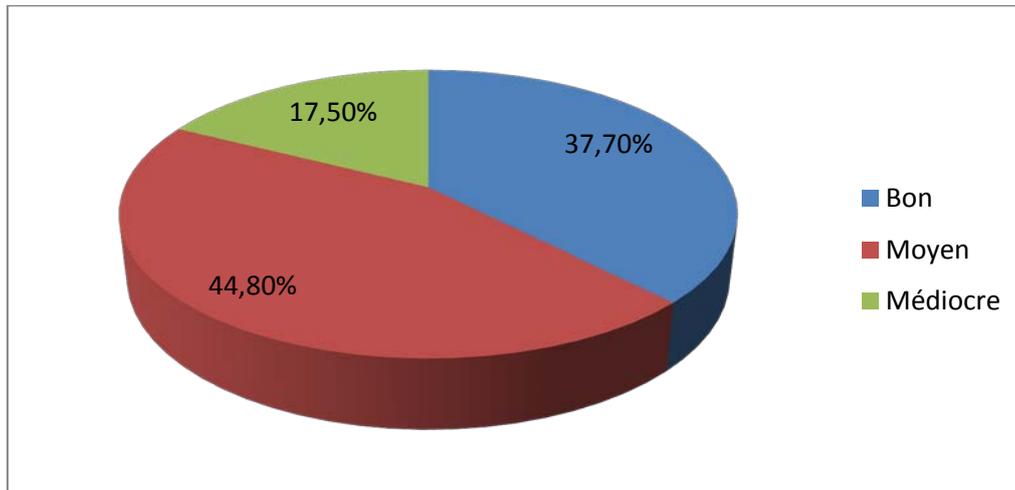
Les conditions socio-économiques sont classées à l'interrogatoire en trois classes, selon le rapport : nombre de revenus par famille sur le nombre des membres composant la famille et selon la perception du niveau de vie par le malade.

Le niveau socio-économique est jugé :

- Bon : plus de 1/3 (salaires/membres) et/ou un niveau de vie élevé reconnue par le patient.
- Moyen : entre 1/3 (salaires/membres) et 1/6 (salaires/membres).
- Médiocre : moins de 1/6 (salaires/membres) et/ou un niveau de vie médiocre d'après le patient.

Le graphe 10 résume la répartition des niveaux socio-économiques des patients.

Graphe 10 : Répartition des patients selon le niveau socio-économique



Le niveau de vie des malades est satisfaisant dans 82.5% des cas.

1.9. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux

1.9.1. Personnels

L'étude des ATCD pathologiques personnels retrouve :

- La notion d'anémie chronique chez 82 patients (53,2%).
- Des comorbidités en dehors des MAI associées à la MC dans 27,3% des cas (n=42).
- Une MAI diagnostiquée chez 32 patients (20.8%)
- La notion de MC diagnostiquée à l'enfance dans 29 cas (18,8%) avec un RSG poursuivi au maximum quelques mois après le diagnostic et interrompu dans tous les cas dans l'enfance.
- Des ATCD gynéco-obstétricaux chez 35 patientes (31,2% des femmes) avec des anomalies obstétricales chez 22 patientes parmi les 41 femmes avec vie conjugale (53,7%).
- Des troubles du cycle menstruel chez 41 patientes (36,6%) parmi les 112 femmes.
- Un retard pubertaire chez 72 patients (46,8%) : 29H - 43F.
- Une notion de stérilité chez 5 patients sur les 60 patients avec vie conjugale (8,3%).
- Des ATCD de fracture décrits chez 8 patients (5,2%).

- La notion de tuberculose chez 4 patients (2,6%), extra-pulmonaire dans tous les cas dont 2 cas de tuberculose péritonéale, 1 cas de tuberculose pleurale et 1 cas de tuberculose ganglionnaire.
- Un ATCD de thrombose chez 4 patients (2,6%) dont 2 des membres inférieurs, un cas de cavernome porte et un cas de thrombose cérébral.
- Enfin chez 4 patients, un ATCD respectif de maladie ulcéreuse gastroduodénale (MUGD), de lithiase rénale, de pneumothorax et de fièvre typhoïde.
- Un ATCD chirurgical dans 10,4% des cas (n=16) : digestif dans 7 cas (7/16 : 43%) et extra digestif dans 9 cas (9/16 : 57%). La chirurgie digestive était essentiellement proctologique (4/7 : 57 %) et a également porté sur l'abdomen et l'œsophage. Il n'y a pas eu de cas de chirurgie gastrique.

Les différents types d'interventions chirurgicales digestives et extra digestives réalisées sont représentés respectivement aux tableaux 11 et 12.

Tableau 11 : Les interventions pratiquées en cas de chirurgie digestive

Chirurgie digestive (n=7) <i>Sans relation apprente à la MC</i>		
œsophage (n=1)	abdomen (n=2)	proctologique (n=4)
Mégaoesophage idiopathique	Hernie inguinale Appendicectomie	Hémorroïdectomie (n=4)

Tableau 12 : Les interventions pratiquées en cas de chirurgie extra-digestive

Chirurgie extra-digestive (n=9)				
<i>Avec relation apprente à la MC</i>			<i>Sans relation apprente à la MC</i>	
coronarienne (n=1)	cervicale (n=1)	orthopédique (n=1)	neurologique (n=2)	gynéco-obstétricale (n=4)
Pontage coronarien	Résection adénopathie	Fracture fémur et bassin	Hydrocéphalie kyste arachnoïdien	kyste ovarien (n=3) Nodule sein (n=1)

Au total, les antécédents médico-chirurgicaux et les comorbidités sont résumés au tableau 13 :

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des antécédents médico-chirurgicaux des patients

Antécédents	Effectif	Pourcentage %
Anémie chronique	82	53,2
Retard pubertaire	72	46,8
Troubles du cycle menstruel	41 patientes	36,6 des femmes (41/112)
Gynéco-obstétricaux	35 patientes	31,2 des femmes (35/112)
Comorbidités (en dehors des MAI)	42	27,3
MAI	32	20,8
MC diagnostiquée à l'enfance	29	18,8
stérilité	5	8,3 (5/60 patients avec vie génitale)
fracture	8	5,2
Tuberculose	4	2,6
Thrombose	4	2,6
MUGD	1	0,7
Lithiase rénale	1	0,7
Pneumothorax	1	0,7
Fièvre typhoïde	1	0,7
Chirurgie extra-digestive	9	57
Chirurgie digestive	7	43

1.9.2. Familiaux

1.9.2.1. Les formes familiales de la maladie cœliaque

1.9.2.1.1. Prévalence des formes familiales de maladie cœliaque

Les formes familiales de MC sont notées dans 26,6% (n=41) des cas. Il n'y a pas de parent cœliaque connu chez les 113 (73,4%) patients restants. Un patient sur quatre a au moins un patient cœliaque dans sa famille.

La répartition des patients selon le nombre de parents cœliaques connus par famille est représentée au tableau 14.

Tableau 14 : Nombre total de cœliaques par famille dans la population étudiée

Effectif	18 (11,7%)	20 (13%)	3 (1,9%)	113 (73,4%)	Total=154
Nombre	2	3	4	0	

Il est à noter que plusieurs cas de MC retrouvés dans la famille, sont recrutés dans notre étude et font partie des 154 patients.

Un total de 37 patients cœliaques connus dont 4 enfants sont dépistés par l'interrogatoire dans la famille des patients recrutés. L'étude de nos 154 cas de MC a permis donc de recenser un total de 191 cas (154 + 37) de MC.

Un patient cœliaque connu est dépisté par l'interrogatoire dans la famille du patient et ce pour chaque 4,2 patients cœliaques de l'étude.

1.9.2.1.2. Lien de parenté des cœliaques dans la famille

Le lien de parenté retrouvé dans la famille des 41 patients cœliaques ayant des ATCD familiaux de MC est représenté au tableau 15 :

Tableau 15 : Lien de parenté des patients cœliaques dans les formes familiales

Lien de parenté	Effectif	Pourcentage %	
Frère ou sœur	38	56,7	Premier degré 67,2
Père ou mère	3	4,5	
enfants	4	6	
Cousin	18	26,9	Deuxième degré 32,8
Neveu ou nièce	2	2,9	
Oncle ou tante	1	1,5	
Grand-mère	1	1,5	
Total des liens de parenté	67	100	

Plus de 2 tiers (67,2%) des patients recensés dans la famille de nos patients avec MC, ont un lien de parenté de premier degré essentiellement dans la fratrie.

1.9.2.2. Pathologies auto-immunes dans la famille des malades cœliaques

Une pathologie auto-immune est retrouvée dans 9,7% (n=15) des cas dans la famille des patients cœliaques. Les MAI répertoriées avec leur répartition respective sont représentées au tableau 16.

Tableau 16 : Maladies auto-immunes retrouvées dans la famille des cœliaques

Type de MAI	DT1	PR	TAI	Total
Effectif	7	4	4	15
Pourcentage %	4,5	2,6	2,6	9,7

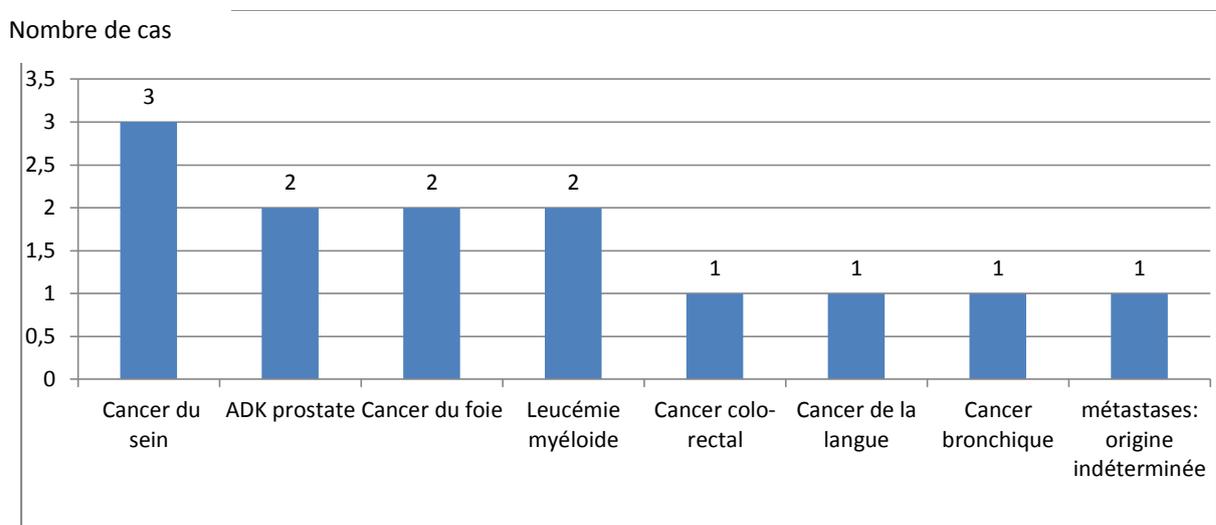
Le DT1 représente la MAI la plus retrouvée dans la famille des cœliaques de notre série (7/15 : 46,7%).

Parmi les 15 patients cœliaques avec pathologie auto-immune familiale, un tiers d'entre eux (5/15) présentent une MAI associée à la MC. Cette dernière est de même type que celle retrouvée dans la famille chez 4 malades (3 cas de DT1 et 1 cas de TAI), soit 75% des cas ; le patient cœliaque avec ACJ présente une PR dans sa famille.

1.9.2.3. Pathologie cancéreuse dans la famille des malades cœliaques

L'interrogatoire a retrouvé une notion de cancer dans la famille chez 14 patients cœliaques (9,1%) ; les cancers recensés dans 13 cas sont représentés au graphe 11.

Graphe 11 : Différents types de cancer dans la famille des cœliaques



- Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent parmi les cancers retrouvés dans la famille des cœliaques (23%).
- Le cas de cancer de la langue concerne une patiente cœliaque faisant partie de l'étude et également la mère d'un patient recruté.
- Les 13 cas de cancer appartiennent à 9 familles de patients cœliaques, avec un nombre de cancer variant entre 1 à 3 par famille. Au total, 20 liens de parenté avec les sujets atteints de cancer chez les 14 cas de MC ont été recensés. La répartition de ces liens est représentée au tableau 17.

Tableau 17 : Répartition des liens de parenté avec sujets atteints de cancer

Lien de parenté	Effectif	%	
Père ou mère	13	59,1	Premier degré 77,3%
Frère ou sœur	3	18,2	
Oncle ou tante	3	18,2	Deuxième degré 22,7%
Grand-mère	1	4,5	
Total de liens de parenté	20	100	

Le cancer dans la famille des cas de nos patients cœliaques survient surtout chez les parents de premier degré (77,3%) avec dans ce cas :

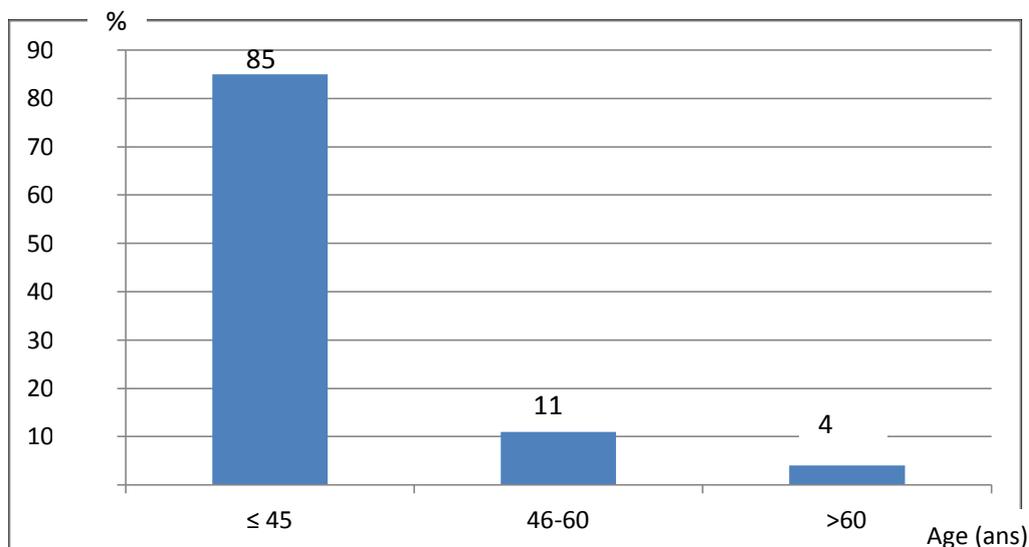
- Un lien d'ascendance de premier degré dans presque deux tiers (59,1%) des cas.
- Un lien de fratrie dans le tiers restant (18,9%).

Huit cas (61,5%) de cancer sont survenus dans la forme familiale de MC.

2. Age au diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte

La moyenne d'âge de la population globale au moment du recrutement est de $36,1 \pm 13,6$ ans et des âges extrêmes de 16 et 83 ans. L'âge des patients lors du diagnostic de la MC est représenté au graphe 12:

Graphe 12 : Age au diagnostic de la MC de l'adulte



Dans 85% des cas, le diagnostic est fait chez l'adulte jeune avant l'âge de 45 ans et seul 15% des patients sont diagnostiqués après l'âge de 45 ans dont 4% (n=6) diagnostiqués

tardivement après l'âge de 60 ans. Les circonstances diagnostiques chez ces 6 patients sont comme suit : anémie chronique : n=3; diarrhée chronique : n=2 ; Dépistage familial : n=1.

Dans la population étudiée, le diagnostic a été porté pour la première fois :

- A l'âge adulte (âge > 16 ans) dans 81,2% des cas, avec un âge moyen au diagnostic de 37,4 ± 14,2 ans.

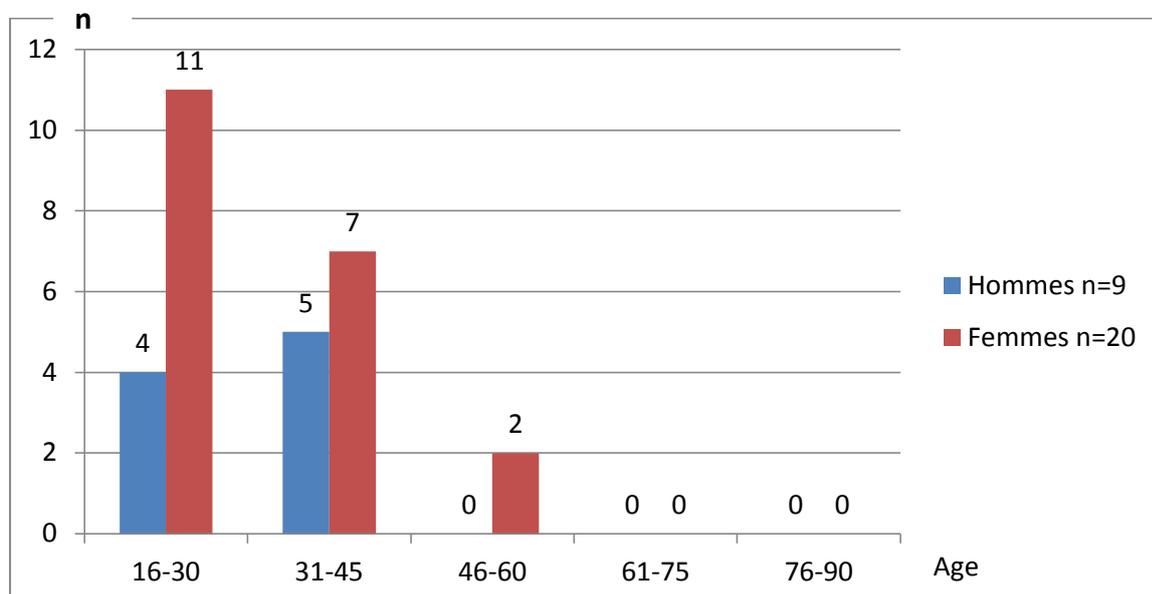
- Dans l'enfance, avant l'âge de 16 ans, dans les 18,8% des cas restants (n=29 : 9H- 20F).

L'âge au recrutement de ces patients à l'âge adulte est en moyenne de 30,1 ± 8,8 ans. Cette moyenne d'âge rejoint et n'est statistiquement pas différente de celle de notre population 36,1 ± 13,6 ans et de celle où le diagnostic de MC est porté pour la première fois à l'âge adulte 37,4 ± 14,2 ans (p=0,065).

L'âge moyen des patients diagnostiqués dans l'enfance est de 6,2 ± 3,8 ans avec des âges extrêmes : 1 à 13 ans. Le RSG a été interrompu dans tous les cas (n=29). L'âge moyen de ces patients à l'arrêt du RSG était de 15 ± 4,4 ans avec des âges extrêmes de 3 et 20 ans. Le délai entre l'arrêt du RSG et la réapparition des symptômes a été estimé chez les 29 patients ayant arrêté le RSG. La réapparition des symptômes est constante (100%), à des délais variables allant de 1 mois à 39 ans, de l'arrêt du RSG avec un délai moyen estimé à 8,5 ± 11,3 ans.

La répartition de ces patients selon le sexe et l'âge au recrutement est représentée au graphe 13 :

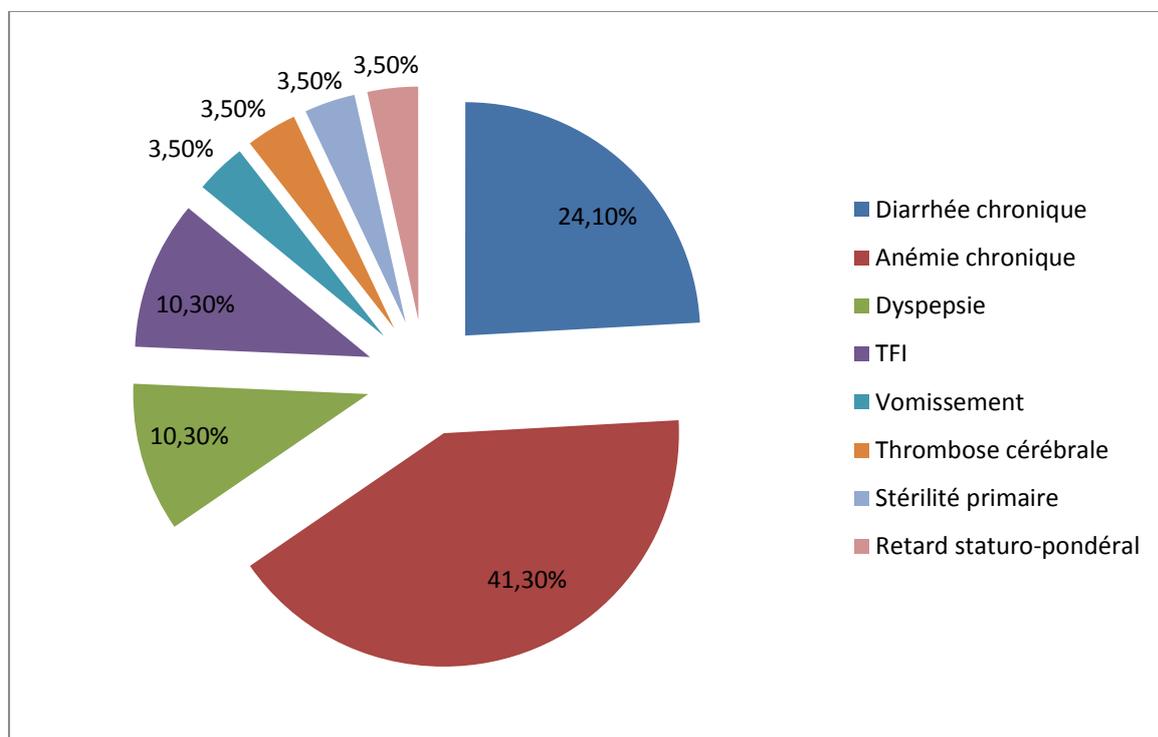
Graphe 13 : Répartition des patients diagnostiqués dans l'enfance selon le sexe et l'âge au recrutement



La réapparition des symptômes chez les cœliaques diagnostiqués à l'enfance devient rare après l'âge de 45 ans et il n'y a plus de cas réapparus après l'âge de 60 ans. La même constatation est faite dans les deux sexes.

Cette répartition selon l'âge et le sexe rejoint celle de la population globale. Le type de symptômes réapparus après l'arrêt du RSG, motivant la consultation à l'âge adulte (en moyenne à l'âge de $30,1 \pm 8,8$ ans) et permettant d'évoquer et de confirmer secondairement et de nouveau le diagnostic de MC (clinique, sérologique, histologique) justifiant leur inclusion dans notre série est représenté au graphe 14 :

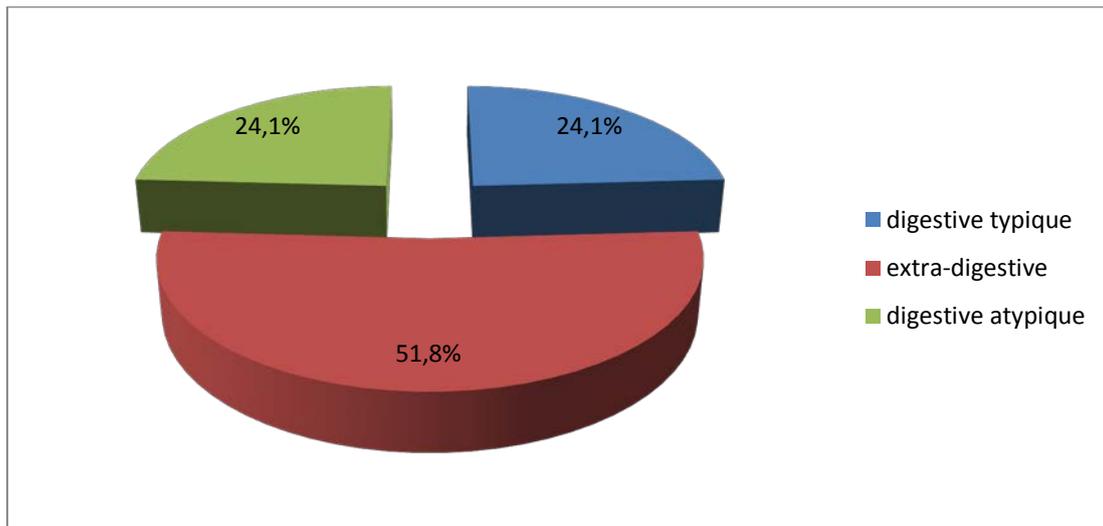
Graphe 14 : Circonstances diagnostiques à l'âge adulte des patients avec ATCD de MC dans l'enfance



Les circonstances diagnostiques à l'âge adulte correspondent le plus souvent à une symptomatologie atypique (75,9%), comme présenté au graphe 14.

Le tableau clinique réalisé au recrutement était atypique dans 3/4 (75,9%) des cas avec des manifestations digestives atypiques dans un quart (24,1%) des cas et des signes extra-digestifs dans la moitié (51,8%) des cas (graphe 15).

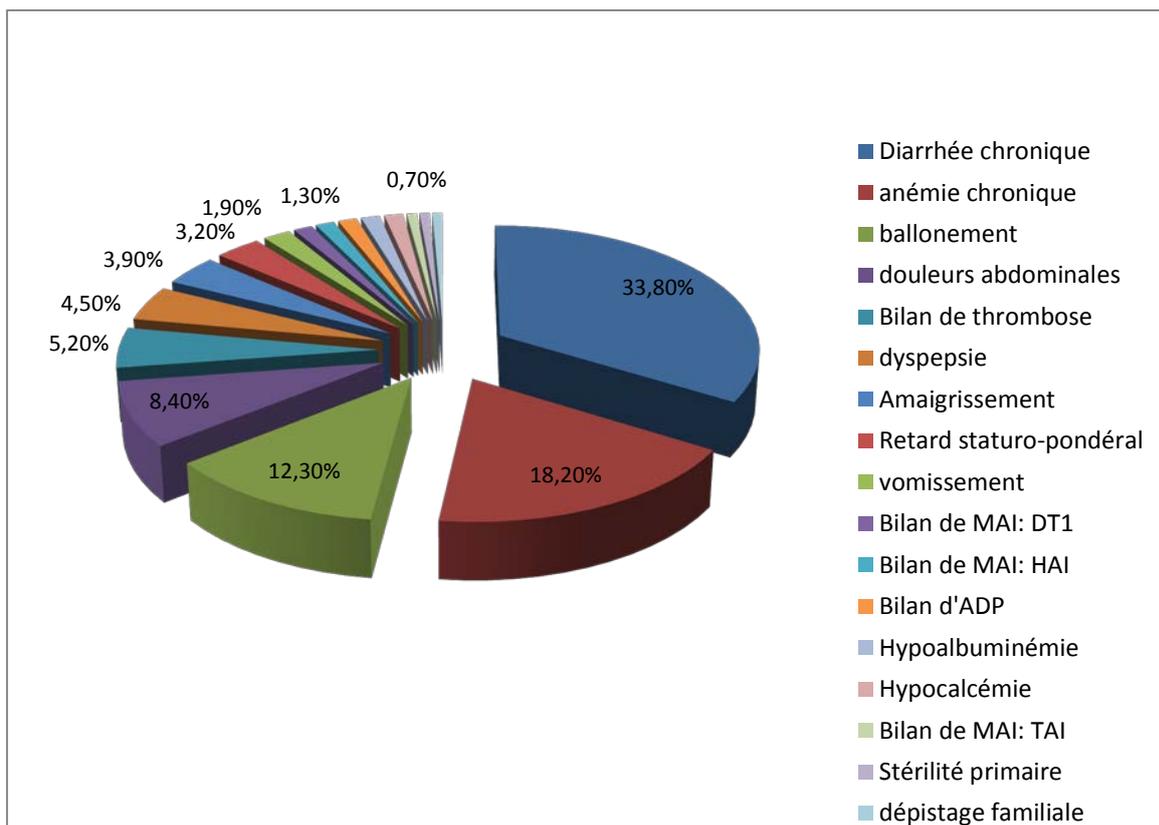
Graphe 15 : Formes cliniques à l'âge adulte des patients avec ATCD de MC dans l'enfance



3. Circonstances de découverte de la maladie cœliaque de l'adulte

Les circonstances diagnostiques chez les 154 patients adultes de notre série présentant une MC diagnostiquée dans tous les cas sur la combinaison d'arguments cliniques, biologiques et histologiques sont représentées au graphe 16.

Graphe 16 : Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque de l'adulte



Le dépistage ciblé a concerné 9,8% des cas (n=15):

- Bilan de MAI dans 3,2% (2 cas de DT1, 2 cas d'HAI, 1 cas de TAI).
- Bilan de thrombose dans 5,2% des cas (n=8) dont un cas associé à une hépatopathie cryptogénétique.
- Bilan de stérilité primaire dans 0,7% des cas.
- Dépistage familial dans 0,7% des cas.

Le tableau 18 présente les différentes circonstances diagnostiques regroupées en tableaux cliniques chez les 154 patients :

Tableau 18 : Circonstances diagnostiques de maladie cœliaque

Circonstances diagnostiques	%
Signes d'appel digestifs	61
Typiques	33,8
Syndrome de malabsorption sans signes digestifs majeurs	27,9
Bilan d'auto-immunité	3,2
Bilan de thrombose	5,2
Autres : bilan de stérilité, bilan d'adénopathie	2
Dépistage familial	0,7
Total	100

4. Présentation de la maladie cœliaque de l'adulte au diagnostic

4.1. Clinique

4.1.1. Signes généraux

Les patients ont présenté des signes généraux à type d'asthénie dans 86,4%, et à type d'amaigrissement dans 33,8% des cas.

4.1.2. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels lors du diagnostic, souvent associés chez un même patient sont représentés par le tableau 19.

Tableau 19 : Signes fonctionnels au recrutement

Signes fonctionnels	Fréquence %
Diarrhée chronique	33,8
Ballonnement abdominal	36,4
Douleurs abdominales	33,1
Dyspepsie	19,5
Constipation	7,8
Vomissement	17,5
RGO	1,9
Douleurs osseuses	7,1
Gingivorragies	1,9
Crampes musculaires	1,9
Migraine	1,3
Paresthésies des membres inférieurs	0,7
Xérostomie	0,7
Xérophtalmie	0,7

4.1.3. Signes physiques

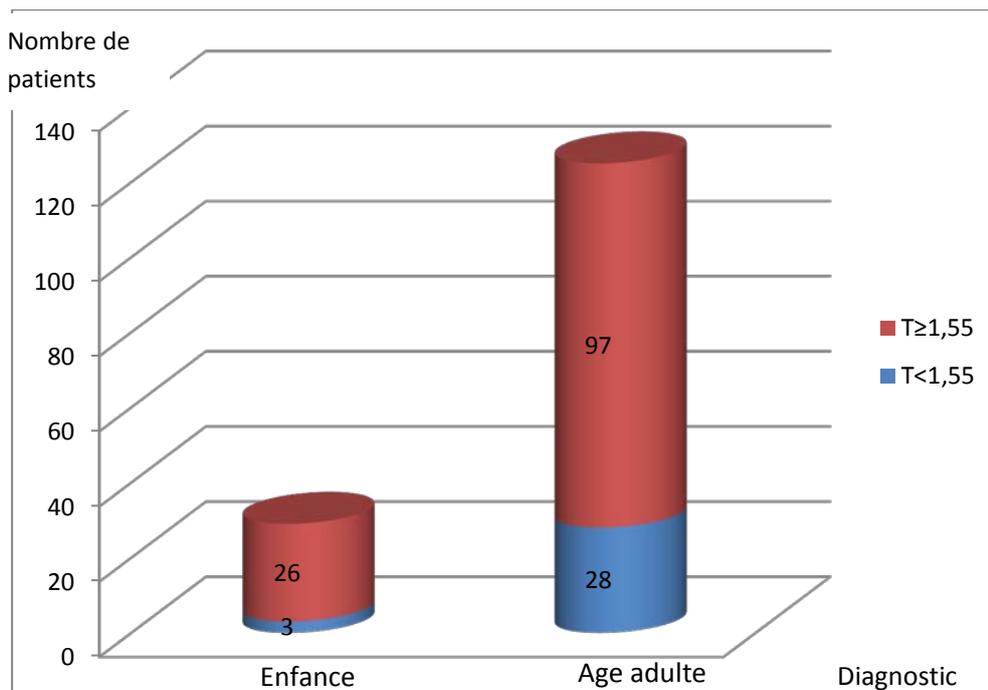
L'examen clinique à la recherche de signes en faveur d'un syndrome carenciel ou d'autres anomalies a été réalisé chez tous nos malades.

4.1.3.1. Taille des patients

- La taille moyenne est de (1,59 ± 0,10) m avec des tailles extrêmes de 1,20 à 1,84 m.
- Un déficit statural (<1,55m) est observé dans 20,1% des cas (n=31 : 4H – 27F) soit chez un patient sur cinq.

La répartition des patients avec retard statural comparativement selon l'âge au diagnostic initial de la MC est représentée au graphe 17 :

Graphe 17 : Répartition des patients avec retard statural selon l'âge au diagnostic initial



Un retard statural est observé chez 28 patients (22,4%) diagnostiqués à l'âge adulte et seulement chez 10,3% des patients aux ATCD de MC diagnostiquée dans l'enfance. La différence étant statistiquement non significative ($p=0,14$).

A noter que deux patients présentent, en plus de la MC d'autres étiologies de retard statural :

1. Patient âgé de 18 ans présente une taille estimée à 1,20 m (figure 9) en rapport avec une insuffisance hypophysaire diagnostiquée concomitamment à la MC à l'âge de 18 ans (figures 10, 11). Le patient a été mis sous RSG avec traitement hormonal substitutif type hormone de croissance : norditropine nordilate 0,1 UI/kg/j et sous injections de Testostérone.



Figure 9 : Retard staturo-pondéral
*série personnelle



**Figure 10: Radiographie poignet gauche
persistance du cartilage de conjugaison**

*série personnelle



**Figure 11: IRM hypophysaire
selle turcique aspect atrophique**

*série personnelle

2. Patiente âgée de 30 ans lors du recrutement, présentant un retard statural avec une taille à 1,45 m en rapport avec une insuffisance hypophysaire (cortico-gonadotyréotrope) diagnostiquée à l'âge de 16 ans devant l'exploration d'un retard pubertaire, sous opothérapie substitutive. La MC n'a été diagnostiquée que plus tardivement et révélée par une cirrhose hépatique d'origine auto-immune.

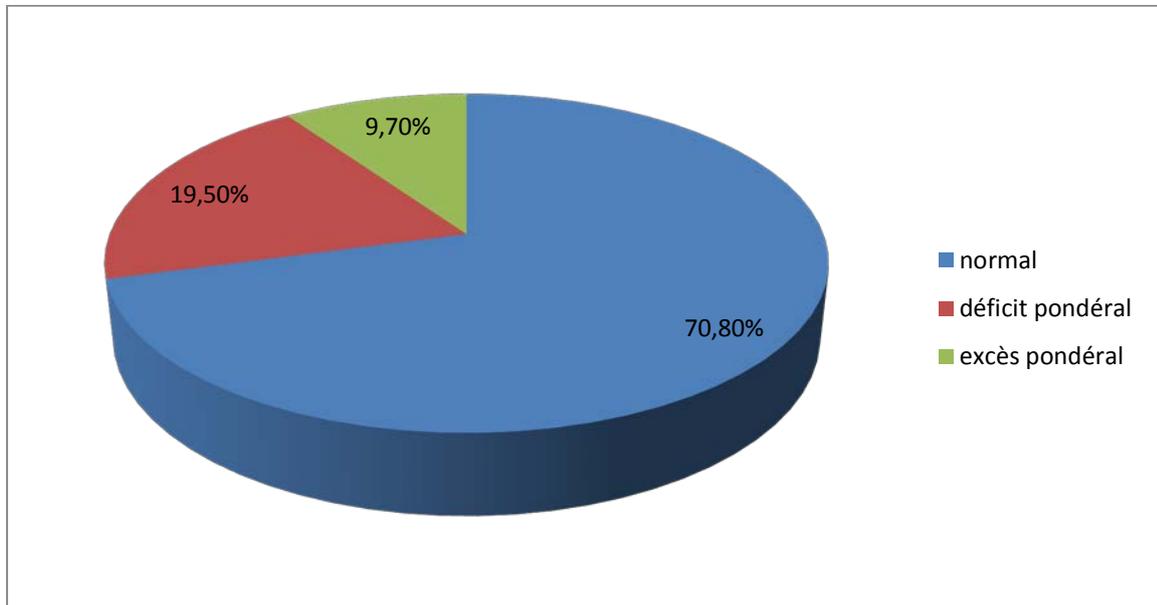
4.1.3.2. BMI des patients

- Le poids est en moyenne de $54,4 \pm 10,3$ kg avec des poids extrêmes de 30 à 82 kg.
- Le BMI est en moyenne de $21,4 \pm 3,26$ kg/m² avec des BMI extrêmes de 13,7 à 34,2 kg/m².
- Le BMI est normal ($18,5 - 25$ kg/m² selon l'OMS) chez 70,8% (n=109).
- Un déficit pondéral (BMI < 18,5 kg/m² selon l'OMS) est observé chez 19,5% (n=30).

- Un excès pondérale (BMI > 25 kg/m²) dont un seul cas d'obésité (BMI >30 kg/m²) a été constatée chez 15 patients (9,7%).

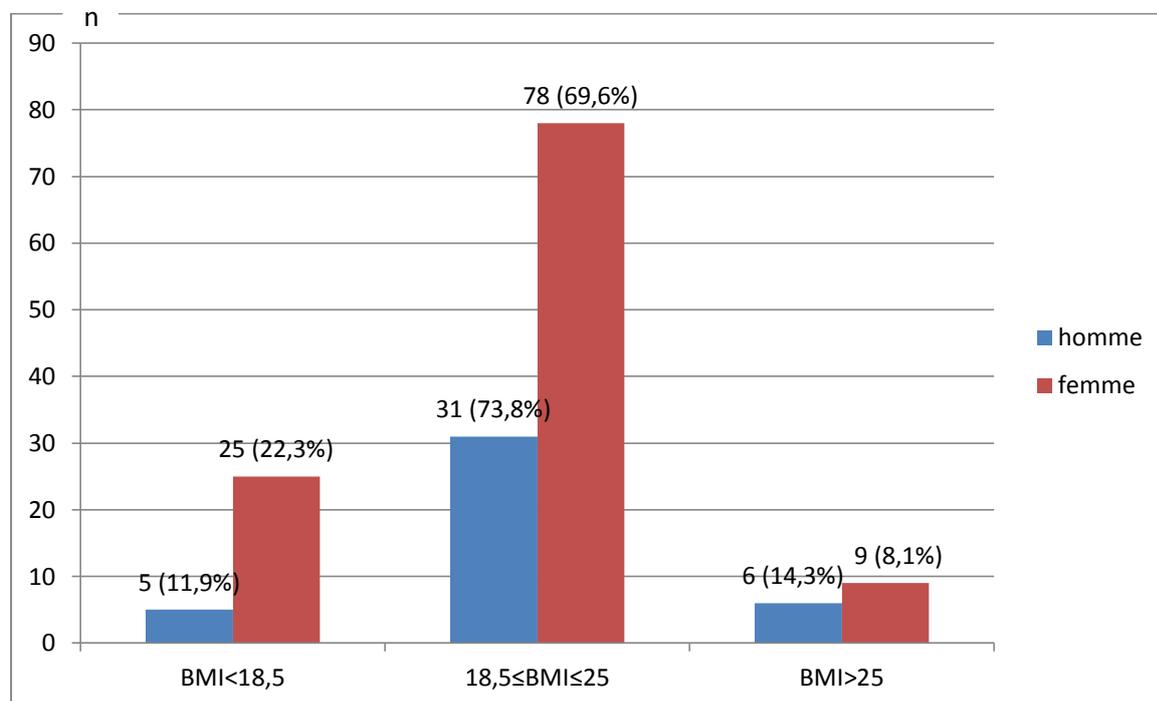
La répartition du BMI chez la population cœliaque est représentée par le graphe 18 :

Graphe 18: Répartition du BMI chez les patients cœliaques



La répartition des patients selon le BMI et le sexe est représentée par le graphe 19 :

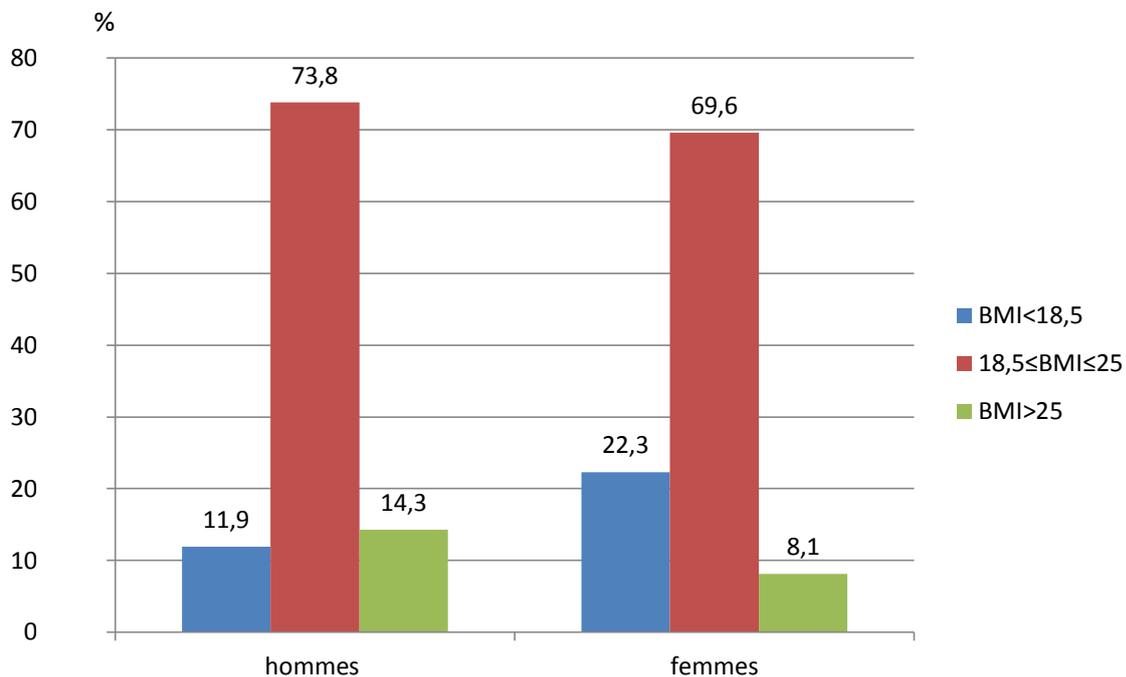
Graphe 19 : Répartition des patients selon le BMI et le sexe



Presque les trois quarts de nos patients se situent dans les normes (18.5- 25 kg/m²), et ce dans les deux sexes.

L'appréciation du BMI dans les 2 sexes des patients cœliaques est représentée au graphe 20.

Graphe 20 : Répartition du BMI dans la population cœliaque des deux sexes



Il n'y a pas de différence significative dans les catégories de BMI entre les deux sexes : BMI normal ($p=0,61$), déficit pondéral ($p=0,14$), et surcharge pondérale ($p=0,38$).

4.1.3.3. Syndrome anémique

- Une pâleur cutanéomuqueuse a été constatée chez 63,4% ($n=71$) des patients.
- Des anomalies des phanères à type de chevelure rare (figures 12, 13, 14) et/ou d'ongles cassants ou déformés sont retrouvées dans 42,90% des cas dont 1,9% de cas d'alopecie chez 3 femmes (1,9%). Certains de ces patients ont consulté en dermatologie où des traitements locaux et parfois des supports alimentaires (vitamines) ont été instaurés sans bilan étiologique en particulier la recherche d'une MC.



Figures : 12, 13 : Alopécie chez une patiente cœliaque lors du diagnostic
*série personnelle



Figure 14 : Aspect fragile et cassant des ongles
*série personnelle

4.1.3.4. Autres signes

Un hippocratisme digital (figure 15) est observé chez 4,5% des patients (n=7).



Figure 15 : Hippocratisme digital
*série personnelle

- Des signes hémorragiques à type de gingivorragies ont été constatés chez 3 (1,9%) patients.
- Un syndrome œdémateux est retrouvé chez 8 malades (5,2%) : 3 cas en rapport avec une cirrhose hépatique en décompensation œdémato-ascitique d'origine auto-immune chez 2 patients et cryptogénétique chez une patiente. Cinq cas sont en rapport avec une carence sévère en albumine.
- Des anomalies pubertaires à type d'anomalie de développement des caractères sexuels secondaires ont été observées chez 2 malades (1H – 1F) :
 - Le cas du patient âgé de 18 ans présentant un panhypopituitarisme.
 - Une patiente âgée de 16 ans lors du recrutement, présente un DT1 connue depuis l'âge de 8 ans, associée à la MC. Le bilan endocrinologique était en faveur d'un retard pubertaire simple. La ménarchie est apparue une année après le diagnostic de MC et le début du RSG, à l'âge de 17 ans, sans traitement hormonal d'induction.
- Des anomalies de l'examen neurologique sont retrouvées chez 5 patientes (3.2%) : il s'agit de 3 cas d'AVC dont 2 compliquant la MC, et un la révélant, un cas d'hypocalcémie sévère avec retentissement moteur chez une patiente qui s'est présenté avec un syndrome carenciel majeur, et enfin dans le dernier cas des troubles du langage chez une patiente avec insuffisance mentale.
- Une hépato-splénomégalie, des adénopathies, une aphtose (figures 16, 17), une glossite, ont également été constatés à l'examen physique de certains de nos patients.



Figure 16 : Aphtose linguale chez une patiente cœliaque
*série personnelle



Figure 17 : Aphtose buccale chez une patiente cœliaque
*série personnelle

Les signes physiques retrouvés à l'examen clinique lors du recrutement sont représentés au tableau 20.

Tableau 20 : Fréquence des signes physiques dans la population cœliaque

Signes physiques	%
Pâleur cutanéomuqueuse	63,4
Anomalies des phanères	42,9
Météorisme abdominal	42,6
Déficit pondéral	19,5
Excès pondéral	9,7
Aphthose buccale	18,2
Glossite	10,4
Ascite	5,8
Œdèmes des membres inférieurs	5,2
Hippocratisme digital	4,5
Signes neurologiques	3,2
Splénomégalie	3,2
Anomalies pubertaires	1,3
Adénopathies	1,9
Hépatomégalie	0,7
Ictère	0,7

4.2. Biologique

4.2.1. Examens pratiqués à la recherche du syndrome carenciel

- Un bilan biologique d'orientation vers le syndrome carenciel a été pratiqué presque chez l'ensemble de nos patients: NFS, glycémie à jeun, taux de prothrombine, taux de protides, taux d'albumine, calcémie, phosphorémie, magnésémie, ionogramme sanguin.
- Un frottis sanguin a été réalisé en présence d'anomalie de l'hémogramme.
- Un bilan étiologique de l'anémie a été demandé selon l'orientation hématologique et a comporté : fer sérique, TIBC, calcul du coefficient de saturation de la transferrine ou de la sidérophiline (CS), ferritinémie, dosage de la vitamine B12 et/ou de l'acide folique, test à la vitamine B12, test à l'acide folique, test de coombs, électrophorèse de l'hémoglobine.

4.2.2. Résultats du bilan biologique du syndrome carentiel

4.2.2.1. Numération formule sanguine

Le taux d'Hb moyen lors du diagnostic est de $9,47 \pm 2,43$ g/dl, avec des valeurs extrêmes de 2,9 – 15,1 g/dl.

Le taux d'Hb moyen est de $9,60 \pm 3,03$ g/dl chez les hommes et de $9,42 \pm 2,17$ g/dl chez les femmes sans différence statistiquement significative du taux d'Hb entre les deux sexes ($p=0,216$).

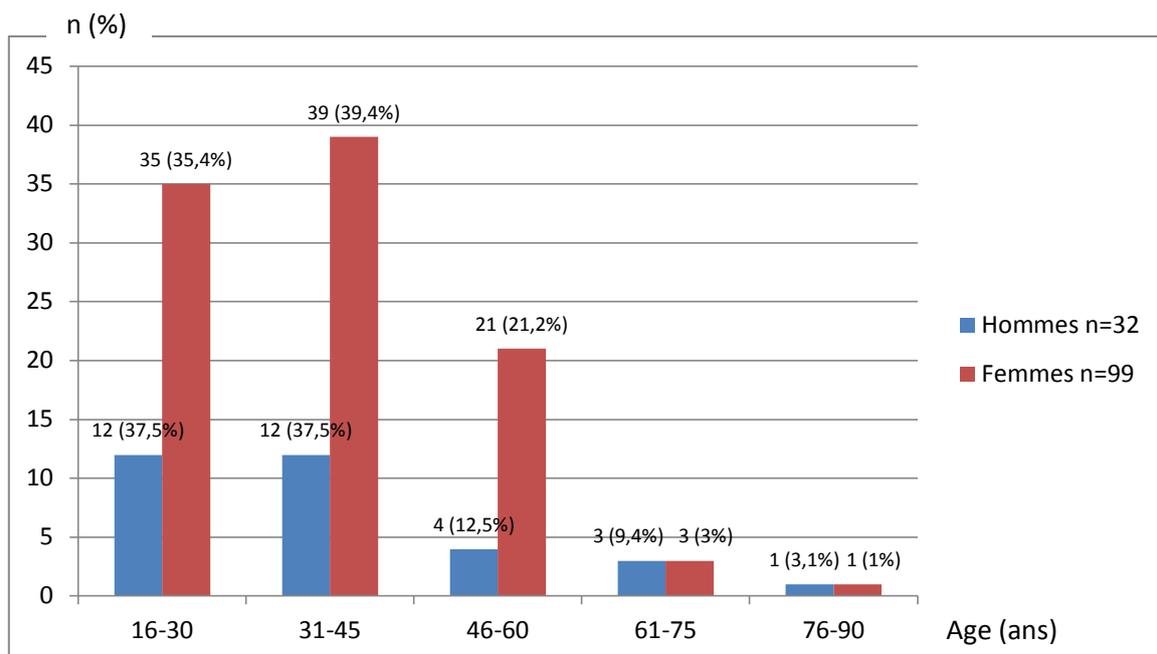
- **Prévalence de l'anémie**

La NFS, réalisée dans tous les cas, a révélé l'existence d'une anémie définie par un taux d'Hb < à 13 g/dl chez l'homme et < à 12 g/dl chez la femme dans 85,1% des cas (131/154).

- **Prévalence de l'anémie selon le sexe et l'âge**

L'anémie observée chez 76,2% des hommes (32/42) et chez 88,4% des femmes (99/112), est significativement plus fréquemment observée chez la femme que chez l'homme avec un $p<0,05$. La répartition de l'anémie en fonction du sexe et de l'âge est comme suit :

Graphe 21 : Répartition des patients avec anémie selon le sexe et l'âge



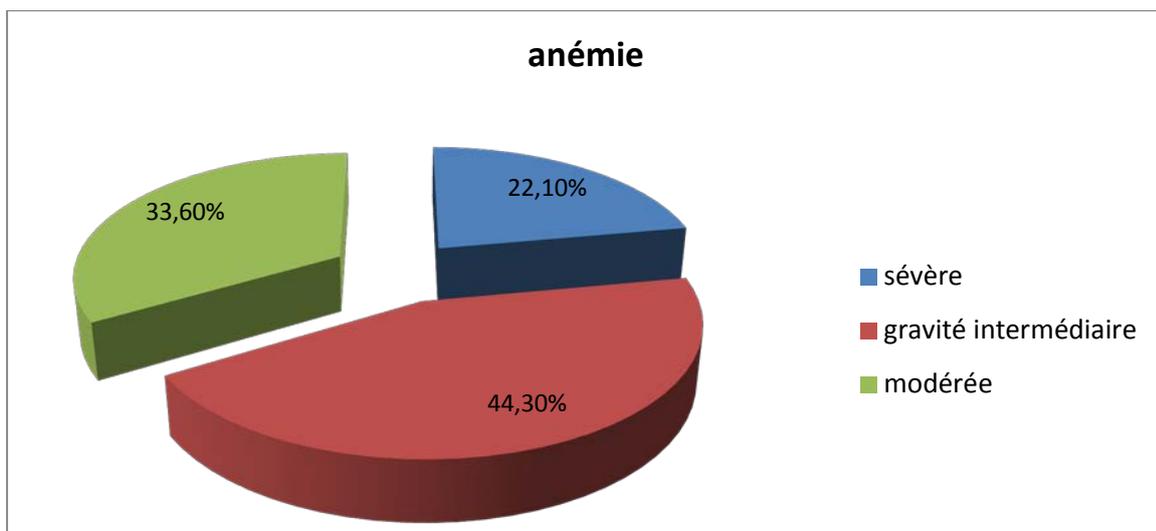
Deux pics de fréquence de l'anémie superposables dans les deux sexes entre 16 et 45 ans sont observés : 75% (24/32) chez l'homme, 74.8% (74/99) chez la femme.

En présence d'anémie, le taux d'Hb moyen est estimé à $8,85 \pm 2,07$ g/dl sans différence significative selon le sexe ($p= 0,246$) avec un taux d'Hb moyen de $8,50 \pm 2,42$ g/dl chez les 32 hommes et de $8,98 \pm 1,94$ g/dl chez les 99 femmes.

- **Prévalence de l'anémie selon sa gravité**

La gravité de l'anémie définie, selon la classification de l'OMS, en anémie sévère (taux d'Hb < 8 g/dl), anémie modérée (taux d'Hb > 10 g/dl), anémie de gravité intermédiaire (taux d'Hb entre 8 et 10 g/dl) est représentée par le graphe 22.

Graphe 22 : Répartition des patients selon la gravité de l'anémie



L'anémie était le plus souvent de gravité intermédiaire.

- **Prévalence de l'anémie selon son mécanisme**

La répartition de l'anémie selon le VGM et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) est comme suit:

- Microcytaire (VGM < 80 fl) chez 101 patients (77%).
- Normocytaire ($80 \leq \text{VGM} \leq 95$ fl) chez 21 patients (16,1%).
- Macrocytaire (VGM > 95 fl) chez 9 patients (6,9%).
- Une hypochromie définie pour une CCMH < 32% est objectivée chez 93 patients anémiés soit dans 71% des cas.

La classification de l'anémie chez les 131 patients selon le VGM et la CCMH est résumée au tableau 21.

Tableau 21 : Classification de l'anémie selon le VGM et la CCMH

Anémie	Effectif	Pourcentage %
Microcytaire	101	77
Normocytaire	21	16,1
Macrocytaire	9	6,9
Hypochromie	93 (71%)	-
Total	131	100

L'anémie est microcytaire et hypochrome chez 101 patients (77%).

- **Les autres paramètres hématimétriques**

- Le taux de GB est normal [entre (4000 – 10000) éléments /mm³] dans 98% des cas (n=151) et montre une leucopénie chez 3 patients (2%).
- Le taux de plaquettes est le plus souvent normal (150 000 – 400 000 plq /mm³): 92,2%, n=141.
- La thrombopénie est constatée dans 4 cas (2,6%) en association avec une leucopénie chez 3 malades.
- Une thrombocytose est présente chez 9 patientes (5,8%) avec un taux de plaquettes moyen de 513 000 plq/mm³ et des valeurs extrêmes de 462 000 à 834 000 plq/mm³. La thrombocytose est associée à un syndrome inflammatoire dans tous les cas.

4.2.2.2. Frottis sanguin

Le frottis sanguin réalisé chez 114 malades anémiques (74%) retrouve :

- **Analyse de la lignée rouge :**

Le frottis sanguin confirme les données hématimétriques dans la majorité des cas avec à l'interprétation :

- Une microcytose dans 75,4% des cas (n=86)
- Une normocytose dans 11,4% des cas (n=13)
- Une macrocytose dans 7,9% des cas (n=9)
- Une double population microcytaire et macrocytaire dans 5,3% des cas (n=6).
- Une hypochromie a été retrouvée chez 97 patients (85%)
- Les corps de Jolly n'ont pas été constatés.

- **Analyse de la lignée blanche**

- L'équilibre leucocytaire n'a pas montré de disproportion entre les différentes cellules de la lignée blanche.

- **Analyse des plaquettes**

- Pas d'anomalies morphologiques décrites des plaquettes dans tous les cas.
- L'appréciation quantitative de la richesse du frottis en plaquettes confirme la thrombopénie dans tous les cas, et la thrombocytose dans 47% des cas seulement vue la thrombocytose modérée.

4.2.2.3. Bilan et étiologies de l'anémie

- **Bilan étiologique de l'anémie**

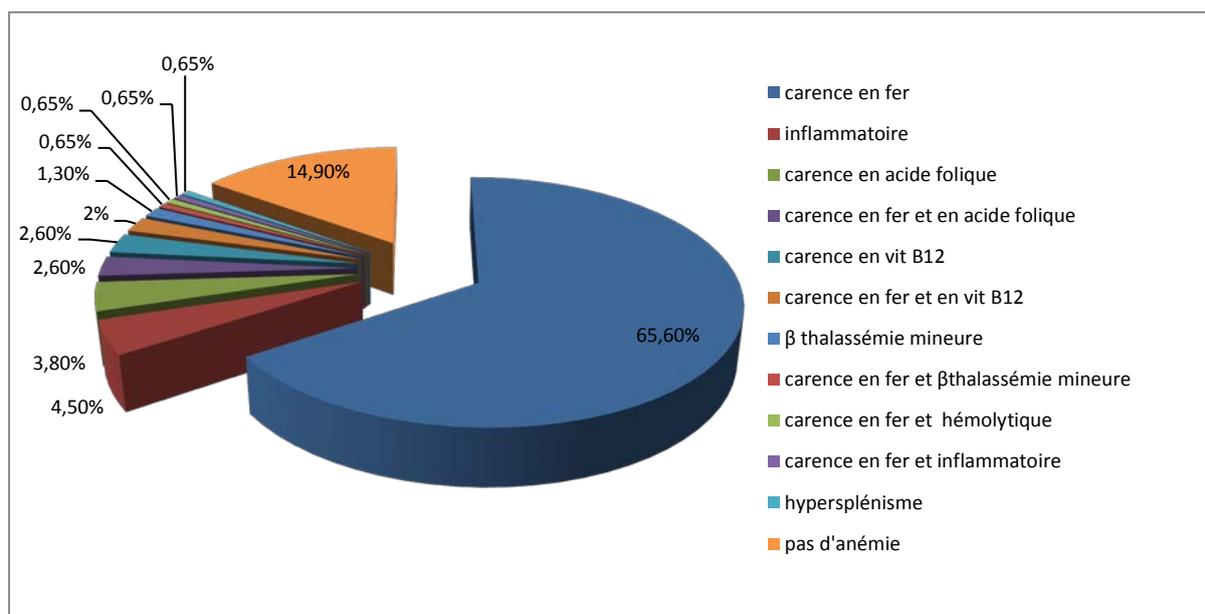
- Le fer sérique a été réalisé chez 63 patients (40,9%), le taux moyen était estimé à $52,8 \pm 35,1$ µg/dl avec des valeurs extrêmes de 10 et 169 µg/dl. Ce taux était inférieur à 50 µg/dl chez 34 patients (22,1%).
- La TIBC réalisée dans 37 cas (24%), était en moyenne à $335,9 \pm 113,3$ µg/dl (taux normal estimé entre 171 et 520 µg/dl).
- Le CS de la siderophile était en moyenne de $20,1 \pm 9,5\%$, et inférieur à 16% chez 32 malades (20,8%).
- Une Ferritinémie réalisée dans 64,3% des cas a retrouvé une ferritinémie moyenne de 45,3 ng/ml avec des valeurs extrêmes de 10 et 149 ng/ml.
- Le médullogramme indiqué chez 11 (7,1%) patients ayant une bicytopénie ou une anémie réfractaire est revenu normal chez 6 malades (3,9%), a retrouvé une moelle riche avec mégaloblastose chez 4 patients (2,6%) et des signes de myélodysplasie chez un malade (0,6%).
- Les dosages vitaminiques :
 - ✓ Le dosage de la vitamine B12, réalisé chez 3 patients devant une anémie macrocytaire retrouvait un taux de vitamine B12 normal chez les 3 malades.
 - ✓ Le dosage de l'acide folique a été effectué chez 2 malades et est revenu normal.
- Le test thérapeutique au fer a été réalisé chez 44 patients, et est revenu positif chez 43 patients.

- Le test thérapeutique à la vitamine B12 a été pratiqué chez 12 patients et il est revenu positif chez 9 patients et négatif chez 3 patients. Les 3 cas où le taux de vitamine B12 était normal, n'ont pas bénéficié d'un test thérapeutique à la vitamine B12.
- Le test à l'acide folique a été pratiqué chez 10 patients devant une anémie hypochrome normocytaire ou macrocytaire est revenu positif dans les 10 cas. Les 2 patients présentant un taux d'acide folique normal n'ont pas bénéficié d'un test thérapeutique à l'acide folique.
- le test de Coombs réalisé chez 3 malades devant une anémie régénérative est revenu constamment négatif.
- L'existence de l'anémie a justifié la pratique d'un bilan inflammatoire réalisé dans presque tous les cas :
 - ✓ La VS appréciée selon la formule : $\text{âge}/2$ chez l'homme, $(\text{âge}+10)/2$ chez la femme et réalisée chez les 131 patients anémiés a montré une valeur moyenne à la première heure de $(12,6 \pm 10)$ mm. La VS est le plus souvent normale (n=110, 84%) et élevée chez 21 patients (16%).
 - ✓ La CRP est réalisée chez 121 patients, son taux est supérieur à 6 mg/l chez 15 patients.
 - ✓ L'EPP réalisée chez 136 patients, a révélé une hypergammaglobulinémie modérée à base large chez 10 patients.
- Electrophorèse de l'Hb pratiquée devant des anomalies de l'hémogramme avec un aspect de pseudopolyglobulie microcytaire chez 8 patients, retrouve un profil électrophorétique normal chez 5 patients et un aspect de β thalassémie hétérozygote chez 3 patients.

- **Etiologies de l'anémie**

- Au terme du bilan pratiqué, les causes de l'anémie, le plus souvent intriquées, sont réparties comme suit :

Graphe 23 : Répartition des malades selon les types d'anémie



- Au terme de ce bilan, il est constaté que l'origine carencielle de l'anémie prédomine (n=121/131 : 92,4% des malades cœliaques).
- Seuls 10 patients présentent une anémie d'origine non carencielle dont 7 sont d'origine inflammatoire, 2 cas de β thalassémie mineure et un cas d'hypersplénisme.
- Cependant, plusieurs mécanismes sont parfois associés chez un même patient.
- Les différentes étiologies de l'anémie, dominées par la carence en fer (n=111), sont résumées au tableau 22.

Tableau 22 : Etiologies de l'anémie

Mécanismes de l'anémie		Effectif	%
Anémie carencielle (121 : 92,4%)	Carence en fer	111	84,7
	Carence en facteurs anti-pernicieux	Carence en acide folique 10	7,6
		Carence en vitamine B12 7	5,3
Anémie inflammatoire		8	6,1
β thalassémie mineure		3	2,3
Anémie hémolytique		1	0,8
Hypersplénisme		1	0,8

4.2.2.4. Etiologies des anomalies des plaquettes et/ou des GB

La thrombopénie observée dans 4 cas, est associée à une leucopénie définissant l'hypersplénisme chez 3 patients présentant un syndrome d'hypertension portale (HTP) en rapport avec une cirrhose ; dans le dernier cas, la thrombopénie est associée à une anémie hémolytique.

La thrombocytose (n=9) est présente chez 9 patientes anémiques avec un taux d'Hb moyen de 7,5 g/dl et des valeurs extrêmes de (3,5–10,2) g/dl. Le bilan inflammatoire est positif chez les 9 patientes. La thrombocytose a un double mécanisme, d'origine inflammatoire dans tous les cas et associée à une anémie ferriprive chez 7 malades.

4.2.2.5. Le syndrome carenciel biologique

La recherche d'autres stigmates biologiques de malabsorption ou de carence en plus de l'anémie a été effectuée chez la majorité de nos patients et est représentée par les tableaux 23 et 24.

Tableau 23 : Paramètres biologiques du syndrome carenciel à M0

Paramètres	Nombre examens réalisés	Valeur moyenne	Valeurs extrêmes
Hb	154	9,47 ± 2,43	2,9 - 15,1
Glycémie	154	0,93 ± 0,33	0,63 - 3,02
Calcémie	154	83,16 ± 9,16	49 - 106
Phosphorémie	142	30,05 ± 6,92	9 - 47
Magnésémie	126	19,57 ± 2,90	13 - 26
Ferritinémie	99	45,3	3,2 - 149
Taux de protides	154	72,08 ± 9,58	36 - 107
Albuminémie	154	33,87 ± 6,77	16,80 - 54,5
Cholestérolémie	154	1,41 ± 0,35	0,33 - 2,45
Taux de triglycérides	154	1,04 ± 0,38	0,31 - 2,46
Fer sérique	63	52,8 ± 35,1	6 - 165
kaliémie	17	4,09 ± 0,25	2,6- 5,2
TP	154	87,8% ± 11,3%	22 %- 100%

La prévalence des différents paramètres biologiques carentiels et leur répartition selon le sexe sont résumées au tableau 24 :

Tableau 24 : Prévalence des signes biologiques de malabsorption

Paramètres du syndrome carentiel	N	%
Anémie (< 12 g/dl chez F - <13 g/dl chez H)	131 (32H- 99F)	85,1
Hypocholestérolémie (<1,40 g/l)	69 (20H- 49F)	44,8
Hypocalcémie (<80 g/l)	54 (15H - 39F)	35,1
Hypoalbuminémie <32 g/l	54 (12H- 42F)	35,1
Hyposidérémie (fer sérique<50 µg/dl)	35(12H - 23F)	22,7
Hypoferritinémie (<10 ng/ml)	24 (4H – 20F)	15,6
Hypophosphorémie (<25 mg/l)	28 (8H - 20F)	18,2
Hypoprotidémie (<65 g/l)	23 (6H - 17F)	14,9
TP (<70%)	23 (3H - 20F)	14,9
Hypoglycémie (<0,70 g/dl)	11 (1H - 10F)	7,1
Hypotriglycéridémie <0,40 g/l	4 (1H- 3F)	2,6
hypokaliémie	2 F	1,3
Hypomagnésémie <14mg/l	1F	0,6

L'anémie carentielle est le paramètre biologique le plus constant du syndrome de malabsorption (92,4%), le plus souvent en rapport avec une carence en fer (84,7%).

Une hypocholestérolémie est observé chez presque un patient sur deux (44,8%); puis viennent et avec la même fréquence les troubles du métabolisme du calcium avec une hypocalcémie et l'hypoalbuminémie dans 35,1% des cas.

Le taux de prothrombine (TP) est en moyenne de 87,8% ± 11,3%. Ce taux est bas (<70%) chez 14,9% (n=23) des malades et est amélioré par l'injection de la vitamine K chez 8 patients. Six patients présentent une insuffisance hépato-cellulaire et un patient un cavernome porte.

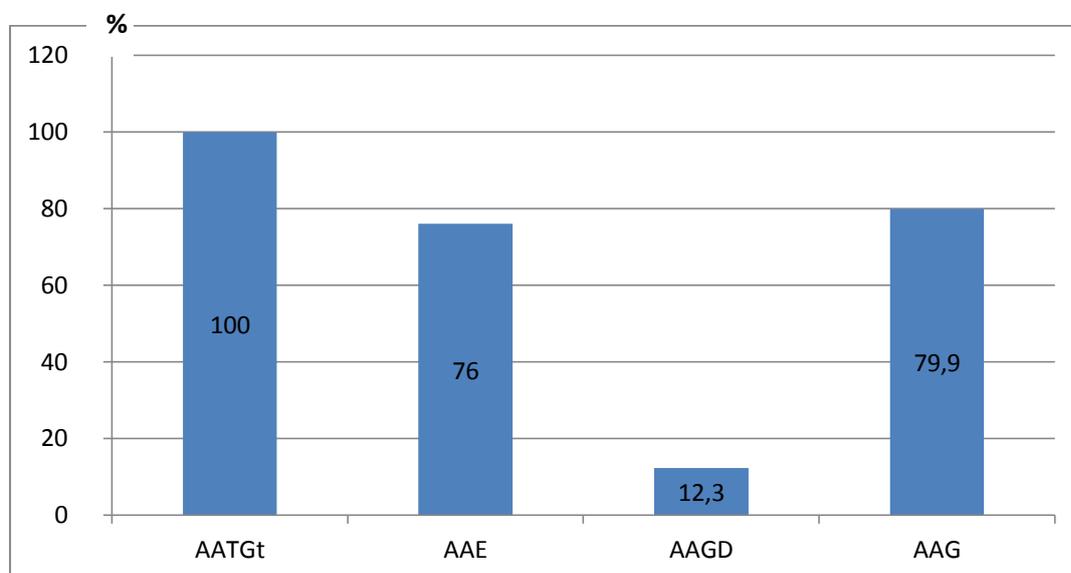
Chaque patient de notre série présente au moins deux paramètres biologiques du syndrome de malabsorption.

5. Sérologie de la MC de l'adulte

La sérologie cœliaque (avec recherche d'AATGt pratiqués dans tous les cas, AAE, AAG et des AAGD), couplée au dosage des IgA sériques avec recherche d'Ac de type IgG en cas de

déficit en IgA, a été réalisée chez tous les patients recrutés à l'étude selon la disponibilité des marqueurs au niveau de différents laboratoires. Les taux de réalisation des différents Ac sont résumés sur le graphe 24.

Graphe 24 : Taux de réalisation des différents marqueurs sérologiques



La sérologie est considérée négative si tous les types d'Ac effectués sont négatifs, la présence d'au moins un marqueur sérologique positif concernant les Ac : AATGt, AAE, AAGD, permet de définir la sérologie positive. Les AAG ont toujours été couplés à un autre marqueur sérologique vue leur sensibilité et leur spécificité moindres.

Lors du diagnostic, 152 patients sont séropositifs (98,7%), 2 patients sont séronégatifs (1,3%). Le diagnostic de MC chez ces derniers est porté sur un ensemble d'arguments cliniques, histologiques (AV stade 3c de Marsh) et évolutifs sous RSG. Ces différents résultats sont résumés au tableau 25.

Tableau 25 : Résultats de la sérologie cœliaque

Sérologie	Nombre	Pourcentage %
Positive	152	98,7
Négative	2	1,3
Total	154	100

Les résultats (parvenus de laboratoires différents) sont exprimés de manière hétérogène avec parfois une présentation qualitative et parfois en valeurs quantitatives. Pour une analyse statistique et l'exploitation des résultats, nous avons converti les valeurs quantitatives en expression qualitative. Le résultat est ainsi considéré concernant les AATGt, les AAG et les AAGD: Négatif : < 10 UI/ml, Positif + : 10 – 100 UI/ml, Positif +++ : > 100 UI/ml et concernant les AAE : Négatif : < 1/10, positif + : 1/10- 1/100, positif +++ : > 1/100.

5.1. Les AATGt

La recherche d'AATGt est effectuée chez tous nos patients, la technique utilisée est immuno-enzymatique (ELISA), chorus ou technique par immunofluorométrie en flux. Les résultats chez nos patients comme présentés au tableau 26 sont comme suit : négatif chez 9 malades (5,8%), positif + chez 57 patients (37,1%) et positifs +++ chez 88 cœliaques (57,1%) avec un total de sérologie positive de 94,2%.

Tableau 26 : Résultats des AATGt

AATGt	Négatif	Positif +	Positif ++	Total
Nombre	9	57	88	154
%	5,8	37,1	57,1	100
		94,2		

5.2. Les AAE

Les AAE sont recherchés par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) avec un seuil de positivité à 1 / 10, le dosage a été effectué chez 117 patients (76%). Les AAE sont négatifs chez 6 patients (5,1%), positifs + chez 78 patients (66,7%) et fortement positifs +++ chez 33 cœliaques (28,2%) avec un total de 94,9% de sérologie positive. Ces résultats sont résumés au tableau 27.

Tableau 27 : Résultats des AAE

AAE	Négatif	Positif +	Positif ++	Total
Nombre	6	78	33	117 (76%)
%	5,1	66,7	28,2	100
		94,9		

5.3. Les AAGD

Les AAGD sont réalisés chez seulement 19 patients (12,3%) avec dosage quantitative par la technique d'immunofluorimétrie en flux.

Les AAGD sont positifs (+) chez 9 patients (47,4%), et négatifs chez 10 d'entre eux (52,6%). Les résultats sont résumés au tableau 28.

Tableau 28 : Résultats des AAGD

AAGD	Négatif	Positif +	Total
Nombre	10	9	19 (12,3%)
%	52,6	47,4	100

5.4. Les AAG

Les AAG sont réalisés chez 123 patients (79,9%) par technique immuno-enzymatique (ELISA), ou par immunofluorométrie en flux.

Les AAG sont négatifs chez 16 patients (13%), positifs + chez 75 patients (61%) et positifs +++ chez 32 patients (26%) avec un total de 87% de sérologie positive. Les résultats sont résumés au tableau 29.

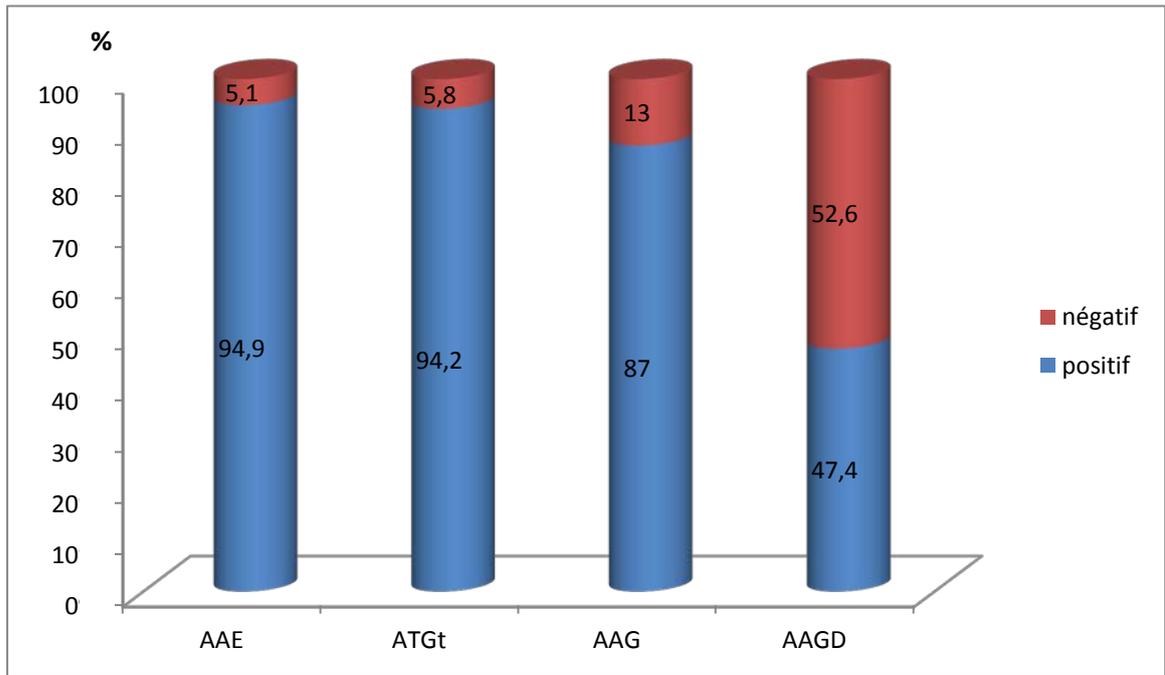
Tableau 29 : Résultats des AAG

AAE	Négatif	Positif +	Positif ++	Total
Nombre	16	75	32	123(79,9%)
%	13	61	26	100
		87		

5.5. Récapitulatif des tests sérologiques réalisés

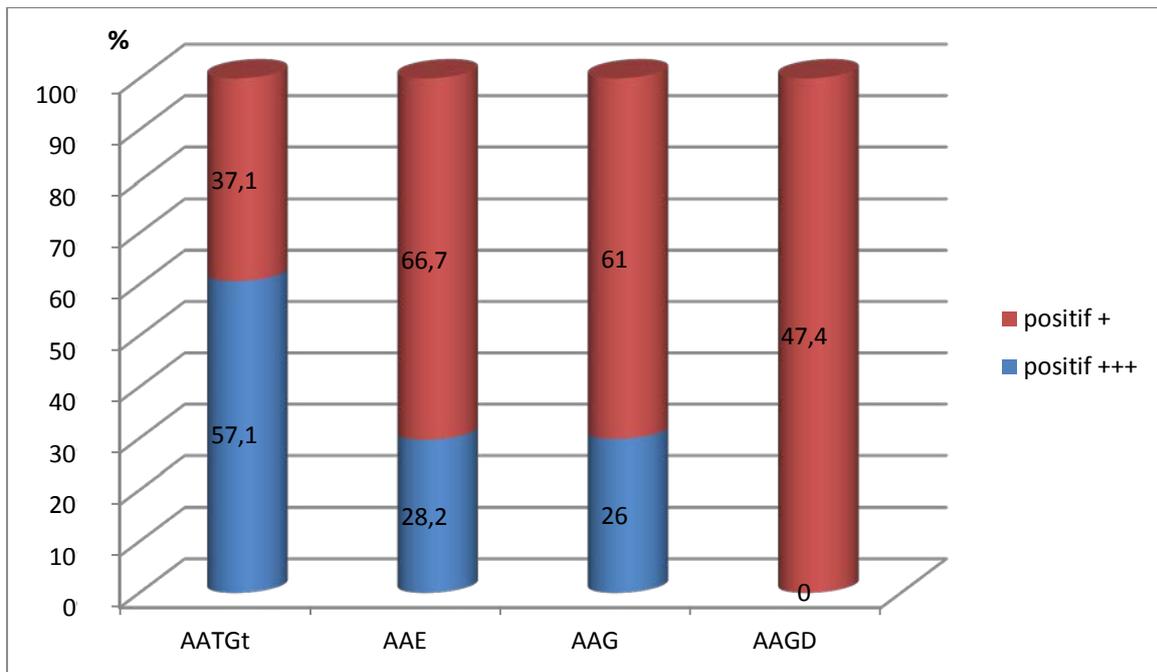
La positivité respective des ATGt, AAE, AAG, et des AAGD est représentée sur le graphe 25 :

Graphe 25 : Résultats sérologiques selon les tests réalisés



La répartition des patients à sérologie positive selon le degré de positivité et le type d'Ac est représentée sur le graphe 26.

Graphe 26 : Degré de positivité des marqueurs sérologiques



5.6. Résultats selon la combinaison des tests sérologiques

5.6.1. IgA ATGt et AAE de type IgA

Les résultats de la sérologie selon la combinaison des tests sérologiques IgA ATGt et des AAE de type IgA sont présentés au tableau 30.

Tableau 30 : Sérologie cœliaque selon la combinaison IgA ATGt et AAE de type IgA

	AAE de type IgA					Total
		Fortement +	Faiblement +	Négatif	Non fait	
IgA ATGt	Fortement +	24	47	0	17	88
	Faiblement +	9	25	3	20	57
	Négatif	0	6	3	0	9
	Total	33	78	6	37	154

Les 3 patients avec les 2 types d'Ac négatifs ne présentent pas de déficit en IgA : un malade présente les Ac AGD positif +, et les 2 autres présentent des Ac AGD négatifs et correspondent aux 2 cas séronégatifs.

Parmi les 9 patients présentant des AATGt négatifs, 6 d'entre eux sont associés à des AAE positifs.

La combinaison des 2 tests sérologiques a réduit la séronégativité des AATGt de 66,7% (6/9).

5.6.2. IgA ATGt et AAG de type IgA

L'analyse des tests combinés AAG et AATGt est représentée au tableau 31.

Tableau 31 : Sérologie cœliaque selon la combinaison AAG et AATGt de type IgA

	AAG de type IgA					Total
		Fortement +	Faiblement +	Négatif	Non fait	
IgA ATGt	Fortement +	23	43	3	19	88
	Faiblement +	9	29	10	9	57
	Négatif	0	3	3	3	9
	Total	32	75	16	31	154

La combinaison des AATGt au dosage des AAG de type IgA a réduit la séronégativité de ces derniers de 81,3% (13/16).

5.6.3. AAG de type IgA et AAE de type IgA

L'analyse des tests combinés AAG et AAE est représentée au tableau 32.

Tableau 32: Sérologie cœliaque selon la combinaison AAG et AAE de type IgA

	AAG de type IgA					
		Fortement +	Faiblement +	Négatif	Non fait	Total
IgA AAE	Fortement +	5	18	3	7	33
	Faiblement +	16	39	5	18	78
	Négatif	0	0	2	4	6
	Non fait	11	18	6	2	37
	Total	32	75	16	31	154

Il n'y a pas eu de cas de négativité des AAE avec positivité des AAG et il y a eu 8 cas de négativité des AAG avec positivité des AAE. La recherche couplée des AAE de type IgA a réduit la séronégativité des AAG de 80% (8/10).

5.6.4. Les autres combinaisons sérologiques

- **Les AAG de type IgA** sont réalisés chez 123 patients.

- Les 107 patients avec AAG positifs ont également des AATGt et / ou des AAE de type IgA positifs.

- Les 16 patients avec AAG négatifs ont tous des AATGt et / ou des AAE positifs.

Il n'y a pas eu de cas où les AGD ont été réalisés contemporanément aux AAG.

- **Les AAGD** sont réalisés chez 19 patients.

- Huit patients avec AAGD positifs présentent des AAE et/ou des AATGt positifs,

- Chez les 10 patients avec AAGD négatifs :

- ✓ Huit patients présentent des AATGt et/ou des AAE réalisés positifs.
- ✓ Les 2 derniers cas correspondent aux 2 formes séro-négatives.

6. Aspects endoscopiques au cours de la MC de l'adulte

Une EDH pratiquée dans 100% des cas (n=154) a consisté à étudier l'aspect du plissement duodéal et de la muqueuse duodénale, à rechercher des anomalies endoscopiques extra-duodénales associées et enfin à pratiquer des biopsies duodénales aux fins d'un examen histologique avec immuno-histochime si nécessaire.

6.1. Anomalies endoscopiques duodénales

6.1.1. Aspects du plissement duodéal

Les différents aspects du plissement duodéal retrouvés à l'EDH sont résumés au tableau 33.

Tableau 33 : Aspects endoscopiques du plissement duodéal

Aspect du plissement duodéal	Normal	Taille réduite	Absent : plat	Oedématié
N=154	12	81	60	1
100%	7,8%	52,6%	39%	0,6%

L'aspect endoscopique du plissement duodéal est le plus souvent pathologique (92,2%).

6.1.2. Aspects de la muqueuse duodénale

La muqueuse duodénale, comme le montre le tableau 34, est le plus souvent (n=147, 95,5%) d'aspect pathologique à l'EDH (figures 18, 19, 20).

Tableau 34 : Aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale

Aspect muqueuse duodénale	Normal	Hachuré	Hachuré nodulaire	Nodulaire	Irrégulier	Erosif
N=154	7	73	40	20	13	1
100%	4,5%	47,4%	26%	13%	8,4%	0,7%



Figure 18 : Aspect hachuré de la muqueuse duodénale
* série personnelle

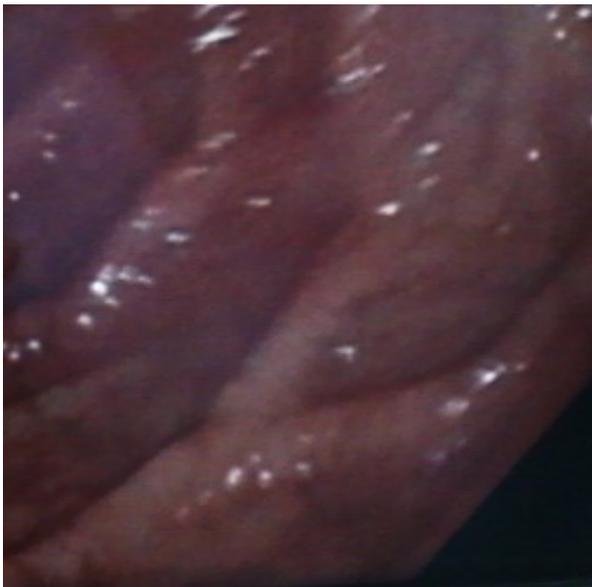


Figure 19 : Aspect hachuré et nodulaire de la muqueuse duodénale
* série personnelle



Figure 20 : Aspect nodulaire de la muqueuse duodéнал
* série personnelle

6.2. Anomalies endoscopiques associées

Différentes anomalies associées sont mises en évidence à l'EDH.

6.2.1. Au niveau de l'œsophage

- Œsophagite : 11 patients (7,1%)
- Varices œsophagiennes : 7 patients (4,5%), voir figure 21.
- Hernie hiatale : 2 patients (1,3%)
- Syndrome de Plummer Vinson : 2 patients (1,3%), voir figure 22.
- Sténose tumorale de l'œsophage cervical : 1 patient (0,6%)

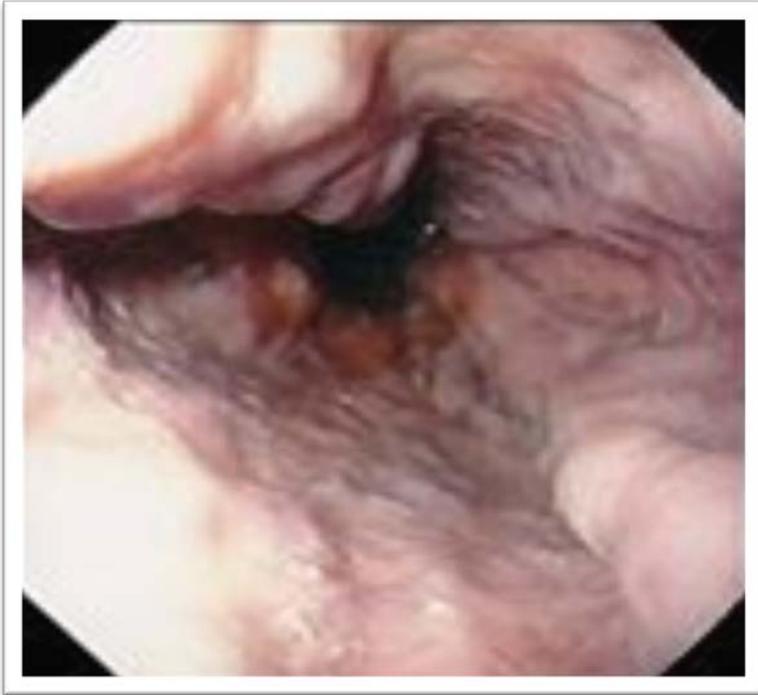


Figure 21 : Varices œsophagiennes
* série personnelle



Figure 22 : Syndrome de Plummer Vinson
*Santosh K. The Egiptian Journal of Medical Human Genetics 2015

6.2.2. Au niveau de l'estomac

Aspect de gastrite antrale : 55 patients (35,7%), voir figure 23.

Aspect d'atrophie fundique : 7 patients (4,5%), voir figure 24.

Aspect de gastropathie hypertensive : 3 patients (1, 9%)



Figure 23 : Aspect endoscopique de gastrite antrale

* série personnelle



Figure 24 : Aspect endoscopique d'atrophie fundique

* série personnelle

6.2.3. Au niveau du bulbe duodéal

Aspect de bulbite érosive : 5 patients (3,2%)

Maladie ulcéreuse du bulbe duodéal : 1 patient (0,6%)

6.2.4. Récapitulatif des anomalies endoscopiques associées

Au total, l'EDH a révélé des anomalies associées parfois associées chez 76 patients (49.3%), comme présentées au tableau 35.

Tableau 35 : Anomalies endoscopiques associées au cours de la maladie cœliaque

Anomalies endoscopiques associées	Effectif	Pourcentage %
Œsophagite	5	3,2
Varices œsophagiennes	3	1,9
Syndrome de Plummer Vinson	2	1,3
Processus tumoral de l'œsophage cervical	1	0,6
Hernie hiatale	1	0,6
Hernie hiatale- aspect de gastrite antrale	1	0,6
Œsophagite- aspect de gastrite antrale	6	3,9
Varices œsophagiennes- aspect de gastropathie hypertensive	2	1,3
Varices œsophagiennes- aspect de gastrite antrale	1	0,6
Varices œsophagiennes- aspect d'atrophie fundique	1	0,6
Maladie ulcéreuse du bulbe duodéale	1	0,6
Aspect de gastropathie hypertensive	1	0,6
Aspect de gastrite antrale	40	26
Aspect de gastrite antrale- aspect de bulbite érosive	5	3,2
Aspect d'atrophie fundique	4	2,6
Aspect d'atrophie fundique- aspect de gastrite antrale	2	1,3
Total	76	49,3

Les différents sièges d'anomalies endoscopiques associées au cours de la MC sont résumés au tableau 36.

Tableau 36 : Tableau récapitulatif des anomalies endoscopiques associées

Siège	Anomalies	Nombre	Pourcentage %
Œsophage 23 (14,9%)	Œsophagite	11	7,1
	Varices œsophagiennes	7	4,5
	Hernie hiatale	2	1,3
	Syndrome de Plummer Vinson	2	1,3
	Processus tumoral de l'œsophage cervical	1	0,7
Estomac 65 (42,2%)	Aspect de gastrite antrale	55	35,7
	Aspect d'atrophie fundique	7	4,6
	Gastropathie hypertensive	3	1,9
Bulbe duodéal (3,9%)	Bulbite érosive	5	3,2
	Maladie ulcéreuse	1	0,7

7. Aspects histologiques de la MC de l'adulte

7.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale

7.1.1. Stade de l'atrophie villositaire selon la classification de Marsh modifiée

L'étude histologique des biopsies duodénales a révélé une AV de stade variable. La répartition des stades de l'AV selon la classification de Marsh modifiée est résumée au tableau 37.

Tableau 37 : stades de l'AV selon la classification de Marsh modifiée

Stade de l'AV	3a	3b	3c	Total
N	20	47	87	154
%	13	30,5	56,5	100

Nous présentons les aspects histologiques de la muqueuse duodénale retrouvés chez les patients avec les différents stades d'AV.

Les différents aspects histologiques de la muqueuse duodénale retrouvés chez nos patients et illustrant les différents stades d'AV sont observés sur les figures suivantes.

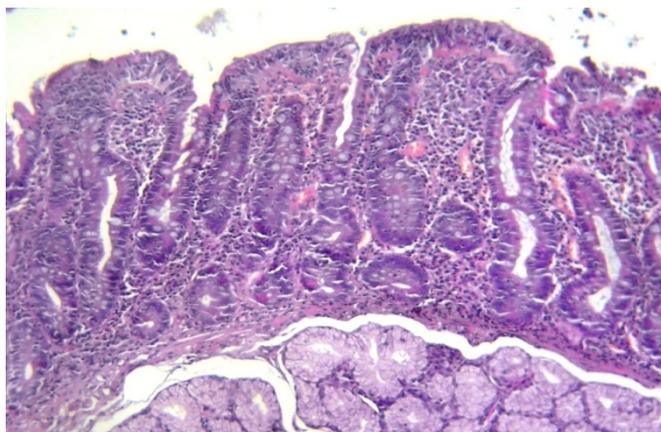


Figure 25 : AV stade 3a de Marsh (HEX200)
*série personnelle

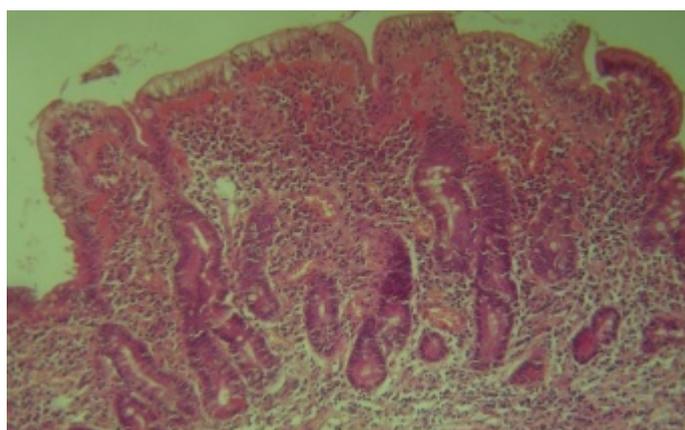


Figure 26: AV stade 3b de Marsh (HEX200)
*série personnelle

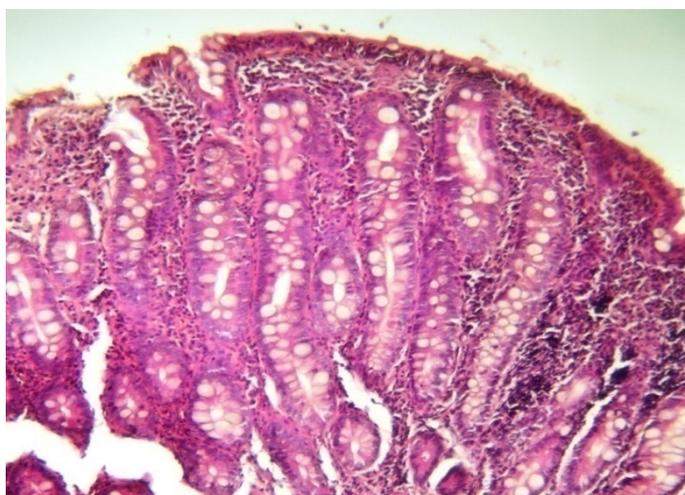


Figure 27 : AV stade 3c de Marsh (HEX200)
*série personnelle

7.1.2. L'hyperplasie des cryptes

L'hyperplasie des cryptes a été observée chez 59,1% des biopsies duodénales (n=91), les cryptes sont d'aspect régulier chez les 63 patients restants (40,1%).

7.1.3. L'infiltrat inflammatoire du chorion

L'examen histologique des biopsies duodénales permet de rechercher l'infiltrat inflammatoire et d'apprécier la composition cellulaire du chorion. Les résultats de l'analyse effectuée dans notre série de patients sont résumés au tableau 38.

Tableau 38 : Aspect du chorion à l'examen histologique des biopsies duodénales

Examen du chorion	Cellularité normale	Majoration de l'infiltrat Lympho-plasmocytaire	Total
Effectif	14 (9,1%)	140 (90,9%)	154 (100%)

L'infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire est très fréquemment retrouvé à l'examen histologique des biopsies duodénales (90,9%) ; avec dans ce cas, la présence de granulocytes dans 10% des infiltrats inflammatoires. Seul 9,1% des patients présente un chorion de cellularité quantitativement et qualitativement normale. La répartition des autres critères histologiques de la biopsie duodénale chez ces patients est représentée au tableau 39.

Tableau 39 : caractéristiques des 14 patients avec chorion de cellularité normale

Stade d'AV			Aspect des cryptes		Indice lympho-épithélial	
3a	3b	3c	Régulier	hyperplasique	< 30 LIE/100 entérocytes	≥ 30 LIE/100 entérocytes
5	7	2	9	5	9	5

7.1.4. L'indice lympho-épithélial

Pour évaluer LIE, un immunomarquage à l'anticorps anti CD3 a été réalisé pour des cas sélectionnés soit dans 77,9% des cas (n=120). Dans 22,1% (n=34), l'immunohistochimie n'était pas nécessaire.

La figure 28 montre l'aspect histologique après immunomarquage CD3.

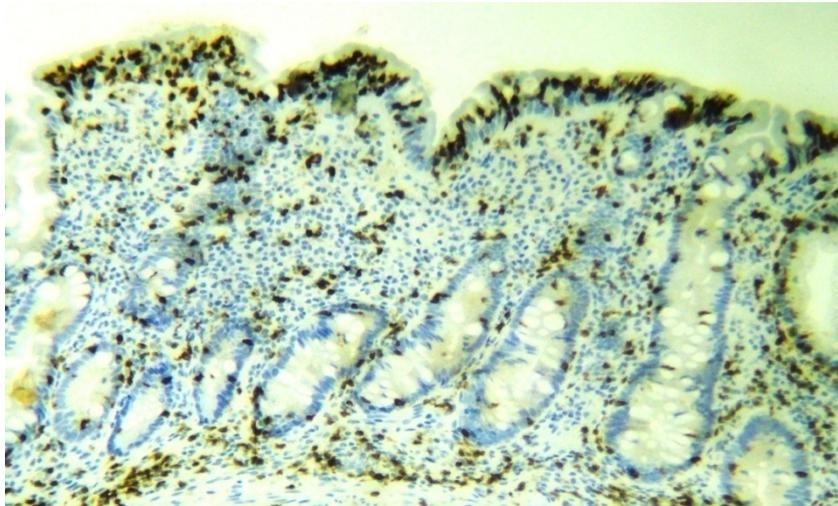


Figure 28 : Lymphocytes intraépithéliaux exprimant le CD3 (IHC X200)
*série personnelle

L'indice lympho-épithélial est en moyenne de (35 ± 8) LIE/100 entérocytes, avec des indices extrêmes de 20 à 65 LIE/100 entérocytes. L'indice lympho-épithélial est inférieur ou égal à 35 LIE/100 entérocytes dans 57,1% des cas et supérieur à 35 LIE/100 entérocytes dans 42,9%. Ces résultats sont présentés au tableau 40.

Tableau 40 : Variations des LIE au cours de la MCA

	moyenne	Extrêmes	≤ 35 LIE/100	>35 LIE/100
LIE	35 ± 8	20 - 65	57,1% (88)	42,9% (66)

7.1.5. Etude des corrélations

7.1.5.1. Sérologie cœliaque et histologie duodénale

Afin d'étudier la corrélation entre le degré de positivité de la sérologie cœliaque, chez les 154 patients, et le stade d'AV, nous avons réparti ces deux paramètres comme suit :

- Sérologie cœliaque :

1. Fortement positive : ATGt +++ (> 100 UI/ml) et/ou AAE +++ ($> 1/100$) et/ou AAGD +++
2. Faiblement positive ou négative: ATGt + ((10 – 100) UI/ml) et/ou AAE + (1/10 – 1/100) et/ou AGD + ((10 – 100) UI/ml) sans marqueur fortement positif.

- Aspect histologique :

1. Très évocateur : AVT stade 3c de Marsh
2. Peu évocateur : AVP (stade 3a) ou subtotale (AVST) (stade 3b)

Les résultats de l'étude de corrélation entre ces deux paramètres sont représentés au tableau 41.

Tableau 41 : Corrélation entre la sérologie cœliaque et l'histologie duodénale

Sérologie cœliaque	Histologie Atrophie villositaire			
		AVT	AVP-AVST	
	Fortement positive	63 (72,4%)	35 (52,2%)	
Faiblement positive ou négative	24 (27,6%)	32 (47,8%)	56	
	87 (100%)	67 (100%)	154	

La sensibilité d'un résultat fortement positif de la sérologie cœliaque pour la prédiction d'une AVT est de 72,4% : la sérologie est fortement positive chez 72,4% (3 malades sur 4) des patients avec AVT.

La spécificité d'un résultat fortement positif de la sérologie cœliaque pour la prédiction d'une AVT est de 47,8% : la sérologie n'est pas fortement positive chez 47,8% (1 malade sur 2) des malades sans AVT.

La VPP (la probabilité qu'un sujet présente une AVT lorsque la sérologie est fortement positive) est de 64,3%.

La valeur prédictive négative ou VPN (la probabilité qu'un sujet ne présente pas d'AVT lorsque la sérologie n'est pas fortement positive) est de 57,1%.

Le coefficient Kappa ($K=0,2=20\%$) est très faible, la concordance entre le degré de positivité de la sérologie et l'AV à l'histologie est médiocre.

L'examen histologique reste indispensable quelque soit le résultat de la sérologie.

7.1.5.2. Endoscopie et histologie duodénales

Afin de rechercher la corrélation entre les aspects endoscopiques et histologiques duodénales, nous avons classé ces deux paramètres comme suit :

- Aspect endoscopique précisant l'aspect du plissement duodéal:
 1. Très évocateur : absence de plissement duodéal (plat)
 2. Peu évocateur : aspect normal, plissement réduit de taille, aspect oedématié (non plat)
- Aspect endoscopique précisant l'aspect de la muqueuse duodénale
 1. Très évocateur : muqueuse duodénale d'aspect hachuré
 2. Peu évocateur : pas d'aspect hachuré de la muqueuse duodénale
- Aspect histologique comme déjà signalé:
 3. Très évocateur : AVT stade 3c de Marsh
 4. Peu évocateur : AVP (stade 3a) ou subtotale (AVST) (stade 3b)

Les résultats de corrélation entre l'aspect du plissement duodéal et l'examen histologique sont représentés au tableau 42.

Tableau 42 : Corrélation entre l'aspect endoscopique du plissement duodéal et l'histologie duodénale

Aspect du plissement duodéal à l'endoscopie	Histologie		
	AVT	AVP - AVST	
Plat	42 (48,3%)	18 (26,9%)	60
Non plat	45 (51,7%)	49 (73,1%)	94
	87 (100%)	67 (100%)	154

La sensibilité d'un aspect plat de la muqueuse duodénale à l'EDH pour la prédiction de l'AVT est de 48,3% (1 malade sur 2 a un aspect plat, lorsque l'AV est totale).

La spécificité d'un aspect non plat du plissement duodéal à l'EDH pour la prédiction d'une absence d'AVT est de 73,1% (2 aspects non plats du plissement sur 3 sujets sans AVT).
VPP= la probabilité qu'un sujet présente une AVT lorsque le plissement est d'aspect plat est de 70%.

VPN= la probabilité qu'un sujet ne présente pas d'AVT lorsque le plissement n'est pas d'aspect plat est de 52,1%.

Coefficient Kappa K=0,21, il y a une concordance entre l'endoscopie et l'histologie dans seulement 21% des cas (cette concordance est médiocre).

La réalisation de biopsies duodénales pour examen histologique est indispensable selon le contexte clinique, quelque soit l'aspect du plissement duodéal à l'examen endoscopique.

Les résultats de corrélation entre l'aspect de la muqueuse duodénale et l'examen histologique sont représentés au tableau 43.

Tableau 43 : Corrélation entre l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale et l'histologie duodénale

Endoscopie aspect de la muqueuse duodénale	Histologie		
		AVT	AVP - AVST
Hachuré	75 (86,2%)	38 (56,7%)	113
Non hachuré	12 (13,8%)	29 (43,3%)	41
	87 (100%)	67 (100%)	154

La sensibilité d'un aspect hachuré de la muqueuse pour la prédiction d'une AVT est de 86,2% (4 malades sur 5 ont un aspect hachuré, lorsque l'AVT est présente)

La spécificité d'un aspect non hachuré à l'EDH pour la prédiction d'une absence d'AVT est de 43,3% (2 aspects non hachurés sur 5 sujets sans AVT).

VPP= la probabilité qu'un sujet présente une AVT lorsque l'aspect est hachuré est de 66,4%.

VPN= la probabilité qu'un sujet ne présente pas d'AVT lorsque l'aspect n'est pas hachuré est de 70,73%.

Coefficient Kappa K=0,3, il y a une concordance entre l'endoscopie et l'histologie dans seulement 30% des cas (cette concordance est médiocre).

La réalisation de biopsies pour examen histologique est indispensable selon le contexte clinique, quelque soit l'aspect de la muqueuse duodénale à l'examen endoscopique.

7.1.5.3. Degré de l'AV et la lymphocytose intra-épithéliale

Deux groupes d'AV ont été considérés :

1. Très évocateur : AVT stade 3c de Marsh
2. Peu évocateur : AVP (stade 3a) ou subtotale (AVST) (stade 3b)

La corrélation entre l'AV et la numération des LIE est représentée au tableau 44.

Tableau 44 : Corrélation entre le stade d'AV et l'indice lympho-épithélial

	AVT	AVP - AVST	
≤35 LIE/100	56 (64,4%)	32 (47,8%)	88
>35 LIE/100	31 (35,6%)	35 (52,2%)	66
	87 (100%)	67 (100%)	154

L'indice lympho-épithélial est significativement plus élevé aux stades initiaux d'AV (52,2%) par rapport au stade d'AVT (35,6%) avec un $p < 0,03$.

7.2. Lésions histologiques associées

Les biopsies gastriques ont été réalisées chez 51 patients (33,1%) devant des aspects endoscopiques pathologiques: biopsies de l'antra chez 39 patients, biopsies de l'antra et du fundus chez 3 patients, et des biopsies fundiques chez 9 patients.

L'helicobacter pylori (Hp) a été objectivé à l'examen histologique des biopsies antrales chez 35 patients parmi les 42 cas de biopsies de l'antra effectuées (83,3%).

Un traitement d'éradication d'Hp a été instauré chez les patients Hp+.

Les biopsies fundiques réalisées chez 12 patients ont objectivées une gastrite fundique atrophique chez 9 patients, une gastrite fundique non atrophique chez 2 patients, et un aspect normal dans un cas.

Le diagnostic histologique de gastrite lymphocytaire n'a été observé pour aucun des 51 patients pour lesquels des biopsies gastriques ont été réalisées.

8. Bilan des anomalies associées

8.1. Examens réalisés en dehors du bilan carenciel

- Bilan inflammatoire a été pratiqué chez l'ensemble des patients: VS, CRP, EPP.
- Un bilan hépatique est réalisé chez l'ensemble de la population étudiée.

- le syndrome de cytolysse hépatique est apprécié par le nombre de fois la limite supérieure de la normale des taux des ALAT.
 - Le bilan de cholestase hépatique: dosage de la bilirubinémie conjuguée, dosage des taux des GGT et/ou des phosphatases alcalines, est apprécié par le nombre de fois la limite supérieure de la normale.
- Le bilan thyroïdien a été pratiqué chez 129 (83.8%) malades avec dosage de : FT3, FT4, TSHus.
 - Un bilan d'auto-immunité a été demandé selon l'orientation clinique :
 - Les anti-tyroglobuline ont été réalisés chez 25 patients, les anti-péroxydases chez 4 patients.
 - Les antinucléaires, anti-muscle lisse, anti-mitochondries de type M2, anti LKM1 ont été effectués (en cas d'anomalies du bilan hépatique et/ou en cas de signes morphologiques d'hépatopathie chronique et/ou systématiquement à la recherche de MAI associées) chez 112 (72.7%) malades.
 - D'autres examens immunologiques ont été réalisés selon l'orientation clinique mais surtout selon la disponibilité : anti facteur intrinsèque (un cas), anti cellules pariétales (2 cas), anti Sm (4 cas), anti Scl 70 (4 cas), test de Waller rose (2 cas), facteur rhumatoïde (2 cas), anti ccp (2 cas).
 - Des sérologies virales B, C et HIV ont été effectués chez 135 patients (87.7%) : dans le cadre du bilan de cytolysse hépatique, d'hépatopathie ou parfois systématiquement avec recherche d'Ag HBs, Ac anti VHC et sérologie HIV.
 - L'alpha fœto-ptoteine a été réalisé tous les 6 mois, chez les 9 patients cirrhotiques dans le cadre de dépistage du carcinome hépato-cellulaire.

8.2. Bilan hépatique

- **Syndrome de cytolysse hépatique**

Un syndrome de cytolysse hépatique est retrouvé chez 23 malades (14,9%) avec un taux moyen (évalué par rapport à la limite supérieure de la normale (LSN) de 2N et des taux extrêmes de 1,1N et 3,5N. Le bilan étiologique est en faveur :

- D'une hépatopathie chronique associée chez 4 patients avec 2 cas de cirrhose auto-immune, et 2 cas de cirrhose cryptogénétique.
- Pas d'étiologie évidente en dehors de la MC chez 19 patients (12,3%), ce qui correspond à une hypertransaminasémie cryptogénétique appelée aussi l'hépatite cœliaque.

- **Syndrome de cholestase hépatique**

Un syndrome de cholestase hépatique est retrouvé chez 8 patients (5,2%) portant sur une augmentation des GGT, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine conjuguée avec un taux moyen (évalué par rapport à LSN) de 2N et des taux extrêmes de 1,1N et 4,5N.

Ce syndrome est associé au syndrome de cytolyse chez 7 patients (4,5%) dont 2 cirrhotiques avec cirrhose auto-immune et cirrhose cryptogénétique respectivement, les 5 autres cas sont associés à une hypertransaminasémie cryptogénétique. Le syndrome de cholestase est isolé chez un patient (0,7%) présentant une cirrhose cryptogénétique.

8.3. Bilan thyroïdien

Le bilan thyroïdien effectué chez 129 malades est le plus souvent normal (93,8%, n=121) et est en faveur d'une hypothyroïdie chez 7 malades (5,4%) dont 6 atteints de TAI et en faveur d'une hyperthyroïdie chez une seule patiente (0,8%).

8.4. Bilan d'auto-immunité

Le bilan d'auto-immunité retrouve :

- Les anti-tyroglobuline réalisés chez 25 patients, sont revenus positifs chez 6 patients (24%) parmi les 7 présentant une hypothyroïdie (85.7%).
- Les anti peroxydases ont été réalisés chez 4 patients et sont revenus positifs chez 2 patients (50%).
- Les antinucléaires, les anti-muscles lisses, les anti-mitochondries de type M2 et les anti-LKM1 ont été effectués chez 112 malades, en cas d'anomalies du bilan hépatique et/ou en cas de signes morphologiques d'hépatopathie chronique et parfois systématiquement à la recherche de MAI associée. Le bilan est positif chez les 4 patients présentant une HAI avec positivité des anti-muscles lisses chez les 4 patients, associée à des anti-nucléaires positifs chez 3 parmi les 4.
- Autres examens réalisés selon l'orientation clinique :
 - Anti facteur intrinsèque chez un seul patient est revenu positif.

- Anti cellules pariétales réalisés chez 2 patients sont revenus positifs dans un cas et négatif dans l'autre cas.
- Anti Sm réalisés chez 4 patients, sont revenus positifs dans un seul cas.
- Anti Scl 70 réalisés chez 4 patients, sont revenus positifs dans un seul cas.
- Test de Waller rose réalisé chez 2 patients est revenu positif chez un malade.
- Facteur rhumatoïde recherché chez 2 patients est revenu positif chez un malade.

8.5. Sérologies virales

Les sérologies virales B, C et HIV effectuées chez 135 patients, sont toutes revenues négatives.

8.6. Dosage de l'alpha fœto-protéine

L'alpha fœto-protéine est revenue négative lors des contrôles réguliers tous les 6 mois, des patients cirrhotiques.

8.7. Tableau récapitulatif des examens biologiques pratiqués en dehors du bilan carenciel

Les examens paracliniques pratiqués selon l'orientation clinique et en complément du bilan carenciel figurent sur le tableau 45.

Tableau 45 : Tableau récapitulatif des examens biologiques pratiqués

Examen complémentaire	Taux de réalisation %	Taux de positivité %
Bilan de cytolysé hépatique	100 (n=154)	14,9 (n=23)
Bilan de cholestase hépatique	100 (n=154)	5,2 (n=8)
Sérologies virales : B, C, HIV	87,7 (n=135)	0
Bilan thyroïdien	83,8 (n=129)	6,2 (n=8)
Anti-nucléaire	72,7 (n=112)	2,7 (n=3)
Anti-muscle lisse (anti actine)	72,7 (n=112)	3,6 (n=4)
Anti-LKM1	72,7 (n=112)	0
Anti-mitochondrie (type M2)	72,7 (n=112)	0
Anti-tyroglobuline	16,2 (n=25)	24 (n=6)
Anti-péroxydase	2,6 (n=4)	50 (n=2)
Anti-Sm	2,6 (n=4)	25 (n=1)
Anti-Scl70	2,6 (n=4)	25 (n=1)
Test de Waller rose	1,3 (n=2)	50 (n=1)
Facteur rhumatoïde	1,3 (n=2)	50 (n=1)
Anti-cellules pariétales	1,3 (n=2)	50 (n=1)
Anti facteur intrinsèque	0,7 (n=1)	100 (n=1)
Alpha fœto-protéine	5,8 (n=9)	0

8.8. Ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie, réalisée chez 34 patients (22%), dans le cadre du bilan de retentissement du syndrome de malabsorption dans 41,2% des cas (n=14), devant des douleurs osseuses dans 32,4% des cas (n=11), une hypocalcémie dans 23,5% des cas (n=8) et chez une patiente (2,9%) avec cirrhose auto-immune associée, est revenue pathologique dans 30 cas (88,3%), en montrant une ostéopénie chez 22 patients (64,7%), et une ostéoporose chez 8 cœliaques (23,6%) (figures 29, 30, 31).

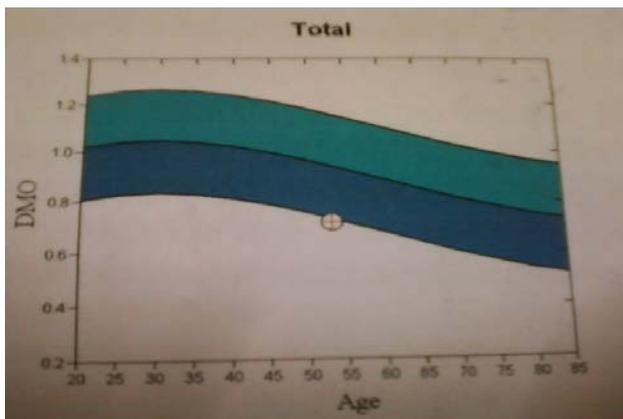


Figure 29 : tracé de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose
*série personnelle

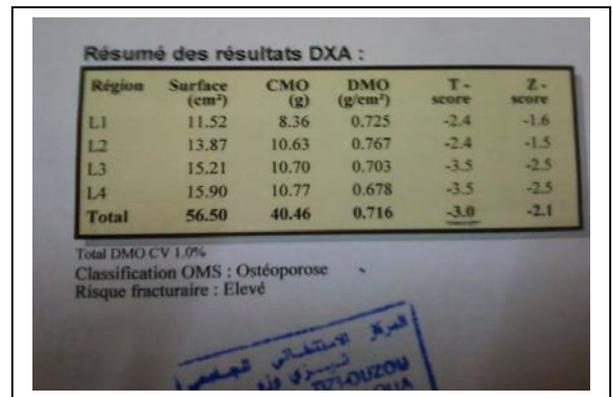


Figure 30 : Résultat de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose
*série personnelle

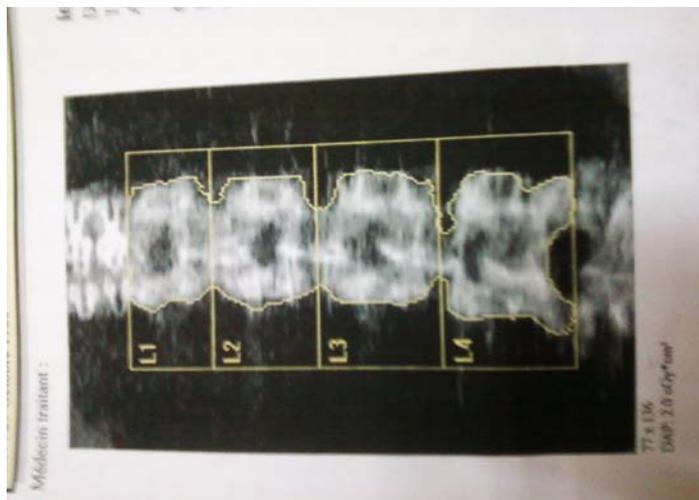


Figure 31 : ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose
*série personnelle

9. Les formes graves de la maladie cœliaque de l'adulte

Dans cette série 42,2% (n=65) des patients cœliaques, ont présenté une forme grave lors du diagnostic (tableau 46).

Il s'agit d'une part, des formes présentées par un syndrome carenciel sévère : anémie sévère (29,2%) nécessitant une transfusion sanguine ou une supplémentation en fer par voie parentérale, une altération de l'état général avec déficit staturo-pondéral sévère (27,7%), une hypoalbuminémie nécessitant des perfusions d'albumine (12,3%), des déficits électrolytiques avec traduction clinique : hypokaliémie avec troubles du rythme cardiaque (3,1%), hypocalcémie sévère avec déficit moteur nécessitant une hospitalisation en urgence (3,1%), et d'autre part des formes associées et/ou compliquées par des pathologies graves : cancéreuse : un cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage cervicale inaugurale et un cas de carcinome épidermoïde kératinisant infiltrant de la langue (3,1%), thrombose vasculaire inaugurale : 3 cas d'AVC, un cas de cavernome porte et un cas de thrombose profonde des membres inférieurs (7,7%), décompensation ascitique d'une cirrhose (3,1%), diabète très mal équilibré (10,8%).

Tableau 46 : Formes graves de la maladie cœliaque

Forme sévère	Effectif	%
Anémie sévère	19	29,2
Altération de l'état général - Déficit pondéral	18	27,7
hypoalbuminémie	8	12,3
Déséquilibre du diabète	7	10,8
Thrombose vasculaire	5	7,7
Déficit électrolytique	4	6,1
Cancer	2	3,1
Décompensation de la cirrhose	2	3,1
Total	65	100

Les étiologies de l'anémie sont présentées au tableau 47 :

Tableau 47 : Formes graves révélées par une anémie sévère

Type d'anémie	Taux d'Hb moyen	Sexe
Ferriprive 15 (22,5%) :	6,05 g/dl (2,9-7,1)	7 H – 12 F
+ Ac folique 2 (1,3%)		
+ vitamine B12 2 (1,3%)		
+ inflammatoire 1 (0,7%)		
+ hémolyse 1 (0,7%)		
Carence en vitamine B12 2 (1,3%)		
Carence en acide folique 1 (0,7%)		
Inflammatoire 1 (0,7%)		

10. Classification clinique de la maladie cœliaque de l'adulte

10.1. Présentation clinique au diagnostic

Lors du diagnostic de la MC, la forme typique (classique avec diarrhée chronique et syndrome de malabsorption) est retrouvée dans 33,8% des cas. Par ailleurs la MC s'est présentée sous une forme atypique ou non classique (signes digestifs atypiques ou extra-digestifs) dans 66,2% des cas.

Les différentes formes cliniques sont représentées au tableau 48.

Tableau 48 : Classification clinique de la MC

Formes cliniques	Classique	Non classique		Total
		Digestifs atypiques	Extra-digestifs	
Symptômes	Digestifs typiques	Digestifs atypiques	Extra-digestifs	
%	33,8 (n=52)	27,2 (n=42)	39 (n=60)	100
		66,2 (n=102)		100

10.1.1. Forme typique

La diarrhée chronique avec syndrome carenciel clinico-biologique plus ou moins sévère a concerné 33,8% des patients.

10.1.2. Formes atypiques

Deux tiers des patients (66,2%) ont présenté une forme atypique lors du diagnostic, avec des signes digestifs atypiques dans 27,2% des cas: il s'agit de ballonnement abdominal dans 12,3% des cas, des douleurs abdominales à type de coliques ou atypiques dans 8,4% des cas, un syndrome dyspeptique dans 4,5% des cas ; ces signes ont été considérés comme des TFI et différents traitements symptomatiques ont été prescrits avant de porter le diagnostic de MC,

ce dernier a été posé lors d'exploration de vomissements chroniques chez 3 patients (1,9%). La forme atypique avec manifestations extra-digestives révélatrices a concerné 32,9% des malades, ces manifestations atypiques sont de loin dominées par l'anémie chronique dans 18,2% des cas. L'exploration d'autres manifestations extradigestives a permis de porter le diagnostic de MC avec par ordre décroissant : bilan de thrombose dans 5,2% des cas, bilan de MAI dans 3,2% des cas (2 cas de DT1, 2 cas d''HAI, 1 cas de TAI), bilan de stérilité primaire chez un patient et une patiente a été diagnostiqué par dépistage familial.

10.2. Présentation clinique à l'âge au diagnostic

La présentation clinique est variable selon que le diagnostic soit posé chez l'adulte jeune (16-35 ans) ou chez l'adulte d'âge moyen (35-65 ans) (tableau 49).

Tableau 49 : Age au diagnostic lors des différentes présentations cliniques

Age (ans)	Formes cliniques			Total
	Classique digestifs typiques	Non classique digestifs atypiques	extra-digestifs	
16- 35	27	30	28	85
	31,8%	35,3%	32,9%	100%
71,2%				
36 – 65	24	12	31	67
	35,8%	17,9%	46,3%	100%
64,2%				
> 65	1	0	1	2
	50%	0	50%	100%
Total	52	42	60	154 (100%)

Chez l'adulte jeune (16-35 ans) ou l'adulte d'âge moyen (36-65 ans), la forme non classique est la plus fréquemment observée (71.2% et 64.2% respectivement vs 31,8% et 35.8%) soit avec une proportion de deux tiers pour un tiers ($p < 0,05$).

Chez l'adulte jeune, les 3 formes cliniques sont représentées avec la même prévalence (31,8%, 35,3%, 32,9%) $p > 0,05$.

Chez l'adulte d'âge moyen, la forme classique et la forme non classique extra digestive sont représentées avec les mêmes prévalences ($p > 0,05$), cependant la forme non classique digestive atypique est observée avec une prévalence moindre ($p < 0,05$).

Au-delà de 65 ans, aucune interprétation ne peut être donnée quant à la prévalence de chaque forme clinique selon l'âge au diagnostic en raison de l'effectif trop faible dans cette tranche d'âge.

10.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial

Les différentes formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial sont représentées au tableau 50.

Tableau 50 : Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial

Age (ans)	Formes cliniques			Total
	Classique digestifs typiques	Non classique digestifs atypiques extra-digestifs		
<16	14	8	7	29
	48,3%	27,6%	24,1%	100%
>16	47	33	45	125
	37,6%	26,4%	36%	100%
Total	61	41	52	154 (100%)

La forme clinique au diagnostic initial quand il est porté dans l'enfance est représentée indifféremment et de manière non significative ($p > 0,05$) par les deux formes cliniques classique (48,3%) et non classique (51,7%) soit dans près de la moitié des cas.

Les patients diagnostiqués initialement dans l'enfance par la forme non classique se partagent de manière non significative ($p > 0,05$) la forme digestive atypique (27,6%) et la forme extra-digestive (24,1%).

A l'inverse, la forme non classique caractérise et ce de manière significative ($p < 0,05$) les patients diagnostiqués initialement à l'âge adulte (62,4%) qui se partagent de manière non significative ($p > 0,05$) les deux formes cliniques digestive atypique (26,4%) et extra-digestive (36%).

11. Maladie cœliaque de l'adulte et comorbidités

11.1. Pathologies auto-immunes associées

11.1.1. Prévalence des différentes maladies auto-immunes associées

Parmi les 154 cœliaques inclus, 20,8% (n=32) présentent au moins une MAI associée à la MC (tableau 51). Quatre patients (2,6%) répondent à la définition du syndrome auto-immun multiple associant MC et respectivement :

- DT1, sclérodermie systémique chez une patiente de 38 ans.
- DT1, psoriasis chez un patient de 61 ans.
- HAI, SS chez une patiente de 47 ans.
- TAI, anémie de Biermer chez une patiente de 56 ans.

Tableau 51 : Prévalence des maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque

Maladie auto-immune associée à la MC	Effectif	%
DT1	10	6,5
Anémie de Biermer	7	4,5
TAI	6	3,8
HAI	4	2,6
Sclérodermie systémique	3	1,9
Dermatite herpétiforme	1	0,7
Arthrite chronique juvénile	1	0,7
SS	1	0,7
Maladie de Crohn	1	0,7
Psoriasis	1	0,7
Anémie hémolytique auto-immune	1	0,7
Total	36	23,4

L'étude de ces 32 patients (12H-20F) d'âge moyen de 36,9 ans (âges extrêmes : 16 ans- 83 ans) a permis de répertorier 11 pathologies auto-immunes associées à la MC. La prévalence de MAI au cours de la MC est évaluée à 23,4% (n=36) (toute MAI confondue). La prévalence de chaque pathologie est par ordre décroissant : 6,5% de DT1 (n=10), 4,5% d'anémie de Biermer (n=7), 3,8% de TAI (n=6), 2,6% d'HAI (n=4), 1,9% de sclérodermie systémique (n=3) (figure 32), et un seul cas (0,7%) respectivement de dermatite herpétiforme (figure 33), d'arthrite chronique juvénile, de SS, de maladie de Crohn, de psoriasis et d'anémie hémolytique auto-immune.



Figure 32 : Aspect cartonné de la peau patiente avec sclérodémie systémique
*série personnelle



Figure 33 : Lésions squameuses du coude patiente avec dermatite herpétiforme
*série personnelle

11.1.2. Délai entre les diagnostics de la MC et la MAI associée

Le diagnostic de la MAI associée a été porté en moyenne à $(29,5 \pm 16,5)$ ans avec des âges extrêmes de 6 et 81 ans. Ce diagnostic a précédé celui de la MC dans 55,6% des cas ($n=20$), avec un délai moyen de 10,8 ans, est contemporain dans 25% ($n=9$) des cas et a suivi le diagnostic de MC dans 19,4% des cas ($n=7$) après un délai moyen de 6,8 ans avec dans ce cas un âge moyen au diagnostic de la MC de 24,3 ans. Ces derniers cas représentent quelques patients diagnostiqués à l'enfance mais qui n'ont pas suivi de RSG. L'ordre diagnostique selon le type de MAI est représenté au tableau 52.

Tableau 52 : Délai diagnostique de la MAI par rapport à la MC

Diagnostic MAI	avant MC	Contemporain avec MC	après MC	Total
DT1	10 (100%)	0	0	10 (100%)
Maladie de Biermer	1 (14,2%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7 (100%)
TAI	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
HAI	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
Sclérodémie systémique	2 (66,7%)	0	1 (33,3%)	3 (100%)
Dermatite herpétiforme	0	1 (100%)	0	1 (100%)
Arthrite chronique juvénile	0	0	1 (100%)	1 (100%)
SS	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Maladie de Crohn	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Psoriasis	0	1 (100%)	0	1 (100%)
Anémie hémolytique auto-immune	0	1 (100%)	0	1 (100%)
Total	20 (55,6%)	9 (25%)	7 (19,4%)	36 (100%)

Les différents délais selon le type de MAI associée, dont le diagnostic a précédé celui de la MC sont représentés au tableau 53.

Tableau 53 : Délais diagnostiques de la MC dans les cas de MAI connus

MAI	Nombre	Délais diagnostiques (ans)	Délai diagnostique moyen (ans)
DT1	10	[1-40]	16
TAI	3	1, 8, 10	6,3
HAI	2	1, 3	2
Sclérodermie systémique	2	1, 2	1,5
Maladie de Biermer	1	1	1
SS	1	24	24
Maladie de Crohn	1	6	6
Total	20	217	Délai moyen : 10,8

Les délais diagnostiques dans le cas où le diagnostic de MAI a suivi celui de la MC sont représentés au tableau 54.

Tableau 54 : Délais diagnostiques de la MAI dans les cas de MC connus

MAI	Nombre	Délais diagnostiques (ans)	Délai diagnostique moyen (ans)	Age au diagnostic de la MC (ans)
Maladie de Biermer	3	21, 6, 1	9,3	20, 29, 29
TAI	1	3	3	27
HAI	1	5	5	42
Sclérodermie systémique	1	4	4	18
ACJ	1	8	8	6
Total	7	48	Délai moyen : 6,8	Age moyen : 24,3

Les 32 patients de notre série présentant une MAI associée ont un antécédent familial de MC ou de MAI dans 28,1% des cas (n=9 cas) :

- 12,5% (n=4) MC familiale.
- 9,4% (n=3) MAI dans la famille.
- 6,2% (n=2) MC et MAI dans la famille.

11.2. Pathologies non auto-immunes associées

Des comorbidités en dehors des MAI (étudiées à part) ont été observées dans 27,3% des cas (n=42) et sont représentées au tableau 55.

Tableau 55 : Pathologies non auto-immunes associées à la maladie cœliaque

Pathologie non auto-immune associée	Effectif	%
Allergie	12	7,7
Maladie psychiatrique	6	4
Hépatopathie cryptogénétique	5	3,2
Diabète type 2	4	2,6
Cancer	4	2,6
Epilepsie	3	2
Coronaropathie	3	2
syndrome de Plummer Vinson	2	1,3
Insuffisance hypophysaire	2	1,3
Achalasie de l'œsophage	1	0,6
Hyperparathyroïdie	1	0,6
Polykystose rénale, forme familiale	1	0,6
Myélodysplasie	1	0,6
Hypothyroïdie	1	0,6
Hyperthyroïdie	1	0,6

Les différents types d'allergie retrouvés chez 7,7% des patients sont énumérés au tableau 56.

Tableau 56 : Les différents types d'allergie

Type d'allergie	Environnemental	Médicamenteuse	Produits laitiers	Total
Effectif	9 (75%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	12 (100%)

Six malades (4%) sont suivis en psychiatrie (tableau 57).

Tableau 57 : Caractéristiques des cœliaques suivis en psychiatrie

Pathologie psychiatrique	Syndrome dépressif		Psychose	Insuffisance mentale	Total
Effectif	2 H	1 F	1 H	2 F	6
Pourcentage %	2		0,7	1,3	4
Age moyen (ans)	45,7 [25-63]		36	25 [16-34]	37,1 [16-63]

Une hépatopathie chronique est retrouvée chez 9 patients, les 4 cas d'origine auto-immune ne seront pas abordés dans ce chapitre.

Cinq cas d'hépatopathie cryptogénétique au stade de cirrhose sont associés à la MC : un seul cas de cirrhose compensée, un cas de cirrhose compliquée de rupture de varices oesophagiennes et 3 cas de cirrhose compliquée de décompensation ascitique. Il s'agit de 2 hommes et de 3 femmes d'âge moyen de 29,2 ans avec des âges extrêmes allant de 16 à 36 ans.

11.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque

11.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique

Une hypertransaminasémie cryptogénétique associée à la MC a été retrouvée dans 12,3% des cas (n=19).

11.3.2. Hépatopathies chroniques associées

11.3.2.1. Caractéristiques

Des pathologies hépatiques sévères sont associées à la MC dans 5,8% (n=9) des cas, et elles sont dans la quasi-totalité des cas au stade de cirrhose hépatique.

La cirrhose est cryptogénétique dans 55,5% (5/9) des cas et d'origine auto-immune dans 44,5% (4/9). Les caractéristiques des patients cœliaques avec cirrhose hépatique sont présentées au tableau 58.

Tableau 58 : Caractéristiques des hépatopathies chroniques au cours de la MC

Type d'hépatopathie chronique	HAI		Hépatopathie cryptogénétique		Total
Effectif	1 H	3 F	2 H	3 F	9
Pourcentage	2,6%		3,2%		5,8%
Age moyen au diagnostic de la MC (ans)	41,5 [30-50]		29,2 [16-36]		34,6 [16-50]
Age moyen au diagnostic de l'hépatopathie (ans)	36,7 [30-42]		26,6 [16-34]		31,1 [16-42]

L'hépatopathie chronique est révélatrice de la MC dans 1,9% de la population cœliaque (3/154), il s'agit de 2 cas de cirrhose auto-immune dont un associé à une insuffisance hypophysaire, et d'un cas de cirrhose cryptogénétique.

Le diagnostic de cirrhose a précédé celui de la MC dans 55,6% (5/9) des cas, et a été contemporain et révélateur dans 33,3 % (3/9). Dans un seul cas (11,1%, 1/9), le diagnostic de

cirrhose cryptogénétique a été posé chez un patient cœliaque diagnostiqué à l'enfance sans notion de RSG, 7 ans après le diagnostic de MC.

Il est noté que la cirrhose hépatique est survenue, dans la population cœliaque à un âge jeune, en moyenne 31,1 ans.

11.3.2.2. Manifestations et complications

Certaines manifestations et complications caractérisent nos patients cœliaques avec hépatopathie chronique, comme énumérées au tableau 59 :

Tableau 59 : Manifestations et complications des hépatopathies chroniques

Signes	Cirrhose cryptogénétique (n=5)	Cirrhose auto-immune (n=4)	Total (n=9)
Ictère	1 (20%)	0	1 (11,1%)
Hépatomégalie	1 (20%)	0	1 (11,1%)
Splénomégalie	4 (80%)	1 (25%)	5 (55,6%)
Ascite	2 (40%)	3 (75%)	5 (55,6%)
Œdèmes des membres inférieurs	1 (20%)	2 (50%)	3 (33,3%)
Syndrome de cytolyse	2 (40%)	2 (50%)	4 (44,4%)
Syndrome de cholestase	2 (40%)	1 (25%)	3 (33,3%)
Varices œsophagiennes	3 (60%)	3 (75%)	6 (66,7%)
Gastropathie hypertensive	5 (100%)	2 (50%)	7 (77,8%)
Rupture de varices œsophagiennes	1 (20%)	1 (25%)	2 (22,2%)
Insuffisance hépatocellulaire	3 (60%)	3 (75%)	6 (66,7%)
Cirrhose décompensée	4 (80%)	3 (75%)	7 (77,8%)

La cirrhose est le plus souvent compliquée (77,8%), avec décompensation hémorragique par rupture de varices œsophagiennes dans 22,2% (n=2) des cas et une décompensation ascitique dans un peu plus de la moitié des cas (55,6%) (n=5). Une insuffisance hépatocellulaire est notée dans 66.7% des cas.

Une prise en charge spécifique de la cirrhose hépatique a été instaurée :

- Varices œsophagiennes : une ligature de varices œsophagiennes chez les 2 patients ayant présenté une rupture de varices œsophagiennes jusqu'à éradication des varices ;

un traitement par β bloquants a été prescrit en prophylaxie primaire d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes chez les 4 patients restants.

- Décompensation œdémato-ascitique : un traitement diurétique ainsi que des ponctions d'ascite sous perfusion d'albumine sont effectués selon le cas.
- Pas de cas d'encéphalopathie hépatique constatée.
- Pas de cas de carcinome hépatocellulaire diagnostiqué au dépistage par dosage de l'alpha foëto-protéine et échographie hépatique effectués tous les 6 mois.

11.4. Maladie thrombotique

11.4.1. Siège de la thrombose

La thrombose vasculaire est notée chez 13 patients (8,4%) et survient presque exclusivement chez la femme (84,6%) (11 F - 2 H). Les différentes localisations sont représentées au tableau 60.

Tableau 60 : Siège des thromboses survenues chez les patients cœliaques

Siège de thrombose	Cavernome porte	Cérébrale	membre inférieur	membre inférieur cavernome porte	Total
Effectif	5	4	3	1	13
Pourcentage %	3,2	2,6	1,9	0,7	8,4

11.4.2. Délai entre les diagnostics de la maladie cœliaque et de la thrombose

Le diagnostic de thrombose a révélé celui de la MC chez 8 patients (61,5%) avec un délai moyen de 11,6 mois et des délais extrêmes de 1 à 43 mois. Il s'agit de 4 cas de cavernome porte dont un associé à une thrombose profonde des membres inférieurs, 3 cas d'AVC, et d'un cas de thrombose profonde des membres inférieurs.

Le diagnostic de MC est fait en moyenne 72 mois après celui de thrombose chez 4 patients (30.8%).

Dans un cas, la thrombose a compliqué 39 ans après une MC diagnostiquée à l'âge de 5ans sous aucun régime.

11.4.3. Bilan de thrombophilie

Le bilan de thrombophilie pratiqué chez les 13 patients, est négatif chez 11 d'entre eux (84,6%) et a révélé un déficit en protéine S associé à une MC dans un cas et un déficit en antithrombine III dans un autre cas.

La prise de contraceptifs oraux et dans tous les cas un œstro-progestatif micro-dosé, a été retrouvée chez 7 femmes (63,6% des femmes concernées par la thrombose).

11.5. MC et cancers

La prévalence de la pathologie cancéreuse au cours de la MCA est de 2,6%. En effet, le diagnostic de cancer est porté chez 4 patientes cœliaques dont l'âge moyen est de 50 ans. Le type de cancer retrouvé est digestif chez deux patientes, buccal chez une patiente et dermatologique chez une autre. Le diagnostic du cancer a précédé de quelques mois celui de la MC dans un cas, est contemporain de celui de la MC dans un autre cas, et est diagnostiqué quelques mois après la MC dans deux autres cas.

Les circonstances diagnostiques, les délais diagnostiques entre la MC et le cancer associé, la prise en charge ainsi que l'évolution de la pathologie maligne sont présentés au tableau 61 :

Tableau 61 : Caractéristiques cliniques et évolutives des patients cœliaques présentant un cancer

Type de cancer	ADK		Carcinome épidermoïde langue	Lymphome cutané
	œsophage	rectum		
Age au diagnostic de MC (ans)	42	41	73	37
Age au diagnostic du cancer (ans)	42	41	73	38
Circonstances diagnostiques du cancer	Dysphagie cervicale	Rectorragies amaigrissement	Dépistage familial de la MC	Lésion prurigineuse au niveau du dos
Ordre diagnostique du cancer	2 mois avant diagnostic de MC	7 mois après le diagnostic de MC	Contemporain de celui de MC	10 mois après le diagnostic de MC
Histologie	carcinome épidermoïde infiltrant	ADK bien différencié du haut rectumT3N1M0	Carcinome épidermoïde kératinisant et infiltrant	Prolifération lymphomateuse
Comorbidité	Anémie chronique	Epilepsie	Hyperthyroïdie	Ostéopénie
Traitement	Symptomatique Carcinologique	Radio-chimio Chirurgie Carcinologique	Radiothérapie palliative	chirurgie carcinologique
Evolution	Décès 5 mois après le diagnostic de cancer	Absence de récurrence	Sous traitement palliatif	Absence de récurrence

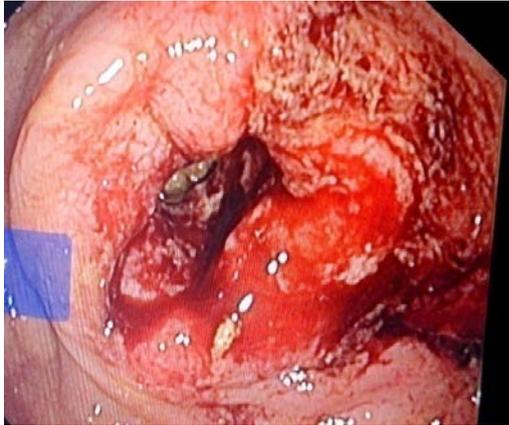


Figure 34 : Aspect endoscopique de l'ADK du rectum
*série personnelle



Figure 35 : Aspect IRM du carcinome épidermoïde de la langue
*série personnelle



Figure 36 : Aspect clinique du lymphome cutané
*série personnelle

12. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la maladie cœliaque

L'interrogatoire poussé de l'ensemble de nos patients cœliaques et notamment ceux de sexe féminin a permis de révéler certaines anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la MC chez certains d'entre eux.

12.1. Reproduction chez les patients cœliaques

12.1.1. Stérilité

Parmi les 154 cœliaques, 60 (39%) patients (19 H, 41 F) présentent une activité génitale. Parmi cette population, 5 (8,3%) patients (3H, 2F) sont suivis pour stérilité dont 4 patients pour stérilité primaire (3H, 1F), et une femme pour stérilité secondaire.

12.1.2. Nombre de grossesses

Parmi les 112 femmes de l'étude, 71 sont sans vie génitale (célibataires). Chez les autres femmes, le nombre moyen de grossesses est de $(4,6 \pm 2,9)$ grossesses/femme avec un nombre de grossesses extrêmes de $[0 - 13]$ grossesses/femme.

12.1.3. Modalités d'accouchement chez les patientes cœliaques

Chez les 41 patientes avec activité génitale, le nombre d'accouchements par voie basse d'un nouveau-né à terme sans aucune complication obstétricale est en moyenne de 3 accouchements /femme cœliaque avec un nombre d'accouchements extrêmes de 1 à 12 accouchements /femme cœliaque. L'accouchement par césarienne a été indiqué chez 7 (17%) femmes, le nombre de césariennes par femme est représenté au tableau 62.

Tableau 62 : Nombre de césariennes chez les femmes avec activité génitale

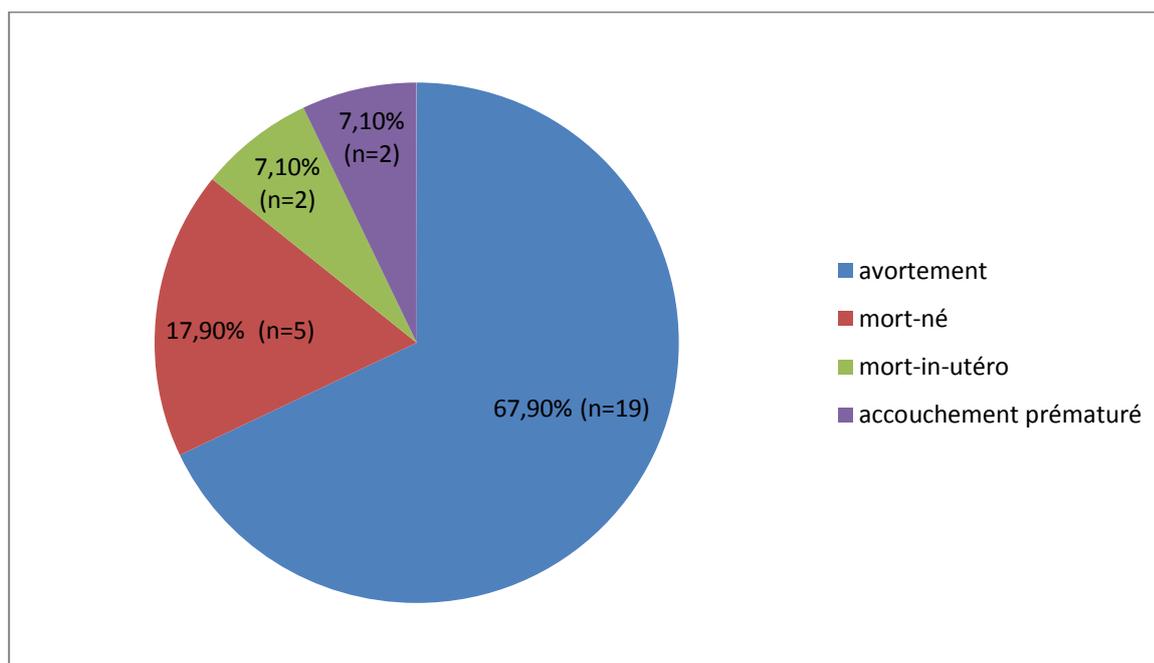
Effectif (%)	34 (83)	5 (12,2)	1 (2,4)	1 (2,4)	Total=41 (100%)
Nombre de césariennes	0	1	2	5	-

12.2. Types d'anomalies obstétricales observées

Vingt-deux (53,7%) des 41 patientes concernées ont présenté au moins une des anomalies de la grossesse. En effet, chez 4 patientes cœliaques 2 types d'anomalies obstétricales sont notés lors des grossesses consécutives : avortement- mort-né (n=2), avortement- mort-in utéro (n=1), accouchement prématuré-mort-né (n=1), et une patiente a présenté 3 types d'anomalies de la grossesse : avortement-mort-in utéro-mort- né (n=1).

Au total 28 anomalies obstétricales sont notées dans la population cœliaque féminine dont la répartition est représentée au graphe 27.

Grphe 27 : Répartition des anomalies obstétricales au cours de la maladie cœliaque



La prévalence des anomalies obstétricales dans la population cœliaque féminine avec activité génitale est estimée à 68,3% (28/41). La prévalence des différents désordres est par ordre décroissant : Avortements 46,3% (n=19), mortalité néo-natale 12,2% (n=5), mortalité intra-utérine et accouchements prématurés 4,9% respectivement (n=2). Ces résultats sont présentés au tableau 63.

Tableau 63 : Prévalence des différents types d'anomalies obstétricales dans la population cœliaque féminine avec activité génitale

Anomalie obstétricale	Prévalence %	Nombre
Avortement	46,3	19
Mortalité néonatale	12,2	5
Mortalité intra-utérine	4,9	2
Accouchement prématuré	4,9	2
Total	68,3	28

Le nombre moyen des avortements chez les 41 femmes avec activité génitale est de $0,9 \pm 1,4$ avortement/femme, avec valeurs extrêmes de 0-6 avortement/femme. Ces avortements sont dans 78% des cas précoces et dans 22% des cas tardifs.

Le nombre d'avortement chez les 19 patientes est représenté au tableau 64

Tableau 64 : Nombre d'avortement par patiente

Nombre d'avortement	Nombre de patiente	Fréquence %
1	9	22
2	2	4,9
3	6	14,6
4	1	2,4
6	1	2,4
Total	19	46,3 (19/41)

Plus d'un avortement s'est produit chez 10 patientes, le taux d'avortement répétés (≥ 2) est de 24,3%.

Les désordres obstétricaux ne sont pas significativement plus élevés dans le groupe avec tableau sévère de la MC lors du diagnostic (55%, n=13) par rapport au groupe avec tableau moins sévère lors du diagnostic (52,4%, n=8) avec $p=0,87$. La sévérité du tableau clinique est définie par les formes avec un syndrome carenciel majeur et retentissement clinique important nécessitant un traitement en milieu hospitalier, et les formes associées et/ou compliquées de cancer, de thrombose vasculaire, ou de diabète non équilibré.

Les 22 femmes ayant présenté des anomalies obstétricales ne suivaient souvent pas le RSG (17/22) : 77,3% des cas (diagnostic de MC méconnu ou régime non suivi malgré l'indication posée) et seul 5 patientes (22,7%) étaient sous RSG bien suivi lorsque les accidents obstétricaux se sont produits.

La répartition des anomalies obstétricales chez les femmes cœliaques selon le suivi du RSG est résumée au tableau 65.

Tableau 65 : Survenue des anomalies obstétricales selon le suivi du RSG

	Non observance au RSG	Observance au RSG	Total
Présence d'anomalies obstétricales	17 (68%)	5 (31,2%)	22 (53,7%)
Absence d'anomalies obstétricales	8 (32%)	11 (68,8%)	19 (46,3%)
Total	25 (100%)	16 (100%)	41 (100%)

Le taux d'anomalies obstétricales est plus élevé dans le groupe non adhérent au RSG (68%) par rapport au groupe adhérent (31,2%) avec une différence significative : $p < 0,02$.

12.3. Troubles génitaux chez les patientes cœliaques

12.3.1. Anomalies de la puberté

L'âge à la ménarchie chez les 112 femmes cœliaques est en moyenne de $(14,3 \pm 1,8)$ ans avec des âges extrêmes de 10 ans et de 18 ans.

Sur les 154 patients, le retard pubertaire (jugé par l'âge d'apparition des caractères sexuels secondaires et l'âge retardé de la ménarchie chez les patientes (après l'âge de 15 ans)) a été constaté dans 72 cas (46,8%) dont 29 hommes et 43 femmes (38,4% des femmes). Le recours à un traitement hormonal spécifique est effectué dans 3 cas:

Le cas du jeune homme de 18 ans présentant une insuffisance hypophysaire associée à la MC mis sous traitement hormonal substitutif.

Le cas d'une femme âgée de 30 ans lors du recrutement présentant un syndrome de malabsorption avec un retard pubertaire à type d'aménorrhée primaire et de retard d'apparition des caractères sexuels secondaires dont l'exploration a révélé une insuffisance hypophysaire cortico-gonado-thyréotrope ayant nécessité un traitement hormonal substitutif. La ménarchie a été induite par Duphaston prescrit à l'âge de 18 ans.

Le cas d'une jeune femme de 25 ans lors du recrutement présentant une MC associée à une sclérodémie systémique présentant un retard pubertaire avec aménorrhée primaire ayant nécessité un traitement hormonal d'induction.

12.3.2. Anomalies gynécologiques au cours de la maladie cœliaque

Des anomalies gynécologiques sont constatées chez 13 patientes : 11,6% de la population cœliaque féminine. Les différentes pathologies gynécologiques sont représentées au tableau 66.

Tableau 66 : Anomalies gynécologiques chez les patientes cœliaques

Anomalie gynécologique	Effectif		Pourcentage %	
Non constatée	99		88,4	
Dystrophie ovarienne	8	13	7,1	11,6
Cystadénome séreux de l'ovaire	1		0,9	
Adénofibrome mammaire				
Grossesse molaire	1		0,9	
Tératome bénin de l'ovaire	1		0,9	
Association léiomyome utérin- adénofibrome mammaire	1		0,9	
	1		0,9	
Total	112		100	

Les anomalies gynécologiques observées sont toutes bénignes.

12.3.3. Troubles du cycle menstruel au cours de la maladie cœliaque

Les troubles du cycle menstruel sont notés chez 6,6% (n=41) des femmes cœliaques. Les différentes anomalies du cycle menstruel sont résumées au tableau 67.

Tableau 67 : Troubles du cycle menstruel chez les patientes cœliaques

Trouble du cycle menstruel	Effectif		Pourcentage %			
Non constaté	71		63,4			
Spanioménorrhée	16	41	14,3	36,6		
Cycles irréguliers	9		8,1			
Cycles courts	4		3,6			
Métrorragies	3		2,6			
Ménorragies	1		0,9			
Méno-métrorragies	1		0,9			
Aménorrhée secondaire	3		2,6			
Aménorrhée primaire	2		1,8			
Ménopause précoce	2		1,8			
Total	112		100			

12.4. Récapitulatif des différentes anomalies gynécologiques, obstétricales et de la fertilité chez la femme cœliaque

Le tableau 68 résume les différentes anomalies gynécologiques, obstétricales et de la fertilité.

Tableau 68 : Tableau récapitulatif des anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité

Anomalie	Effectif	Pourcentage %
Retard pubertaire	72	46,8
Troubles du cycle menstruel	41	36,6 (41/112 F)
Stérilité	5	8,3 (5/60 patients avec activité conjugale)
Anomalies obstétricales	22	53,7 (22/41 femmes avec activité conjugale)
Accouchement par césarienne	7	17 (7/41 femmes avec activité conjugale)
Anomalies gynécologiques	13	11,6 (13/112 F)

13. Signes associées et comorbidités au cours de la maladie cœliaque

Les différentes anomalies constatées dans notre série au cours de la MC de l'adulte sont résumées au tableau 69 :

Tableau 69 : Complications et comorbidités au cours de la maladie coeliaque

Signes associés et comorbidités	N	Pourcentage %
Anémie	131	85,1
Carence en fer	113	73,3
Anomalies obstétricales	22	53,7 (22/41 F avec vie génitale)
Hypocholestérolémie	69	44,8
Hypocalcémie	54	35,1
Hypoalbuminémie	54	35,1
MAI	32	20,8
Retard statural	31	20,1
Hypophosphorémie	28	18,2
Déminéralisation osseuse	30	16,9
Hypoprotidémie	23	14,9
Carence en facteurs antipernicieux	17	13,8
Thrombose vasculaire	13	8,4
Hypoglycémie	11	7,1
Cirrhose	9	5,8
Fracture	8	5,2
Hypotriglycémie	4	2,6
Tuberculose	4	2,6
Cancer : - Adénocarcinome de l'œsophage cervical - Adénocarcinome du rectum - Carcinome épidermoïde de la langue - Lymphome cutané	4	2,6
Syndrome de Plummer Vinson	2	1,3
Hypokaliémie	2 F	1,3
Hypomagnésémie	1	0,6

14. Délai diagnostique de la maladie cœliaque

14.1. Selon la forme clinique

Les différents délais diagnostiques selon le type de présentation clinique sont représentés au tableau 70.

Tableau 70 : Délais diagnostiques selon le type de présentation clinique

Type de présentation		N	Délai (mois)		
			minimal	maximal	moyen
Classique		52	1	72	8,7 ± 10,7
Non classique	Digestifs atypiques	42	1	36	8,2 ± 9,1
	Extra-digestifs	60	0	120	15,4 ± 27,7

Les délais diagnostiques dans les 2 formes cliniques classique et non classique sont représentés au tableau 71.

Tableau 71 : Délais diagnostiques selon la forme classique et non classique

Type de présentation	N	Délai (s) (mois)	
		moyen	extrêmes
Classique	52	8,7 ± 10,7	1 - 72
Non classique	102	12,3 ± 21,8	0 - 120

La comparaison du délai diagnostique dans les 3 groupes de présentation clinique ne retrouve pas de différence statistiquement significative ($p=0,086$) mais la comparaison du délai diagnostique entre la forme classique (8,7 mois) et la forme non classique (12,3 mois) retrouve une différence significative avec $p<0,001$. Le délai diagnostique est donc significativement prolongé dans la forme atypique par rapport à la forme classique.

14.2. Selon l'âge au diagnostic

Les différents délais diagnostiques selon l'âge au diagnostic sont représentés au tableau 72.

Tableau 72 : Délais diagnostiques selon l'âge au diagnostic

Age au diagnostic (ans)	[16-45]	>45	Total
N	131	23	154
Délai moyen (mois)	22,8 ± 12,5	49 ± 11,5	10,9 ± 18,3

Le délai diagnostique est significativement associé à l'âge au diagnostic. En effet, plus le diagnostic est porté à un âge avancé, plus le délai diagnostique est prolongé avec $p < 10^{-6}$.

Durant la prise en charge des patients pour des symptômes variables, le praticien évoque le diagnostic de MC davantage chez le sujet jeune notamment en raison des signes associés : retard staturo-pondéral et retard pubertaire.

14.3. Selon les conditions socio-économiques

La comparaison entre les différents délais diagnostiques selon les conditions socio-économiques des patients (tableau 73) ne retrouve pas de différence significative ($p=0,25$). Le délai diagnostique n'est donc pas en rapport avec les conditions socio-économiques.

Tableau 73 : Délais diagnostiques selon les conditions socio-économiques

Conditions socio-économiques	N	Délai (mois)		
		minimal	maximal	moyen
Médiocres	27	0	120	16,0 ± 26,9
Moyennes	59	1	120	9,2 ± 15,9
Bonnes	58	1	96	10,4 ± 15,8

14.4. Selon l'existence de maladie cœliaque familiale

Le délai diagnostique moyen est, en absence de notion de MC dans la famille ($n=113$), de (10,7 ± 17,9) mois, sans différence significative de celui associé à la présence de patients cœliaques dans la famille ($n=41$), estimé à (11,2 ± 19,6) mois avec un $p=0,89$. La présence de MC dans la famille n'influence pas significativement le délai diagnostique de la MC.

14.5. Selon le sexe

Le délai diagnostique dans les deux sexes est comme suit :

Tableau 74 : Délai diagnostique selon le sexe

Sexe	N	Délai (s) (mois)	
		moyen	extrêmes
Femme	112	0 – 120	11,2 ± 18,2
homme	42	0 – 120	9,9 ± 15,9

Le délai diagnostique n'est pas significativement lié au sexe ($p=0,69$).

14.6. Selon le niveau d'instruction

La comparaison du délai diagnostique chez les sujets non instruits par rapport aux sujets instruits quelque soit leur niveau d'instruction (primaire, secondaire, universitaire), comme présenté au tableau 75, ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes avec un $p=0,47$.

Tableau 75 : Délai diagnostique selon la présence ou non d'instruction

Niveau d'instruction	N	Délai moyen (mois)
Non instruits	10	6.8 ± 10.80
Instruits	144	11.15 ± 18.69
Total	154	10.90 ± 18.30

Concernant le délai diagnostique selon le niveau d'instruction (primaire, secondaire, universitaire) des 144 patients instruits (tableau 76). Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes d'instruction avec un $p=0,28$.

Tableau 76 : Délai diagnostique chez les malades instruits

Niveau d'instruction	N	Délai moyen (mois)
Primaire	37	9.05 ± 8.94
Secondaire	66	13.83 ± 24.92
Universitaire	41	8.71 ± 12.10
Total	144	11.15 ± 18.70

15. Evaluation des patients cœliaques à 12 mois du suivi et étude des corrélations

L'évaluation à 12 mois de la mise en route du RSG est effectuée chez 153 patients ; en effet, une patiente est décédée 3 mois après son inclusion à l'étude suite à l'aggravation de son état (cancer de l'œsophage).

La durée moyenne du suivi des patients au cours de l'étude est de (18 ± 4) mois.

15.1. Suivi du RSG

Durant le suivi, le bénéfice du RSG est clairement expliqué aux patients cœliaques à chaque consultation. L'interrogatoire permet d'identifier les écarts au régime volontaires ou

involontaires en essayant activement de les corriger et d’alarmer les patients non observants sur le risque du non suivi.

15.1.1 Observance du RSG

A 12 mois du suivi, et parmi les 103 patients initialement adhérents au RSG, seuls 78 d’entre eux (75,7%) le sont restés, et 25 patients sont devenus non adhérents par période. Un tiers (33.2%) de nos patients n’adhèrent nullement au RSG.

Le type d’observance du RSG des patients est précisé au tableau 77.

Tableau 77 : Observance du régime sans gluten

Suivi du RSG	observance	Observance par intermittence	Non observance totale	Total
Effectif	78	25	50	153
%	51	16,3	32,7	100

15.1.2. Causes de non observance

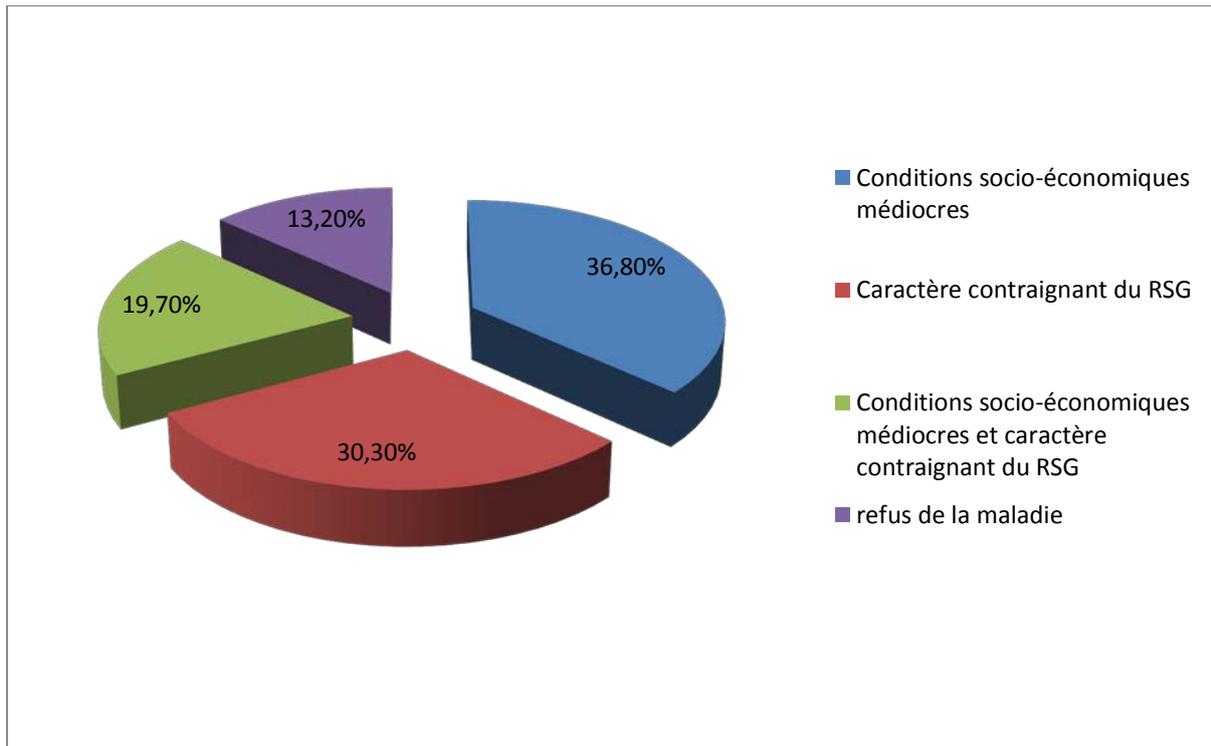
Afin d’étiqueter toute origine de non observance du RSG, les patients adhérents au RSG par intermittence sont également considérés non adhérents. Le taux d’observance du RSG est de 51% (n=78) dont 14 (18%) des malades observants effectuaient involontairement des erreurs diététiques minimes. 49% (n=75 : 50+25) des patients sont non observants du RSG. Le tableau 78 illustre l’observance du RSG de nos patients.

Tableau 78 : Observance du RSG

Suivi du RSG	Observance	Non observance	Total
Effectif	78	75	153
%	51	49	100

Les causes de non observance (permanent ou périodique) du RSG retrouvées sont représentées au graphe 28.

Graphe 28 : Causes de non observance du RSG



15.1.3. Etude des corrélations

15.1.3.1. Suivi du RSG et âge au diagnostic initial de la MC

L'observance du RSG a été appréciée selon l'âge au diagnostic initial de la MC : diagnostic à l'enfance (avant l'âge de 16 ans) dans 29 cas, diagnostic porté à l'âge adulte avec 2 tranches d'âge entre 16 et 45 ans et après l'âge de 45 ans (tableau 79).

Tableau 79 : Observance du RSG selon l'âge au diagnostic initial

	Observance du RSG	Non observance du RSG	Total
< 16 ans	10 (34,5%)	19 (65,5%)	29 (100%)
[16 – 45] ans	63 (62,4%)	38 (37,6%)	101 (100%)
> 45 ans	5 (21,7%)	18 (78,3%)	23 (100%)
Total	78 (51%)	75 (49%)	153 (100%)

La différence des taux d'observance entre les 3 classes d'âge au diagnostic initial est statistiquement significative ($p < 10^{-3}$) avec une observance au RSG meilleure pour la tranche d'âge au diagnostic entre 16 et 45 ans. Il y a donc un lien significatif entre le suivi du RSG et

l'âge au diagnostic initial. Le diagnostic posé initialement au cours de l'enfance n'induit pas une meilleure observance d'une affection prise en charge à l'âge adulte. Au cours de la MC diagnostiquée initialement à l'âge adulte, l'observance est meilleure entre 16 et 45 ans pour diminuer chez le sujet plus âgé.

Le suivi du RSG selon que la MC soit diagnostiquée initialement durant l'enfance ou à l'âge adulte est représenté au tableau 80 :

Tableau 80 : Suivi du RSG selon l'âge au diagnostic initial

	Observance du RSG	Non observance du RSG	Total
<16 ans	10 (34,5%)	19 (65,5%)	29 (100%)
≥16 ans	68 (54,4%)	57 (45,6%)	125 (100%)
Total	78 (50,6%)	76 (49,4%)	154 (100%)

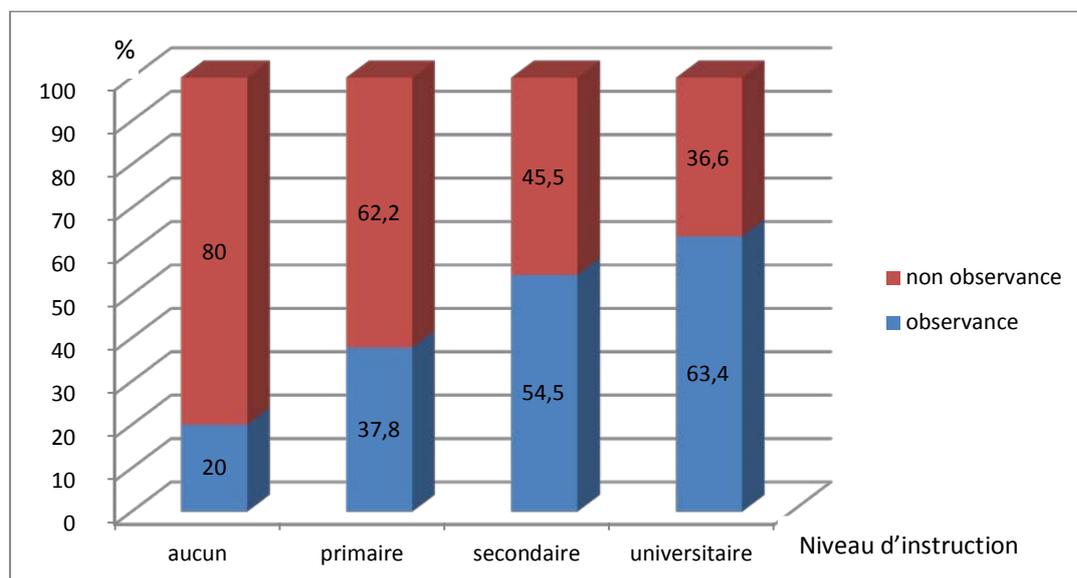
La différence entre les pourcentages d'observance des 2 groupes d'âge au diagnostic est significativement différente ($p < 0,05$) avec un taux d'observance significativement plus élevé dans le groupe de coéliqués diagnostiqués à l'âge adulte par rapport à ceux diagnostiqués durant l'enfance.

15.1.3.2. Suivi du RSG et niveau d'instruction des patients

Plus le niveau d'instruction est élevé, meilleure est l'observance du RSG.

L'observance du RSG selon le niveau d'instruction est résumée au graphe 29.

Graphe 29 : Observance du RSG selon le niveau d'instruction



Le niveau d'instruction semble influencer significativement le respect du RSG avec un $p=0,026$ ($<0,03$).

15.1.3.3. Suivi du RSG et sexe

L'observance du RSG est constatée chez 42,8% des hommes (18 H) contre 53,6% des femmes (60 F) mais la différence est statistiquement non significative ($p>0,05$). Le sexe n'influe pas le suivi du RSG.

15.1.3.4. Suivi du RSG et situation familiale

Les 2 cas divorcés (1H, 1F) sont regroupés avec le groupe des célibataires. Le tableau 81 illustre l'observance du RSG selon la situation familiale.

Tableau 81 : Observance du RSG selon la situation familiale

	Observance	Non observance	
Marié	27 (45%)	33 (55%)	60
Célibataire	51 (54,8%)	42 (45,2%)	93
Total	78	75	153

L'adhérence au RSG est retrouvé chez 54,3% des célibataires et chez 45% des patients mariés mais cette différence est statistiquement non significative ($p>0,05$).

15.1.3.5. Suivi du RSG et pathologies associées

15.1.3.5.1. MAI associées

Le tableau 82 montre le taux d'observance du RSG selon la présence ou non de MAI.

Tableau 82 : Observance du RSG selon l'association à une MAI

	Observance	Non observance	Total
MAI associée	17 (53,1%)	15 (46,9%)	32
Pas de MAI	61 (50,4%)	60 (49,6%)	121
Total	78	75	153

La présence de MAI n'augmente pas significativement le taux d'observance du RSG ($p>0,05$).

15.1.3.5.2. Thromboses associées

Le taux d'observance du RSG selon l'association à une maladie thrombotique est résumé au tableau 83.

Tableau 83 : Observance du RSG selon l'association à une thrombose vasculaire

	observance	Non observance	Total
Thrombose associée	6 (46,1%)	7 (53,9%)	13 (100%)
Pas de thrombose	72 (51,4%)	68 (48,6%)	140 (100%)
Total	78	75	153

La survenue de thrombose vasculaire chez les patients coeliaques avant ou après le diagnostic de MC n'influe pas sur le suivi du RSG ; il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon la survenue ou non de thrombose vasculaire ($p>0,05$).

15.1.3.6. Suivi du RSG et formes graves ou compliquées d'emblée

L'observance du RSG a été étudiée selon la sévérité initiale du tableau clinique : la forme grave définie d'une part par les formes révélées par un syndrome carenciel majeur avec retentissement clinique important nécessitant un traitement en milieu hospitalier et d'autre part, par les formes associées et/ou compliquées de pathologies graves : cancer, thrombose vasculaire, cirrhose hépatique avancée, diabète non équilibrée.

L'adhérence au RSG selon la gravité initiale du tableau clinique est résumée dans le tableau 84 :

Tableau 84 : Observance du RSG selon la gravité initiale du tableau clinique

	Observance	Non observance	Total
Tableau grave	40 (62,5%)	24 (37,5%)	64 (100%)
Pas de tableau grave	38 (42,7%)	51 (57,3%)	89 (100%)
Total	78	75	153

Le RSG est mieux suivi, chez les patients ayant présenté d'emblée une forme grave lors du diagnostic avec un taux d'adhérence de 61,5% (n=40) par rapport à ceux n'ayant pas présenté de forme grave avec dans ce cas, un taux de suivi de 42,7% (n=38) ; la différence étant statistiquement significative avec un $p<0,01$. Le tableau sévère lors du diagnostic de MC a motivé les patients pour l'observance au RSG.

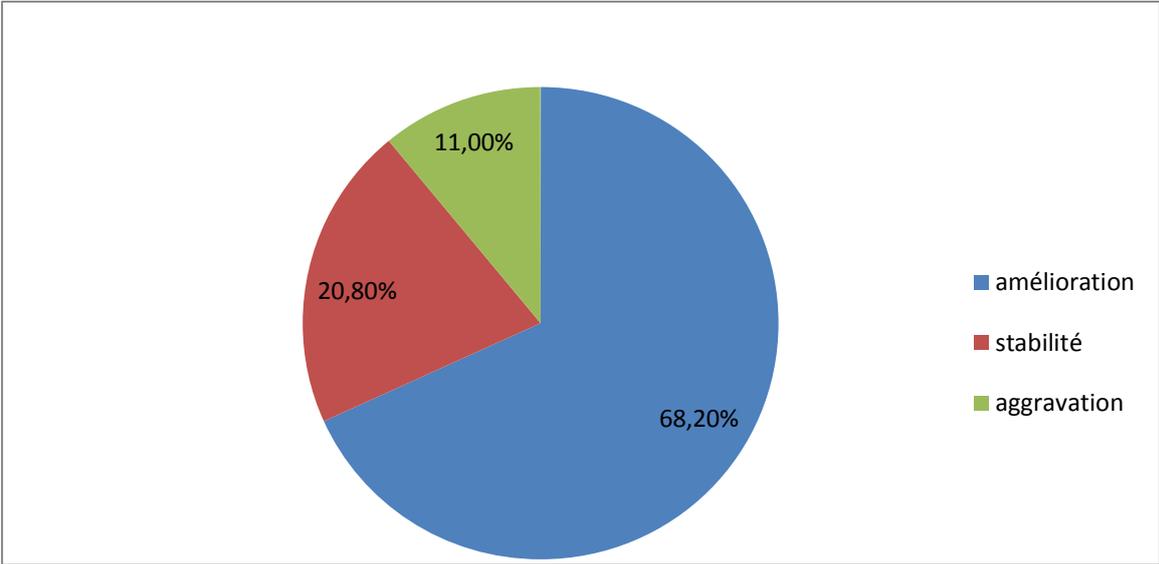
15.2. Evaluation clinique des patients coeliaques à 12 mois du suivi

L'amélioration clinique a été appréciée selon le cas par la disparition des symptômes et/ou de certaines anomalies de l'examen clinique. L'aggravation correspond à une

accentuation des anomalies fonctionnelles et physiques et/ou l'apparition d'autres anomalies fonctionnelles ou à l'examen clinique et enfin la stabilité à une persistance des signes initiaux sans autres anomalies surrajoutées.

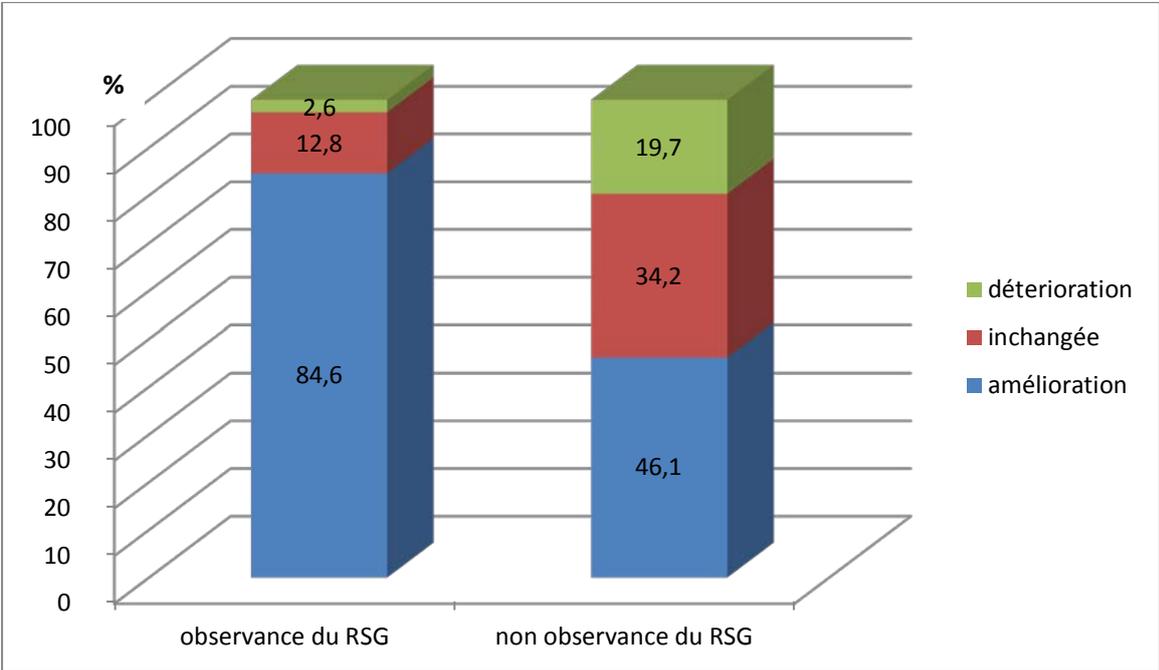
L'évaluation clinique des malades est le plus souvent favorable comme présenté au graphe 30.

Graphe 30 : Evaluation clinique à 12 mois du recrutement



L'évaluation clinique selon l'observance du RSG est résumée au graphe 31.

Graphe 31 : Evaluation clinique selon l'observance du RSG



L'évolution clinique est influencée par l'observance ou non au RSG et dépend du suivi de ce dernier. En effet, l'amélioration clinique est significativement plus fréquente chez les patients adhérents au RSG (84,6% vs 46,1% $p < 0,001$). Il est à noter que 2,60% (n=2) se sont aggravés malgré le respect du RSG. Ce taux d'aggravation est significativement inférieur à celui observé en cas de non suivi du RSG estimé à 19,70% (n=15) avec un $p < 0,001$.

15.3. Evaluation biologique des patients coeliaques à 12 mois du suivi

15.3.1. Taux d'Hb

Le taux d'Hb moyen lors du contrôle M12 est de $(11,4 \pm 2,1)$ g/dl. Ce taux est significativement supérieur à celui retrouvé lors du diagnostic estimé à $(9,47 \pm 2,43)$ g/dl avec un $p < 0,01$.

Parmi les 23 patients (10H – 13F) initialement avec un taux d'Hb normal, 2 patients ont développé une anémie à M12 du suivi. Ces 2 patients ne suivaient pas le RSG. Les 21 patients restants, gardaient toujours un taux d'Hb normal au contrôle à M12.

Parmi les 131 patients initialement anémiques, l'évaluation de l'évolution du taux d'Hb est effectuée chez 130 patients (une patiente est décédée avant le contrôle). Le taux d'Hb s'est normalisé chez 40 malades (30,8%) avec une amélioration mais sans correction de l'anémie chez les 90 patients restants.

Au total, à M12 du suivi, 60,1% des patients sont anémiques (n=92) contre 85,1% lors du diagnostic (n=131). Le nombre de patients anémiés est significativement moins important à M12 ($p < 10^{-6}$). Il est à signaler que 78 patients sur les 92 patients anémiés sont non adhérents au RSG.

15.3.2. Syndrome carentiel

Les variations des valeurs moyennes des différents paramètres biologiques de malabsorption à M12 par rapport à M0, et le degré de significativité sont résumées au tableau 85.

Tableau 85 : Variations des paramètres biologiques du syndrome de malabsorption

Paramètres	Moyennes M0	Moyenne M12	Variation M12-M0	p
Taux d'Hb	9,47 ± 2,43	11,4 ± 2,10	2,1 ± 1,5	DS p<0,05
Glycémie	0,93 ± 0,33	0,95 ± 0,41	0,02 ± 0,37	DNS p>0,05
Calcémie	83,16 ± 9,16	83,4 ± 8,8	0,2 ± 8,0	DNS p>0,05
Phosphorémie	30,05 ± 6,92	33,4 ± 5,9	3,3 ± 6,9	DS p<0,05
Magnésémie	19,57 ± 2,90	19,9 ± 1,5	0,3 ± 3,0	DNS p>0,05
Taux de protides	72,08 ± 9,58	73,9 ± 8,8	1,7 ± 6,9	DS p<0,05
Albuminémie	33,87 ± 6,77	34,3 ± 6,4	0,4 ± 3,5	DNS p>0,05
Cholestérolémie	1,41 ± 0,35	1,8 ± 0,3	0,2 ± 0,3	DS p<0,05
Triglycéridémie	1,04 ± 0,38	1,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3	DS p<0,05

Le gain est significatif concernant le taux d'Hb, le taux de protides plasmatiques, la cholestérolémie, le taux des triglycérides et la phosphorémie. Cependant, le gain obtenu sous RSG à M12 et concernant les taux de glycémie, de calcémie, d'albuminémie et de magnésémie est statistiquement non significative.

Certains déficits en particulier l'hypoalbuminémie, l'hypoprotidémie et l'hypoglycémie, sont de mécanisme double : syndrome carenciel et syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire.

L'évolution de l'effectif des patients avec anomalies des paramètres biologiques à M0 et lors du contrôle à M12 est représentée au tableau 86 :

Tableau 86 : Evolution de l'effectif des patients avec anomalies des paramètres biologiques carenciels

Paramètre du syndrome carenciel	Nombre de cas à M0	Nombre de cas à M12	Significativité
Anémie (< 12 g/dl chez F - <13 g/dl chez H)	131 (85,1%)	92 (60,1%)	DS p<10 ⁻⁶
Hypoglycémie <0,70 g/dl	11 (7,1%)	4 (2,6%)	DNS p=0,06
Hypocalcémie <80 g/l	54 (35,1%)	32 (20,9%)	DS p<0,005
Hypophosphorémie <25 mg/l	28 (18,2%)	4 (2,6%)	DS p<10 ⁻⁶
Hypomagnésémie <14mg/l	1 (0,6%)	2 (1,3%)	DNS p=0,99
Hypoprotidémie <65 g/l	23 (14,9%)	9 (5,9%)	DS p<0,009
Hypoalbuminémie <32 g/l	54 (35,06%)	15 (9,8%)	DS p<10 ⁻⁶
Hypocholestérolémie <1,40 g/l	69 (44,8%)	19 (12,4%)	DS p<10 ⁻⁶
Hypotriglycéridémie <0,40 g/l	4 (2,6%)	0	Non estimable

15.3.3. Sérologique

A 12 mois de l'inclusion à l'étude, les 153 patients ont bénéficié d'une sérologie cœliaque de contrôle (AATGt, AAE).

La positivité d'au moins un des Ac recherchés est considérée comme sérologie positive. Au total, 90 patients (58,8%) présentent une sérologie négative et 63 patients (41,2%) ont une sérologie toujours positive.

Les résultats de la sérologie de contrôle à M12 sont représentés au tableau 87.

Tableau 87 : Réponse sérologique à M12 du suivi durant l'étude

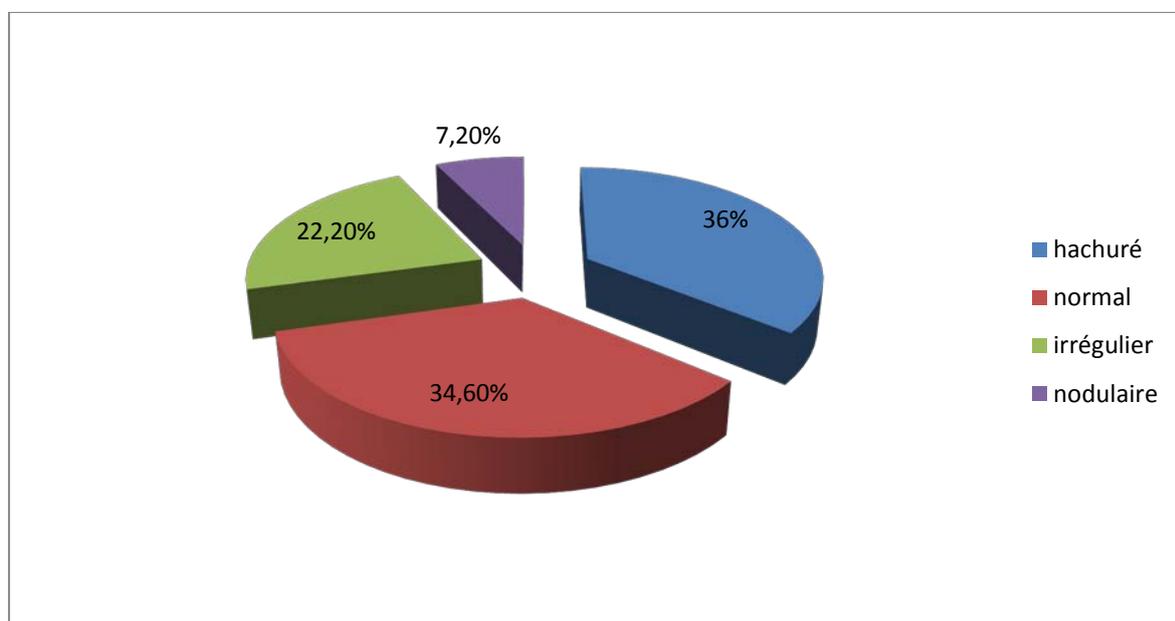
Sérologie M12	Négative	Toujours négative	Positive	Non faite (décès)	Total
Effectif	88	2	63	1	154
%	57,1	1,3	40,9	0,7	100
	58,4				

Parmi les 152 patients avec sérologie cœliaque positive lors du diagnostic, 88 patients ont négativé leur sérologie. Le taux de séro-conversion est estimé à 57,1%.

15.4. Evaluation endoscopique des patients cœliaques à 12 mois du suivi

L'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale à M12 est résumé au graphe 32.

Graphe 32 : Aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale à M12 du suivi



L'aspect de la muqueuse duodénale lors du contrôle endoscopique (M12) comparativement à l'aspect lors du recrutement (M0) est représenté au tableau 88 :

Tableau 88 : Aspects endoscopiques lors du contrôle M12 par rapport à M0

Aspect endoscopique		Normal	Hachuré	Irregulier	nodulaire	Hachuré nodulaire	Erosif	Total
M0	n	7	73	13	20	40	1	154
	%	4,5	47,4	8,4	13	26	0,7	100
M12	n	53	55	34	11	0	0	153
	%	34,6	36	22,2	7,2			100

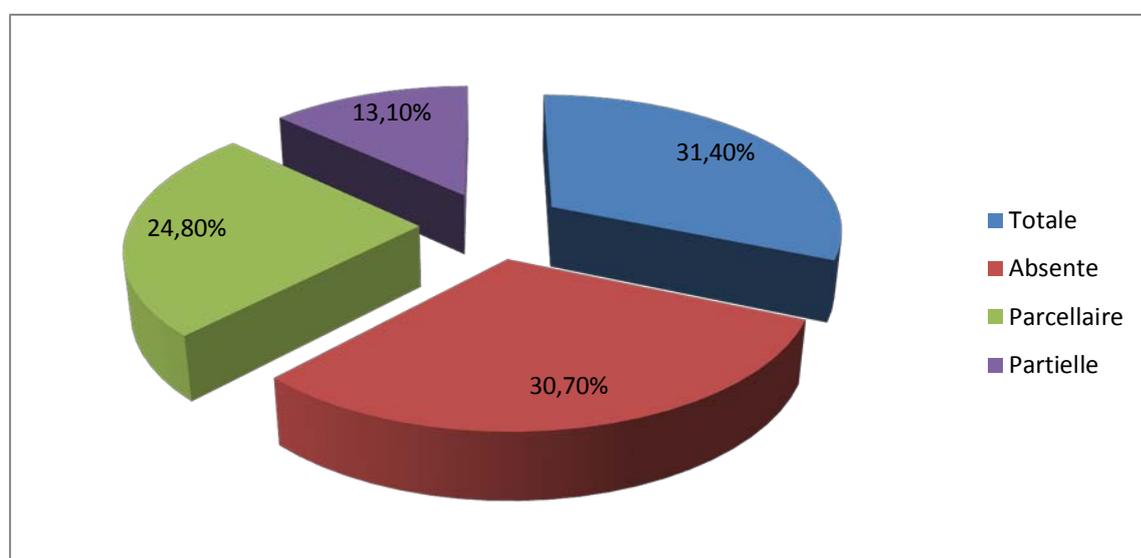
Au contrôle M12, il y a une amélioration de l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale avec plus d'aspects endoscopiques normaux ($p < 10^{-6}$) et moins d'aspects hachurés ($p < 10^{-6}$) que lors du recrutement M0.

15.5. Evaluation histologique des patients cœliaques à 12 mois du suivi

La réponse histologique à M12 du suivi est appréciée sur la base de la repousse villositaire. L'AV appréciée selon la classification de Marsh indique une réponse soit totale (il n'y a plus d'AV, cicatrisation muqueuse) dans 31,4%, ou partielle (stade meilleure) dans 13,1% des cas, ou des foyers de muqueuse sans AV (repousse villositaire parcellaire) dans 24,8% des cas, comme présentés à la figure 39, ou bien le même résultat à M0 (pas de réponse histologique) dans 30,7%.

Les résultats de la réponse histologique à 12 mois sont résumés au graphe 33.

Graphe 33 : Repousse villositaire à M12 du suivi



L'examen histologique des biopsies duodénales lors du contrôle endoscopique (M12) ne retrouve pas d'AV chez 31,4% des patients contrôlés définissant dans ces cas la cicatrisation muqueuse. L'AV chez les autres patients est précisée selon la classification de Marsh.

L'aspect histologique à M12 comparativement à l'aspect lors du recrutement (M0) est présenté au tableau 89 :

Tableau 89 : Degré de l'atrophie villositaire lors du contrôle M12 par rapport à M0

Stade de l'AV	Effectif lors du recrutement	Effectif lors du contrôle M12
0	0	29 (19%)
1	0	19 (12,4%)
2	0	0
3a	20 (13%)	24 (15,7%)
3a avec foyers de repousse villositaire	0	26 (17%)
3b avec foyers de repousse villositaire	0	12 (7,8%)
3b	47 (30,5%)	21 (13,7%)
3c	87 (56,5%)	22 (14,4%)
Total	154	153

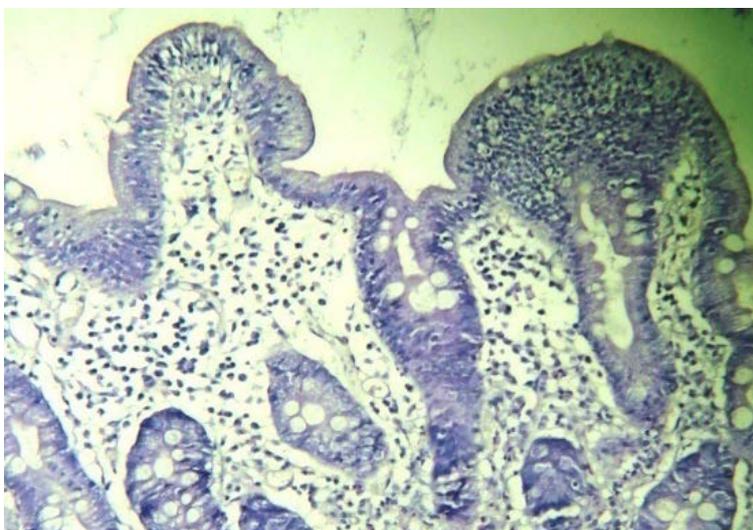


Figure 37 : Repousse villositaire parcellaire (HEX 250)
*Série personnelle

15.6. Etude des corrélations

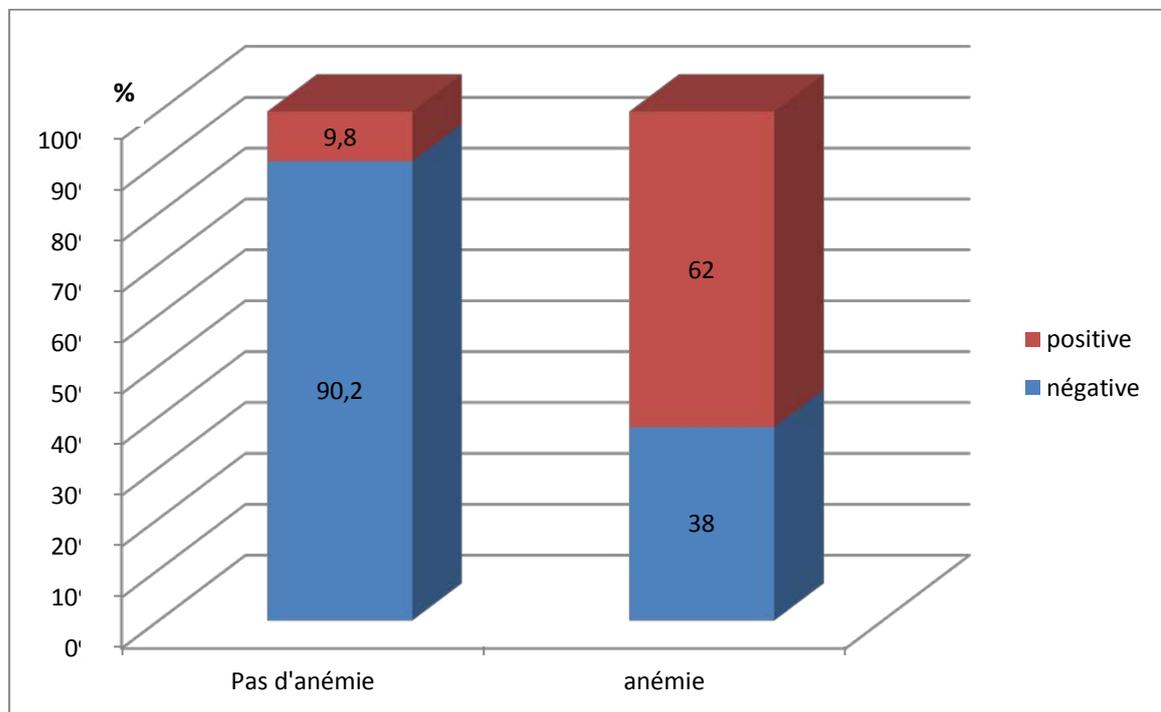
15.6.1. Taux d'Hb et évolution sérologique

Lors du contrôle M12, l'absence d'anémie (n=61) est significativement associée à une négativation de la sérologie coeliaque ($p<0,01$). Les différentes réponses sérologiques selon la présence ou l'absence d'anémie sont présentées au tableau 90 et au graphe 34.

Tableau 90 : Evolution sérologique à M12 selon la présence ou non d'anémie

	Sérologie négative	Sérologie positive	Total
Anémie	35 (38%)	57 (62%)	92 (100%)
Pas d'anémie	55 (90,2%)	6 (9,8%)	61 (100%)
Total	90	63	153

Graphe 34 : Réponse sérologique selon la présence ou non de l'anémie à M12



15.6.2. Taux d'Hb et évolution histologique

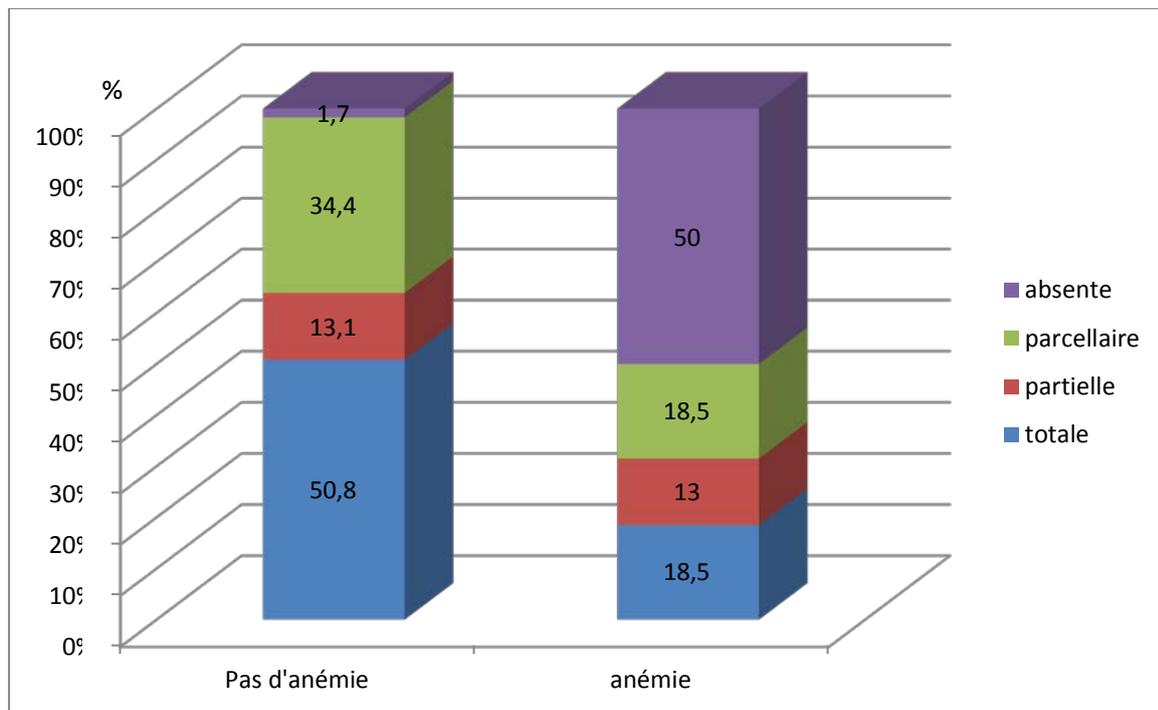
L'absence d'anémie est significativement associée à la repousse villositaire avec un $p<0,01$. Les résultats de la réponse histologique selon la présence ou non de l'anémie à M12 sont représentés au tableau 91 :

Tableau 91 : Réponse histologique selon la présence ou non d'anémie à M12

Réponse histologique	absente	parcellaire	Partielle	Totale	Total
Anémie	46 (50%)	17 (18,5%)	12 (13%)	17 (18,5%)	92 (100%)
Pas d'anémie	1(1,7%)	21 (34,4%)	8 (13,1%)	31 (50,8%)	61 (100%)
Total	47	38	20	48	153

Le graphique suivant précise le type de réponse histologique (repousse villositaire) selon l'existence ou non de l'anémie (graphe 35).

Grphe 35 : Repousse villositaire selon la présence ou non de l'anémie à M12



L'absence d'anémie s'associe à une réponse histologique totale ou cicatrisation muqueuse dans plus de la moitié des cas (50,8%). Cette réponse est significativement meilleure que celle observée en présence d'anémie estimée à 18,5% des cas ($p < 0,02$). L'existence d'une anémie s'associe à l'absence d'amélioration histologique dans un cas sur deux (50%).

Les foyers de repousse villositaire sont plus observés en absence d'anémie, de même l'absence de réponse histologique est très rare en absence d'anémie et se voit dans la moitié

des cas en présence d'anémie. La différence entre les différents types de réponses histologiques selon la présence d'anémie est significative avec $p < 0,01$.

15.6.3. Réponse sérologique et évolution histologique

La réponse histologique, appréciée par la repousse villositaire étudiée selon la réponse sérologique (négativation de la sérologie cœliaque), est résumée au tableau 92.

Tableau 92 : Aspects histologiques selon la réponse sérologique

Repousse villositaire	absente	parcellaire	partielle	totale	Total
Sérologie négative	1 (1,1%)	32 (35,6%)	11 (12,2%)	46 (51,1%)	90
Sérologie positive	46 (73%)	6 (9,5%)	9 (14,3%)	2 (3,2%)	63
Total	47 (30,7%)	38 (24,8%)	20 (13,1%)	48 (31,4%)	153

Une sérologie positive est corrélée à l'absence de repousse villositaire dans 3 cas sur 4, une sérologie négative est corrélée à une réponse histologique totale chez la moitié des patients. Ces résultats montrent que la négativation de la sérologie cœliaque est significativement en rapport avec la réponse histologique avec un $p < 0,05$.

15.6.4. Aspect endoscopique et évolution histologique

La repousse villositaire à l'examen histologique selon l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale est présentée au tableau 93.

Tableau 93 : Aspects histologiques selon l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale

Repousse villositaire	Absente	Parcellaire	Partielle	Totale	Total
Aspect hachuré	40 (72,7%)	6 (10,9%)	8 (14,6%)	1 (1,8%)	55 (35,9%)
Aspect nodulaire ou irrégulier	6 (13,3%)	20 (44,5%)	9 (20%)	10 (22,2%)	45 (29,4%)
Aspect normal	1 (1,9%)	12 (22,6%)	3 (5,7%)	37 (69,8%)	53 (34,6%)
Total	47 (30,7%)	38 (24,8%)	20 (13,1%)	48 (31,4%)	153

Le taux de repousse villositaire totale est significativement supérieur en cas d'aspect normal de la muqueuse (69,8%) à celui retrouvé en cas de muqueuse irrégulière ou nodulaire (22,2%) et à celui retrouvé en cas de muqueuse d'aspect hachuré (1,8%), avec un $p < 0,05$. De même, l'aspect hachuré s'accompagne dans 98,2% de la présence d'AV (isolée ou associée à

des foyers de repousse villositaire), ce taux est significativement supérieur à celui retrouvé lors d'un aspect irrégulier ou nodulaire estimé à 77,8% et à celui retrouvé lors d'un aspect normal estimé à 30,2% ($p < 0,05$).

15.6.5. Apport du RSG sur l'évolution sérologique

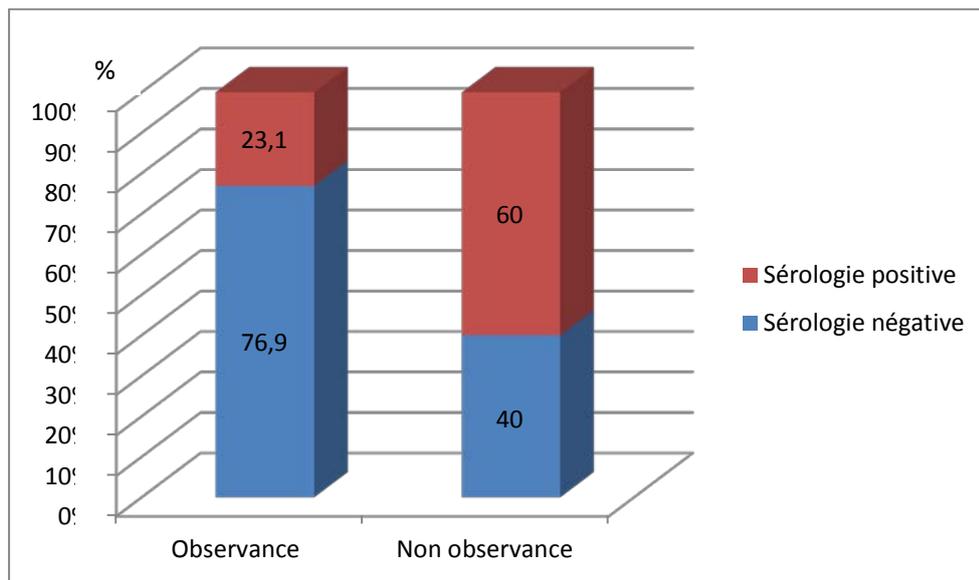
Un regroupement de la classe : sérologie toujours négative avec la classe : sérologie négative est nécessaire afin de comparer statistiquement l'évolution sérologique selon l'adhérence au RSG. La négativation de la sérologie cœliaque selon l'adhérence au RSG est précisée au tableau 94.

Tableau 94 : Evolution de la sérologie cœliaque selon l'observance du RSG

	Sérologie négative	Sérologie positive	Total
Observance	60 (76,90%)	18 (23,10%)	78
Non observance	30 (40%)	45 (60%)	75
Total	90	63	153

Les résultats de la sérologie cœliaque de contrôle sont présentés au graphe 36.

Graphe 36 : Réponse sérologique selon l'observance du RSG

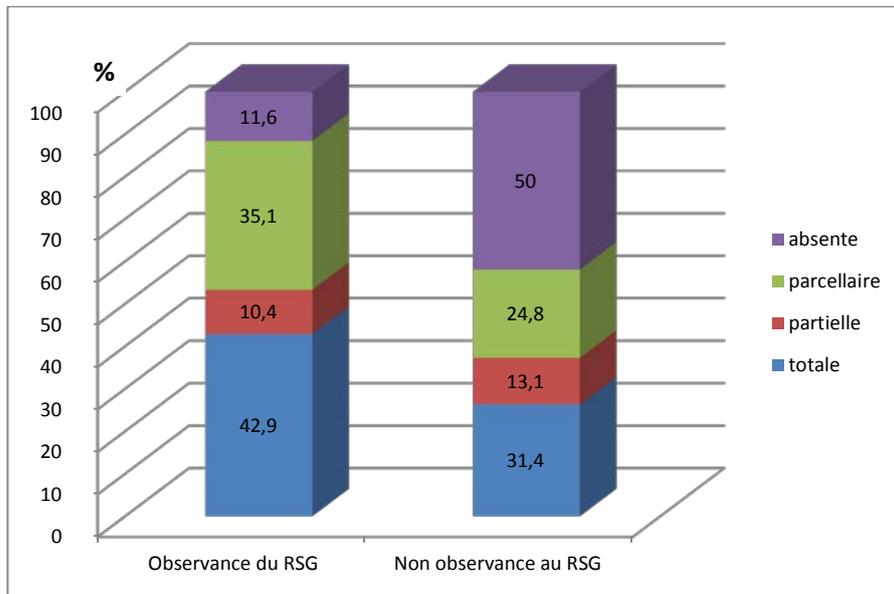


Il existe donc un lien entre l'évolution de la sérologie cœliaque et l'adhérence au RSG. La négativation de la sérologie est significativement ($p < 0,05$) plus souvent observée dans le groupe adhérent par rapport au groupe non adhérent avec des taux de réponse sérologique de 76,9% et de 40% respectivement.

15.6.6. Apport du RSG sur l'évolution histologique

Les différentes réponses histologiques selon le suivi du RSG sont résumées au graphe 37.

Graphe 37 : Réponse histologique selon l'observance du RSG



La repousse villositaire totale est significativement ($p < 0,05$) plus observée dans le groupe adhérent par rapport au groupe non adhérent avec des taux de réponse histologique de 42,9% et de 31,4% respectivement. De même, la non amélioration des lésions histologiques est significativement observée dans le groupe non adhérent (50%) par rapport au groupe adhérent (11,6%) avec un $p < 0,05$. Il existe donc un lien entre la réponse histologique et l'adhérence au RSG.

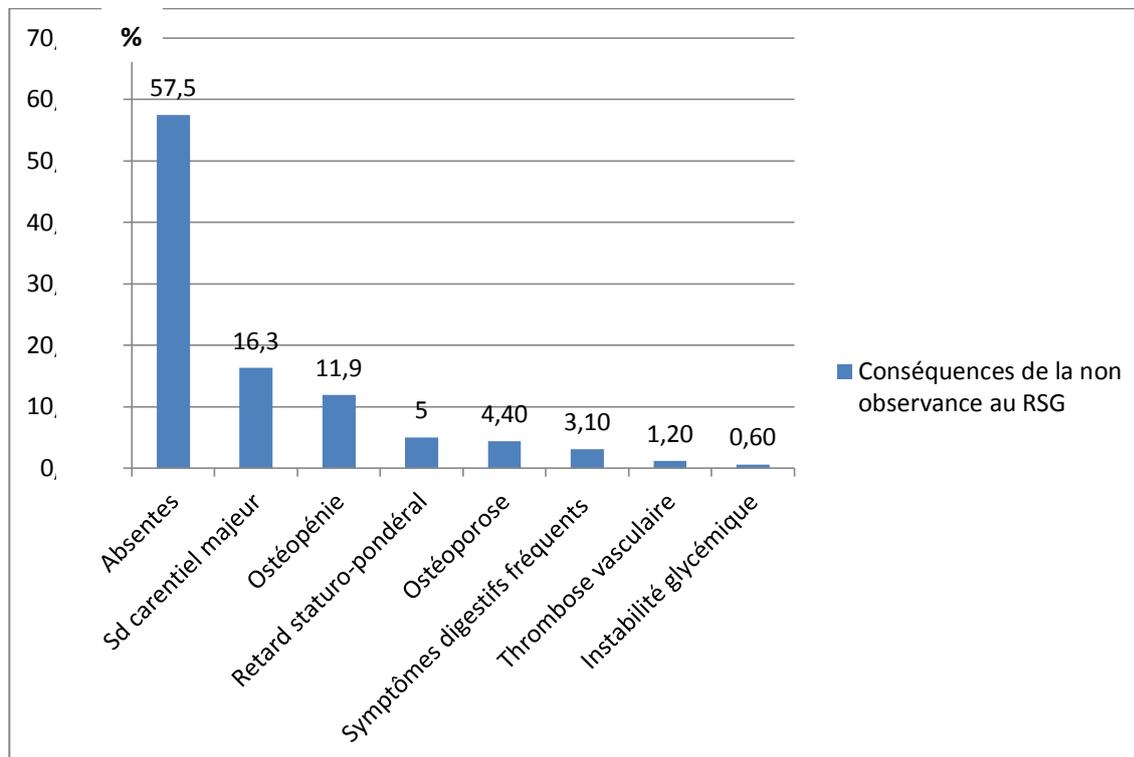
15.6.7. Effet du régime sans gluten sur l'évolution des maladies auto-immunes

Chez tous nos patients, un traitement spécifique de la pathologie auto-immune a été associé au RSG. En dehors des pathologies au stade déjà avancé lors du diagnostic de la MC, le RSG a un bénéfice constaté, en particulier en cas de DT1 permettant un meilleur équilibre glycémique, de colite inflammatoire et de maladie de Biermer permettant la correction du syndrome anémique et du syndrome carenciel, et en cas de dermatite herpétiforme permettant la régression totale des lésions.

15.7. Conséquences de la non observance du RSG

Le graphe 38 résume les conséquences de la non observance du RSG.

Graphe 38 : Conséquences de la non observance du RSG



Des complications en rapport avec la non observance du RSG sont notées dans 42,5% des cas où prédominent le syndrome carenciel majeur (16,3%) et l'ostéopénie (11,9%). L'ostéoporose et le retard staturo-pondéral concernent environ 5% des patients non observants du RSG. Des complications plus rares sont constatées.

16. Devenir du patient cœliaque adulte

Au terme de l'étude, nous avons recensé trois décès (2%) survenus à des temps variables du suivi, il s'agit :

- de la patiente présentant un cancer de l'œsophage décédée 3 mois après son recrutement.
- du patient décédé 14 mois après son recrutement à la suite d'un syndrome carenciel majeur résistant au RSG, sans signes de dégénérescence lymphomateuse.

- enfin de la patiente présentant un carcinome épidermoïde de la langue associé, décédée 20 mois après son recrutement.

71,4% (n=110) de l'ensemble de nos patients cœliaques sont jusqu'à présents équilibrés sans recours fréquent aux soins ou prescription exagérée de suppléments nutritionnels.

26,7% (n=41) ne sont toujours pas équilibrés nécessitant des consultations fréquentes aux fins de mieux encore sensibiliser le patient au RSG et corriger les anomalies cliniques et biologiques encore persistantes.

Le recul maximum est de 42 mois.

VII. Discussion

1. Les limites de l'étude

Notre étude réalisée dans trois services de l'est algérois est prospective, descriptive, analytique et multicentrique. Elle traite du profil épidémiologique, clinique et évolutif de la MC de l'adulte dans une population algérienne. Le travail a intéressé un échantillon représentatif de la population algérienne avec une taille n=154, dépassant le nombre minimal nécessaire estimé statistiquement à 100, ce qui a permis d'atteindre les différents objectifs du travail.

Cette étude prospective s'est déroulée en deux périodes :

- Une étape de recrutement des malades entre le 01-01-2013 et le 30-06-2014.
- Une période de suivi d'au moins 12 mois pour chaque malade recruté.

Vingt-neuf patients de notre série sont diagnostiqués à l'enfance. A l'arrêt du régime, survenu peu de temps après le diagnostic, l'apparition secondaire d'une symptomatologie fonctionnelle digestive ou extra digestive, des anomalies physiques et/ou paracliniques a justifié leur inclusion à l'âge adulte dans notre étude.

Les manifestations cliniques et paracliniques lors du diagnostic lorsque ce dernier est porté à l'enfance ont été recueillies rétrospectivement. Un maximum d'éléments objectifs disponibles ont été collectés par l'interrogatoire des patients eux-mêmes, mais parfois également de leurs parents.

L'exploration endoscopique des patients est faite au niveau des services recruteurs.

La non disponibilité des examens sérologiques à notre niveau, et l'impossibilité de réaliser tous les prélèvements au même laboratoire, la sérologie cœliaque lors de l'étude est pratiquée dans des laboratoires différents. Les types d'Ac recherchés dépendaient des réactifs disponibles et les résultats remis avec présentation qualitative (-, +, ++, +++), et parfois en valeur quantitative. Une homogénéisation des résultats en variables qualitatives était nécessaire pour une interprétation correcte.

2. Caractéristiques générales des patients avec maladie cœliaque

2.1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

Dans notre étude, la prédominance féminine est nette : 72,7% F/ 27,3% H avec un sexe ratio de 0,37 soit 1 H pour 2,7 F. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature où comme dans la majorité des MAI, le sexe féminin est plus atteint sans qu'il y ait d'explications précises : 1 H pour 4,37 F dans la série de BEO (419), 1 H pour 1,6 F dans une série méditerranéenne (136), et 1 H pour 3,5 F dans la série italienne de Volta (420). Dans une grande série prospective (32), Dixit rapporte une nette prédominance féminine (68%) et conclut que le diagnostic de MC est moins souvent porté chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin ; sa survenue est significativement plus importante chez l'adulte jeune, alors que la répartition selon le sexe est similaire chez les enfants et les personnes âgées.

L'âge moyen dans notre population est de $36,1 \pm 13,6$ ans ; il est à noter que seuls les sujets de plus de 16 ans ont été inclus dans notre étude. Le pic de fréquence se situe entre 30 et 45 ans. Cette tranche d'âge prédominante est retrouvée lors de la répartition des patients selon le sexe, dans les deux sexes. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature où la MC est observée avec un maximum de fréquence entre 40 et 50 ans (421). Dans notre série, 85% de nos patients sont âgés de moins de 45 ans : notre population est majoritairement jeune.

2.2. Répartition des patients selon le lieu de résidence

Notre étude a concerné essentiellement la population de l'est d'Alger avec un recrutement effectué au niveau de 3 centres différents : 2 centres d'Alger est (EPH Kouba et EPH Rouiba) et un centre à Tizi-Ouzou (à 100km à l'est d'Alger).

Cette répartition des patients selon leur lieu de résidence et plus précisément la wilaya de résidence (originaire d'Alger et de Boumerdes : 42.8%) rejoint celle du service d'origine de recrutement des patients (EPH Kouba et EPH Rouiba : 40.9%).

Les patients de la wilaya de Boumerdès s'adressent au service le plus proche soit celui de Médecine Interne de l'EPH Rouiba. La sectorisation semble être respectée par les patients. Les quelques patients recrutés en dehors des wilayas de Tizi-Ouzou, d'Alger et de

Boumerdes correspondent aux malades ayant nécessité une hospitalisation dans les centres spécialisés d'Alger (service de médecine interne de l'EPH Kouba et de l'EPH Rouiba).

La wilaya de Tizi-Ouzou, lieu de déroulement de l'étude, est la plus représentée : plus de la moitié des patients, suivie de la wilaya d'Alger puis de celle de Boumerdès.

2.3. Niveau d'instruction

Dans notre étude, 93,5% des patients ont été scolarisés, ce constat peut s'expliquer par le jeune âge de notre population. Seuls 10 patients (6,5%) sont analphabètes : 9 patientes âgées de plus de 45 ans et un jeune homme de 25 ans à niveau de vie précaire.

Le taux de scolarisation ainsi que les différents niveaux d'instruction sont équivalents dans les 2 sexes. Le niveau d'instruction secondaire prédomine dans notre population (49,2%) et ce dans les 2 sexes, permettant une prise de conscience de l'affection et de ses complications, ainsi qu'une meilleure compréhension et suivi du RSG.

2.4. Situation familiale

Dans ce travail, 74,7% de nos patients sont âgés de moins de 45 ans. Notre population est jeune, pouvant expliquer le fait que plus de la moitié d'entre eux (59,7%) soient célibataires. Il est retrouvé autant d'hommes célibataires (52,4%) que de femmes célibataires (62,5%).

2.5. Niveau socio-économique

Le seul critère objectif utilisé pour l'appréciation du niveau de vie est le nombre de revenus par famille / nombre de personnes composant la famille. Le niveau de vie des malades est moyen dans presque un cas sur deux (44,8%) et reste satisfaisant chez plus de 82% des malades.

3. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux

3.1. Antécédents pathologiques personnels

Différents ATCD pathologiques personnels sont notés mais certains méritent d'être discutés :

- Des ATCD d'anémie sont notés dans 53,2% des cas.

- Des ATCD de fracture sont observés chez 8 patients (5,2%) ce qui rejoint le risque de fracture estimé à 3,4% dans la littérature (148).
- Un ATCD de tuberculose est noté dans 2,6% des cas (n=4). Dans une série britannique de 76 malades cœliaques, Williams a retrouvé 7,9% d'antécédent de tuberculose (422), Peters et al (423) ont constaté une augmentation du risque de décès par tuberculose chez les personnes atteintes de MC, multiplié par 6. Dans une large étude suédoise, contrôlée et stratifiée (424), Ludvigsson a retrouvé un risque accru de développer une tuberculose dans la population cœliaque : risque 3,7 fois plus élevé chez les patients cœliaques par rapport aux non cœliaques ; de même, ce risque est toujours significativement élevé en analyse en sous groupes selon le sexe et l'âge au diagnostic (tableau 95). Dans ce même travail, une histoire de tuberculose précédant le diagnostic de MC est 2,5 fois plus retrouvée dans la population cœliaque par rapport au groupe contrôle.

Tableau 95 : Résultats de l'étude suédoise sur le risque de survenue de tuberculose au cours de la maladie cœliaque. J F Ludvigsson (424)

Coeliac disease (CD) and risk of subsequent tuberculosis (TB) in subgroups of patients with CD

	No of participants	No of events	HR (95% CI)	p value
No CD	69888	35	1.00	
Any CD	14335	24	3.74 (2.14 to 6.53)	<0.001
Age at first recorded diagnosis				
0–15 years	9368	5	3.44 (1.09 to 10.85)	0.035
≥16 years	4967	19	3.84 (2.03 to 7.26)	<0.001
Sex				
Male	5909	13	4.12 (1.89 to 8.97)	<0.001
Female	8426	11	3.38 (1.52 to 7.52)	0.003

Plusieurs hypothèses semblent expliquer l'association MC-tuberculose. La malnutrition associée à la MC, en particulier la carence en vitamine D est une des principales hypothèses évoquées. La vitamine D est nécessaire à l'activation des macrophages, à la stimulation de l'immunité antituberculeuse par la synthèse du monoxyde d'azote qui est un facteur inhibant la multiplication intracellulaire du mycobactériem tuberculosis (425). La vitamine D augmente également l'effet de l'interféron γ et favorise la différenciation des monocytes en cellules épithélioïdes et en cellules géantes multinucléées qui constituent le granulome (426). L'association avec certains allèles HLA est documentée même si elle n'est pas très

forte comme celle de la MC, et enfin un autre mécanisme incriminé serait un défaut du fonctionnement des cytokines de la voie Th1 (427).

Dans notre travail, Il s'agit de tuberculose extra-pulmonaire dans tous les cas avec 2 cas de tuberculose péritonéale, 1 cas de tuberculose pleurale et 1 cas de tuberculose ganglionnaire. Le diagnostic de MC a constamment suivi celui de tuberculose de quelques années. Dans la série britannique (422), le diagnostic de tuberculose a précédé celui de MC chez 5 patients et était contemporain chez un malade.

3.2. Antécédents pathologiques familiaux

3.2.1. Les formes familiales de la maladie cœliaque

Les formes familiales de MC sont notées dans 26,6% (n=41) des cas ; Boutaleb (419) retrouve 25,2% de MC familiale dans sa série. Dans notre travail, les parents de premier degré atteints de MC sont 2,5 fois plus fréquemment recensés que les parents de deuxième degré atteints de MC (67,2% contre 32,8% respectivement) avec une nette prédominance de la MC dans la fratrie (56,7% des liens dans la forme familiale). Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. La prévalence de la MC chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque est estimée selon les publications entre 10% (133) et 20% (5), la prévalence de MC chez les parents du second degré est estimé à 5% (133). Lounes (75) retrouve une prévalence de 7,3% chez les apparentés de premier degré de malades coeliaques. Une étude de Fasano et al. en 2003 (30) a établi la prévalence de la MC comme suit:

- Groupes à risque :
 - Parents du premier degré: 1 / 10
 - Parents du second degré: 1 / 39
 - Parents symptomatiques: 1 / 56
- Groupes non à risque: 1 / 100

3.2.2. Pathologies auto-immunes dans la famille des malades cœliaques

Une pathologie auto-immune en dehors de la MC, est retrouvée dans 9,7% (n=15) des cas dans la famille des patients cœliaques, un résultat proche estimé à 11% est noté dans la série de Boutaleb (419). La pathologie auto-immune la plus représentée dans la famille est le DT1 (4,5%) suivi de la TAI et de la PR (2,6% respectivement). Dans sa série, Boutaleb (419)

retrouve le DT1 et les TAI en première position et ce avec la même fréquence que dans notre série (3,8%).

Une étude nord-américaine, a retrouvé une prévalence de pathologies auto-immunes, significativement plus élevée chez les parents de premier degré des malades cœliaques par rapport à la population générale (428) avec un risque multiplié par 4 pour le DT1 et par 5,7 pour l'ACJ ; il n'y a pas de risque plus élevé de PR.

Nous avons constaté que les patients cœliaques avec antécédents familiaux de MAI présentent une association MC-MAI dans un tiers des cas (n=5) avec dans 4 cas le même type de MAI chez le patient cœliaque et son parent, ce qui peut être expliqué par la susceptibilité génétique commune prédisposant à ces MAI. L'augmentation du risque de présenter une autre MAI peut être due à une sensibilité génétique pour les deux maladies, un déclencheur environnemental capable d'initier les deux maladies. La présence d'une MAI modifie ou affecte le corps de sorte qu'il est sensible à une autre maladie, cependant d'autres mécanismes inconnus sont possibles (44).

3.2.3. Pathologies cancéreuses dans la famille des cœliaques

Une pathologie maligne dans la famille de nos patients cœliaques est retrouvée chez 9,1% (n=14) des patients. Treize cas de cancer de différents types ont été recensés avec par ordre décroissant : 3 cas de cancer du sein (23%), 2 cas (15,4%) respectifs d'adénocarcinome de la prostate, de cancer du foie, de leucémie myéloïde respectivement et un cas (7,6%) respectivement de cancer colo-rectal, de cancer de la langue, de cancer bronchique et de métastases d'origine indéterminée.

Les cas de cancer sont observés dans plus de 75% des cas chez les apparentés de premier degré des patients cœliaques.

Plus de 60% de ces cas de cancer sont survenus au cours de la MC dans sa forme familiale.

Un travail brésilien a constaté une élévation significative de la fréquence des antécédents familiaux de cancer digestif dans la population de patients cœliaques (429).

4. Diagnostic positif de la maladie cœliaque

4.1. Age au diagnostic de la maladie cœliaque

Il est admis que le diagnostic de MC est de plus en plus porté à l'âge adulte jeune (430) ; dans notre série 74,7% soit les trois quarts sont âgés de moins de 45 ans.

Dans une étude indienne, Sharma (62) rapporte que 10,3% des patients sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans et Singh (431) rapporte un taux de 9%. Dans notre travail, 25,3% des patients sont âgés de plus de 45 ans lors du diagnostic.

D'autres études rapportent des taux variables de diagnostic tardif après l'âge de 60 ans : 20% dans l'étude de Hankey (432), 9,3% dans l'étude de Singh (431), et 6,5% selon Zingone (433). Dans notre étude, seul 4% (n=6) des patients sont diagnostiqués après l'âge de 60 ans : la moitié d'entre eux devant l'exploration d'une anémie chronique, dans un tiers des cas devant un tableau digestif typique et un seul cas seulement par dépistage familial. En effet, ces formes à révélation tardive sont souvent silencieuses ou pauci symptomatiques (14) et diagnostiquées par dépistage qui fait défaut dans notre travail.

4.2. Maladie cœliaque connue depuis l'enfance

Le diagnostic de MC est porté à l'enfance (avant l'âge de 16 ans) dans 18,8% des cas (n=29 : 9H – 20F). L'âge moyen au diagnostic dans ce cas était de (6,2 ± 3,8) ans avec des âges extrêmes de 1 an à 13 ans. L'âge au recrutement de ces patients à l'âge adulte est en moyenne de 30,1 ans ± 8,8. Lors du recrutement, les 29 patients sont symptomatiques avec un tableau atypique dans 75,9%, et seuls 24,1% présentent une diarrhée chronique avec syndrome de malabsorption. Les symptômes extra-digestifs sont présents dans plus de 51,8% des cas avec un tableau d'anémie chronique dans 41,3% des cas.

Le taux d'arrêt du RSG observé au cours de la MC de l'enfant (MCE) était de 100% (n=29). L'âge moyen de ces patients à l'arrêt du RSG était de 15 ± 4,4 ans avec des âges extrêmes : 3 - 20 ans.

La réapparition des symptômes chez ces 29 patients est constante (100%), à des délais variables allant de 1 mois à 39 ans, de l'arrêt du RSG avec un délai moyen estimé à 8,5 ± 11,3 ans. Ces symptômes sont par ordre décroissant :

- un syndrome typique avec diarrhée chronique dans 31,8% des cas,
- une anémie chronique dans 27,3%,

- un syndrome dyspeptique ou des TFI dans respectivement 13,6% des cas,
- des vomissements chez un patient. Chez deux patientes, le diagnostic de MC est évoqué devant respectivement un cas de stérilité primaire et un AVC par thrombose cérébrale.

Matizyak au cours du suivi d'enfants cœliaques ayant repris un régime normal, a rapporté une réapparition des signes cliniques dans 59% des cas, des anomalies biologiques dans 66% des cas, une ostéopénie dans 55% des cas et une rechute histologique dans 79% des cas (382).

La MC est une pathologie aussi bien de l'enfant que de l'adulte secondaire à une intolérance permanente au gluten, qui a d'abord été décrite chez les enfants et a été considérée comme une pathologie pédiatrique (430). Dans notre population, le RSG a été souvent arrêté par le médecin lui-même à l'âge de l'adolescence sans aucun suivi après l'arrêt du RSG. Il y a toujours intérêt de sensibiliser les médecins pédiatres et généralistes sur l'intérêt d'un RSG à vie surtout devant la constatation d'anomalies cliniques, biologiques et histologiques après l'arrêt du RSG (382).

4.3. Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque

Dans notre série, les circonstances diagnostiques sont très variables avec cependant une présentation le plus souvent atypique : 66,2% des cas. Ce tableau prédominant correspond aux données de la littérature : 78,8% dans la série de Boutaleb (419), 70% dans une série du pourtour méditerranéen (136), 80% dans la série de Farrel (65), 66% dans une étude italienne récente (420) et 51,5% dans une série indienne (62).

Les manifestations digestives sont révélatrices dans 61% des cas avec 33,8% de diarrhée chronique contre 48,5% dans la série de Sharma (62) ; les autres signes digestifs révélateurs sont : le ballonnement abdominal dans 12,3% des cas, les douleurs abdominales dans 8,4%, la dyspepsie dans 4,5% des cas contre 1,7% dans la série de Sharma (62) et les vomissements dans 1,3% des cas.

L'anémie chronique est la manifestation extra-digestive la plus révélatrice de MC, dans 18,2% des cas contre 9% dans la série de Sharma (62).

Certains modes de révélation de la MC dans notre travail comparativement à la série indienne de Sharma sont représentés au tableau 96 :

Tableau 96 : Tableau comparatif de certaines circonstances de découverte de la MC

Circonstances diagnostiques	Minakshi SHARMA (62)	Notre série
Nombre de cas	233	154
Diarrhée chronique	48,5%	33,8%
Dyspepsie	1,7%	4,5%
Anémie chronique	9%	18,2%
Retard staturo-pondéral	27%	3,2%
Bilan de MAI	1,8%	3,2%
Bilan d'hépatopathie	6,4%	1,9%
Dépistage familial	3,4%	0,7%

Le retard staturo-pondéral est circonstance diagnostique chez plus d'un quart des patients dans la série de Sharma en comparaison avec les résultats de notre série (27% vs 3,2%) ; nos résultats témoignent de l'apparition plus tardive de l'affection qui a débuté à l'âge adulte dans notre série.

L'EDH dans le cadre du bilan d'ADP a permis de porter le diagnostic dans 1,3% des cas.

Le bilan de thrombophilie a permis de porter le diagnostic de MC dans 5,2% des cas. La MC est la seule pathologie retrouvée dans 80% (4/5) de ces cas et un déficit en protéine S est associé chez une seule malade. Cependant, la recherche de mutation de type JAK2 n'est pas disponible dans notre pratique.

La MAI est circonstance diagnostique 2 fois plus fréquente de la MC dans notre série en comparaison avec la série de Sharma pouvant être expliquée d'une part par l'existence d'une population pédiatrique dans la série de Sharma et d'autre part par la recherche systématique d'une MC devant toute MAI dans nos services. Dans notre série, le bilan d'auto-immunité devant le diagnostic d'une MAI a permis de porter celui de la MC dans 3,2% des cas. Il s'agit de 2 cas (1,3%) de DT1 avec déséquilibre glycémique malgré l'insulinothérapie, 2 cas (1,3%) d'HAI et d'un cas (0,7%) de TAI. Dans la série de Sharma (62), le bilan de MAI a permis le diagnostic de MC dans 1,8% des cas avec 0,9% de cas de DT1 et 0,9% de cas de dermatite herpétiforme.

Le bilan d'une hépatopathie cryptogénétique a également permis le diagnostic de MC chez un patient.

Le dépistage familial chez un patient de notre série a révélé le diagnostic de MC chez une patiente âgée de 73 ans ayant présenté des symptômes extra-digestifs avec anémie chronique, des avortements répétés sans aucune exploration préalable en particulier à la recherche de MC. Le diagnostic de MC était contemporain du diagnostic du carcinome épidermoïde de la langue ; la survenue d'un cancer est une complication grave d'une MC sous diagnostiquée. Dans la série de Sharma (62), le diagnostic de MC a été porté par dépistage familial dans 3,4% des cas.

La recherche systématique de MC devant certaines situations cliniques a révélé cette dernière chez 9,8% des patients (bilan de thrombose 5,2% dont un cas associé à une cirrhose cryptogénétique, bilan de MAI 3,2%, bilan de stérilité primaire 0,7%, dépistage familial (0,7%). Ces résultats démontrent le faible taux de dépistage ciblé de la MC dans notre pratique.

Dans notre série, seuls 33,8% des patients ont présenté des manifestations gastro-intestinales typiques (diarrhée chronique) contre 48,5% dans la série de Sharma (62). Différents symptômes devront faire penser au diagnostic de MC en particulier chez le sujet jeune. Un travail récent (136) a repris les signes révélateurs de MC à un âge précoce dans différentes régions méditerranéennes ; les résultats sont représentés tableau 97.

Tableau 97 : Signes présents lors du diagnostic de la maladie cœliaque (diagnostic avant l'âge de 18 ans) dans une étude multicentrique des pays méditerranéens. Francesca Tucci (136)

Symptoms	Area		
	Europe	Balkans	Africa
Chronic diarrhea	82 (35.3%)	149 (44.5%)	99 (54.4%)
Weight loss	81 (34.9%)	155 (46.2%)	67(36.8%)
Food refusal	59 (25.4%)	107 (31.9%)	55(30.2%)
Vomiting	122 (52.6%)	240 (71.6%)	113 (62.1%)
Anemia	22(9.5%)	74 (22.1%)	31(17.0%)
Constipation	11(4.7%)	32 (9.5%)	8(4.4%)
Other	13 (5.6%)	38 (11.3%)	18(9.9%)
No symptoms	41 (17.7%)	3 (0.9%)	15(8.3%)
Total	232	335	182

Dans notre série, particulièrement chez les patients diagnostiqués durant l'enfance, ou à l'âge adulte mais avec des symptômes remontant à l'enfance, seul l'interrogatoire détaillé des patients et des parents aurait permis de recenser certains signes évocateurs tels que le refus d'alimentation, les vomissements, la perte pondérale qui auraient permis le diagnostic de MC à un âge plus précoce évitant ainsi la survenue de complications. L'existence de ces signes est non signalée et donc sous-estimée dans notre travail.

4.4. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic

4.4.1. Signes généraux

Les patients ont présenté un amaigrissement dans 33,8% des cas. L'amaigrissement est estimé à 62,8% dans la série de BEO (419), et une asthénie dans 86,4% des cas ce qui rejoint les données de la littérature avec un taux d'asthénie estimé à 75,1% des cas (62) et à 88,3% des cas dans la série de BEO (419). Cependant, ces signes ont été rapportés par les patients sans précisions objectives :

- concernant l'amaigrissement, la perte pondérale a été appréciée de manière subjective par le patient et elle est souvent non chiffrée et sans aucune notion sur le poids antérieur à la MC.
- concernant l'asthénie, cette dernière est également différemment appréciée par les patients et ce de manière très subjective.

4.4.2. Signes fonctionnels

Les symptômes digestifs présentés lors du diagnostic de la MC sont souvent associés et ont été comparés à ceux de la littérature, comme le présente le tableau 98 :

Tableau 98 : Tableau comparatif des signes fonctionnels digestifs présentés lors du diagnostic

	Minakshi SHARMA (62)	Série Boutaleb(419)	Notre série
Nombre de cas	233	317	154
Diarrhée chronique	75,1%	23,8%	33,8%
Ballonnement abdominal	40,3%	49,8%	36,4%
Douleurs abdominales	28,8%	43,2%	33,1%
Dyspepsie	1,7%	7,2%	19,5%
Vomissement	-	10,1%	17,5%
Constipation	8,6%	8,8%	7,8%
Reflux gastro-œsophagien	-	2,5%	1,9%

Le ballonnement abdominal et/ou les douleurs abdominales sont attribués au SII. Des travaux ont indiqué que le diagnostic de SII est longuement considéré avant l'établissement du diagnostic de MC (164, 165). Yahyaoui (434) dans un travail de dépistage de MC chez les patients atteints du SII retrouve une prévalence de 3,5%.

Dans notre travail, 39% des patients ont présenté des manifestations extra-intestinales révélatrices, ce qui rejoint les résultats de la littérature : 43,8% dans l'étude méditerranéenne (136) et 40% dans une étude indienne (62).

La grande prévalence de la diarrhée chronique dans la série de Sharma (75,1%) caractérise la population pédiatrique et rejoint les données de la littérature.

Des douleurs osseuses sont signalées chez 7,1% des patients, des crampes musculaires chez 1,9% des cas, des paresthésies des membres inférieurs chez un patient.

Une pathologie migraineuse est retrouvée chez 1,3% de nos patients. En effet, la migraine est une complication rare au cours de la MC, rapportée dans la littérature (435). Zelnik (435) a recherché les anomalies neurologiques dans la population cœliaque et a constaté une élévation significative du taux de céphalées au cours de la MC estimé à 27,9% par rapport aux sujets contrôles estimé à 8,1%. Les céphalées chez les cœliaques, correspondaient à une migraine dans 45,1% des cas. Le mécanisme de cette association serait un tropisme des IgA aux vaisseaux sanguins cérébraux engendrant une réaction

inflammatoire (436). Selon une étude portant sur la perfusion cérébrale chez les patients cœliaques et chez des sujets contrôles (437), il y aurait des régions d'hypoperfusion cérébrale dans 73% des cas de MC ne suivant pas le RSG contre 7% des cas de MC sous RSG et aucun cas chez les sujets contrôles avec $p < 0,05$. L'hypoperfusion cérébrale est secondaire à une inflammation de mécanisme auto-immun.

4.4.3. Signes physiques

Les signes retrouvés à l'examen clinique lors du diagnostic sont comparés à ceux de la littérature, comme le présente le tableau 99.

Tableau 99 : Signes physiques au cours de la maladie cœliaque

Examen physique	Minakshi SHARMA (62)	Notre série
Nombre de cas	233	154
Retard statural	48,5%	20,1%
Syndrome œdémateux	8,2%	5,2%
Ascite	9%	1,9%
Splénomégalie	6,9%	3,2%
Aptose buccale	41,2%	18,2%

Le retard statural moins fréquemment et de manière significative observé dans notre série témoignerait d'un retard diagnostique dans la série de Sharma et/ou de l'apparition précoce de l'affection chez l'enfant.

Dans notre travail, le BMI est le plus souvent normal (70,8%), un déficit pondéral défini par un BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ est observé chez 19,5% et une surcharge pondérale (BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) est retrouvée chez 9,7% des patients dont un cas d'obésité (0,7%). Dans une étude britannique récente (66), seul 3% des patients cœliaques présentaient lors du diagnostic un déficit pondéral, 53% présentaient un BMI normal, 31% présentaient un surpoids et 13% une obésité.

Une autre étude américaine retrouve un BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ chez 27% des patients cœliaques lors du diagnostic (438) soit avec la même fréquence que dans notre série. Le BMI n'est pas un indicateur de la MC.

La pâleur cutanéomuqueuse présente chez 63,4% des patients est constamment associée à une anémie. Dans la série de Boutaleb (419), 22,7% présentaient une pâleur cutanéomuqueuse.

Les anomalies des phanères sont constatées chez 42,9% des patients, de gravité variable à type de chute de cheveux, d'alopecie, et de fragilité unguéale. Ces anomalies sont constatées dans 18,6% dans la série de Boutaleb (419). Chez nos malades, ces anomalies n'ont pas fait rechercher une MC et certains patients ont consulté en dermatologie où des traitements locaux et parfois des supports alimentaires (vitamines) ont été instaurés sans bilan étiologique en particulier la recherche d'une MC. La mise sous RSG a permis une amélioration de ces lésions.

Des anomalies buccales sont constatées chez 28,6% des patients de notre série avec une glossite dans 10,4% des cas et une aphtose buccale dans 18,2% des cas. Dans la littérature, 41,2% des patients présentent une aphtose buccale (62). Les anomalies de la bouche à type d'aphtose buccale, de glossite, de chéilite sont des lésions communes au cours de la MC et il a été constaté que 3 à 6% des aphtoses buccales récidivantes sont en rapport avec une MC infra-clinique (439).

4.5. Présentation biologique de la maladie cœliaque

L'anémie est l'anomalie extra-digestive la plus fréquente au cours de la MC, avec des prévalences variables entre 12 et 69% dans les pays occidentaux et entre 85 et 90% en Inde (64, 440, 441, 442). L'anémie peut être la seule manifestation de la MC et circonstance diagnostique (443). Dans notre travail, l'anémie est présente dans 85,1% des cas, le même chiffre est retrouvé dans la série de Sharma (62) et un chiffre proche de 83% dans la série de BEO (419). Harper (64) retrouve dans une série américaine, une prévalence de 20% au cours de la MC.

Dans notre série, les causes d'anémie sont dominées par l'origine carencielle qui concerne 78,6% des malades cœliaques et 92,4% des cas d'anémie : 121/131.

L'anémie par carence en fer est retrouvée en tête chez 65,6% de nos patients, ce qui rejoint les résultats de la littérature où la carence martiale est la cause la plus fréquente de l'anémie au cours de la MC (64, 442). La carence en fer est essentiellement secondaire à une

malabsorption intestinale (444) ; en effet, l'atteinte au cours de la MC touche constamment le grêle proximal qui est le site principal d'absorption du fer (445). Un saignement gastro-intestinal à l'origine de la carence a été évoqué, ce saignement serait corrélé au degré d'AV (446). La recherche de MC est indiquée devant toute carence en fer (445).

L'anémie par carence en acide folique est retrouvée dans 7,6% des cas d'anémie. Dans la littérature, les chiffres sont variables et la prévalence de la carence en acide folique est de 11 à 49% au cours de la MC (64, 442).

Dans notre série, 5,3% des cas d'anémie sont en rapport avec une carence en vitamine B12. Dans la littérature, 8 à 41% des patients présentent un déficit en vitamine B12 lors du diagnostic (441, 447, 448). Dans l'étude de Dahele (447), un déficit en vitamine B12 est retrouvé chez 30% des patients cœliaques sans anémie et chez 56% des patients cœliaques avec anémie. Les mécanismes impliqués seraient une hyposécrétion du facteur intrinsèque par gastrite auto-immune, une atrophie intestinale sévère touchant l'iléon et par diminution de la protéine R pancréatique intervenant dans l'absorption de la vitamine B12 suite à l'atteinte du grêle proximal (449). La carence en vitamine B12 est secondaire chez nos patients à une anémie de Biermer associée à la MC.

L'origine inflammatoire est constatée dans 6,1% des cas d'anémie de notre série. En 2007, Harper (64) rapporte la présence d'une hyperferritinémie chez 12 à 13% des patients cœliaques avec anémie. Une année plus tard, 17% d'anémie inflammatoire en rapport avec les maladies chroniques associées au cours de la MC sont répertoriées par Bergamaschi (450). Le mécanisme serait secondaire à une élévation de l'IL1b, IL6, TNF alpha et de l'interféron gamma (451, 452).

2,3% des cas d'anémie sont en rapport avec une β thalassémie mineure observée chez 1,3% de nos patients. Dans sa série, Sharma (62) retrouve 0,9% de cas de β thalassémie mineure et 0,4% de β thalassémie majeure associée à la MC. L'association β thalassémie-MC ne trouve pas d'explication et ne pourrait être que fortuite.

Une anémie hémolytique d'origine auto-immune et l'anémie par hypersplénisme sont également observées dans respectivement 0,8% (n=1) des cas.

Différents mécanismes de l'anémie peuvent être intriqués chez un même patient.

La thrombocytose constamment associée au syndrome inflammatoire, caractérise 5,8% de nos patients.

La thrombopénie (n=4 ; 2,6% des cas) en association le plus souvent avec une leucopénie (n=3 ; 1,9% des cas), est en rapport avec un syndrome d'HTP chez des patients cirrhotiques, et en association avec une anémie hémolytique dans un cas.

Les autres anomalies biologiques en rapport avec le syndrome carenciel sont décrites dans la littérature beaucoup moins fréquemment que l'anémie. L'hypoalbuminémie est observée dans 35,1% des cas soit chez un peu plus du tiers de nos patients et serait en rapport avec le syndrome carenciel sévère retrouvé dans les formes graves d'une part et les comorbidités associées d'autre part, telles que la cirrhose hépatique, la tuberculose ...; dans ces derniers, l'hypoalbuminémie fait partie intégrante du syndrome inflammatoire biologique. Sharma (62) a rapporté 17,9% de cas d'hypoalbuminémie.

Une hypocalcémie le plus souvent modérée observée dans notre série dans 35,1% des cas rejoint le taux de la série de BEO (419), et qui est de 25,5%.

Le TP est bas (< 70%) chez 14,9% (n=23) des malades et est amélioré par l'injection de la vitamine K dans presque la moitié des cas (n=8). Seuls six patients présentent une insuffisance hépatocellulaire. Dans la littérature, les patients cœliaques ont une tendance élevée à développer des saignements muqueux du fait d'un déficit en facteurs de coagulation vitamino-K dépendant (441). Une étude récente rapporte un TP prolongé chez 18,5% des patients cœliaques, rejoignant nos valeurs, avec un risque d'anémie élevé chez ces patients par saignement muqueux (453).

4.6. Anomalies osseuses au cours de la maladie cœliaque

L'ostéodensitométrie ciblée réalisée dans 22% (n=34) des cas, dans le cadre du bilan de retentissement du syndrome de malabsorption dans 41,2% des cas (n=14), chez des patients se plaignant de douleurs osseuses dans 32,4% des cas (n=11), devant une hypocalcémie dans 23,5% des cas (n=8) et chez une patiente (2,9%) avec cirrhose auto-immune associée, est revenue pathologique chez 30 patients soit dans 88,3% des cas, en montrant l'existence d'une ostéopénie chez 22 (64,7%) patients, et une ostéoporose chez 8 (23,6%) cœliaques.

L'ostéoporose est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non cœliaques (3,4% vs 0,2 %) (148). Une revue de la littérature rapporte une fréquence d'ostéopénie ou d'ostéoporose entre 0,8% et 3,4% dans la population cœliaque (453). Chez des patients cœliaques sous RSG bien suivi, une étude récente (454) a retrouvé une faible densité osseuse dans 74% des cas avec une ostéoporose dans 24% malgré le suivi du RSG impliquant une supplémentation systématique en calcium et vitamine D.

Dans notre série, 5,2% des patients ont présenté une fracture. Une méta-analyse récente (152) a démontré que le risque de fracture chez les patients cœliaques adultes est significativement plus élevé (43%) que chez les témoins (OR = 1,43). D'autres études confirment l'augmentation du risque de fractures chez les patients cœliaques (149,150).

4.7. Sérologie de la maladie cœliaque

Lors du diagnostic, 152 patients sont séropositifs (98,7%). Le diagnostic de MC chez les 2 patients séronégatifs est porté sur des arguments cliniques, histologiques (AV stade 3c) et évolutifs sous RSG. La fréquence des formes séronégatives est donc de 1,3% ; dans la série asiatique, la prévalence est de 0,43% (62). Dans la littérature, la prévalence de la MC séronégative est de 6 à 22% de tous les cas diagnostiqués. Une sérologie négative n'élimine pas le diagnostic de MC, ces patients nécessitant une biopsie duodénale (79, 89, 95).

Les AATGt de type IgA sont positifs dans 94,2% des cas dans notre série, ce qui rejoint le résultat de la série indienne estimé à 90,4% (62) ; dans la littérature, la sensibilité des AATGt varie entre 75 à 95% (80, 81, 82, 83, 84, 85).

Les AAE sont positifs chez 94,9% des patients, la sensibilité des AAE avoisine les 80% (455).

Les AAGD de type IgA ne sont réalisés que dans 12,3% des cas vu la non disponibilité, et sont revenus positifs dans moins de la moitié des cas ; leur sensibilité varie entre 82 et 96% des cas (80, 81, 82, 83, 84, 85). Le faible taux de positivité est probablement secondaire au faible taux de réalisation.

Il n'est pas possible dans notre travail, de comparer l'apport diagnostique des différents Ac, étant donné que le nombre et la nature des Ac réalisés sont différents d'un patient à un autre et que les résultats sont réalisés dans différents laboratoires et sont alors très hétérogènes. Cependant, la sérologie est nécessaire pour porter le diagnostic de MC en plus

des arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et évolutifs et pour suivre la réponse au RSG.

4.8. Aspects endoscopiques au cours de la maladie cœliaque

4.8.1. Anomalies endoscopiques duodénales

Différents aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale sont répertoriés chez les patients de notre série : hachuré plus des deux tiers des cas, nodulaire 26% des cas, plissement duodéal plat ou réduit de taille plus de 90% des cas, un aspect normal chez 7% des patients. Ces résultats confirment le fait qu'aucun aspect endoscopique n'est spécifique de la MC (101), l'examen endoscopique devant être systématiquement complété par des biopsies duodénales devant la moindre suspicion clinique de MC. Sharma (62) retrouve à l'examen endoscopique du duodénum des patients de sa série, un aspect normal dans 33,5%, un aspect hachuré dans 36% des cas, un aspect plat du plissement dans 19,3% des cas et un aspect plat et hachuré du duodénum dans 11,2% des cas.

4.8.2. Anomalies endoscopiques associées

Des anomalies endoscopiques associées telles que décrites dans la littérature (62) sont observées : un syndrome de Plummer Vinson en rapport avec l'anémie associée à la MC, des signes endoscopiques d'HTP, des aspects endoscopiques de gastrite antrale et des signes d'atrophie fundique chez les patients avec anémie de Biermer.

4.9. Aspects histologiques au cours de la maladie cœliaque

4.9.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale

L'étude anatomo-pathologique des biopsies duodénales constituent le « gold standard » du diagnostic de MC (93). Dans notre travail, elle a permis de porter le diagnostic de MC dans un contexte clinique et sérologique, par la mise en évidence d'AV.

L'AV est de degré variable, totale (3c) dans plus de moitié des cas, subtotale (3b) dans 30% des cas et partielle (3a) dans 13% des cas.

L'hyperplasie des cryptes est retrouvée chez environ 60% des patients, l'infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire est très fréquemment retrouvé à l'examen

histologique des biopsies duodénales (90,9%) ; des granulocytes sont décrits dans 10% des infiltrats inflammatoires.

L'indice lympho-épithélial est supérieur à 35 LIE/100 entérocytes dans 42,9%.

L'indice lympho-épithélial est significativement plus élevé aux stades 3a et 3b de Marsh (52,2%) par rapport au stade 3c de Marsh (35,6%) ; notre résultat concorde avec les résultats de la littérature où la lymphocytose intra-épithéliale est plus marquée aux stades initiaux d'AV (15).

La concordance entre le titre d'Ac et la sévérité de l'AV à l'histologie est médiocre avec un coefficient Kappa $K=0.2=20\%$. Les biopsies duodénales restent le gold standard quelque soit le degré de positivité de la sérologie cœliaque.

La concordance entre les aspects endoscopiques de la muqueuse ou du plissement d'une part et l'aspect histologique d'autre part est médiocre avec coefficient Kappa $K=0,3$ et $K=0,2$ respectivement. La réalisation de biopsies pour examen histologique est indispensable selon le contexte clinique, quelque soit l'aspect de la muqueuse duodénale à l'examen endoscopique.

4.9.2. Lésions histologiques associées

Les biopsies antrales effectuées en cas d'aspect de gastrite sont revenues dans plus de 83% en faveur d'une gastrite chronique à Hp. Ce taux élevé est attendu dans une population algérienne à haute prévalence d'Hp. L'Hp étant une bactérie carcinogène, l'intérêt est de la rechercher systématiquement et de l'éradiquer en prophylaxie du cancer, bien que le cancer gastrique ne soit pas significativement plus fréquent au cours de la MC par rapport à la population générale (269).

Les biopsies fundiques ont porté le diagnostic de gastrite atrophique fundique dans un contexte clinique, biologique, endoscopique et sérologique évocateur d'une anémie de Biermer.

4.10. Gravité de la maladie cœliaque

Dans notre étude, 42,2% des patients ont présenté une forme grave inaugurale soit en rapport avec un syndrome carenciel majeur ou une complication révélatrice.

Une prise en charge en milieu hospitalier était nécessaire, permettant de stabiliser les patients et de porter le diagnostic de MC. Il est admis qu'en plus du traitement par RSG, la substitution en microéléments et la correction des déficits en fer et en vitamines sont souvent nécessaires durant la phase initiale du traitement (456). Dans les formes sévères de la maladie, en plus de la stabilisation de la balance hydro-électrolytique et des œdèmes, une nutrition parentérale était nécessaire et un traitement corticostéroïde a été prescrit dans certains cas (457, 458, 459).

4.11. Formes cliniques de la maladie cœliaque

4.11.1. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic

La présentation clinique de la MC selon la classification d'Oslo (14) était, dans notre étude, le plus souvent sous forme atypique (non classique) : 66,2% (n=102), la forme classique (diarrhée chronique avec syndrome de malabsorption) ne représentait que 33,8% (n=52) de nos malades. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de BEO (419) qui retrouve une nette prédominance de la forme atypique (78,8%). Une étude récente réalisée dans différents pays du pourtour méditerranéen retrouve 70% de formes atypiques (136). Dans d'autres études, seulement la moitié des patients atteints de MC présentent des manifestations typiques tels que la diarrhée chronique et le retard de croissance, tandis que le reste des présentations sont atypiques tels que le retard statural résistant à la thérapie, l'ostéopénie, défaut de l'émail dentaire, l'anémie, retard pubertaire et ataxie (10,11).

4.11.2. Présentation clinique et âge au diagnostic

Dans notre travail, la forme non classique prédomine aussi bien chez l'adulte jeune (16-35 ans) que chez l'adulte d'âge moyen (36-65 ans), ce qui rejoint les données de la littérature (10, 11, 136) ; mais il est constaté, dans notre série que les trois tableaux cliniques : typique, digestif atypique et extra-digestif, selon les définitions d'Oslo (14) sont également représentés chez l'adulte jeune alors que chez le sujet plus âgé, la forme digestive atypique est deux fois moins retrouvée que les deux autres formes cliniques.

4.11.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial

Dans notre série, les patients diagnostiqués initialement durant l'enfance, se sont présentés indifféremment sous les 2 formes : typique avec diarrhée chronique et atypique ;

contrairement aux patients diagnostiqués initialement à l'âge adulte où la forme non classique est prédominante dans près de deux tiers des cas. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature ; dans un travail indien (62), la diarrhée chronique était significativement plus retrouvée chez les patients cœliaques diagnostiqués avant l'âge de 18 ans par rapport aux patients diagnostiqués après l'âge de 18 ans.

5. Maladie cœliaque et comorbidités

5.1. Pathologies non auto-immunes associées à la maladie cœliaque

Dans notre travail, plusieurs pathologies non auto-immunes sont recensées associées à la MC. Une allergie retrouvée dans 7,7% des cas, est d'origine environnementale dans 75% des cas, médicamenteuse ou alimentaire dans les cas restants. Dans la littérature, l'allergie n'est pas plus fréquente au cours de la MC par rapport à la population générale (460). Dans la série de Boutaleb (419), l'allergie est associée à la MC dans 5,6% des cas rejoignant nos résultats et les données de la littérature (460).

Une maladie psychiatrique est répertoriée dans 4% des cas (n=6) dans la majorité des cas en rapport avec un syndrome dépressif, et une épilepsie dans 2% des cas. Ces dernières années, les désordres psychiatriques et neurologiques sont de plus en plus décrits en association avec la MC (461), en particulier certaines neuropathies périphériques dites neuropathies reliées au gluten, certaines ataxies dite ataxie au gluten, et à moindre degré un syndrome dépressif, une démence ou une épilepsie. L'amélioration de ces désordres neuropsychiatriques sous RSG n'est cependant pas constante.

Une coronaropathie est associée à la MC dans 2% des cas de nos patients ; les complications cardio-vasculaires sont associées à la MC et représentent la première cause de décès selon une large étude de cohorte (462).

Deux cas d'insuffisance hypophysaire, un cas d'hypothyroïdie, un cas d'hyperthyroïdie et un cas d'hyperparathyroïdie sont associés à la MC chez nos patients sans signes évocateurs d'origine auto-immune. Dans la littérature, 10 à 15% des patients cœliaques présentent une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie concomitante (198) alors que l'association à d'autres endocrinopathies telles que l'atteinte de la parathyroïde, l'hypophysite auto-immune n'est pas bien établie (198).

Une association avec un syndrome de Plummer Vinson est notée chez deux patients ; il est actuellement admis que devant ce syndrome, des biopsies duodénales systématiques doivent être effectuées à la recherche d'une MC.

Les hépatopathies cryptogénétiques et les cancers associés sont traités dans des chapitres à part.

D'autres associations d'allure fortuite sont retrouvées dans notre travail : 2 cas de diabète type 2, un cas d'achalasia, un cas de polykystose rénale.

L'ACG (93) individualise 2 groupes de situations cliniques où la MC se voit plus que dans la population générale. Ces situations cliniques devront faire rechercher une MC (tableau 100).

Tableau 100 : Conditions cliniques où la maladie cœliaque est plus fréquemment associée que dans la population générale (93)

CD common (>2 times prevalence of general population)	CD less common but treatable
Symptomatic malabsorption	Pulmonary hemosiderosis
Diarrhea with weight loss	Unexplained male or female infertility
Chronic diarrhea with or without abdominal pain	Dyspepsia
Chronic iron deficiency and anemia	Amenorrhea
Metabolic bone disease and premature osteoporosis	Chronic fatigue
Postprandial bloating and gaseousness	Apparent malabsorption of thyroid replacement medication
Unexplained weight loss	Epilepsy or ataxia
Abnormal elevated liver enzymes	Constipation
Incidental discovery of villous atrophy endoscopically or histologically	Recurrent abdominal pain
Dermatitis herpetiformis	
Peripheral neuropathy	
Oral aphthous ulcers	
Growth failure	
Discolored teeth or developmentally synchronous enamel loss	
Thyroid disease	
Iritable bowel syndrome	
Down's and Turner's syndromes	

5.2. Pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque

20,8% (n=32) de nos patients présentent au moins une MAI associée à la MC. Quatre patients (2,6%) présentent 2 MAI associées à la MC.

La prévalence des MAI associées à la MC est évaluée donc à 22,8% (n=36), ce qui correspond aux résultats de la littérature où 15 à 25% des cœliaques présentent ou présenteront une MAI associée (183). Dans une série indienne (62), Sharma rapporte que 14,2% des patients cœliaques présentent au moins une MAI avec une proportion de MAI associées estimée à 16,1%.

Dans un travail multicentrique espagnol et italien (463), la présence de certains Ac était associée au développement d'autres MAI au cours de la MC. Durant ce travail, 15,1% d'association de MAI à la MC sont rapportées. Les différentes MAI associées à la MC rapportées dans la littérature, et comparativement à notre série sont représentées au tableau 101 :

Tableau 101 : Tableau comparatif des différents types de MAI associées

Etude	Antonio López-Vázquez (463)	Minakshi Sharma (62)	Notre étude
Nombre de cas	383	233	154
DT1	5,7%	4,3%	6,5%
Anémie de Biermer	0,8%	0,4%	4,5%
TAI	2,3%	7,7%	3,8%
HAI	0,8%	-	2,5%
Sclérodémie systémique	-	-	1,9%
Dermatite herpétiforme	-	-	0,7%
ACJ	0,3%	-	0,7%
SS	0,3%	-	0,7%
Maladie de Crohn	0,5%	0,4%	0,7%
Psoriasis	-	0,4%	0,7%
Anémie hémolytique auto-immune	-	0,4%	0,7%
PR	1,6%	-	-
CBP	0,8%	0,4%	-
Connectivie mixte	0,3%	-	-
Lupus érythémateux disséminé	-	0,9%	-
Alopécie areata	-	0,4%	-
Total	15,1%	16,1%	23,4%

Le DT1 est la pathologie auto-immune la plus associée à la MC (183), et c'est ce qui a été constaté dans notre série où sa prévalence est de 6,3% ; dans une série indienne de patients cœliaques, la prévalence du DT1 était de 4,3% (62). Une étude récente a rapporté une prévalence de la MC au cours du DT1 entre 4,4 et 11% (185). Une grande étude pédiatrique multicentrique suédoise des patients DT1 (n=300) avec dépistage annuel de la MC, a indiqué que, sur une période de 5 ans, 6% de la cohorte a développé une MC silencieuse (187).

Le diagnostic de DT1 précède dans 90% des cas celui de la MC (188), ce qui correspond bien à nos données où le diagnostic de DT1 a constamment (100%) précédé celui de MC.

Une diminution du nombre d'épisodes hypoglycémiques sous RSG a été notée dans certaines études (464, 465) mais pas dans d'autres (466). Dans notre série l'effet du RSG est constaté chez tous nos patients avec un bon équilibre glycémique depuis le suivi du RSG.

Le dépistage de la MC au cours du DT1 est préconisé vu le risque élevé de MC au cours du DT1 et afin de prévenir les complications liées à la MC, actuellement bien connues (59, 467). Il a même été recommandé de mettre les malades dépistés sous RSG. Cependant pour les malades asymptomatiques, l'intérêt du RSG est controversé (187, 468).

Un cas de psoriasis est associé à la MC, également chez un patient avec DT1. Les patients avec psoriasis ont un risque élevé de développer une MC par rapport à la population générale, estimé à 4,34% (469). De même, la MC est un facteur de risque de développement de psoriasis avec HR estimé à 1,72 (470).

Une anémie de Biermer est retrouvée dans 4,5% (N=7) des cas, dont un cas associé à la TAI et trois d'entre eux (42,9%) diagnostiqués bien après celui de MC. La prévalence plus élevée de cette affection dans notre série par rapport à celle signalée dans la littérature est expliquée par un biais de recrutement. Des biopsies gastriques et duodénales doivent être systématiques devant un contexte évocateur de MC avec anémie de Biermer.

Dans notre travail, 3,8% de cas de TAI sont diagnostiqués en association avec la MC. Dans la littérature une prévalence élevée de la TAI au cours de la MC est rapportée (196,197).

L'HAI est associée dans 2,6% des cas. Une augmentation de la prévalence de l'HAI a été documentée dans des cohortes pédiatriques et adultes de MC, la prévalence varie de 2 à 11.5% (205, 209, 210). Il est important de noter que l'haplotype HLA-DQ2 retrouvé dans 95% de MC, présente une forte liaison à l'haplotype HLA-DR3 associé à l'HAI (212).

Une patiente présente un SS associé à la MC avec HAI. Une association entre le SS et la MC a été signalée dès 1965 (218). Une série a rapporté une prévalence de 12% de MC dans une population adulte avec SS (219) et une autre un taux de prévalence de 14,4% (220) ; 56% des patients adultes avec SS avaient aussi un HLA-DQ2, l'haplotype le plus fréquent dans la MC (219). Dans des séries de patients cœliaques, le SS était associé dans 3,4% (471) et 3,3% des cas (472).

La sclérodermie systémique est associée dans 1,9% des cas (n=3) dont un cas chez un patient avec DT1 ; un taux de 0,3% a été retrouvé dans la série de Collin (472).

Quelques cas de maladie de Crohn associée à la MC ont été rapportés dans la littérature (62, 463) ; un seul cas répertorié dans notre série.

Un cas d'anémie hémolytique auto-immune est recensé dans notre population cœliaque, un cas a été aussi recensé respectivement dans la série de Sharma (62) et de Boutaleb (419).

La dermatite herpétiforme (DH) est la manifestation dermatologique de la MC (227). Bien que la DH soit spontanément résolutive chez 12% des patients (232), le RSG reste le traitement standard de la DH avec une rémission chez 100% des patients (227, 229). Chez notre patiente, une disparition totale des lésions a été obtenue sous RSG et dermocorticoïdes.

Un cas d'ACJ est diagnostiqué 8 années après celui de MC dont le diagnostic est porté durant l'enfance. Dans une étude italienne, la prévalence de la MC parmi les enfants suivis pour ACJ est élevée, estimée à 2,5% (473) ; le RSG a permis d'améliorer les symptômes articulaires avec un moindre recours au traitement anti-inflammatoire.

D'autres pathologies associées à la MC sont d'étiopathogénie inconnue avec possibilité de mécanisme auto-immun associé, non confirmé.

Le diagnostic d'hypophysite auto-immune ou d'hypophysite lymphocytaire est évoqué dans un contexte de MAI (474), mais non confirmé chez deux patients présentant un tableau d'insuffisance hypophysaire cortico-gonado-thyréotrope. Le diagnostic de certitude demeure histologique mais la biopsie hypophysaire, examen invasif, est non réalisable en pratique courante, de plus les Ac anti-hypophysaires sont rarement retrouvés (18 % des cas), et leur sensibilité et spécificité sont faibles (475, 476). Collin (477) a rapporté 3 cas

d'association de MC avec hypopituitarisme auto-immun. Une association de l'hypophysite lymphocytaire à l'HAI a été rapportée dans une étude (478) ; une patiente de notre série présente une HAI associée.

La cirrhose cryptogénétique retrouvée chez 2,3% des patients, peut correspondre à une hépatopathie dysimmunitaire (CBP, CSP, HAI), dans la forme séronégative, et les signes histologiques spécifiques d'orientation étiologique peuvent être effacés par la fibrose.

Les 3 cas d'alopécie (1,9%) peuvent être d'origine auto-immune en rapport avec l'alopécie areata ; des études rapportent une association entre la MC et l'alopécie (62,247, 248).

Un cas d'hyperthyroïdie idiopathique (0,6%), est en rapport probablement avec une TAI séronégative.

Le mécanisme auto-immun ne peut être écarté avec certitude devant le seul cas d'hyperparathyroïdie étiqueté idiopathique de notre série (0,6%). Un seul cas (0,4%) d'hyperparathyroïdie idiopathique a également été retrouvé dans la série de Sharma (62).

Des pathologies auto-immunes sont souvent associées à la MC et doivent être recherchées devant une MC, de même leur diagnostic imposerait le dépistage de la MC (479). Dans notre série, le diagnostic de la MAI associée a précédé celui de la MC dans 55,6% des cas (n=20) avec un délai moyen de 10,8 ans, et dans ce cas, 3,2% des patients sont diagnostiqués pour la MC par dépistage au cours de bilan de MAI (2 cas de DT1, 2 cas d'HAI, 1 cas de TAI).

Le diagnostic de MAI est contemporain de celui de MC dans 25% (n=9) des cas et a suivi le diagnostic de MC dans 19,4% des cas (n=7) avec un délai moyen estimé à 6,8 ans. Dans cette dernière situation, 85,7% (6/7) des patients sont âgés de moins de 36 ans lors du diagnostic de MC avec un âge moyen à 24,3 ans. Notre résultat correspond aux résultats de la littérature où le risque d'apparition de MAI est significativement élevé lorsque le diagnostic de MC est porté précocement avant l'âge de 36 ans (480) avec un risque multiplié par 2,65.

Le mécanisme serait une moindre perméabilité aux Ag susceptibles de déclencher des désordres auto-immuns à un âge tardif du fait d'une meilleure maturité de la barrière intestinale (480). Dans le même travail, Cosnes rapporte un risque élevé de survenue de MAI chez les patients cœliaques avec histoire familiale de MAI avec un HR estimé à 2,36.

Chez les 32 patients avec MAI associées à la MC, 25% (n=8) présentent une histoire familiale de MC ou d'autres MAI avec 9,4% (n=3) de MC familiale isolée, de MAI dans la famille autre que MC respectivement et 6,2% (n=2) de MC et autre type de MAI dans la famille. Le même type de MAI associée est retrouvé chez nos patients et leur famille dans 80% des cas (4/5).

Chez tous nos patients, un traitement spécifique de la pathologie auto-immune est associé au RSG. Le RSG a un bénéfice constaté, en particulier en cas de DT1 permettant un meilleur équilibre glycémique, de colite inflammatoire et de maladie de Biermer permettant la correction du syndrome anémique et du syndrome carenciel, et en cas de dermatite herpétiforme permettant la régression totale des lésions cutanées.

Dans le travail de Cosnes (480), le risque de développer une MAI au cours de la MC est significativement plus élevé chez les patients non adhérents au RSG par rapport aux patients adhérents avec un risque cumulé à 10 ans estimé à 15,6% et à 6% respectivement.

Il est constaté dans notre série que 28,1% (9/32) des malades avec MAI présentent un ATCD familial de MAI ou de MC ce qui peut s'expliquer par la susceptibilité génétique commune prédisposant à ces MAI (42).

5.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque

5.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique

Des revues de la littérature indiquent que l'hypertransaminasémie cryptogénétique, appelée encore l'hépatite cœliaque est la pathologie hépatique la plus fréquente au cours de la MC, observée chez environ la moitié des patients cœliaques ne suivant pas le RSG, avec une réversibilité dans plus de 2 tiers des cas après 6 à 12 mois de RSG (204, 481, 482). De même, la prévalence de MC chez les patients avec hypertransaminasémie cryptogénétique est estimée à 9% (483).

Dans notre étude, 12,3% des patients présentent une hypertransaminasémie cryptogénétique et les tests hépatiques se sont normalisés chez 100% des patients sous RSG. La prévalence de l'hypertransaminasémie cryptogénétique et le taux de réversibilité sous RSG dans les différentes études publiées est représentée au tableau 102 :

Tableau 102 : Prévalence et réversibilité de l'hypertransaminasémie cryptogénétique selon les études

Etude	Nombre de cas	% hypertransaminasémie cryptogénétique	Normalisation des tests hépatiques sous RSG
Sharma (62)	233	24,3	Non évaluée
Bardella (208)	158	42	95%
Hagander (484)	53	39	Non évaluée
Bonamico (485)	65	57	Non évaluée
Novacek (177)	176	40	96%
Jakobsen (486)	171	47	75%
Boutaleb (419)	317	10,1	100%
Notre étude	154	12,4	100%

Nos résultats rejoignent ceux de la série de Boutaleb (419), cependant nos prévalences sont nettement et significativement inférieures à celles signalées dans la littérature dans différents pays.

5.3.2. Hépatopathies chroniques associées à la maladie cœliaque

Des anomalies hépatiques sévères avec évolution vers la cirrhose hépatique sont observées au cours de la MC. L'étude de population suédoise retrouve un risque de développer une cirrhose hépatique multiplié par 2,23 chez les patients cœliaques par rapport aux patients non cœliaques (487). Dans la même étude, le risque de développer la MC au cours des différentes hépatopathies chroniques est multiplié par 4 à 6 par rapport aux sujets contrôles ne présentant pas d'hépatopathie chronique. Dans un autre travail, la prévalence de la MC est 15 fois plus élevée chez les patients avec hépatopathie chronique que dans la population générale (488).

Dans notre étude, l'hépatopathie chronique est survenue dans la quasi-totalité des cas à un stade avancé de cirrhose hépatique et a été observée dans 5,8% des cas.

Le bilan étiologique de l'hépatopathie chronique est revenu négatif dans 3,2% des cas, et le diagnostic de cirrhose cryptogénétique est porté dans ces cas, bien que le diagnostic chez nos patients est porté à un stade tardif de cirrhose hépatique où les signes spécifiques

d'orientation étiologique pouvaient faire défaut laissant les signes d'insuffisance hépatique et d'hypertension portale au premier plan. Dans 2,6% des cas, la cirrhose est d'origine auto-immune. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature où les hépatopathies cryptogénétiques et les hépatopathies auto-immunes sont les atteintes hépatiques les plus associées à la MC (174,175).

Dans une étude italienne, la prévalence de la MC au cours des hépatopathies cryptogénétiques est estimée à 4% (489).

Dans une étude prospective Duch, Van Gerven NM a rapporté une prévalence de MC au cours de l'HAI à 3,5% soit 10 fois plus élevée que dans la population générale Duch (490).

Les autres hépatopathies d'origine dysimmunitaire, rapportées dans la littérature en association avec la MC sont la CBP avec un risque de survenue multiplié par trois par rapport à la population générale dans une large étude de population suédoise (488) et la cholangite sclérosante primitive avec un risque multiplié par 4,5 dans la population cœliaque par rapport à la population générale dans cette même étude de population.

Le risque d'hépatopathie stéatosique est multiplié par 6,06 chez les patients cœliaques par rapport aux non cœliaques (487).

Dans notre série, nous n'avons pas diagnostiqué d'hépatopathie cholestatique, ni de cas de stéatohépatite non alcoolique. Cependant, le bilan d'hépatopathie chronique n'était pas systématique dans notre travail et réalisé en présence de signes d'appel alors que des formes infra cliniques au cours des hépatopathies peuvent exister.

Le diagnostic de cirrhose est porté à un âge jeune chez les patients de notre série : 31,1 ans en moyenne, et la cirrhose est révélatrice de la MC dans 1,9% des cas. Il est recommandé de rechercher les anomalies hépatiques au cours de la MC et de même penser à la MC devant un syndrome de cytolyse hépatique sans étiologie évidente (93) et devant une hépatopathie chronique cryptogénétique (491).

Une étude iranienne (492), rapporte une prévalence élevée de séropositivité spécifique de la MC au cours des hépatites virales B et d'autres études (493, 494) retrouvent une absence de réponse à la vaccination anti VHB chez des patients cœliaques, liée probablement au profil génétique de la MC. De même, des études rapportent une

association entre l'hépatite chronique C et la MC (495, 496, 497). Cependant, le lien entre les hépatopathies d'origine virale et la MC n'est pas démontré (498, 499, 500, 501), mais des cas de rechute de la MC sous traitements antiviraux en particulier l'interféron, ont été rapportés (502, 503, 504, 505) suggérant par certains auteurs la réalisation d'une sérologie cœliaque avant tout traitement antiviral. Dans notre série la sérologie virale effectuée chez 87,7% des patients est constamment négative.

Chez nos patients, le RSG est instauré en plus de la prise en charge spécifique de la cirrhose hépatique. Le tableau d'hépatopathie chronique décompensée dans 77,8% des cas (ascite : 55,6%, rupture de varices œsophagiennes : 22,2%) est au premier plan masquant la réponse sous RSG qui ne pouvait être appréciée. De plus le pronostic de la MC est celui de la pathologie hépatique avancée et de ses complications potentielles. Il est démontré que le risque de mortalité par la cirrhose hépatique est multiplié par 8 au cours de la MC par rapport à la population non cœliaque (506).

5.4. Maladie thrombotique au cours de la maladie cœliaque

Treize (8,4%) patients ont présenté une thrombose de siège variable ; cette dernière est révélatrice dans 61,5% des cas (8/13), a compliqué une MC diagnostiquée à l'enfance après une longue durée d'arrêt du RSG (39 ans) ; confirmant le risque de complications à l'arrêt du RSG. Enfin, la thrombose est survenue avant le diagnostic MC chez 4 patients et il s'agit dans ces cas d'une MC probablement méconnue.

Sur 13 bilans de thrombophilie pratiqués chez nos patients avec thrombose, un déficit en protéine S et un déficit en antithrombine III associés à la MC sont mis en évidence.

La prise de contraceptifs oraux et dans tous les cas un œstro-progestatif micro-dosé, est retrouvée chez 63,6% des femmes concernées par la thrombose.

Dans la littérature, la MC s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité à l'origine de complications thrombotiques (507). Des cas d'AVC révélateurs de MC ont été rapportés dans la littérature (508).

5.5. Maladie cœliaque et cancers

Le risque global de cancer chez les patients cœliaques par rapport à la population générale est variable selon les études ; il n'est pas plus élevé dans certains travaux (269)

alors que ce risque est élevé durant la première année suivant le diagnostic de MC dans d'autres travaux (509).

Certains types de cancer sont associés à la MC dans différentes études. Lebowhl (269) a retrouvé un risque significatif des LMNH au cours de la MC. Les autres types de cancer n'ont pas été significativement associés à la MC comme présenté au tableau 103.

Tableau 103 : Types de cancer associés à la MC (269)

Site of malignant disease	CD		
	O	E	SIR (95% CI)
All cancers	49	41.9	1.2 (0.9–1.5)
NHL	5	1.6	3.2 (1.0–7.5) ^a
Hodgkin's lymphoma	0	0.3	0.0 (0.0–14.4)
Digestive system	10	8.0	1.3 (0.6–2.3)
Stomach	2	1.2	1.2 (0.2–4.5)
Colon and rectum	4	3.7	1.1 (0.3–2.8)
Oesophagus	0	0.3	0.0 (0.0–10.7)
Small bowel cancer	0	0.1	0.0 (0.0–80.1)
Lung and trachea	2	3.4	0.6 (0.1–2.1)
Breast	9	10.2	0.9 (0.4–1.7)

^a Significantly increased risk of NHL.

En plus des LMNH, d'autres cancers ont un risque élevé de survenue au cours de la MC (261, 262, 263, 510) tel que l'ADK de l'intestin grêle, les cancers de l'œsophage, du pharynx et de la bouche. Dans notre série, 4 cas de cancer sont associés à la MC dont 3 cas de cancer faisant partie des complications néoplasiques attendues au cours de la MC : lymphome cutané (01 cas), carcinome épidermoïde de l'œsophage (01 cas), carcinome épidermoïde de la langue (01 cas), ADK du rectum (01 cas).

Le lymphome au cours de la MC est le plus souvent localisé au niveau de l'intestin grêle, mais d'autres localisations digestives ou extra-digestives comme la peau sont décrites dans la littérature (266). L'incidence ratio standardisée des lymphomes d'origine extra-intestinale est estimée à 3,6 (266). Notre patiente a présenté un lymphome avec atteinte cutanée au niveau du dos qui a bien évolué après résection chirurgicale carcinologique.

L'association des cancers épithéliaux du tractus aéro-digestif en particulier de l'œsophage cervical et du pharynx à la MC est bien établie (510).

Le risque des cancers colorectaux n'est pas plus important chez les cœliaques par rapport aux non cœliaques.

Lebwohl (269) n'a pas retrouvé de risque augmenté d'ADK colorectal associé à la MC et a estimé le RR à 0.75 et donc inférieur à 1. La MC pourrait être un facteur protecteur des cancers colorectaux. La découverte du cancer du haut rectum chez notre patiente est donc probablement une association fortuite à la MC d'autant plus que la patiente est bien équilibrée sous RSG lors du diagnostic du cancer rectal avec réponse sérologique.

Dans une large étude de population suédoise (509), Elfstöm a présenté les différents risques de cancer durant la première année suivant le diagnostic de MC et après la première année (tableau 104).

Tableau 104: Risque de cancer au cours de la maladie cœliaque. Elfstöm (509)

CD and Risk of GI Cancer According to Subtype						
	First year of follow-up			After 1 y of follow-up		
	HR	95% CI HR	No. of cancers	HR	95% CI HR	No. of cancers
Oropharynx	0.59	(0.07–4.64)	1	1.00	(0.62–1.62)	20
Esophagus	6.17	(1.52–25.0)	4	1.21	(0.55–2.65)	8
Stomach	1.67	(0.66–4.22)	7	1.13	(0.72–1.77)	24
Small intestine	31.0	(6.92–139)	10	2.22	(1.19–4.14)	15
Colon	7.94	(5.21–12.1)	49	1.10	(0.87–1.39)	88
Rectum	2.57	(1.36–4.86)	14	0.58	(0.40–0.85)	30
Liver	6.05	(2.96–12.4)	15	1.78	(1.22–2.60)	39
Pancreas	10.7	(5.77–19.7)	26	1.40	(0.97–2.02)	38

Les 4 cas de cancer diagnostiqués dans notre série sont survenues soit avant, soit durant la première année d'évolution de la MC.

En fait, la chronologie des cancers au cours de la MC restera énigmatique du fait de la grande fréquence des formes atypiques digestives ou non digestives, des formes asymptomatiques et du retard diagnostique de la MC.

Le risque de cancer de l'œsophage est élevé, multiplié par 6 durant la première année suivant le diagnostic de MC par rapport à la population générale (509). Dans notre série, le diagnostic de carcinome épidermoïde de l'œsophage a précédé de 2 mois celui de la MC.

Le risque de cancer rectal est élevé avec un HR à 2,57 mais durant la première année suivant le diagnostic de MC, pour disparaître après la première année (509). Chez notre patiente, le diagnostic du cancer du rectum a suivi 7 mois après celui de MC.

Le rôle protecteur du RSG sur le risque néoplasique au cours de la MC a été rapporté (509). Dans notre série, les complications néoplasiques chez les 4 patientes sont survenues dans tous les cas au cours de la première année d'évolution de la MC.

Les cancers respectivement de l'œsophage et de la langue sont diagnostiqués chez deux patientes de manière contemporaine dans un cas et précédant de peu le diagnostic de MC dans l'autre cas. Ces résultats vont contre l'idée qu'il n'y aurait pas de risque surajouté de cancer au cours de la MC non diagnostiquée (271). Nos résultats rejoignent donc ceux de la littérature où l'exposition au gluten est un facteur de risque reconnu des complications néoplasiques au cours de la MC. Holms (398) a rapporté une diminution du risque de cancer après 5 ans de suivi du RSG.

L'âge avancé au diagnostic de la MC semble être un facteur de risque de complications néoplasiques ; notre patiente de 73 ans, présente un carcinome épidermoïde de la langue diagnostiqué de façon concomitante au diagnostic de MC. Un âge plus jeune au diagnostic de MC (inférieur à 45 ans) dans les 3 autres cas n'a cependant pas protégé de la survenue de cancer.

5.6. Les complications néoplasiques et non néoplasiques au cours de la MC

Dans notre travail, plusieurs complications sont survenues à un moment de l'évolution de la MC notamment celles en rapport avec un syndrome de malabsorption : l'anémie est au premier plan (85,1%), hypoalbuminémie (35%), hypocalcémie (35,1%), hypophosphorémie (18,2%), ostéopénie ou ostéoporose (16,9%), fracture (5,2%), retard pubertaire (48,6%), retard statural (20,1%), troubles du cycle menstruel (36,6% des femmes), anomalies de la grossesse (53,7% des femmes avec activité conjugale), stérilité (8,3%). Les comorbidités sont également importantes à considérer car peuvent être circonstance diagnostique de la MC : MAI (20,8%), thrombose vasculaire (8,4%), cirrhose hépatique (5,8%), tuberculose (2,6%), syndrome de Plummer Vinson (1,3%). Dans la littérature, plusieurs complications sont

associées à la MC ; Cosnes (511) dans une revue de la littérature, a présenté les différentes complications associées d'origine carencielle, osseuses, gynécologiques, auto-immunes et autres comme présentées au tableau 105.

Tableau 105 : Complications de la maladie cœliaque (511)

Principales complications de la maladie cœliaque.

Complications nutritionnelles	Amaigrissement, dénutrition Retard de croissance (enfant), petite taille Carence en vitamine K Fractures, ostéoporose, ostéomalacie
Complications hématologiques	Anémie ferriprive, hypoferritinémie Anémie macrocytaire, macrocytose Hyposplénisme
Complications endocriniennes	Retard pubertaire, ménopause précoce, Aménorrhée, infertilité, fausses couches
Complications neurologiques	Neuropathie périphérique, ataxie, épilepsie Anxiété, dépression, troubles du comportement démence
Complications cardiovasculaires	Thromboses veineuses Coronaropathies
Complications digestives	Colite microscopique Sprue réfractaire Lymphomes EATL Lymphomes B Cancers digestifs, carcinomes hépato-cellulaires
Complications diverses et/ou maladies associées	Hépatopathies Maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite...etc.)

6. Délai diagnostique de la maladie cœliaque

Le délai diagnostique moyen est de 10,9 mois avec un large intervalle allant de 0 à 10 ans. Dans sa série, Sharma (62) a retrouvé un délai moyen de 54 mois avec un large intervalle allant d'un mois à 29 ans.

Les conditions socio-économiques médiocres, n'ont pas prolongé significativement le délai diagnostique estimé à 16 mois par rapport à ceux ayant des conditions socio-économiques moyennes ou bonnes estimées à 9,2 et à 10,4 mois respectivement.

De même, la présence de MC dans la famille des patients n'est pas significativement associée à un meilleur délai diagnostique ($p=0,893$).

Le niveau d'instruction ainsi que le sexe des patients, n'ont pas influencé significativement le délai diagnostique ($p > 0,05$).

Les facteurs déterminants du retard diagnostique retrouvés dans notre étude sont le type de la présentation clinique avec un délai prolongé dans la forme atypique par rapport à celui retrouvé dans la forme classique (12,3 mois vs 8,7 mois $p < 0,001$), et l'âge au diagnostic de la maladie avec un délai prolongé dans le groupe de patients âgés de plus de 45 ans par rapport au groupe de patients jeunes de moins de 45 ans (49 mois vs 22,8 mois $p < 10^{-6}$).

7. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité

7.1. Reproduction chez les patients cœliaques

Une stérilité est retrouvée chez 8,3% des patients ; il s'agit d'une stérilité primaire dans 80% des cas et d'une stérilité secondaire dans 20% des cas. Le risque de MC en cas d'infertilité inexplicée est multiplié par 5 par rapport à la population générale (173). Dans une étude contrôlée de dépistage de MC dans une population féminine avec stérilité primaire ou secondaire inexplicée, le taux de MC infra-clinique était significativement supérieur dans le groupe avec stérilité, estimé à 4,1% que dans le groupe contrôle (512).

7.2. Types d'anomalies obstétricales observées au cours de la maladie cœliaque

Parmi la population féminine avec activité génitale estimée à 41 patientes, 53,7% de ces patientes (22/41) ont présenté au moins une anomalie obstétricale. Au total, la prévalence des anomalies obstétricales dans cette population est estimée à 68,3% (28 anomalies / 41). Une augmentation significative des événements obstétricaux chez les femmes cœliaques ne suivant pas le RSG a été rapportée dans la littérature (173,174). Le risque des complications de la grossesse : avortements répétés, retard de croissance intra-utérine, petit poids de naissance ou accouchement prématuré, est significativement plus élevé chez les femmes cœliaques : 15 % versus 6 % chez les non cœliaques (67).

La prévalence des différents désordres est par ordre décroissant dans notre série : les avortements à 46,3% (n=19), la mortalité néo-natale à 12,2% (n=5), la mortalité intra-utérine et les accouchements prématurés à 4,9% respectivement (n=2).

Parmi les 41 femmes concernées, 46,3% ont présenté des avortements, avec un taux d'avortements répétés (≥ 2) de 24,3%. Le taux d'avortements répétés chez les femmes

cœliaques est variable dans la littérature : 7,5% dans l'étude de Gasbarinni (513), 5,8% dans l'étude de Sher (514).

Dans une méta-analyse récente (173), les femmes cœliaques ont un risque significativement plus élevé d'avoir un avortement (RR de 1,39), un retard de croissance intra-utérine (RR de 1,54), un faible poids de naissance (RR de 1,75) ou un accouchement prématuré (RR de 1,37) par rapport aux femmes non cœliaques.

Dans une étude italienne (515), le risque de mortalité néonatale d'enfants issus de maman cœliaque était élevé en rapport essentiellement avec les accouchements prématurés. Cependant, dans une étude plus récente, il n'y avait pas de différence significative entre le taux de mortalité néonatale des enfants issus de mères cœliaques par rapport au bras contrôle (516).

Ces différents évènements de la grossesse sont alors liés à la MC. L'intérêt d'un dépistage ciblé de la MC en cas d'anomalie de la reproduction dans la population féminine semble justifié.

Ainsi, un dépistage sérologique est fortement recommandé dans les cas d'infertilité inexplicée, d'avortements à répétition ou de retard de croissance intra-utérine (173). Cependant, il n'y a pas assez de preuves disponibles pour recommander un dépistage de la MC chez les femmes ayant des antécédents de naissance prématurée ou de pré-éclampsie (67).

Martenilli (517) retrouve un taux de 1,4% de MC méconnue dans un travail de dépistage de MC chez la femme enceinte et recommande ce dépistage, vue l'intérêt du RSG dans la prévention des anomalies obstétricales.

Les anomalies obstétricales ont été observées chez des patientes avant le diagnostic de MC et l'indication du RSG. Le diagnostic était probablement méconnu ce qui rejoint les données de la littérature où une méta-analyse de plusieurs études a affirmé que le risque des différentes complications de la grossesse chez les femmes cœliaques ont été considérablement réduites par l'adhésion au RSG (173). Dans un autre travail, le risque d'anomalies obstétricales n'était pas significativement plus élevé chez les patientes cœliaques sous RSG bien suivi par rapport aux patientes non cœliaques (174). Ces résultats confirment le rôle du RSG dans le bon déroulement des grossesses et des accouchements.

7.3. Troubles génitaux chez les patients cœliaques

Un retard pubertaire est noté chez 46,8% des cas soit dans presque la moitié des cas. Les patientes cœliaques non traitées ont, par rapport aux non cœliaques, une augmentation significative des troubles de la fertilité en particulier le retard pubertaire (10-11).

Un retard de la ménarchie est retrouvé chez 38,4% des femmes (43/112), dont 2 cas d'aménorrhée primaire nécessitant un traitement hormonal d'induction. Le retard de la ménarchie est significativement élevé au cours de la MC (518).

Des troubles du cycle menstruel sont observés dans 36,6% des cas. Les anomalies du cycle et l'aménorrhée sont significativement élevées au cours de la MC (139).

Une ménopause précoce est retrouvée chez 0,9% des patientes. Les désordres auto-immuns comme la MC peuvent être à l'origine de ménopause précoce (519).

8. Prise en charge thérapeutique du patient cœliaque

8.1. L'adhérence au régime sans gluten

Le RSG est indiqué chez tous nos patients après confirmation diagnostique. Durant le suivi des patients, de 18 mois en moyenne, le bénéfice du RSG est clairement expliqué avec recherche des écarts au régime. Cependant, l'interrogatoire permettait d'identifier les écarts au régime volontaires ou involontaires depuis le diagnostic de la maladie. Une variabilité dans le temps des périodes de suivi du RSG chez le même patient est constatée. Le suivi par intermittence est considéré comme une non adhérence ; les écarts minimes, avec une seule prise accidentelle d'un aliment contenant du gluten en 3 mois, ne sont pas considérés comme une non adhérence.

L'adhérence au RSG durant la période suivant immédiatement le diagnostic est de 66,9% puis des périodes de non suivi du RSG ont fait baisser le taux d'adhérence à 50,6% des cas. Les causes de non adhérence au RSG recherchées à l'interrogatoire des patients, sont dominées par les mauvaises conditions socio-économiques et/ou le caractère contraignant du RSG, retrouvées dans plus de 85% des cas ; le reste des patients déclarent un refus de la maladie. Une revue de la littérature (520) indique un taux d'observance au RSG entre 42 à 91%, ces variations sont en rapport avec la définition de l'observance et les méthodes utilisées qui sont variables selon les études. Une étude récente (521) retrouve un taux

d'adhérence au RSG de 87% ; dans la série de BEO (419), le taux d'adhérence estimé à 47,3% est proche de notre taux et de celui retrouvé globalement dans la littérature.

Les facteurs qui influencent significativement l'observance au RSG, retrouvés dans notre étude sont l'âge au diagnostic, la sévérité initiale du tableau clinique, les conditions socio-économiques et le niveau d'instruction des patients.

En effet, l'observance chez les sujets diagnostiqués à l'âge jeune entre 16 et 45 ans est environ 2 fois plus constatée que chez les sujets diagnostiqués à l'enfance avant 16 ans et 3 fois plus constatée que chez les sujets diagnostiqués tardivement après 45 ans. Ces résultats peuvent être expliqués par l'arrêt du RSG à l'adolescence des sujets diagnostiqués à l'enfance et par la difficulté d'imposer un régime contraignant chez le sujet âgé. La comparaison de l'observance dans les 2 groupes d'âge au diagnostic : avant 16 ans et après 16 ans, retrouve un taux d'observance significativement inférieur dans le groupe diagnostiqué à l'enfance estimé à 34,5% contre 54,4% dans le groupe diagnostiqué à l'âge adulte. Hall (520), dans une revue systématique de la littérature, estime que le diagnostic de MC à l'enfance est associé à la non observance.

La sévérité du tableau clinique lors du diagnostic de la MC est associée à l'adhérence au RSG, les patients ayant présenté une forme grave sont motivés pour le suivi du RSG.

Plus le niveau d'instruction est élevé, plus l'observance au RSG est meilleure. Ces résultats ont été aussi retrouvés dans la série de BEO (419).

Dans une revue systématique de la littérature incluant 38 études, Hall (520) rapporte que des facteurs cognitives, émotionnelles et socio culturelles, ainsi que le suivi régulier par un diététicien et l'adhésion à un groupe de malades cœliaques par sensibilisation des malades améliorent l'observance au RSG. Cependant, dans cette même revue systématique, la présence d'une maladie très symptomatique n'est pas associée à une meilleure observance du RSG contrairement à nos constats où le tableau clinique sévère s'associe à une meilleure observance.

Dans son étude récente Pekki (521), attribue le taux élevé d'observance au RSG estimé à 87% à une bonne accessibilité au RSG et au bon étiquetage des aliments sans gluten qui sont subventionnés par l'état finlandais.

8.2. Evaluation des patients à 12 mois du suivi

L'amélioration des signes cliniques et de la qualité de vie est significativement meilleure en cas d'observance au RSG. Il est constaté que 70% des patients ont une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG (327). D'autres études ont constaté une amélioration de la qualité de vie sous RSG bien conduit aussi bien chez les patients symptomatiques que chez les cœliaques dépistés (334, 335). Dans d'autres études (336, 337, 338), l'intérêt du RSG semble limité aux patients présentant une maladie symptomatique.

Le RSG a permis l'amélioration voire la disparition des signes cliniques en rapport avec les MAI associées en particulier au cours du DT1 et de la dermatite herpétiforme. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, qui démontrent que le RSG permet le contrôle glycémique chez les patients diabétiques (464, 465) et la rémission totale des lésions de dermatite herpétiforme (227, 229).

Une diminution significative du taux d'anémie lors du contrôle passant de 85,1% à 60,1% ; un gain de 2,1 g/dl d'Hb en moyenne est constatée dans notre étude. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapporte que l'anémie au cours de la MC répond bien au RSG (64, 441).

L'évolution des autres paramètres biologiques est variable avec amélioration significative des taux de protidémie, d'albuminémie, de calcémie, de phosphorémie et de cholestérolémie.

Dans notre travail, la réponse sérologique est significativement liée à l'observance au RSG avec 76,9% de séroconversion dans le groupe adhérent contre 40% dans le groupe non adhérent ; nos résultats concordent avec ceux de la littérature indiquant les tests sérologiques pour l'évaluation du traitement après 6 et 12 mois de RSG (521). Il a été rapporté que les AAE et les AATGt se négativent chez 7 patients sur 8 après une année de RSG strict (299).

La sérologie négative retrouvée chez 40% de nos patients non adhérents serait due d'une part, à une période d'adhérence précédant le prélèvement sérologique de contrôle et d'autre part au fait que dans notre travail, les adhérences par intermittence sont classés dans le groupe non adhérent.

La réponse sérologique est plus fréquente dans le groupe sans anémie par rapport au groupe avec anémie avec des taux respectifs de 90,2% et de 38%. Une normalisation de l'anémie sous RSG, s'associe donc à la réponse sérologique.

En plus de l'évaluation thérapeutique, la réalisation de la sérologie permet d'encourager le patient à suivre le RSG (522). Cependant la sensibilité et la spécificité de la sérologie ne peut remplacer une surveillance histologique (325, 326).

L'examen endoscopique avec biopsies duodénales est réalisé chez tous nos patients après 12 mois de suivi. La réalisation de biopsies intestinales à une année du RSG est suggérée par certains experts chez tous les patients cœliaques, d'autres pensent que les biopsies doivent être réservées aux patients qui présentent des symptômes persistants. Cependant, il n'y a pas de recommandations fondées indiquant le contrôle biopsique pour tous les patients (98).

La biopsie précoce (à 6 mois) n'est pas indiquée (316), et une durée d'une année de RSG n'est pas suffisante d'après certaines études à la cicatrisation muqueuse (343). Des études indiquent des biopsies de contrôle chez tous les cœliaques après 2 à 5 ans du RSG (32, 330, 342, 343).

Les résultats de notre travail indiquent une cicatrisation muqueuse, définie par l'absence d'AV, chez 31,4% à 12 mois du suivi. L'AV lors du contrôle biopsique, quelque soit son stade avec ou sans foyers de cicatrisation, est observée chez les 68,6% restants avec dans 24,8% des cas, des foyers de repousse villositaire observés sur une muqueuse atrophique et signant un début de cicatrisation muqueuse. Une amélioration du stade d'AV et l'absence d'amélioration du stade d'AV sont retrouvées respectivement chez 13,1% et 30,7% des patients. Dans le travail de BEO (419), le taux de cicatrisation était proche de notre résultat et estimé à 33%. La réponse muqueuse varie selon les études entre 57 à 76% (339, 341, 342).

Les facteurs associés significativement à la réponse histologique retrouvés dans notre travail sont l'absence d'anémie, la négativation de la sérologie cœliaque, l'aspect normal de la muqueuse duodénale et l'observance au RSG.

Lors du contrôle M12, l'absence de toute amélioration histologique est retrouvée chez 50% des patients avec anémie contre 1,7% en absence d'anémie. La cicatrisation muqueuse est retrouvée chez plus de la moitié des patients sans anémie et chez moins de 20% des cas présentant une anémie. La correction de l'anémie est en rapport avec la cicatrisation muqueuse (445), et une normalisation du taux d'Hb après réparation des lésions de la muqueuse intestinale se voit après 6 à 12 mois du RSG.

La cicatrisation muqueuse est retrouvée chez 51,1% des patients avec sérologie négative contre 3,2% avec sérologie positive. Cependant, 48,9% des patients avec réponse sérologique, présentent une AV. Dans la littérature, la décroissance rapide ou la disparition des Ac n'est pas un bon indicateur du suivi du RSG et ne peut remplacer avec fiabilité la réponse muqueuse au régime (327, 330, 331) et il n'y a pas de parallélisme strict entre le taux des Ac et la repousse villositaire (256, 295). Dickey et al (329) ont rapporté que parmi 32 patients atteints de MC avec AV persistante, l'AAE s'est normalisé chez 27 malades (84%); tandis qu'une autre étude britannique a constaté que 7/16 (44%) des personnes présentant une AV persistante à la biopsie de contrôle ont eu des AATGt négatifs (330). Tursi et al (325) ont indiqué que parmi les 17 patients avec AV persistante une année après le diagnostic, seulement 1 (6%) gardait des AATGt positifs et 3 (18%) des AAE positifs. Vahedi et al (326) ont rapporté une sensibilité nettement plus élevée pour l'AVT persistante des IgA ATGt et les AAE (73% et 91% respectivement), mais n'a signalé aucune donnée pour l'AVP.

Le taux de cicatrisation muqueuse est significativement supérieur en cas d'aspect normal de la muqueuse (69,8%) à celui retrouvé en cas de muqueuse irrégulière ou nodulaire (22,2%) et à celui retrouvé en cas de muqueuse d'aspect hachuré (1,8%). Cependant, l'AV est présente dans 30,2% des biopsies duodénales de contrôle faites sur une muqueuse endoscopiquement saine d'où la nécessité de biopsies duodénales quel que soit l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale.

Le dernier facteur associé à la cicatrisation muqueuse est l'observance au RSG avec une cicatrisation muqueuse chez 41,9% dans le groupe adhérent et de 31,4% dans le groupe non adhérent. L'observance au régime devrait garantir la cicatrisation de la muqueuse intestinale et au moins une rémission de la plupart des symptômes gastro-intestinaux ; cependant, il n'y a aucune corrélation entre le respect du RSG et l'amélioration muqueuse (327).

Une étude récente (521), rapporte une cicatrisation muqueuse à une année de RSG chez 68% des patients ; le taux d'observance est de 97% dans le groupe avec cicatrisation muqueuse et de 87% dans le groupe sans cicatrisation muqueuse. L'AV ne semble pas corrélée à l'observance du RSG (521). Les facteurs prédictifs de la réparation muqueuse incomplète selon cette étude, sont l'atteinte histologique sévère, le titre d'Ac élevé, et les signes de malabsorption lors du diagnostic. Cependant, selon la même étude, l'absence de réparation muqueuse n'a pas d'effet sur le pronostic à long terme de la MC et correspond à une réparation muqueuse lente et non pas à une forme réfractaire.

8.3. Devenir des patients cœliaques

Le recul maximum était de 42 mois, et le recul minimum après le diagnostic était de 3 mois (le cas du décès par cancer de l'œsophage).

La cicatrisation complète de la muqueuse sous RSG, évaluée à un an n'est pas obtenue chez plus des deux tiers de nos patients. Il n'est pas démontré une augmentation de la mortalité globale chez les patients cœliaques avec AV persistante lors du contrôle biopsique après un suivi médian de plus de 11 ans (351).

Le pronostic global de la MC est bon sous RSG (394). Dans notre série de patients cœliaques, 71,4% (n=110) sont jusqu'à présents équilibrés sous RSG. Un quart de nos patients (26,7%) ne sont pas équilibrés en raison d'une part des comorbidités sévères (cirrhose hépatique le plus souvent décompensée, DT1, maladies neuropsychiatriques) et d'autre part des complications du syndrome de malabsorption lui-même secondaire à une mauvaise observance du régime.

3 décès (2%) sont répertoriés dans notre série : le décès est survenu chez 2 patientes présentant une néoplasie (œsophage, carcinome épidermoïde de la langue) et dans un cas dans un tableau carenciel majeur résistant au RSG, sans signes de dégénérescence lymphomateuse. Le décès est survenu en moyenne 11 mois après leur recrutement à l'étude.

Dans une étude italienne (12), le risque de mortalité est multiplié par 2 au cours de la MC par rapport aux sujets contrôles, ce risque serait dû à une augmentation du nombre des décès survenant dans les 3 premières années suivant le diagnostic de MC.

Dans une large étude de cohorte suédoise, Ludvigsson (462) rapporte une augmentation du risque de mortalité au cours de la MC par rapport au groupe témoin après une durée médiane de suivi de 8,8 ans avec un HR = 1,39. Le risque absolu de la mortalité est de 10,4/1000 personnes-année au cours de la MC avec un risque surajouté de mortalité par rapport aux non cœliaques de 2,9 /1000 personnes-année. Les complications cardiovasculaires et néoplasiques sont les causes de mortalité les plus fréquentes au cours de la MC comme présentées au tableau 106.

Tableau 106 : Causes de mortalité chez les patients cœliaques Jonas F. Ludvigsson (462)

Subgroup	Deaths, No.		Hazard Ratio (95% CI)	P Value	AMR per 1000 Person-Years (95% CI)	AR per 1000 Person-Years ^b	AR, % of AMR
	Observed	Expected					
Cardiovascular							
Controls	9295		1 [Reference]				
Celiac disease	1007	846	1.19 (1.11-1.28)	<.001	4.0 (3.8-4.3)	0.6	16.0
Inflammation	979	725	1.35 (1.25-1.45)	<.001	10.1 (9.4-10.7)	2.6	25.9
Latent celiac disease	45	35	1.27 (0.91-1.76)	.16	2.1 (1.5-2.7)	0.4	21.3
Malignancy							
Controls	5141		1 [Reference]				
Celiac disease	773	499	1.55 (1.43-1.69)	<.001	3.1 (2.9-3.3)	1.1	35.5
Inflammation	876	378	2.32 (2.14-2.52)	<.001	9.0 (8.4-9.6)	5.1	56.9
Latent celiac disease	49	35	1.41 (1.03-1.93)	.03	2.3 (1.6-2.9)	0.7	29.1
Respiratory							
Controls	1338		1 [Reference]				
Celiac disease	165	121	1.36 (1.13-1.63)	.001	3.1 (0.6-0.8)	0.2	26.5
Inflammation	147	101	1.46 (1.20-1.78)	<.001	9.0 (1.3-1.8)	0.5	31.5
Latent celiac disease	11	3.9	2.83 (1.41-5.67)	.003	2.3 (0.2-0.8)	0.3	64.7
Other causes							
Controls	4329		1 [Reference]				
Celiac disease	672	407	1.65 (1.51-1.81)	<.001	2.7 (2.5-2.9)	1.1	39.4
Inflammation	628	312	2.01 (1.82-2.21)	<.001	6.5 (5.9-7.0)	3.2	50.2
Latent celiac disease	38	26	1.49 (1.04-2.13)	.03	1.8 (1.2-2.3)	0.6	32.9

Abbreviations: AMR, absolute mortality rate; AR, attributable risk; CI, confidence interval.

CONCLUSION

CONCLUSION

L'émergence des formes atypiques explique un véritable bouleversement épidémiologique de la maladie coeliaque. Actuellement, les formes atypiques révèlent la maladie dans plus de la moitié des cas. Les manifestations cliniques de la MC sont très polymorphes reflétant sa nature systémique. Il est clairement apparu que les formes avec symptomatologie extra-digestive, atypiques ou frustes très variées représentent plus de 80% des cas diagnostiqués à l'âge adulte. De nombreuses associations morbides, inflammatoires, auto-immunes ou génétiques caractérisent la maladie coeliaque de l'adulte.

Dans la littérature internationale, les études portant sur le profil de la maladie coeliaque de l'adulte sont peu nombreuses. Les résultats d'études cliniques ou paracliniques ponctuelles éparses aussi bien Algériennes qu'internationales et traitant d'aspects particuliers de l'affection sont rapportés.

La première originalité de notre étude avec un suivi réalisé sur un minimum de 12 mois, réside dans son caractère, prospectif, descriptif, analytique et longitudinal. La provenance multicentrique des patients relevant de spécialités différentes notamment de la Gastro entérologie et la Médecine interne a permis de brasser un maximum de formes cliniques et atteindre ainsi les multiples objectifs de l'étude dont certains sont très spécifiques à l'adulte.

Deuxième originalité, c'est à notre connaissance la première étude de ce genre, s'intéressant à la maladie coeliaque de l'adulte et qui a l'avantage d'étudier la pathologie sous ses différents aspects à la fois cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs. Les différentes formes répertoriées ont une valeur pronostique, et d'aide au diagnostic.

Beaucoup de nos résultats confirment ceux de la littérature ; de plus notre étude a établi des liens significatifs entre différents paramètres, liens très utiles pour une meilleure connaissance de la MC de l'adulte.

S'agissant d'un échantillon représentatif de la population algérienne, cette étude en plus de sa contribution à améliorer le diagnostic par une meilleure connaissance de cette affection et à une prise en charge précoce, elle ouvre également la voie à de nombreux axes de recherche sur les plans du diagnostic (clinique, biologique, sérologique, endoscopique et histologique) et de l'évaluation sous RSG. Un profil de la maladie coeliaque de l'adulte est ainsi défini au terme de cette étude.

-

PROFIL DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Le patient cœliaque est le plus souvent de sexe féminin (72,7%), avec un âge moyen de 36,1 ans (écart type 13,6 ans), ayant une vie conjugale dans plus d'un tiers des cas (39%), un niveau socio-économique satisfaisant dans 82.5% des cas, scolarisé dans 93.5% des cas avec un niveau secondaire ou universitaire dans 66.1% des cas.

Dans ses antécédents personnels

- Le nombre moyen de grossesses est de $4,6 \pm 2,9$ grossesses/femme avec un nombre de grossesses extrêmes de 0 – 13 grossesses/femme.
- Notion de stérilité : 8,3% le plus souvent primaire 4/5, de retard pubertaire : 46,8% et des troubles du cycle menstruel : 36,6% non documentés.
- Antécédents gynéco-obstétricaux chez 31,2% avec des anomalies obstétricales dans 53,7% des cas et gynécologiques chez 11,6% de la population cœliaque féminine
- Une MAI diagnostiquée dans 20.8% des cas
- Des antécédents de fracture décrits chez 5,2% des patients.
- Notion d'anémie chronique non documentée dans 53,2% des cas et de tuberculose chez 2,6% cœliaques, extra pulmonaire dans tous les cas.

Dans ses antécédants familiaux

- Notion de MC familiale dans 26,6%.
- Un patient cœliaque dépisté pour chaque 4.2 patients cœliaques connus.
- Lien de parenté de premier degré essentiellement dans la fratrie dans plus des 2 tiers des patients recensés dans la famille.
- Pathologie auto-immune familiale dans 9,7%. Le DT1 représente la MAI la plus retrouvée dans la famille des cœliaques (46,7%).
- Notion de cancer dans la famille dans 9,1% des cas.

Au diagnostic

- Age moyen de $36,1 \pm 13,6$ ans, chez l'adulte jeune entre 16 et 45 ans dans 85% des cas.
- Signes d'appel digestifs dans 61% des cas avec forme classique chez 33,8%.
- Forme grave lors du diagnostic chez 42,2% patients cœliaques.
- Anémie de gravité variable dans 85,1%, carencielle dans 92,4% et en rapport avec une carence en fer dans 84,7%
- Hypocholestérolémie observée chez presque un patient sur deux (44,8%) ; une hypocalcémie et une hypoalbuminémie respectivement dans 35,1% des cas.
- Au moins deux paramètres biologiques carenciels observés chez chaque cœliaque.
- Hypertransaminasémie cryptogénétique associée dans 12,3%.
- Cirrhose hépatique dans 5,8% des cas, survenue à un âge jeune, en moyenne 31,1 ans, dont 1,9% révélatrice de la MC.
- Cirrhose le plus souvent compliquée : 77,8%, cryptogénétique et auto-immune respectivement dans 55,5% des cas et 44,5% des cas.
- Ostéodensitométrie ciblée pathologique dans 88,3%
- MAI associée dans 20,8% des cas dont 6,5% de DT1, 4,5% d'anémie Biermer et 3,8% de TAI.
- Thrombose vasculaire associée chez 8,4% cœliaques, presque exclusivement chez la femme (92,3%).
- 2,6% de cancer associé répertoriés.
- MAI, thrombose vasculaire et cancer précédant, contemporain ou succédant à la MC.
- Plissement duodéal et muqueuse duodénale pathologiques respectivement dans 92,8% et 95,5%.
- Anomalies endoscopiques parfois associées chez 49,3% patients.
- AVT stade 3c de Marsh modifié dans 56,5%
- *Helicobacter pylori* objectivé chez 83,3% patients.
- Sérologie cœliaque positive dans 98,7% des cas, avec des AATGt et des AAE positifs respectivement dans 94,2% et 94,9%.
- Classification clinique en subphénotypes : 66,2% de formes atypiques.
- Délai diagnostique moyen $10,9 \pm 18,3$ mois, extrêmes 0-120 mois, significativement plus prolongé dans la forme atypique par rapport à la forme typique.

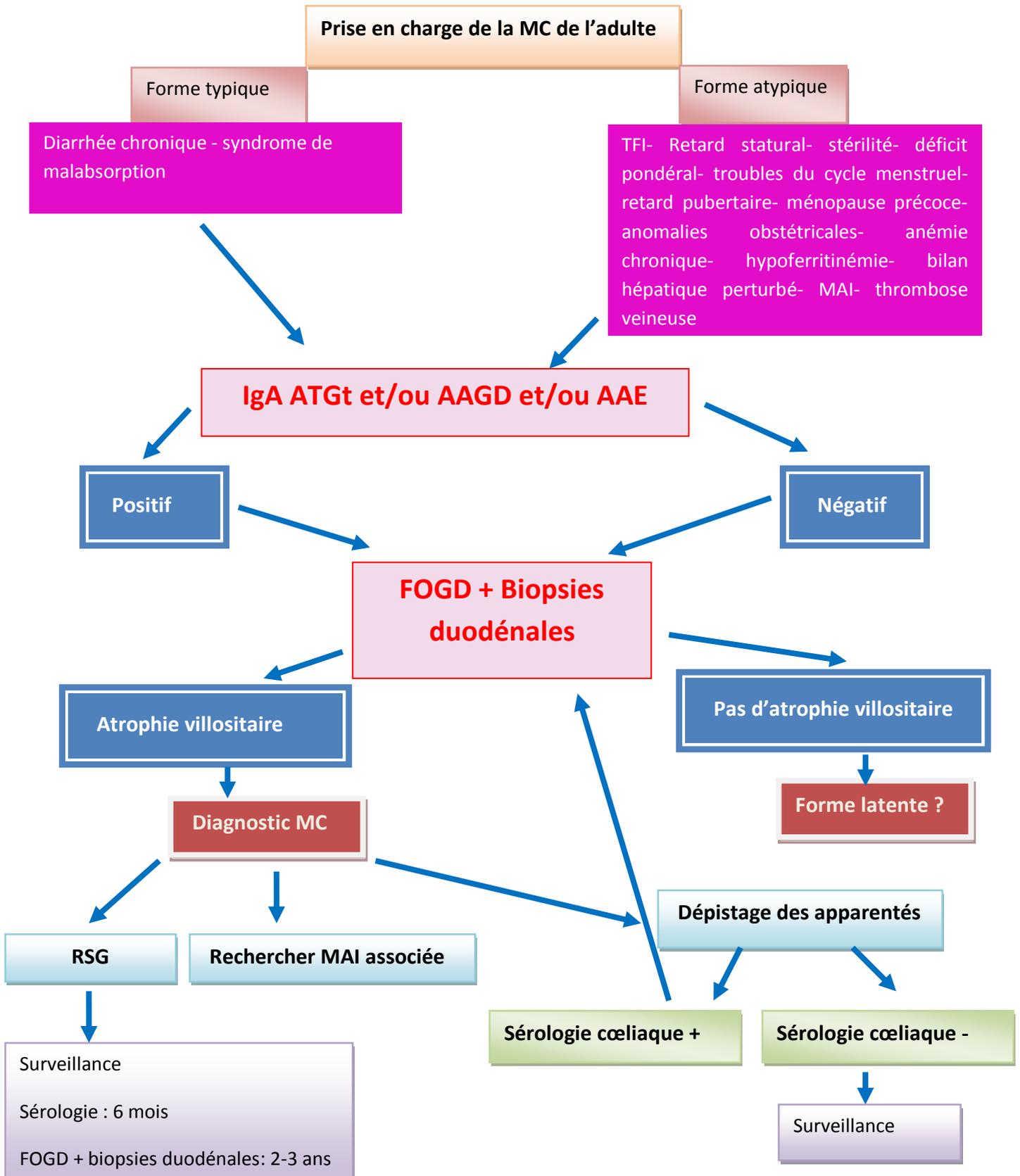
Evolution après un an sous RSG

- Adhérence au RSG chez 50,6% patients.
- Les conditions socio-économiques médiocres ou caractère contraignant du régime sont les causes de non adhérence respectivement dans 36,8% et 30,3%.
- Il n'y a pas de suivi par un diététicien de l'ensemble de nos malades.
- La qualité de vie significativement améliorée dans 84,6%.
- Amélioration significative des anomalies biologiques carencielles
- Séroconversion dans 57,1%
- Aspect endoscopique normal 34.6%
- Aspect histologique 3c 14,4%.
- Réponse histologique dans 69,30%, totale 31,4%, partielle ou parcellaire 37,90%.
- Un lien significatif entre le suivi du RSG et l'âge au diagnostic, le niveau d'instruction, et l'entrée dans la maladie avec un tableau sévère a été établi.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Recommandations

Algorithme décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge de la MCA



Perspectives

- Évaluer le devenir et l'évolution des paramètres cliniques et paracliniques des patients sous RSG à plus long terme.
- Évaluer la prévalence de la MCA dans une population à risque.
- Promouvoir le diagnostic précoce de l'affection par des méthodes diagnostiques plus simples notamment les tests de dépistage sérologique rapides.
- Développer une stratégie de dépistage, de diagnostic et de prise en charge en évaluant ses résultats.
- Coordonner la prise en charge thérapeutique avec des diététiciens spécialisés afin d'établir l'éducation thérapeutique et améliorer l'observance au RSG.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *Gee S.* On the celiac affection. *St Barth Hosp Rep* 1888; 24:17–20.
2. *Dicke WK et al.* Coeliac disease II: the presence in wheat of a factor having deleterious effect in cases of celiac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42:34–42.
3. *Taylor KB et al.* An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhea. Serological reactions to gluten and milk proteins. *Br Med J* 1961; 2: 1727–1731.
4. *Cooke WT et al.* Adult coeliac disease. *Gut* 1963; 4:279–291.
5. *Dube C et al.* The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: 57–67.
6. *Zauli D et al.* Prevalence of silent celiac disease in atopics. *Dig Liver Dis* 2000 ; 32 :775–779.
7. *Tommasini A et al.* Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512–515.
8. *Mulder CJ et al.* Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 313–321.
9. *Catassi C et al.* Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200–203.
10. *Makharia GK et al.* Celiac disease: variations of presentations in adults. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 162–166.
11. *Cronin CC et al.* Exploring the iceberg – the spectrum of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 518–520.
12. *Corrao G et al.* Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001, 358: 356–361.
13. *Peters U et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003, 163(13):1566–1572.
14. *Ludvigsson JF et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62:43–52.
15. *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.
16. *Meeuwisse GW.* Round table discussion. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr* 1970; 59: 461e3.
17. *Anon.* Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909e11.

18. **Rewers M.** Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005; 128 (4, suppl 1): S47-S51.
19. **Husby S et al.** *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136-160.
20. **Steffen Husby et al.** *New Aspects of the Diagnosis of Celiac Disease in Children, Adolescents, and Adults.* *Mayo Clin Proc.* N June 2013; 88(6): 540-543.
21. **Marsh MN.** Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut.* 1990; 31(1): 111-114.
22. **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(10): 1185-1194.
23. **Cavell B et al.** Increasing incidence of childhood celiac disease in Sweden: results of a national study. *Children.* *ActaPaediatr* 1992; 81: 589–592.
24. **Carlsson AK et al.** Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001; 107: 42–45.
25. **Maki M et al.** Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
26. **Catassi C et al.** *High prevalence of undiagnosed celiac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies.* *ActaPaediatr* 1995; 84: 672–6.
27. **Rewers M.** Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S47–51.
28. **Hoffenberg EJ et al.** A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr* 2003; 143: 308–314.
29. **Murray JA et al.** Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community. *Clin GastroenterolHepatol* 2003; 1: 19–27.
30. **Fasano A 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: 286–292.
31. **Vilppula A et al.** *Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study.* *DigLiver Dis* 2008 ; 40 : 809–813.
32. **Dixit R et al.** Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males. *Digestive Diseases and Sciences* 2014; 59 (7): 1509 -1512.
33. **Green PH et al.** Celiac disease. *J. Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1099.
34. **Cook B et al.** A thirty-year (1970–1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand. *N Z Med J* 2004; 117: U772.

35. **Lohi S et al.** Increasing prevalence of celiac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1217–25.
36. **Cummins AG et al.** Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24: 1347–1351.
37. **Malekzadeh R et al.** Coeliac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, 19: 3518.
38. **Greco L et al.** Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol* 2011, 17: 4971–4978
39. **Bai JC et al.** World gastroenterology organization global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013, 47:121–126.
40. **Rubio-Tapia A et al.** Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 983–687.
41. **Greco L et al.** The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 624–628.
42. **Monsuur AJ et al.** Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. *Ann Med* 2006; 38: 578–391.
43. **Catassi C et al.** *Celiac disease*. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008; 24: 687-691.
44. **Ludvig et al.** *Celiac Disease*; chapitre 59 *The Autoimmune Diseases*. 2014 Elsevier Inc.
45. **Spurkland A et al.** HLA-DR and –DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992; 35: 188–192.
46. **Trinka G et al.** Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nature genetics* 2011; 43: 1193-1201.
47. **Sloka JS et al.** Co-occurrence of autoimmunethyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis* 2005; 2: 9.
48. **Green PH et al.** *Celiac Disease*. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
49. **Sollid, L.M et al.** Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten Tcell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics*. 2012: 64, 455–460.
50. **Kim, C.Y et al.** Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 4175_4179.
51. **Henderson, K.N et al., 2007.** A structural and immunological basis for the role of human leukocyte antigen DQ8 in celiac disease. *Immunity*. 27, 23_34.
52. **Jean-Pierre Olives.** *La maladie coeliaque*. *Post’U* (2013) 13-20.

53. *Szajewska H et al.* Systematic review: early infant feeding and the prevention of celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 607-618.
54. *Di Sabatino A et al.* The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 746- 453.
55. *Eugenia Lauret et al.* Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *BioMed Research International* Volume 2013, Article ID 127589, 17 pages.
56. *Lo W et al.* Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395—8.
57. *Fasano A et al.* Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–351.
58. Fasano A et al .Clinical practice. Celiac disease.N. Engl J. Med 2012 ; 367 :2419-2426.
59. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consens* 2004; 21: 1-23.
60. *Sanders DS et al.* Association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *The Lancet* 2001,358: 1504-1508
61. Ehsani-Ardakani MJ et al. Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. *Archives of Iranian Medicine* 2013 ; 16 :78-82.
62. *Sharma M et al.* Celiac 250owerfu : a disease with varied manifestations in adults and adolescents. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14: 518-525.
63. *Green PH et al.* Characteristics of adult celiac disease in the USA : results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-131.
64. *Harper JW, et al.* Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology* 2007; 82:996-1000.
65. *Farell RJ et al.* Celiac sprue. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:180-188.
66. *Tucker E, et al.* Patients with coeliac disease are increasingly overweight or obese on presentation. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012; 21 (1): 11-15.
67. *Eliakim R, et al.* Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001 ; 51 :3—7.
68. *Nuti R et al.* Prevalence of undiagnosed celiac syndom in osteoporotic women. *J Intern Med* 2001;250: 361-366.
69. *Wierink CD et al.* Dental enamel defects in children with celiac disease. *International Journal of PaediatricDentistry* 2007; 17:163-168.
70. *Acar S et al.* Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Medical and Practice* 2012;21: 129-133.

71. ***Bolotin D et al.*** Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 : 1017-1024.
72. ***West J et al.*** Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 73–79.
73. ***Briani C et al.*** Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 644-650.
74. ***Jones HJ, et al.*** NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood* 2010; 95: 312-313.
75. ***Lounes.F.*** Prévalence de la maladie coeliaque chez les apparentés. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales ; 2016.
76. ***Godat S.*** Maladie coeliaque : état des lieux. *Gastroentérologie* 2013 ; 396 :1584-1589
77. ***Murray JA et al.*** Serologic testing for celiac disease in the United States: results of a multilaboratory comparison study. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 584–587.
78. **World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: maladie coeliaque, Avril 2012.**
79. ***Rashtak S et al.*** Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 805–813.
80. ***Ciclitira PJ.*** Celiac disease: a technical review. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526–1540.
81. ***Lewis NR et al.*** Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47–54.
82. ***Lewis NR et al.*** Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
83. ***Hopper AD et al.*** Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007 ; 334 : 729.
84. ***Hadithi M, et al.*** Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
85. ***Sugai E et al.*** Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–3152.
86. ***Schyum AC et al.*** Serological testing for celiac disease in adults. *United European Gastroenterol J.* 2013; 1: 319–325.
87. ***Hopper AD et al.*** What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 314—320.

88. **Dahlbom I et al.** Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 254–258.
89. **Korponay-Szabo IR et al.** Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335: 1244–1247.
90. **Collin P et al.** Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 :85–91.
91. **Raivio T et al.** Comparison of a novel whole blood transglutaminase-based ELISA with a whole blood rapid antibody test and established conventional serological celiac disease assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 562-567.
92. **Bonamico M et al.** Tissue transglutaminase antibody detection in human saliva: a 252 powerful method for celiac disease screening. *J pediatric* 2004; 144 (5): 632-336.
93. **Rubio-Tapia A et al.** ACG clinical guidelines : diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108: 656-676.
94. **Raivio T et al.** Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:147–154.
95. **Dickey W et al.** Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 181–183.
96. **Hill PG et al.** Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 572–577.
97. **Egner W et al.** ESPGHAN guidance on coeliac disease 2012. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 733–735.
98. **Jonas F Ludvigsson et al.** Diagnosis and Management of Adult Coeliac Disease. Guidelines From the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63(8): 1210-1228.
99. **Quine MA et al.** Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing, and sedation methods. *Gut* 1995; 36: 462–467.
100. **Lebwohl B et al.** Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 779–785.
101. **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.
102. **I. Nion-Larmurier et al:** celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 33,508_517.
103. **Banerjee R et al.** High-resolution narrow-band imaging can identify patchy atrophy in celiac disease: targeted biopsy can increase diagnostic yield. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 984–985.

104. ***Cammarota G et al.*** Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 47–56.
105. ***Cellier C et al.*** ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy*. 2005; 37: 1055-1059.
106. ***Rokkas T et al.*** The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24: 303-308.
107. ***Rostom A et al.*** American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006 ; 131 :1981–2002.
108. ***Malamut G et al.*** Adult coeliac diseases with severe or partial villous atrophy: a comparative study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008, 32: 236-242.
109. ***Tursi A et al.*** Endoscopic features of celiac disease in adults and their correlation with age, histological damage, and clinical form of the disease. *Endoscopy* 2002; 34: 787—792.
110. ***Brar P et al.*** Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 26—29.
111. ***Corazza GR et al.*** Coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 573–574.
112. ***Bao F, et al.*** An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 735–745.
113. ***Villanacci V et al.*** Coeliac disease: the histology report. *Dig Liv Dis*. 2011; 43: 385–395.
114. ***Ensari A.*** Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 826–836.
115. ***Thijs WJ et al.*** Duodenal versus jejunal biopsies in suspected celiac disease. *Endoscopy*. 2004; 36: 993–996.
116. ***S Datta Gupta.*** Pathology of celiac disease: a brief review. *Tropical Gastroenterology* 2013; 34(4):207-226
117. ***Pais WP et al.*** How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2008; 67: 1082–1087.
118. ***Hopper AD et al.*** Obtaining duodenal biopsy specimens for celiac disease: is site as important as number? *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 389–390.
119. ***Green PH et al.*** Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1731–1743.
120. ***Branski D et al.*** Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with and without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27: 6–11.
121. ***Ravelli A et al.*** Tricks of the trade: How to avoid histological pitfalls in celiac disease. *Pathol Res Pract*. 2012; 208: 197–202.

122. **Nada R et al.** Comparative analysis of duodenal biopsy tissue orientation supported on vegetable matrix versus filter paper. *Indian J Gastroenterol.* 2002; 21: 110–112.
123. **Campanella J et al.** Clinical response to gluten withdrawal is not an indicator of celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008 13: 1–4.
124. **Leffler D et al.** Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013; 62:996–1004.
125. **Polvi A ,et al.** HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998; 59: 169–175.
126. **Rashtak S et al.** Tailored testing for celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 339–341.
127. **Koskinen O et al.** Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010 ; 44 : 483–488.
128. **Carroccio A et al.** Production of anti-endomysial antibodies in cultured duodenal mucosa: usefulness in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2002 ; 37 : 32–38.
129. **Carroccio A et al.** Anti-transglutaminase antibody assay of the culture medium of intestinal biopsy specimens can improve the accuracy of celiac disease diagnosis. *Clin Chem* 2006; 52: 1175–1180.
130. **Siegel LM et al.** Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 226–230.
131. **Meeuwisse GW.** Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-3.
132. **Working group of European society of paediatric gastroenterology and nutrition.** Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
133. **World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: maladie coeliaque, Avril 2012.**
134. **Corazza GR et al.** Previous misdiagnosis and diagnostic delay in adult celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 324–325.
135. **Barratt SM et al.** Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3270–3275.
136. **Francesca Tucci et al.** Celiac disease in the Mediterranean area, *BMC Gastroenterology* 2014, 14: 24.
137. **Malobika Bhattacharya et al.** Celiac disease presentation in a tertiary referral centre in India: current scenario. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32(2): 98–102.
138. **Tommasini A et al.** Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004; 89: 512–515.

139. *Mustalahti K et al.* Osteopenia in patients with clinically silent celiac disease warrants screening. *Lancet* 1999; 354: 744–745.
140. *Catassi et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413–1419.
141. *Freeman HJ.* Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:909–911.
142. *Maki M et al.* Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. *Lancet* 1991; 338: 1350–1353.
143. *Maki M et al.* Normal small bowel biopsy followed by celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1137–1141.
144. *Collin P et al.* Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 595–598.
145. *Iva Hoffmanová et al.* Osteoporosis and bone alterations in celiac disease in adults. *Vnitř Lék* 2014 ; 60: 601-606
146. *Di Stefano M et al.* Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients* 2013; 5(11): 4786–4799.
147. *Isabelle Legroux-Gérot et al:* Intérêt du dépistage systématique de la maladie cœliaque chez des patients ostéoporotiques asymptomatiques. *Revue de rhumatisme* 76 (2009) 251-255.
148. *Meyer D et al.* Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 112—119.
149. *Ludvigsson JF et al.* Coeliac disease and the risk of fractures — a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273—285.
150. *West J et al.* Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125(2): 429–436.
151. *Scott EM et al.* Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46: i1—i8.
152. *Olmos M et al.* Systematic review and meta- -analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(1): 46–53.
153. Štěpán J. Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy. *Farmakoterapie* 2005; 1(5): 485–494.
154. Consensus development conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1(2): 114–117.
155. *García-Manzanares A et al.* Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(8–9): 927–936.

156. *García-Manzanares A et al.* Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(8–9): 927–936.
157. *Kemppainen T et al.* Osteoporosis in Adult Patients With Celiac Disease. *Bone* 1999; 24 (3): 249–255.
158. *Fornari MC et al.* Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in coeliac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3): 413–418.
159. *Wei S et al.* IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115 (2): 282–290.
160. *Lorena P et al.* Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures. *Canadian Family Physician* 2013; 59: 1055-1061.
161. *Fouda MA et al.* Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol* 2012; 26 (11): 819–829.
162. *Scott EM et al.* Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000; 46: 1-8
163. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 791–794.
164. *Reuss-Borst MA.* Metabolic bone disease osteomalacia. *Z Rheumatol* 2014; 73 (4): 316–322.
165. *Kemppainen T et al.* Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999; 25(3): 355–360.
166. *Gabriele Saccone et al.* Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *American Journal Of Obstetrics et Gynecology* 2016: Volume 214, Issue 2, Pages 225-234.
167. *Tata LJ et al.* Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128: 849–855.
168. *Hussein shamaly et al.* Infertility and celiac disease: do we need more than one serological marker? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1184–1188.
169. *Smecuol E et al.* Gynaecological and obstetric disorders in celiac disease: Frequent clinical onset during pregnancy of the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 63–89.
170. *Sher K et al.* Female infertility, obstetric and gynecological history in celiac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 76–77.
171. *Kolho KL et al.* Screening for celiac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 : 171–173.
172. *Norgard B et al.* Birth outcomes of women with celiac disease: a nationwide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2435–4012.

173. *Chiara Tersigni et al.* Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human Reproduction Update* 2014, Vol.20, No.4 pp. 582–593.
174. *Khashan AS et al.* The impact of maternal celiac disease on birth weight and preterm birth : a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25: 528–534.
175. *Singhal N et al.* Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr* 2008; 45: 319–321.
176. *Hogberg L et al.* Serum zinc in small children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2009; 98: 343–345.
177. *Bedwal RS et al.* A.Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 1994; 50: 626–640.
178. *Di Simone N et al.* Potential new mechanisms of placental damage in celiac disease: anti-transglutaminase antibodies impair human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2013; 89: 88.
179. *Wolf H et al.* Celiac serology in women with severe preeclampsia or delivery of a small for gestational age neonate. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103: 175–177.
180. *Tersigni C et al.* "Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms," *Hum Reprod Update* 2014, 20 : 582-593.
181. *I. Nion-Larmurier et al.* celiac disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009, 33: 508_517.
182. *Ventura A et al.* Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303.
183. *Cosnes J et al.* Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 753–758.
184. *Sjoberg K et al.* Gliadin antibodies in adult insulin-dependent diabetes — autoimmune and immunogenetic correlates. *Autoimmunity* 2000; 32: 217–228.
185. *Camarca ME et al.* Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 2012; 38: 10.
186. *Smyth DJ et al.* Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008; 359 (26): 2767–2777.
187. *Larsson K et al.* Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008; 9: 354–359.
188. *Kaspers S et al.* Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: a multicenter survey. *J Pediatr.* 2004; 145 (6):790–795.
189. *Goh C et al.* Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J.* 2007; 83(976):132–136.

190. *Kaukinen K 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 (10):1747–1748.
191. *Myhre AG et al.* Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2): 618–623.
192. *Zelissen PM et al.* Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun.* 1995; 8 (1): 121–130.
193. *O'Leary C et al.* Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM.* 2002; 95 (2): 79–82.
194. *Myhre AG et al.* High frequency of coeliac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38 (5): 511–555.
195. *Elfstrom P et al.* Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (9): 3595–3598.
196. *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): 751–757.
197. *Hadithi M et al.* Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(11): 1715–1722.
198. *Collin P et al.* Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002; 23 (4): 464–483
199. *Meloni A et al.* Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr.* 2009; 155 (1): 51–55.
200. *Spadaccino AC et al.* Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* 2008; 41 (1): 116–121.
201. *Volta U et al.* Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion.* 2001; 64 (1): 61–65.
202. *Dayan CM et al.* Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335 (2):99–107.
203. *Ch'ng CL et al.* Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62 (3):303–306.
204. *Rubio-Tapia A et al.* The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007; 46: 1650–1658.
205. *Duggan JM et al.* Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (5): 515–158.
206. *Hagander B et al.* Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet.* 1977; 2 : 270–272.
207. *Novacek G et al.* Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11 (3): 283–288.
208. *Bardella MT et al.* Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995; 22(3): 833–836.
209. *Caprai S et al.* Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6 (7): 803–806.

210. *Tosun MS et al.* Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22 (7): 898–899.
211. *Mirzaagha F et al.* Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(9): 620–623.
212. *Czaja AJ et al.* Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2002; 47 (10): 2139–2150.
213. *Kingham JG et al.* The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998; 42 (1): 120–122.
214. *Volta U et al.* Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97 (10): 2609–2613.
215. *Volta U.* Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009; 36 (1): 62–70.
216. *Schwabe RF et al.* Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology.* 2006; 130 (6): 1886–1900.
217. *Fox RI et al.* Laboratory evaluation of patients with Sjogren's syndrome. *Clin Biochem.* 1992; 25 (3): 213–222.
218. *Pittman FE et al.* Sjogren's syndrome and adult celiac disease. *Gastroenterology.* 1965; 48: 869–876.
219. *Luft LM et al.* Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2003; 30 (12): 2613–2619.
220. *Iltanen S et al.* Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (4): 1042–1046.
221. *Komatireddy GR et al.* Association of systemic lupus erythematosus and gluten enteropathy. *South Med J.* 1995; 88 (6): 673–667.
222. *Pena AS.* Systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and purpura in a patient with coeliac disease. *Neth J Med.* 1987; 31 (5–6): 305–307.
223. *Rensch MJ et al.* The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96 (4): 1113–5.
224. *George EK et al.* Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. *Clin Exp Rheumatol.* 1996 14 (5): 571–575.
225. *Lepore L et al.* Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr.* 1996; 129 (2): 311–313.
226. *Levine JS et al.* The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002; 346 (10): 752–63.
227. *Karpati S.* Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2012; 30 (1): 56–9.
228. *Bolotin D et al.* Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64 (6): 1017–1124.
229. *Bolotin D et al.* Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64 (6): 1027–1033.

230. *Sardy M et al.* Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002; 195 (6): 747–757.
231. *Donaldson MR et al.* Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* 2007; 127 (5): 1268–1271.
232. *Paek SY et al.* Remission in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Arch Dermatol.* 2011; 147 (3): 301–305.
233. *Coleman MD et al.* The use of cimetidine to reduce dapson- dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34 (3): 244–249.
234. *Kirby B et al.* Novel immune-based therapies for psori- asis. *Br J Dermatol.* 2002; 146 (4): 546–551.
235. *Ojetti Vet al.* High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (11): 2574–2575.
236. *Singh S et al.* Celiac disease-associated anti- bodies in patients with psoriasis and correlation with HLA Cw6. *J Clin Lab Anal.* 2010; 24 (4): 269–272.
237. *Collin P et al.* Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4 (1): 13–20.
238. *Kia KF et al.* Prevalence of antigliadin antibodies in patients with psoriasis is not elevated compared with controls. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8(5): 301–305.
239. *Ludvigsson JF et al.* Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol.* 2011; 131 (10): 2010–2016.
240. *Cellier C et al.* Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet.* 2000; 355: 806.
241. *Hein G et al.* Studies on psoriatic osteopathy. *Clin Rheumatol.* 1991; 10(1): 13–17.
242. *Holick MF.* Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003; 88(2): 296–307.
243. *Addolorato G et al.* Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature. *Digestion.* 2003; 68 (1): 9–12.
244. *Molberg O et al.* Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998; 4(6):713–717.
245. *Humbert P et al.* Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci.* 1991; 2 (4): 324–326.
246. *Montalto M et al.* Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease. *Digestion.* 2002; 65(4): 227–33.
247. *Fessatou S et al.* Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J Paediatr Child Health.* 2003; 39(2): 152–154.
248. *Naveh Yet al.* Celiac disease-associated alopecia in childhood. *J Pediatr.* 1999; 134: 362–364.
249. *Corazza GR et al.* Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1333–1337.
250. *Seyhan M et al.* The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 28–33.

251. *Seyhan M et al.* Is celiac disease common in patients with vitiligo? *Turk J Gastroenterol.* 2011; 22(1): 105–106.
252. *Ventura A et al.* Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology.* 1999; 117 (2): 297–303.
253. *Jacques Cosnes et al;* Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 616-623
254. *Metso S et al.* Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47 (1): 43–48.
255. *Valentino R et al.* Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res.* 1999; 51 (3): 124–147.
256. *Viljamaa M et al.* Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40 (4): 437–443.
257. *Meloni A et al.* Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr.* 2009; 155(1): 51–55.
- 258 *Cassio A et al.* Long-term clinical significance of thyroid auto- immunity in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2010; 156(2): 292–5.
259. *Iqbal Tet al.* Celiac disease arthropathy and autoimmunity study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 (1): 99–105.
260. *Johan Asklin et al.* Cancer incidence in population-based cohort of individual hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
261. *Smedby KE et al.* Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005; 54: 54–59.
262. *Catassi C et al.* Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005; 128: S79–86.
263. *Isaakson P et al.* Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* 1978; 1: 67-70.
264. *M. Viljamaa et al.* Malignancies and mortality in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Digestive and Liver Disease* 38 (2006) 374–380.
265. *Verbeek WH et al.* Incidence of enteropathy — associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *ScandJGastroenterol* 2008; 43: 1322—1328.
266. *Meijer JWR et al.* Coeliac disease and (extra) intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment. *Scand J GE* 2004; 241: 78-84.
267. *Peter Elfstrom et al.* Low risk of gastro-intestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 ; 10 :30-36.
268. *Landgren AM et al.* Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011; 117: 1163-1171.
269. *Lebwohl et al.* Risk of colorectal adenomas in patients with celiac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics;* 2010; 32: 1137-1143.

270. *Giovanni Corrao et al.* Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356-361.
271. *Lohi S et al.* Malignancies in cases with screening identified evidence of celiac disease. A long-term population based cohort study. *Gut* 2009; 58: 643-647.
272. *Jonas F .Ludvigsson et al.* Mortality and malignancy in celiac disease. *Gastrointest endoscopy Clin N AM* 2012; 22: 705-722.
273. *Saibeni S et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 574—580.
274. *Hallert C et al.* Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1333–1339.
275. *Wald DS et al.* Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
276. *Lonn E et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567–1577.
277. *Peters U et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566–1572.
278. *J F Ludvigsson et al.* Vascular disease in a population-based cohort of individuals hospitalised with coeliac disease. *Heart* 2007; 93: 1111–1115.
279. *West J et al.* Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960–965.
280. *Bazzano LA et al.* Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 2002; 33: 1183–1188.
281. *Ciacchi et al.* Early pregnancy loss in celiac women: the role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 717-720.
281. *Ciacchi et al.* Early pregnancy loss in celiac women: the role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 717-720.
282. *Lerner et al.* the thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease. *BMJ Med* 2013 ; 11 : 89-95.
283. *Broder A et al.* Dendritic cells: an important link between antiphospholipides antibodies, endothelial dysfunction and atherosclerosis in autoimmune and non-autoimmune disease. *Clin immunol* 2013; 146: 197-206.
284. *Caleman NS et al.* Abnormalities of serotonin metabolism and their relation to symptoms in untreated celiac disease. *Clin gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 874-881.
285. *Sattar N et al.* Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957–2963.
286. *Lee SK et al.* Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 187–191.

287. *Will Boggs MD et al.* Persistent Villous Atrophy Not Associated With Heart Disease. Reuters Health Information. February 10, 2015.
288. *Lerner A et al.* Hypercoagulability in celiac disease—an update. *Autoimmunity reviews* 2014 ; 13: 1138-1141.
289. *Platt SG et al.* Separation and characterization of —gliadin fractions. *Biochim Biophys Acta* 1971 ; 243 : 407–415.
290. *Janatuinen EK et al.* A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1033–1037.
291. *Janatuinen EK et al.* Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000; 46: 327–331.
292. *Sadiq Butt M et al.* Oat: unique among the cereals. *Eur J Nutr* 2008; 47: 68–79.
293. *Comino I et al.* Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut* 2011; 60: 915–922.
294. *Lundin KE et al.* Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1649–1652.
295. *Arentz-Hansen H et al.* The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *Public Library of Science Medicine* 2004; 1: e1.
296. *Case S.* The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128: S128–134.
297. *Wild D et al.* Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 573–581.
298. *Ukkola A et al.* Changes in body mass index on a gluten-free diet in coeliac disease: a nationwide study. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 384–388.
299. *Nelson M et al.* A survey of provision of dietetic services for coeliac disease in the UK. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 403–411.
300. *Herman ML et al.* Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 893–899.
301. *Haines ML et al.* Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042–1066.
302. *Bebb JR et al.* Long-term follow-up of coeliac disease—what do coeliac patients want? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 827–831.
303. *Hall NJ et al.* Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 315–330.
304. *Kolsteren MM et al.* Health-related quality of life in children with celiac disease. *J Pediatr* 2001 ; 138 : 593–595.
305. *Bardella MT et al.* Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 211–213.
306. *Pietzak MM.* Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128: S135–141.

307. *Leffler DA et al.* Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1573–1581.
308. *Di Sabatino A et al.* Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 179–186.
309. *Ludvigsson JF et al.* Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074–80.
310. *Corazza GR et al.* Effect of gluten-free diet on splenic hypofunction of adult coeliac disease. *Gut* 1983; 24: 228–230.
311. Primary Care Society for Gastroenterology UK. *The Management of Adults with Coeliac Disease in Primary Care*, 2006.
312. *Marild K et al.* Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2465–2473.
313. *McKinley M et al.* Appropriate response to pneumococcal vaccine in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 113–116.
314. *Noh KW et al.* Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2289–2292.
315. *Zingone F et al.* Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents. *Vaccine* 2011; 29: 1005–1008.
316. *Bergamaschi G et al.* Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 93: 1785–1791.
317. *Dickey W et al.* Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 682–688.
318. *Saibeni S et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 574–580.
319. *Ciacci C et al.* Urinary stone disease in adults with celiac disease: prevalence, incidence and urinary determinants. *J Urol* 2008; 180: 974–9.
320. *Stenson WF et al.* Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393–399.
321. *Elfstrom P et al.* Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 : 3915–3921.
322. *Rapoport MJ et al.* Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 524–527.
323. *Ludvigsson JF et al.* Celiac disease and risk of subsequent Type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2483–2488.
324. *Ludvigsson JF et al.* Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63–69.
325. *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. *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.

327. *Pink IJ et al.* Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1: 300-304.
328. *Bardella MT et al.* Coeliac disease: a histological follow-up study. *Histopathology* 2007; 50: 465—471.
329. *Dickey W et al.* Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:712—714.
330. *Kaukinen K et al.* Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1237–1245.
331. *Rubio-Tapia A et al.* Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1412–1420.
332. *Capriles VD et al.* Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev* 2009; 67:599–606.
333. *Hauser W, Gold J et al.* Health-related quality of life in adult coeliac disease in Germany: results of a national survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 747–754.
334. *Mustalahti K et al.* Gluten-free diet and quality of life in patients with screen-detected celiac disease. *Eff Clin Pract* 2002; 5: 105–113.
335. *Vilppula A et al.* Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 136.
336. *Johnston SD et al.* Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1281–1286.
337. *Ukkola A et al.* Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 118–123.
338. *Nachman F et al.* Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 15–25.
339. *Dickey W et al.* Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery [in process citation]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 712–714.
340. *Kaukinen K et al.* Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1237–1245.
341. *Lebwohl B et al.* Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 488–495.
342. *Lanzini A et al.* Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299–1308.
343. *Hutchinson JM et al.* Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM* 2010; 103: 511–517.
344. *Hopman EG et al.* Gluten tolerance in adult patients with celiac disease 20 years after diagnosis? *Eur J GastroenterolHepatol* 2008; 20: 423—429.
345. *Sainsbury A et al.* Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 359–365.
346. *Ciacchi C et al.* Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 247–250.

347. *Edwards George JB et al.* Psychological correlates of gluten-free diet adherence in adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 301–306.
348. *Chauhan JC et al.* Assessment of dietary compliance to gluten free diet and psychosocial problems in Indian children with celiac disease. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 649–654.
349. *Ciacchi C et al.* Self-rated quality of life in celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2216–2220.
350. *Charalampopoulos D et al.* Determinants of adherence to gluten-free diet in Greek children with coeliac disease: a cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:615–19.
351. *Lebwohl B et al.* Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 332–339.
352. *Tuire I et al.* Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1563–1569.
353. *Wahab PJ et al.* Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 459–463.
354. *Maki M et al.* Post pubertal gluten challenge in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1604_1607.
355. *Kurppa K et al.* Factors associated with dietary adherence in celiac disease: a nationwide study. *Digestion* 2012; 86: 309–314.
356. *Van Hees NJ et al.* Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *J Psychosom Res* 2013; 74: 155–160.
357. *Karajeh MA et al.* Chefs' knowledge of coeliac disease (compared to the public): a questionnaire survey from the United Kingdom. *Clin Nutr* 2005; 24: 206–210.
358. *Singh J et al.* Limited availability and higher cost of gluten-free foods. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 479–486.
359. *Lee AR et al.* Economic burden of a gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2007; 20: 423–430.
360. *Shmerling DH et al.* Childhood celiac disease: a long-term analysis of relapses in 91 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 565–569.
361. *Ludvigsson JF.* Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 454–463.
362. *O'Mahony S et al.* Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 671–680.
363. *Leffler DA et al.* Etiologies and predictors of diagnosis in non responsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 445–450.
364. *Abdulkarim AS et al.* Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2016–2021.
365. *Dewar DH et al.* Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1348–1356.

366. *Biagi F et al.* Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 561–565.
367. *Fine KD et al.* The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830–1838.
368. *Dickey W.* Colon neoplasia co-existing with coeliac disease in older patients: coincidental, probably; important, certainly. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1054–1056.
369. *Leeds JS et al.* Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:265–71.
370. *Olesen M et al.* Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993–1998. *Gut* 2004; 53: 346–350.
371. *Rubio-Tapia A et al.* Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*.2010; 59(4):547–557.
372. *Halfdanarson TR et al.* Hematological manifestations of celiac disease. *Blood* 2006; 109:412–21.
373. *Ford AC et al.* Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:651–658.
374. *Rubio-Tapia A et al.* Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009; 136: 99–107.
375. *Biagi F et al.* Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:785–790.
376. *Cellier C et al.* Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356: 203–208.
377. *Gale J et al.* Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18: 795–803.
378. *Domizio P et al.* Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 429–442.
379. *Deleeuw RJ et al.* Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007; 132: 1902–1911.
380. *Kane EV et al.* Non-Hodgkin lymphoma and gluten-sensitive enteropathy: estimate of risk using meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1435–1444.
381. *Matysiak-Budnik T and al.* Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet *Gut* 2007; 56: 1379-1386.
382. *Matysiak-Budnik T and al.* Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet *Gut* 2007; 56: 1379-1386.
383. *Wilson James et al.* Principes et pratique du dépistage des maladies. Publisher: Organisation mondiale de la santé, Pub Date 1970. Pages: 181 p. ISBN: 9242300349.
384. *Myleus A et al.* Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 170–176.
385. *Vilppula A et al.* Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 49.

386. *Katz KD et al.* Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1333–1339.
387. *Rampertab SD et al.* Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med* 2006; 119: 355 9–14.
388. *Collin P et al.* Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 152–156.
389. *Murray JA et al.* Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 669–673.
390. *Sanchez MI et al.* Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3035–3042.
391. *Korponay-Szabo IR et al.* Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335: 1244–7.
392. *Johnston SD et al.* Quality of life in screen-detected and typical coeliac disease and the effect of excluding dietary gluten. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1281–1286.
393. *Johnston SD et al.* Coeliac disease detected by screening is not silent—simply unrecognized. *QJM* 1998; 91: 853–860.
394. *Rubio-Tapia A et al.* Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 88-93.
395. *Nordyke K et al.* Health-related quality-of-life in children with coeliac disease, measured prior to receiving their diagnosis through screening. *J Med Screen* 2011; 18: 187–192.
396. *Ukkola A et al.* Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 118–23.
397. *Van Koppen EJ et al.* Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009; 123: 582–588.
398. *Holmes GK et al.* Malignancy in coeliac disease — effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
399. *Sheiner E et al.* Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *European Journal Of Obstetrics et Gynecology and reproductive* 2006; 129: 41-45.
400. *James SP.* National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128: S1-S9.
401. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1977-80
402. *Hin H et al.* Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318: 164–167.
403. *Marild K et al.* Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr* 2013; 163: 237–242.
404. *Ludvigsson JF et al.* Celiac disease and risk of subsequent Type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2483–2488.
405. *Christophe Cellier.* Maladie coéliqua: Faut-il dépisté. *Gastroenterol ClinBio* 2002: A 120.

406. *Smith DF et al.* Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 189–193.
407. *Sanders DS et al.* A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407–413.
408. *Leffler D et al.* Mild enteropathy celiac disease: a wolf in sheep's clothing? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 259–261.
409. Lähdeahoet al. Small-bowel mucosal changes and antibody response. *BMC Gastroenterology* 2011, 11: 129.
410. *Akobeng AK et al.* Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044–1052.
411. *Hischenhuber C et al.* Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 559–575.
412. *Maki M.* Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: S15-S17.
413. *Cominol et al.* Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *The American journal of clinical nutrition* 2012;95:670-677.
414. Rashtak S et Murray JA. Celiac disease, new 269pproaches to therapy. *APT.2012;35(7):768-81.*
415. *Pinier M et al.* Polymeric binders suppress gliadin-induced toxicity in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* 2009; 136: 288–298.
416. *Silano M et al.* A 10 residue peptide from durum wheat promotes a shift from Th1-typz response toward a Th2 type response in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 415-423.
417. *Keech CL et al.* Immune tolerance induced by peptide immunotherapy in a HLA DQ2 dependent mouse model of gluten imunity. *Gastroenterol* 2009; 136: A57.
418. Mention JJ, Benahmed M, Bague B et al: interleukin 15: a key to distrupted intraepithelial lymphocytes homeostasis and lymphomagenosis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.
419. A.F.Boutaleb. *Maladie cœliaque de l'adulte, formes atypiques et extra-intestinales.* Thèse de Doctorat en Sciences Médicales ; Juillet 2015.
420. *Volta U et al.* The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1988-2012) in Italian referral center. *Gastroenterology.*2014; 14: 194-198.
421. *Snyder CL et al.* Celiac Disease. *Gene Reviews.* University of Washington; Seattle: 1993-2008.
422. *Williams A J et al.* Susceptibility to tuberculosis in patients with coeliac disease. *Tubercle* 1988. 69267–69274.
423. *Peters U et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566–1572.
424. *J F Ludvigsson et al.* Coeliac disease and risk of tuberculosis: a population based cohort study. *Thorax.* 2007 Jan; 62 (1): 23–28.

425. Rockett K A et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 1998; 66: 5314– 5321.
426. Ohta M et al. In vitro formation of macrophage-epithelioid cells and multinucleated giant cells by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 from human circulating monocytes. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 211–220.
427. Ottenhoff T et al. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis* 2005; 85: 53–64.
428. Susan L. Neuhausen et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *Journal of Autoimmunity* 31 (2008) 160–165.
429. Melo SB et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci.* 2006 May; 51 (5) : 1020-1025.
430. Lanzini A et al. Epidemiological, clinical and histopathological characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40: 950–957.
431. Singh P et al. Celiac disease in older adults. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013; 22: 359-360.
432. Hankey GL et al. Coeliac disease in the elderly. *Gut.*1994; 35: 65-67.
433. Zingone F et al. Incidence and distribution of coeliac disease in Campania (Italy): 2011-2013. *UEGJ.* 2015; 3 (2): 182-189.
434. Yahyaoui F. Dépistage de la maladie coeliaque chez l'adulte algérien présentant un syndrome de l'intestin irritable. Thèse de Doctorat en Sciences médicales Avril 2016.
435. Zelnik N et al. Range of neurologic disorders in patients with coeliac disease. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1672–1676.
436. Pratesi R et al. Serum Ig A antibodies from patients with coeliac disease react strongly with human brain blood-vessel structures. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (8): 817–821.
437. Addolorato G et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with coeliac disease. *Am J Med* 2004; 16: 312–317.
438. Murray JA et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 669-673.
439. Abenavoli L et al. Cutaneous manifestations in celiac disease, *World J Gastroenterol* 2016, 12: 843-852.
440. Singh P et al. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33(2): 161-164.
441. Halfdanarson TR et al. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109 (2): 412-421.
442. Bodé S et al. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31(1): 54-60.
443. Bottaro G et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 691–696.
444. Anand BS et al. Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *Br J Haematol* 1977; 409–414.

445. *Annibale B et al.* Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 132–137.
446. *Fine KD.* The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 1163–1167.
447. *Dahele A et al.* Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 745–750.
448. *Haapalahti M et al.* Nutritional status in adolescents and young adults with screen-detected celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 40 (5): 566-570, May 2005.
449. *Stene-Larsen G et al.* Selective vitamin B12 malabsorption in adult coeliac disease. Report on three cases with associated autoimmune diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988; 1105–1108.
450. *Bergamaschi G et al.* Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 1785–1791.
451. *Romaldini CC et al.* Serum soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha levels in children with celiac disease: response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 513–517.
452. *Cataldo F et al.* Plasma cytokine profiles in patients with celiac disease and selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 320–324.
453. *Rios LP et al.* Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. *Can Fam Physician* 2013, 59 (10): 1055-1061.
454. *Krupa-Kozak U.* Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014, 30 (1): 16-24.
455. *Roston A et al.* The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S38–S46.
456. *Mäki M et al.* Celiac disease. *Walker's Pédiatrie Gastrointestinal Disease* 2008. 5th ed: 319-327.
457. *Troncone R et al.* Celiac disease. *Pédiatrie Gastrointestinal and Liver Disease* 2006. 3rd ed: 517-527.
458. *Baranwal AK et al.* Celiac crisis. *Indian J Pediatr.* 2003; 70 (5): 433-485.
459. *Radlovic N et al.* Short-term corticosteroids for celiac crisis in infants. *Indian Pediatr.* 2011; 48: 641-462.
460. *Ciacci C et al.* Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 (6): 1199-1203.
461. *Hadjivassiliou M et al.* Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2014, 120 (11): 607-619.
462. *Ludvigsson, J.F. et al.* Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA.* 2009, 302: 1171_1178.
463. *Antonio López-Vázquez et al.* Autoantibodies against MHC class I polypeptide-related sequence A are associated with increased risk of concomitant autoimmune diseases in celiac patients. *BMC Medicine* 2014, 12:34
464. *Hansen D 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.

465. Anchez-Albisua I, Wolf J, Neu A, et al. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of the gluten-free diet. *Diabet Med.*2005; 22: 1079-1082.
466. Rami B et al. Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2005; 41:317-321.
467. Hill ID et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2005; 40:1-19.
468. Shama Sud MSc et al. Health Professional Attitudes Regarding Celiac Disease Screening and Treatment in Pediatric Type 1 Diabetes. *Cnadien journal of diabetes* 2011; 35(4): 334-339.
469. V. Ojetti, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *American Journal of Gastroenterology* 2003, vol. 98, no. 11: 2574–2575.
470. J. F. Ludvigsson et al. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *The Journal of Investigative Dermatology* 2011; 131: 2010–2016,.
471. Calella F et al. Prevalence of celiac disease in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Proceedings of the 10th International Symposium on Coeliac Disease. Paris 2–5 June 2002.*
472. Collin P et al. Coeliac disease: associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215 –1218.
473. Loredana Lepore et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 311-313.
474. Alberto Falorni et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. *Autoimmunity Reviews* 13 (2014) 412–416.
475. Beressi N et al. Lymphocytic hypophysitis. A review of 145 cases. *Ann Med Interne* 1999; 150: 327-341.
476. Saiwai S et al. Lymphocytic adenohypophysitis: skull radiographs and MRI. *Neuroradiology* 1998; 40: 114-120.
477. Collin P et al. Autoimmune hypopituitarism in patients with coeliac disease: symptoms confusingly similar. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 558–560.
478. Pinol V et al. Autoimmune hepatitis associated with thyroiditis and hypophysitis. A case report. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 123–125.
479. Jolanda M et al. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 347–353.
480. Jolanda M et al. Celiac Disease and Autoimmunity: Review and Controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 347–353.
481. Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. *Minerva Med.* 2008; 99(6): 619-629.
482. Rostami-Nejad M et al. The role of celiac disease in severity of liver disorders and effect of a gluten free diet on diseases improvement. *Hepat Mon* 2013; 13(10): e11893, Oct 2013.
483. Volta U et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia, *Lancet* 1998, 352: 26-29.
484. Hagander B et al. Hepatic injury in adult celiac disease. *Lancet* 1977; 2: 270-272.

485. *Bonamico M et al.* Hepatic damage during celiac disease in childhood. *Minerva Pediatr* 1986; 38: 959-963.
486. *Jacobsen MB et al.* Hepatic lesions in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 656-662.
487. *Ludvigsson JF .* Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (1): 63–69.
488. *Lindgren S et al.* Unsuspected Coeliac Disease in Chronic ‘Cryptogenic’ Liver Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29 (7): 661–664.
489. *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.
490. *Van Gerven NM et al.* Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol Epub,* Aug 2014.
491. *Green RM et al.* AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology.* 2002; 123 (4): 1367–1384.
492. *Sima H et al.* The prevalence of celiac autoantibodies in hepatitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010; 9 (3): 157–162.
493. *Noh KW et al.* Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (10): 2289–2292.
494. *Park SD et al.* Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44 (4): 431–435.
495. *Fine KD et al.* Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(1): 138–145.
496. *Germenis AE et al.* Prevalence and clinical significance of immunoglobulin A antibodies against tissue transglutaminase in patients with diverse chronic liver diseases. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 ; 12 : 941–948.
497. *Durante-Mangoni E et al.* Silent celiac disease in chronic hepatitis C : impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38 (10): 901–905.
498. *Thevenot T et al.* Celiac disease is not associated with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2007; 25: 1310–1312.
499. *Rostami Nejad M et al.* Is there any association between chronic Hepatitis C virus and celiac disease? *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (suppl 1): e233.
500. *Leonardi S et al.* Are Hepatitis B Virus and Celiac Disease Linked? *Hepat Mon.* 2010; 10: 173–175.
501. *Hernandez L et al.* Chronic hepatitis C virus and celiac disease, is there an association? *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 256–261.
502. *Bardella MT et al.* Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med.* 1999; 131(2): 157–158.
503. *Cammarota G et al.* Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet.* 2000; 356: 1494–1495.

504. *Narvaez I et al.* Chronic viral hepatitis, interferon, diabetes mellitus, and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (10): 2336–23367.
505. *Adinolfi LE et al.* Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(2): 607–608.
506. *Peters U et al.* Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003; 163(13): 1566–1572.
507. Aaron Lerner et al, Hypercoagulability in celiac disease. *Autoimmunity Reviews* 2014.
508. *S. Audia et al.* Accident vasculaire cérébral ischémique de l'adulte jeune au cours de la maladie coeliaque. À propos de deux observations. *Stroke in young adults with celiac disease. La Revue de médecine interne* 29 (2008) 228–231.
509. *Elfström P et al.* Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jan; 10(1): 30-36.
510. *Isaacson P et al.* Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* 1978; 1: 67–70.
511. *J. Cosnes et al.* Les complications de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2011.
512. *Collin P et al.* Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996, 39 (3): 382-384.
513. *Gasbarinni A et al.* Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. *Lancet* 2000; 29(356): 3999–4000.
514. *Sher KS et al.* Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr* 1996; 412: 76–77.
515. *Martinelli et al.* Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10:89.
516. *Daniela Zugna et al.* Mortality Rate in Children Born to Mothers and Fathers With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177 (12): 1348–1355.
517. *Martinelli P et al.* Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46(3): 332–335.
518. *Molteni N et al.* Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:37–39.
519. *Shuster LT et al.* Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65: 161–166.
520. *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.
521. *Henna Pekki et al.* Predictors and Significance of Incomplete Mucosal Recovery in Celiac Disease After 1 Year on a Gluten-free Diet. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (7): 1078-1085.
522. Recherche d'autoanticorps : diagnostic de la maladie coeliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten Haute Autorité de santé-janvier 2007.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche technique

- 1- Service de recrutement :
 - Unité de gastroentérologie CHU Tizi-Ouzou (T)
 - Service de médecine interne EPH Rouiba (R)
 - Service de médecine interne EPH Kouba (K)
- 2- Age lors du recrutement :
- 3- Le sexe : H F
- 4- Résidence :
 - Tizi-Ouzou, Alger, Boumerdes, Bouira, Bordj-bouariridj, Blida, Bejaïa, Djelfa
- 5- Niveau d'instruction
 - Primaire Secondaire Universitaire
- 6- Conditions socio-économiques
 - Bonnes Moyennes Médiocres
- 7- Antécédents personnels
 - Notion de fracture
 - Tuberculose
 - Chirurgie coronarienne
 - Chirurgie neurologique
 - Chirurgie ovarienne
 - Chirurgie de la thyroïde
 - Chirurgie d'une hernie inguinale
 - Chirurgie de l'œsophage
 - Hémorroïdectomie
 - Absent
- 8- Comorbidité
 - Maladie auto-immune
 - Thrombose
 - Cardiopathie
 - Epilepsie
 - Allergie
 - Hépatopathie chronique
 - Cancer

- Adénome rectale dysplasique
- Syndrome dépressif
- Insuffisance antéhypophysaire
- Sd de Plummer Vinson
- Achalasie de l'œsophage
- Absent
- 9- Type de maladie auto-immune associée
- 10- Date diagnostique de la maladie auto-immune
- 11- Siège de thrombose
- 12- Date de survenue de thrombose
- 13- Antécédents familiaux de maladie cœliaque
 - Vrai Non
- 14- Nombre de cœliaques par famille
 - Nombre Non
- 15- Lien de parenté
 - Fratrerie Cousin Ascendance Descendance Oncle ou tante
- 16- Pathologies auto-immunes dans la famille
 - Diabète type 1 Thyroïdite auto-immune PR Autre Absente
- 17- Age au diagnostic de la MC de l'enfant
 - Non
 - L'âge inférieur à 16 ans
- 18- Age d'arrêt du RSG
 - Non concerné L'âge d'arrêt Non arrêté
- 19- Délai pour réapparition des symptômes après arrêt du RSG
 - Non concerné Délai Non arrêté
- 20- Nature des symptômes réapparus
 - Non concerné
 - Non arrêté
 - Diarrhée chronique
 - Anémie chronique
 - Dyspepsie
 - TFT
 - Vomissement
 - Thrombose

- 21- Age au diagnostic de la MC (à l'âge adulte)
 Age Non concerné
- 22- Date du diagnostic de la maladie cœliaque (mois-année)
- 23- Type de présentation clinique
 Classique avec symptômes digestifs typiques
 Non classique avec symptômes digestifs atypiques
 Non classique avec symptômes extra-digestifs
- 24- Délai diagnostic (Dg à l'enfance ou à l'âge adulte, mois)
- 25- Mode de présentation (circonstances de découverte)
 Anémie chronique
 Diarrhée chronique
 Amaigrissement
 Retard staturo-pondéral
 TFI
 Dyspepsie
 Sd carentiel
 Pathologie auto-immune
 Thrombose
- 26- Diarrhée chronique ou intermittente
 Vrai non
- 27- TFI
 Vrai non
- 28- Constipation
 Vrai non
- 29- Dyspepsie
 Vrai non
- 30- Vomissement
 Vrai non
- 31- Asthénie
 Vrai non
- 32- Anomalies des phanères (ongles cassants et/ou chute de cheveux)
 Vrai non
- 33- Anomalies de l'examen physique
 HPM SPM ADP périphériques

- 34- Aphtose buccale récidivante
 Vrai non
- 35- Poids lors du diagnostic
- 36- Taille
- 37- Anémie
 Non Ferriprive carence en vitamine B12 carence en acide folique
- 38- Taux d'Hb lors du diagnostic
- 39- Médullogramme
 Moelle riche avec mégalo blastes Moelle dysplasique
 Moelle normale Non réalisé
- 40- Transfusion sanguine
 Vrai non
- 41- Calcémie
- 42- Magnésémie
- 43- Phosphorémie
- 44- Taux de protides totaux
- 45- Taux d'albuminémie
- 46- Taux de cholestérolémie
- 47- Taux de triglycérides
- 48- Hypergammaglobulinémie
 Vrai non
- 49- Taux de prothrombine
- 50- Nécessité de la vitamine K
 Vrai non
- 51- Bilan inflammatoire
 Négatif Discrètement positif Très positif
- 52- Cytolyse (fois la normale)
- 53- Anomalie du bilan thyroïdien
 Non Hypothyroïdie Hyperthyroïdie
- 54- Accouchement par voie basse
 Vrai Non
- 55- Accouchement par césarienne
 Vrai Non

56- Type d'anomalie obstétricale (les différents pourcentages au sein de la population féminine avec activité génitale)

Non concerné (homme, femme célibataire)

Absente

Avortement

Grossesse arrêtée

Mortalité néonatale

Accouchement prématuré

Avortement et grossesse arrêtée

Avortement et mortalité néonatale

Accouchement prématuré et mortalité néonatale

57- Nombre d'avortement par femme (population concerné)

Nombre Absent Non concerné

58- Nombre d'accouchement par voie basse

Nombre Absent Non concerné

59- Nombre d'accouchement par césarienne

Nombre Absent Non concerné

60- Age à la ménarchie

H (non concerné) Age

61- Retard pubertaire

Vrai non

62- Stérilité

Non concerné Absente Primaire Secondaire

63- Anomalies gynécologiques et/ou mammaires

64- Troubles du cycle menstruel

Non concerné Absents Aménorrhée primaire Cycles courts Spanioménorrhée

Cycles irréguliers Ménorragie Métrorragie Ménopause précoce

65- ancienneté de la maladie (Dg-recrutement)

Nombre de mois Nouveau cas

66- Sérologie coéliquaue

Positive Négative (ancienne positive)

67- Aspect du plissement duodéal

Normal Réduit de taille Absent Aspect de gros plis

68- Aspect de la muqueuse duodéal

Hachuré Hachuré nodulaire Nodulaire Erosif Irrégulier Normal

- 69- Anomalies endoscopiques extra-duodénales
- | | | |
|-----------------------|--|---------------------------------|
| Varices œsophagiennes | Œsophagite | Sténose de l'œsophage cervicale |
| Atrophie fundique | Gastrite antrale érythémateuse et/ou nodulaire | |
| MUGD et/ou bulbite | | |
- 70- Stade de l'atrophie villositaire
- | | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 2 | 3a | 3b | 3c |
|---|---|----|----|----|
- 71- Numération des LIE
- | | |
|--------------------|-------------------------|
| Immunomarquage CD3 | À l'examen histologique |
|--------------------|-------------------------|
- 72- Résultats de la numération des LIE (variable quantitative)
- 73- Résultats de la numération des LIE (variable qualitative)
- | | |
|------------|-------------|
| Plus de 30 | moins de 30 |
|------------|-------------|
- 74- Adhérence au régime sans gluten avant l'inclusion
- | | |
|-----------|---------------|
| Adhérence | non adhérence |
|-----------|---------------|
- 75- Adhérence au régime sans gluten durant l'étude
- | | | |
|-----------|---------------|-------------------|
| Adhérence | non adhérence | par intermittence |
|-----------|---------------|-------------------|
- 76- Causes de non adhérence
- caractère contraignant du RSG
 - Mauvaises conditions socio-économiques
 - refus de la maladie
 - erreurs diététiques
 - non concernés
- 77- Sévérité du tableau clinique (forme d'emblée grave ou compliquée)
- | | |
|------|-----|
| Vrai | non |
|------|-----|
- 78- Evolution clinique
- | | | |
|--------------|-------------|-----------|
| Amélioration | aggravation | stabilité |
|--------------|-------------|-----------|
- 79- Evaluation de la qualité de vie sous régime sans gluten
- | | | |
|--------------|---------------|-------------------|
| Amélioration | détérioration | pas de différence |
|--------------|---------------|-------------------|
- 80- Gain pondéral
- | | |
|--------|-----|
| Valeur | non |
|--------|-----|
- 81- Gain en taux d'Hb
- | | |
|--------|-----|
| Valeur | non |
|--------|-----|
- 82- Calcémie
- 83- Magnésémie
- | | |
|----------------|------|
| Non disponible | Taux |
|----------------|------|

- 84- Phosphorémie
 Non disponible Taux
- 85- Taux de protides totaux
- 86- Taux d'albuminémie
- 87- Taux de cholestérolémie
- 88- Taux de triglycérides
- 89- Cytolyse (fois la normal)
- 90- évolution sérologique
 Positive Négative Toujours négative
- 91- évolution endoscopique
 Aspect normal
 Aspect pathologique (muqueuse d'aspect pathologique et/ou plissement réduit de taille)
- 92- repousse villositaire
 Totale Partielle Parcelaire Absente Non évaluée
- 93- conséquences cliniques de la non observance du régime sans gluten
 Syndrome carentiel majeur
 Thrombose
 Retard staturo-pondéral
 Déséquilibre glycémique
 Ostéoporose
 Symptômes digestifs fréquents
- 94- Recul de la maladie (date du diagnostic- date de la fin de suivi durant l'étude : nombre d'années)
- 95- Devenir du malade cœliaque
 Équilibré Non équilibré

Annexe 2 : Expression qualitative des Ac de la sérologie coeliaque

AATGt	Négatif : < 10 UI/ml Positif + : 10 - 100 UI/ml Positif +++ : > 100 UI/ml
AAE	Négatif : < 1/10 Positif + : 1/10 - 1/100 Positif +++ : > 1/100
AAG	Négatif : < 10 UI/ml Positif + : 10 - 100 UI/ml Positif +++ : > 100 UI/ml
AAGD	Négatif : < 10 UI/ml Positif + : 10 - 100 UI/ml Positif +++ : > 100 UI/ml

Annexe 3 : Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber)

Stade 1	type infiltratif caractérisé par un relief villositaire normal et un ratio villosité- crypte normal de 3 : 1 et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes).	
Stade 2	type infiltratif hyperplasique caractérisé par un relief villositaire normal et une hyperplasie cryptique avec un nombre élevé de LIE (>30LIE/100 entérocytes).Des modifications régénératives marquées par des cellules muqueuses réduites et des mitoses élevées sont présentes au niveau des cryptes. Ce stade est rarement rencontré, et a été, le plus souvent observé dans des conditions expérimentales et chez les patients avec une dermatite herpétiforme	
Stade 3 présence de lésions destructrices de la MC (muqueuse plate), marquées par la hauteur réduite de l'entérocyte, la perte de la bordure en brosse et des vacuoles cytoplasmiques. Ces lésions sont constantes au cours de la MC	Stade 3a	AV légère ou partielle avec ratio : villosité-crypte de 3/1 ou 2/1, et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes)
	Stade 3b	AV marquée ou subtotale avec ratio villosité sur crypte de 1/1 et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes)
	Stade 3c	AVT avec muqueuse complètement plate et un nombre élevé de LIE (>30 LIE/100 entérocytes).
Stade 4	type atrophique (aussi connu comme lésion hypoplasique) est un type très rare, caractérisé par une muqueuse plate avec seulement quelques cryptes et un nombre presque normal de LIE. Beaucoup ne reconnaissent pas le type 4 et considèrent la catégorie dépassée	

Annexe 4 : Index des figures

Numéro de figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Association des gènes HLA au cours de la MC. Ludvig et al 2014	9
Figure 2	Epitopes du gluten reconnue par les lymphocytes T4. Solid et al 2012	10
Figure 3	Sites de liaison des mollécules HLA aux épitopes des peptides de gliadine. Kim et al 2004 (50), Henderson et al 2007	11
Figure 4	Effet du gluten sur la membrane intestinale. Eugenia Lauret et Luis Rodrigo 2013	12
Figure 5	L'iceberg coélique. Marsh 1992	13
Figure 6	Représentation schématique de la classification de Marsh modifiée	24
Figure 7	Etapes pour diagnostiquer la maladie coélique WGO 2012	31
Figure 8	Mécanismes des lésions placentaires induites par les AATGt. Tersigni 2014	40
Figure 9	Retard staturo-pondéral	99
Figure 10	Radiographie poignet gauche persistance du cartilage de conjugaison	100
Figure 11	IRM hypophysaire selle turcique aspect atrophique	100
Figure 12	Alopécie chez une patiente coélique lors du diagnostic	103
Figure 13	Alopécie chez une patiente coélique lors du diagnostic	103
Figure 14	Aspact fragile et cassant des ongles	103
Figure 15	Hippocratisme digital	103
Figure 16	Aphthose linguale chez une patiente coélique	104
Figure 17	Aphthose buccale chez une patiente coélique	104
Figure 18	Aspect hachuré de la muqueuse duodénale	121
Figure 19	Aspect hachuré et nodulaire de la muqueuse duodénale	121
Figure 20	Aspect nodulaire de la muqueuse duodéal	122
Figure 21	Varices œsophagiennes	123
Figure 22	Syndrome de Plummer Vinson	123
Figure 23	Aspect endoscopique de gastrite antrale	124

Figure 24	Aspect endoscopique d'atrophie fundique	124
Figure 25	AV stade 3a de Marsh (HEX200)	127
Figure 26	AV stade 3b de Marsh (HEX200)	127
Figure 27	AV stade 3c de Marsh (HEX200)	127
Figure 28	Numération des LIE après immunomarquage CD3 (IHC x200)	129
Figure 29	Tracé de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose	137
Figure 30	Résultat de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose	137
Figure 31	Ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose	137
Figure 32	Tracé de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose	143
Figure 33	Résultat de l'ostéodensitométrie chez une patiente cœliaque avec ostéoporose	143
Figure 34	Aspect endoscopique de l'ADK du rectum	150
Figure 35	Aspect IRM du carcinome épidermoïde de la langue	150
Figure 36	Aspect clinique du lymphome cutané	150
Figure 37	Repousse villositaire parcellaire (HEX 250)	171

Annexe 5: Index des graphes

Numéro du graphe	Titre du graphe	Page
Graphe 1	Répartition des malades selon le sexe	79
Graphe 2	Répartition des patients recrutés selon les tranches d'âge	79
Graphe 3	Répartition des patients selon le sexe et par tranches d'âge	80
Graphe 4	Répartition des malades selon le service de recrutement	81
Graphe 5	Répartition des patients selon la wilaya de résidence	82
Graphe 6	Répartition des patients selon la situation familiale	83
Graphe 7	Répartition des patients selon la situation familiale et le sexe	83
Graphe 8	Niveau d'instruction des malades	84
Graphe 9	Répartition des patients selon le sexe et le niveau d'instruction	85
Graphe 10	Répartition des patients selon le niveau socio-économique	87
Graphe 11	Différents types de cancer dans la famille des cœliaques	91
Graphe 12	Age au diagnostic de la MC de l'adulte	92
Graphe 13	Répartition des patients diagnostiqués à l'enfance, selon le sexe et l'âge au recrutement	93
Graphe 14	Circonstances diagnostiques à l'âge adulte des patients avec ATCD de MC dans l'enfance	94
Graphe 15	Formes cliniques à l'âge adulte des patients avec ATCD de MC dans l'enfance	95
Graphe 16	Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque de l'adulte	95
Graphe 17	Répartition des patients avec retard statural selon l'âge au diagnostic initial	98
Graphe 18	Répartition du BMI chez les patients cœliaques	101
Graphe 19	Répartition des patients selon le BMI et le sexe	101
Graphe 20	Répartition du BMI dans la population cœliaque des deux sexes	102
Graphe 21	Répartition des patients avec anémie selon le sexe et l'âge	106
Graphe 22	Répartition des patients selon la gravité de l'anémie	107
Graphe 23	Répartition des malades selon les types d'anémie	111

Graphe 24	Taux de réalisation des différents marqueurs sérologiques	114
Graphe 25	Résultats sérologiques selon les tests réalisés	117
Graphe 26	Degré de positivité des marqueurs sérologiques	117
Graphe 27	Répartition des anomalies obstétricales au cours de la maladie cœliaque	152
Graphe 28	Causes de non observance au RSG	162
Graphe 29	Observance au RSG selon le niveau d'instruction	163
Graphe 30	Evaluation clinique à 12 mois du recrutement	166
Graphe 31	Evaluation clinique selon l'observance du RSG	166
Graphe 32	Aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale à M12 du suivi	169
Graphe 33	Repousse villositaire à M12 du suivi	170
Graphe 34	Réponse sérologique selon la présence ou non de l'anémie à M12	172
Graphe 35	Repousse villositaire selon la présence ou non de l'anémie à M12	173
Graphe 36	Réponse sérologique selon l'observance au RSG	175
Graphe 37	Réponse histologique selon l'observance au RSG	176
Graphe 38	Conséquences de la non observance au RSG	177

Annexe 6 : Index des tableaux

Numéro de tableau	Titre du tableau	Page
Tableau 1	Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte. Sébastien Godat 2013 (76)	16
Tableau 2	Eventail des sensibilités et des spécificités des tests sérologiques pour la maladie cœliaque, selon des revues systématiques et des études chez les patients à bas et à haut risque. WGO 2012 (78)	17
Tableau 3	Classification de Marsh 1992 (15)	23
Tableau 4	Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber) (22)	24
Tableau 5	Principales causes d'atrophie villositaire (52)	32
Tableau 6	Moyennes d'âge des patients selon le sexe	81
Tableau 7	Répartition des patients selon la région et la wilaya de résidence	82
Tableau 8	Répartition des patients instruits suivant le niveau d'instruction	84
Tableau 9	Répartition des patients selon le sexe et le niveau d'instruction	85
Tableau 10	Répartition des patients selon l'âge et le niveau d'instruction	86
Tableau 11	Les interventions pratiquées en cas de chirurgie digestive	88
Tableau 12	Les interventions pratiquées en cas de chirurgie extra-digestive	88
Tableau 13	Tableau récapitulatif des antécédents médico-chirurgicaux des patients	89
Tableau 14	Nombre total de cœliaques dans la famille des patients recrutés	89
Tableau 15	Lien de parenté des patients cœliaques dans les formes familiales	90
Tableau 16	Maladies auto-immunes retrouvées dans la famille des cœliaques	90
Tableau 17	Répartition des liens de parenté avec sujets atteints de cancer	92
Tableau 18	Circonstances diagnostiques de maladie cœliaque	96
Tableau 19	Symptomatologie au recrutement	97
Tableau 20	Fréquence des signes physiques dans la population cœliaque	105
Tableau 21	Classification de l'anémie selon le VGM et la CCMH	108
Tableau 22	Etiologie l'anémie	111

Tableau 23	Paramètres biologiques du syndrome carentiel à M0	112
Tableau 24	Prévalence des signes biologiques de malabsorption	113
Tableau 25	Résultats de la sérologie cœliaque	114
Tableau 26	Résultats des AATGt	115
Tableau 27	Résultats des AAE	115
Tableau 28	Résultats des AAGD	116
Tableau 29	Résultats des AAG	116
Tableau 30	Sérologie cœliaque selon la combinaison IgA ATGt et AAE de type IgA	118
Tableau 31	Sérologie cœliaque selon la combinaison AAG et AATGt de type IgA	118
Tableau 32	Sérologie cœliaque selon la combinaison AAG et AAE de type IgA	119
Tableau 33	Aspects endoscopiques du plissement duodéal	120
Tableau 34	Aspects endoscopiques de la muqueuse duodénale	120
Tableau 35	Anomalies endoscopiques associées au cours de la maladie cœliaque	125
Tableau 36	Tableau récapitulatif des anomalies endoscopiques associées	126
Tableau 37	Stades de l'AV selon la classification de Marsh modifiée	126
Tableau 38	Aspect du chorion à l'examen histologique des biopsies duodénales	128
Tableau 39	Caractéristiques des 14 patients avec un chorion de cellularité normale	128
Tableau 40	Variations des LIE au cours de la MCA	129
Tableau 41	Corrélation entre la sérologie cœliaque et l'histologie duodénale	130
Tableau 42	Corrélation entre l'aspect endoscopique du plissement duodéal et l'histologie duodénale	131
Tableau 43	Corrélation entre l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale et l'histologie duodénale	132
Tableau 44	Corrélation entre le stade d'AV et l'indice lympho-épithélial	133
Tableau 45	Tableau récapitulatif des examens biologiques pratiqués	136
Tableau 46	Formes graves de la maladie cœliaque	138
Tableau 47	Formes graves révélées par une anémie sévère	139
Tableau 48	Classification clinique de la MC	139

Tableau 49	Age au diagnostic lors des différentes présentations cliniques	140
Tableau 50	Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial	141
Tableau 51	Prévalence des maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque	142
Tableau 52	Délai diagnostique de la MAI par rapport à la MC	143
Tableau 53	Délais diagnostiques de la MC dans les cas de MAI connus	144
Tableau 54	Délais diagnostiques de la MAI dans les cas de MC connus	144
Tableau 55	Pathologies non auto-immunes associées à la maladie cœliaque	145
Tableau 56	Les différents types d'allergie	145
Tableau 57	Caractéristiques des cœliaques suivis en psychiatrie	145
Tableau 58	Caractéristiques des hépatopathies chroniques au cours de la MC	146
Tableau 59	Manifestations et complications des hépatopathies chroniques	147
Tableau 60	Siège des thromboses survenues chez les patients cœliaques	148
Tableau 61	Caractéristiques cliniques et évolutives des patients cœliaques présentant un cancer	149
Tableau 62	Nombre de césariennes chez les femmes avec activité génitale	151
Tableau 63	Prévalence des différents types d'anomalies obstétricales dans la population cœliaque féminine avec activité génitale	152
Tableau 64	Nombre d'avortement par patiente	153
Tableau 65	Survenue des anomalies obstétricales selon le suivi du RSG	153
Tableau 66	Anomalies gynécologiques chez les patientes cœliaques	155
Tableau 67	Troubles du cycle menstruel chez les patientes cœliaques	155
Tableau 68	Tableau récapitulatif des anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité	156
Tableau 69	Signes associés et comorbidités au cours de la maladie coeliaque	157
Tableau 70	Délais diagnostiques selon le type de présentation clinique	158
Tableau 71	Délais diagnostiques selon la forme classique et non classique	158
Tableau 72	Délais diagnostiques selon l'âge au diagnostic	158

Tableau 73	Délais diagnostiques selon les conditions socio-économiques	159
Tableau 74	Délai diagnostique selon le sexe	159
Tableau 75	Délai diagnostique selon la présence ou non d'une instruction	160
Tableau 76	Délai diagnostique chez les malades instruits	160
Tableau 77	Observance au régime sans gluten	161
Tableau 78	Observance au RSG	161
Tableau 79	Observance au RSG selon l'âge au diagnostic initial	162
Tableau 80	Observance du RSG selon l'âge au diagnostic	163
Tableau 81	Observance au RSG selon la situation familiale	164
Tableau 82	Observance au RSG selon l'association à une MAI	164
Tableau 83	Observance au RSG selon l'association à une thrombose vasculaire	165
Tableau 84	Observance au RSG selon la gravité initiale du tableau clinique	165
Tableau 85	Variations des paramètres biologiques du syndrome de malabsorption	168
Tableau 86	Evolution de l'effectif des patients avec anomalies des paramètres biologiques à M0	168
Tableau 87	Réponse sérologique à M12 du suivi durant l'étude	169
Tableau 88	Aspect endoscopique lors du contrôle M12 par rapport à M0	170
Tableau 89	Degré de l'atrophie villositaire lors du contrôle M12 par rapport à M0	171
Tableau 90	Evolution sérologique à M12 selon la présence ou non d'anémie	172
Tableau 91	Réponse histologique selon la présence ou non d'anémie à M12	173
Tableau 92	Aspects histologiques selon la réponse sérologique	174
Tableau 93	Aspects histologiques selon l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale	174
Tableau 94	Evolution de la sérologie cœliaque selon l'observance au RSG	175
Tableau 95	Résultats de l'étude suédoise sur le risque de survenue de tuberculose au cours de la maladie cœliaque. J F Ludvigsson (424)	182
Tableau 96	Tableau comparatif de certaines circonstances de découverte de la MC	187
Tableau 97	Signes présents lors du diagnostic de la maladie cœliaque (diagnostic avant l'âge de 18 ans) dans une étude multicentrique des pays méditerranéens	188

Tableau 98	Tableau comparatif des signes fonctionnels digestifs présentés lors du diagnostic	190
Tableau 99	Signes physiques au cours de la maladie cœliaque	191
Tableau 100	Conditions cliniques où la maladie cœliaque est plus fréquemment associée que dans la population générale ACG clinical guidelines	200
Tableau 101	Tableau comparatif des différents types de MAI associées	201
Tableau 102	Prévalence et réversibilité de l'hypertransaminasémie cryptogénétique selon les études	206
Tableau 103	Types de cancer associés à la MC	209
Tableau 104	Risque de cancer au cours de la maladie cœliaque. Elfstöm	210
Tableau 105	Complications de la maladie cœliaque	212
Tableau 106	Causes de mortalité chez les patients cœliaques Jonas F. Ludvigsson	221

RESUME

RESUME

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption liée à une atrophie villositaire totale ou partielle de l'intestin grêle. Cette entéropathie est régressive sous régime sans gluten (RSG).

L'objectif de notre travail est d'évaluer le profil de la MC de l'adulte.

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive prospective, multicentrique portant sur une cohorte de 154 patients présentant une MC confirmée.

Résultats

Une nette prédominance féminine est notée avec un sexe ratio de 0,37. 6/7 de nos patients (85%) sont âgés entre 16 et 45 ans. L'âge moyen au diagnostic est de $(36,1 \pm 13,6)$ ans et les âges extrêmes sont 16 et 83 ans. La différence entre les moyennes d'âge des hommes et des femmes dans la série est statistiquement non significative ($p=0,57$). 93,5% des patients ont été scolarisés et près de la moitié d'entre eux (45,8%) ont un niveau secondaire. Le niveau de vie est satisfaisant dans 82,5% des cas. L'étude des antécédents personnels révèle la notion d'anémie chronique (53,2%), de stérilité (8,3%), de retard pubertaire (46,8%) et des troubles du cycle menstruel (36,6%) non documentés. Des antécédents gynéco-obstétricaux sont retrouvés chez 35 patientes (31,2%) avec des anomalies obstétricales dans 53,7% des cas. Des formes familiales de MC sont notées dans 26,6% ($n=41$) des cas, une pathologie auto-immune et la notion de cancer dans la famille de nos patients respectivement dans 9,7% ($n=15$) et 9,1% ($n=14$) des cas. L'étude de nos 154 cas de MC a permis de recenser un total de 191 cas ($154 + 37$) de MC. Plus des 2 tiers des patients recensés dans la famille de nos patients avec MC, ont un lien de parenté de premier degré (67,2%), essentiellement dans la fratrie (56,7%). La classification clinique en subphénotypes retrouve 66,2% de formes atypiques. Le délai diagnostique moyen était de $10,9 \pm 18,3$ mois (extrêmes 0-120 mois) et était significativement plus prolongé dans la forme atypique par rapport à la forme classique ($p<0,001$). L'anémie de gravité variable est mise en évidence dans 85,1% des cas (131/154). L'anémie carentielle est le paramètre biologique le plus constant du syndrome de

malabsorption (92,4%), et la carence en fer le plus souvent en cause (84,7%). L'ostéodensitométrie, réalisée chez 34 patients (22%) est revenue pathologique dans 30 cas (88,3%). Une hypertransaminasémie cryptogénétique associée à la MC a été retrouvée dans 12,3% des cas, une cirrhose dans 5,8% (n=9) dont 1,9% révélatrice de la MC. Trente-deux patients (20,8%) présentaient au moins une MAI associée, la thrombose vasculaire a été notée chez 13 patients (8,4%) révélant la MC chez 5 patients (3,2%). Quatre cas de cancer ont été répertoriés, 42,2% (n=65) des patients coeliaques, ont présenté d'emblée une forme grave au diagnostic, 98,7% des MC de l'adulte sont séropositives. L'étude anatomopathologique retrouve un stade 3c de Marsh modifié dans 56,5%, un stade 3b dans 30,5% et un stade 3a dans 13% des cas. Le taux d'observance du RSG était de 56,5%. Un lien significatif entre l'observance du RSG et l'âge au diagnostic, le niveau d'instruction, et l'entrée dans la maladie avec un tableau sévère a été établi.

Conclusion

Notre étude confirme la diversité et le spectre de manifestations cliniques très large et la grande fréquence des formes atypiques de la MC de l'adulte. Elle souligne également l'intérêt d'un dépistage ciblé d'une part devant certaines manifestations cliniques et / ou biologiques, d'autre part dans la famille des coeliaques et notamment les apparentés du premier degré. Un diagnostic et une prise en charge précoces permettront de prévenir les complications et améliorer le pronostic de l'affection.

Mots clés

Maladie coeliaque, forme atypique, stérilité, anémie, maladie auto-immune, thrombose, cancer, formes familiales, anticorps anti transglutaminase, biopsie duodénale, régime sans gluten, dépistage ciblé

Abstract

Introduction

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy, induced by gluten in genetically predisposed subjects. It is conventionally manifested by an array of malabsorption related to total or partial villous atrophy of the small intestine. This enteropathy is regressive on gluten free diet (GFD).

The aim of our study was to evaluate the profile of CD in adults.

Patients and Methods

We conducted a descriptive transversal prospective, multicenter study of a cohort of 154 patients with confirmed CD.

Results

A female predominance is noted with a sex ratio of 0,37. 6/7 of our patients (85%) are aged between 16 and 45 years. The mean age at diagnosis was 36.1 ± 13.6 years and extreme ages are 16 and 83 years. The difference between the average age in men and in women in the series is not statistically significant ($p = 0,57$). 93,5% of patients were at school and almost half of them (45,8%) are of high school degree standart. The standard of living is satisfactory in 82.5% of cases. The study of personal history reveals the notion of chronic anemia (53,2%), infertility (8,3%), delayed puberty (46,8%) and undocumented menstrual disorders (36.6%). Gynecologic and obstetric antecedents are found in 35 patients (31,2%) with obstetric abnormalities in 53.7% of cases. Familial forms of CD are noted in 26,6% (n=41) of cases, An autoimmune disease and the notion of cancer in the family of our patients are found respectively in 9,7% (n=15) and 9,1% (n = 14) of cases. The study of our 154 cases of CD has made it possible to identify a total of 194 CD cases (154 + 40). More than two thirds of patients identified in the families of our patients with CD have a first degree of kinship with them mainly in siblings (71%). Clinical classification in subphénotypes finds 66,2% of atypic forms. The average time to diagnosis is $10,9 \pm 18,3$ months (range 0-120 months) and it is significantly prolonged in the atypical form compared to the conventional form ($p < 0,001$). The anemia of varying severity is found in 85% of cases (131/154). The deficiency anemia is the most constant biological parameter of malabsorption syndrome (92,4%), and most oftenthe iron deficiency is the cause (84,7%).

Bone densitometry, performed in 34 patients (22%) is pathological in 30 cases (88.3%). A cryptogenic hypertransaminasemia associated with the CD is found in 12.3% of cases, cirrhosis in 5,8% (n=9) of which 1.9% revealing the CD. Thirty-two patients (20,8%) have at least one associated autoimmune disease, vascular thrombosis is noted in 13 patients (8.4%) revealing the CD in 5 patients (3,2%). Four cases of cancer are listed, 42.2% (n = 65) of patients with celiac disease, present a severe form immediately at diagnosis, 98,7% of CD in adults are HIV positive. Histological study find a stage 3c in modified Marsh classification in 56.5%, a stage 3b in 30,5% and a stage 3a in 13% of cases. The adherence to GFD is 50.6%. A significant link between the adherence to GFD and age at diagnosis, level of education, and severe form at revelation of CD, is established.

Conclusion

Our study confirms the diversity and the broad spectrum of clinical manifestations and the high frequency of atypical forms of CD in adults. It also underlines the importance of targeted screening in the face of, in one hand some clinical and / or biological manifestations, in the other hand in the family of celiac patients especially the first-degree relatives. Early diagnosis and management will prevent complications and improve the prognosis of the disease.

Keywords

Celiac disease, atypical forms, infertility, anemia, autoimmune disease, thrombosis, cancer, familial forms, anti transglutaminase antibodies, duodenal biopsy, gluten-free diet, targeted screening

Résumé

Introduction

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption liée à une atrophie villositaire totale ou partielle de l'intestin grêle. Cette entéropathie est régressive sous régime sans gluten (RSG).

L'objectif de notre travail est d'évaluer le profil de la MC de l'adulte.

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive prospective, multicentrique portant sur une cohorte de 154 patients présentant une MC confirmée.

Résultats

Une nette prédominance féminine est notée avec un sexe ratio de 0,37. 6/7 de nos patients (85%) sont âgés entre 16 et 45 ans. L'âge moyen au diagnostic est de $(36,1 \pm 13,6)$ ans et les âges extrêmes sont 16 et 83 ans. La différence entre les moyennes d'âge des hommes et des femmes dans la série est statistiquement non significative ($p=0,57$). 93,5% des patients ont été scolarisés et près de la moitié d'entre eux (45,8%) ont un niveau secondaire. Le niveau de vie est satisfaisant dans 82,5% des cas. L'étude des antécédents personnels révèle la notion d'anémie chronique (53,2%), de stérilité (8,3%), de retard pubertaire (46,8%) et des troubles du cycle menstruel (36,6%) non documentés. Des antécédents gynéco-obstétricaux sont retrouvés chez 35 patientes (31,2%) avec des anomalies obstétricales dans 53,7% des cas. Des formes familiales de MC sont notées dans 26,6% ($n=41$) des cas, une pathologie auto-immune et la notion de cancer dans la famille de nos patients respectivement dans 9,7% ($n=15$) et 9,1% ($n=14$) des cas. L'étude de nos 154 cas de MC a permis de recenser un total de 191 cas ($154 + 37$) de MC. Plus des 2 tiers des patients recensés dans la famille de nos patients avec MC, ont un lien de parenté de premier degré (67,2%), essentiellement dans la fratrie (56,7%). La classification clinique en subphénotypes retrouve 66,2% de formes atypiques. Le délai diagnostique moyen était de $10,9 \pm 18,3$ mois (extrêmes 0-120 mois) et était significativement plus prolongé dans la forme atypique par rapport à la forme classique ($p<0,001$). L'anémie de gravité variable est mise en évidence dans 85,1% des cas (131/154). L'anémie carencielle est le paramètre biologique le plus constant du syndrome de malabsorption (92,4%), et la carence en fer le plus souvent en cause (84,7%). L'ostéodensitométrie, réalisée chez 34 patients (22%) est revenue pathologique dans 30 cas (88,3%). Une hypertransaminasémie cryptogénétique associée à la MC a été retrouvée dans 12,3% des cas, une cirrhose dans 5,8% ($n=9$) dont 1,9% révélatrice de la MC. Trente-deux patients (20,8%) présentaient au moins une MAI associée, la thrombose vasculaire a été notée chez 13 patients (8,4%) révélant la MC chez 5 patients (3,2%). Quatre cas de cancer ont été répertoriés, 42,2% ($n=65$) des patients cœliaques, ont présenté d'emblée une forme grave au diagnostic, 98,7% des MC de l'adulte sont séropositives. L'étude anatomopathologique retrouve un stade 3c de Marsh modifié dans 56,5%, un stade 3b dans 30,5% et un stade 3a dans 13% des cas. Le taux d'observance du RSG était de 56,5%. Un lien significatif entre l'observance du RSG et l'âge au diagnostic, le niveau d'instruction, et l'entrée dans la maladie avec un tableau sévère a été établi.

Conclusion

Notre étude confirme la diversité et le spectre de manifestations cliniques très large et la grande fréquence des formes atypiques de la MC de l'adulte. Elle souligne également l'intérêt d'un dépistage ciblé d'une part devant certaines manifestations cliniques et / ou biologiques, d'autre part dans la famille des cœliaques et notamment les apparentés du premier degré. Un diagnostic et une prise en charge précoces permettront de prévenir les complications et améliorer le pronostic de l'affection.

Mots clés

Maladie cœliaque, forme atypique, stérilité, anémie, maladie auto-immune, thrombose, cancer, formes familiales, anticorps anti transglutaminase, biopsie duodénale, régime sans gluten, dépistage ciblé

Abstract

Introduction

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy, induced by gluten in genetically predisposed subjects. It is conventionally manifested by an array of malabsorption related to total or partial villous atrophy of the small intestine. This enteropathy is regressive on gluten free diet (GFD).

The aim of our study was to evaluate the profile of CD in adults.

Patients and Methods

We conducted a descriptive transversal prospective, multicenter study of a cohort of 154 patients with confirmed CD.

Results

A female predominance is noted with a sex ratio of 0,37. 6/7 of our patients (85%) are aged between 16 and 45 years. The mean age at diagnosis was 36.1 ± 13.6 years and extreme ages are 16 and 83 years. The difference between the average age in men and in women in the series is not statistically significant ($p = 0,57$). 93,5% of patients were at school and almost half of them (45,8%) are of high school degree standart. The standard of living is satisfactory in 82,5% of cases. The study of personal history reveals the notion of chronic anemia (53,2%), infertility (8,3%), delayed puberty (46,8%) and undocumented menstrual disorders (36,6%). Gynecologic and obstetric antecedents are found in 35 patients (31,2%) with obstetric abnormalities in 53,7% of cases. Familial forms of CD are noted in 26,6% ($n=41$) of cases, An autoimmune disease and the notion of cancer in the family of our patients are found respectively in 9,7% ($n=15$) and 9,1% ($n = 14$) of cases. The study of our 154 cases of CD has made it possible to identify a total of 194 CD cases ($154 + 40$). More than two thirds of patients identified in the families of our patients with CD have a first degree of kinship with them mainly in siblings (71%). Clinical classification in subphénotypes finds 66,2% of atypic forms. The average time to diagnosis is $10,9 \pm 18,3$ months (range 0-120 months) and it is significantly prolonged in the atypical form compared to the conventional form ($p<0,001$). The anemia of varying severity is found in 85% of cases (131/154). The deficiency anemia is the most constant biological parameter of malabsorption syndrome (92,4%), and most oftenthe iron deficiency is the cause (84,7%). Bone densitometry, performed in 34 patients (22%) is pathological in 30 cases (88,3%). A cryptogenic hypertransaminasemia associated with the CD is found in 12,3% of cases, cirrhosis in 5,8% ($n=9$) of which 1,9% revealing the CD. Thirty-two patients (20,8%) have at least one associated autoimmune disease, vascular thrombosis is noted in 13 patients (8,4%) revealing the CD in 5 patients (3,2%). Four cases of cancer are listed, 42,2% ($n = 65$) of patients with celiac disease, present a severe form immediately at diagnosis, 98,7% of CD in adults are HIV positive. Histological study find a stage 3c in modified Marsh classification in 56,5%, a stage 3b in 30,5% and a stage 3a in 13% of cases. The adherence to GFD is 50,6%. A significant link between the adherence to GFD and age at diagnosis, level of education, and severe form at revelation of CD, is established.

Conclusion

Our study confirms the diversity and the broad spectrum of clinical manifestations and the high frequency of atypical forms of CD in adults. It also underlines the importance of targeted screening in the face of, in one hand some clinical and / or biological manifestations, in the other hand in the family of celiac patients especially the first-degree relatives. Early diagnosis and management will prevent complications and improve the prognosis of the disease.

Keywords

Celiac disease, atypical forms, infertility, anemia, autoimmune disease, thrombosis, cancer, familial forms, anti transglutaminase antibodies, duodenal biopsy, gluten-free diet, targeted screening