



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 308/21

MALADIE CŒLIAQUE ET MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ L'ENFANT (à propos de 18 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/12/2021

PAR

M. MOHAMED AMINE HFAYED

Né le 10 Juillet 1995 à Tunis

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Maladie coeliaque – Maladie auto-immunes–Dépistage –enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA	PRÉSIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA	JUGES
Professeur de pédiatrie	
Mme. EL OUAHABI HANAN.....	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

Je dédie cette thèse



A mon père

ABDELHAFIDH HFAIEDH



*Voilà que ton fils aîné vient de soutenir sa thèse et devenir ce que tu as tant rêvé et
espéré.*

*Je ne pourrais jamais assez te remercier pour tout ce que tu m'as appris, tout ce qui a
fait de moi l'homme que je suis.*

*Avec tes leçons, tes paroles et ta guidance tu as su être pour moi un modèle que j'ai
suivi toute ma vie, parfois même sans m'en rendre compte...*

*Je sais que tu attendais ce moment avec fierté et j'espère avoir été à la hauteur de tes
attentes.*

*Que Dieu le Tout Puissant te garde pour nous, rien de cela n'aurait été possible sans ta
présence et ton soutien.*

A ma mère
DR.HENDA KOUKA HFAIEDH



Je ne sais même pas par où commencer, essayer de traduire ce que je ressens pour toi sur du papier a été de loin, la chose la plus dure que j'ai eu à faire de toute ma vie. Je pourrais sécher toute l'encre du monde sans que cela suffise à transmettre mon amour pour toi.

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma profonde affection et mon immense respect. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de tes sacrifices.

Tu as toujours été là pour moi, dans mes hauts et dans mes bas, sans te soucier de ta personne, tu n'as fait que me pousser à aller de l'avant.

Tes encouragements ont été pour moi source de zèle et gage de réussite.

Ton amour, ta bienveillance et ta voix ont été mon unique lumière quand tout semblait obscur.

Je pourrais passer toute une vie à vouloir te rendre ne serait-ce que la moitié de ce que tu m'as donné sans que je puisse le faire.

Merci d'avoir été une maman, une sœur et une amie, merci d'être mon super-héros, merci d'être.

Tu étais, tu es et tu seras toujours ma principale source de motivation et ma vie toute entière, merci d'exister.

Je suis très fier d'avoir réalisé ce que tu as tant espéré et attendu de moi.

Que cette thèse, fruit de longues années de travail, de patience et de sacrifices te soit particulièrement dédiée.

Que Dieu te garde pour nous tous, pour moi en particulier, et te procure longue vie et santé.

A mes deux frères et future médecin

IHSSEN ET GHASSEN



A mon frère Ihssen, mon ami et mon source de persévérance et de labeur.

Les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, le respect et l'admiration que je te porte depuis toute petit. Tu as été depuis mon jeune âge dans mon parcours scolaire. Tu as toujours été mon confident, mon complice, mon ange gardien, l'épaule toujours présente lors des moments difficiles pour me reconforter me soutenir me soulager et me protéger. Je te souhaite beaucoup de succès et de belles choses dans ta vie

A mon petit frère Ghassen, le merveilleux, le chouchou de la maison, que tout le monde gâte mais qui joue le rôle du grand frère protecteur et fort à mes côtés. Merci d'être mon ami, mon complice, merci de m'offrir les meilleurs moments de joie et les instants de fou-rire et de pur bonheur. Avec toi on peut tout se dire, tout se raconter, on peut parler pendant des heures et des heures, et rire énormément. Tu es mon petit ange, mon chéri adoré, je te porte une grande confiance, et une grande estime et j'ai la certitude que tu réaliseras avec l'aide de Dieu beaucoup de succès dans ton parcours professionnel et dans ta vie privée. Je t'aime énormément

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

Que Dieu vous protège et vous prête une longue vie.

A ma future femme

NIHEL ALLOUCHE



Quand je suis en bas, tu me remontes le moral. Quand je m'ennuie, tu me rends vivant. Tu n'es pas seulement ma partenaire, tu es ma vie. Merci d'être là pour moi.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. A travers ce travail je t'exprime ma reconnaissance et mon amour sincère et fidèle, et je te remercie d'être toujours là pour moi, de me soutenir, de m'encourager, de me pousser vers l'avant, de m'aider et de me faciliter les choses. Je te remercie pour les efforts que tu fournis pour mon bien être et pour me rendre heureux.

A la mémoire de mes grands-pères

MAHMOUD HFAIEDH



Me voilà enfin médecin baba mahmoud, je sais que tu m'as toujours surveillé de là-haut, pendant tout mon parcours. Je te dédie spécialement ce travail, et j'espère t'avoir rendu fier. J'aurais aimé que tu sois présent à mes côtés pour célébrer ma réussite mais la vie est ainsi faite.

Allah yarhmek et que dieu te garde dans son paradis.

MOHAMED RIDHA KOUKA



Même si je ne t'ai pas connu je sais ce que ce jour aurait représenté pour toi. A travers les générations ton dévouement pour le travail humanitaire s'est bien transmis à tes petits fils. Outre tes qualités de professeur exceptionnel, j'ai toujours admiré ton engagement pour l'aide d'autrui dans une époque bien plus rude que la nôtre.

Que Dieu te bénisse et te garde dans son paradis.

A mes grands-mères

MIMA BAHIJA

MIMA FATTOUMA



Merci d'avoir été une source d'amour pur, inconditionnel et chaleureux pendant toutes ces années.

Merci de votre soutien et encouragement et surtout vos prières.

*Je vous dédie ce travail en espérant vous avoir rendu toutes les deux fières de moi.
Que Dieu le Tout Puissant vous donne la santé.*

A mes oncles et mes tantes

Amel



Merci d'avoir occupé une très grande partie de mes souvenirs d'enfance.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance, mon attachement et mon estime.

A mon ami et frère

BESBES



Tu es l'ami avec qui j'ai envie de partager mes bonheurs et qui saura se réjouir pour moi avec sincérité et sans arrière-pensées. Tu es la main qui m'aide à me relever quand je me sens triste. Tu es le visage familier qui m'apaise.

A mes amis du Maroc, en particulier :

***BIAN, HEDI, DALI, AZIZ, WASSIM, MNIF, MEKI, MEHDI GHALI,
EZER, HEND, FARAH, RAHMA, WEJDEN, DONIA***



Je ne peux trouver les mots justes pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

Vous, la famille que j'ai choisie, vous, sur qui je peux inconditionnellement compter, qui dans toutes les situations me soutenez, et qui m'avez ouvert des horizons inespérés.

En témoignage de l'amitié qui nous unit, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de joie, de santé et de réussite.

MERCI pour tous les bons moments et souvenirs.

A mes amis :

HOUSSEM, AMOR, HAFEDH, MAHDI, NADIM, YOUSSEF, NIZAR



A tous les moments passés avec vous mes frères, en gage de ma profonde estime et reconnaissance pour tout ce qu'on a vécu ensemble, ces souvenirs précieux qui ont fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

SYRINE, NOUR



Mes sœurs de vie et que dire de plus, souvent la vie nous éloigne et pourtant vous êtes tout le temps proche de moi princesses.

Merci pour tous les souvenirs, la délicatesse et la finesse.

En témoignage de l'amitié qui nous unit, je vous dédie ce travail et vous souhaite une vie pleine de joie, de santé et de réussite.

A tous ceux que j'aime
A tous ceux qui m'aiment

REMERCIEMENTS

*Mes vifs remerciements vont aux membres de jury : Professeur MUSTAPHA HIDA,
Professeur ABOURAZZAK SANA, Professeur LAKHDAR IDRISSE MOUNIA et
Professeur EL OUAHABI HANAN d'avoir accepté de juger ce travail.*

A notre Président de jury Professeur MUSTAPHA HIDA,

C'est un énorme plaisir de présider ce jury.

Vos qualités tant professionnelles qu'intellectuelles, alliées à une grande modestie vous mènent à donner le meilleur de vous-même et ce dans la simplicité.

Les mots me manquent pour exprimer comme je le voudrais, toute ma gratitude.

A notre rapporteur Professeur ABOURAZZAK SANA,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de diriger et d'encadrer ce travail.

*Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et vous nous avez guidés pour la confection
de cette œuvre.*

*Puisse ce travail refléter modestement une partie de l'enseignement que vous nous avez
prodigué.*

Veillez agréer, Professeur, l'expression de ma considération distinguée.

A notre Juge Professeur LAKHDAR IDRISSE MOUNIA,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

*Votre dévouement, votre disponibilité et votre haut niveau scientifique ont toujours
dominé dans votre enseignement.*

Soyez assuré de notre parfaite reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre juge Professeur EL OUAHABI HANAN,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

*Vos qualités pédagogiques nous ont séduites et font de vous l'exemple de la sagesse et de
l'humanisme à l'égard des étudiants.*

*Veillez, je vous prie, présenter mes respectueux hommages à vous, et agréer, cher
Professeur, l'expression de ma haute considération.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
MATERIEL ET METHODES	14
I. Méthode :	15
A. Type et population d'étude	15
B. Données recueillies	15
C. Élément de l'enquête	15
D. Analyse des données	16
RESULTATS	17
I. Résultat	18
1. Aspects épidémiologique	18
1.1. L'Age actuel	18
1.2. Sexe	19
1.3. Fréquence de la maladie cœliaque diagnostiquée par le dépistage	20
1.4. Age de début de la maladie cœliaque	21
1.5. Age de début de la maladie auto-immune	21
2. Les Antécédents :	25
2.1. Les Antécédents personnels :	25
2.1.1. L'allaitement maternel	25
2.1.2. L'âge d'introduction du gluten	25
2.1.3. Les antécédents pathologiques personnels	25
2.2. Les antécédents familiaux	26
2.2.1. La consanguinité	26
2.2.2. Cas similaire dans la famille	26
2.3. Motif de consultation de la maladie cœliaque : signes d'appels	26
2.4. Les manifestations cliniques	27
2.4.1. Manifestation clinique de la maladie cœliaque	27
2.4.2. Manifestation clinique de la maladie auto-immune	27
2.4.3. Croissance staturopondérale et IMC	28
2.4.3.1. Taille	28
2.4.3.2. Poids	28
2.4.3.3. L'indice de masse corporelle	28

2.5. Sérologie.....	29
2.6. Résultats anatomo-pathologiques	31
2.7. Les marqueurs de prédisposition génétique.....	32
2.8. Le traitement et l'évolution.....	32
DISCUSSION.....	35
I. Rappel anatomo-pathologique.....	36
1. Histopathologie de la maladie cœliaque	36
II. Physiopathologie.....	41
1. Les facteurs génétiques : HLA DQ2/DQ8	41
2. Facteurs environnementaux	43
2.1. Le gluten	44
2.2. Le microbiote intestinal	46
2.3. Allaitement maternel	47
2.4. Autres facteurs environnementaux	48
3. Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque.....	51
3.1. Epitopes reconnus du gluten alimentaire par les cellules immunitaires.....	51
3.1.1. Mécanisme d'action de la transglutaminase 2	51
3.1.2. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8	53
3.2. Réponse immunitaire.....	54
3.2.1. Réponse immunitaire innée	54
3.2.2. Réponse immunitaire adaptative	55
3.2.3. Réponse immunitaire humorale	57
III. Associations avec d'autres maladies auto-immunes	59
1. Maladies endocriniennes auto-immunes associées	60
1.1. Diabète type 1	60
1.2. Maladie thyroïdienne auto-immune	61
1.3. Maladie d'Addison	62
2. Maladies dermatologiques auto-immunes associées	62
2.1. Dermate herpétiforme	62
3. Maladie hépatique auto-immune associée	65
3.1. Cirrhose biliaire primitive.....	65

3.2.	Hépatite auto-immune.....	66
3.3.	Cholangite sclérosante primitive	67
4.	Maladies neurologiques auto-immunes associées	67
5.	Maladie rhumatologiques et maladies du tissu conjonctif associé.....	69
5.1.	Le syndrome de Sjogren	69
5.2.	Lupus érythémateux disséminé	70
5.3.	Arthrite juvénile idiopathique	70
6.	Autres maladies auto-immune associés	71
6.1.	Psoriasis.....	71
6.2.	Sarcoïdose.....	72
IV.	Discussion par rapport à nos résultats	74
1.	Aspect épidémiologique	74
1.1.	Prévalence de la maladie cœliaque.....	74
1.2.	Prévalence de la maladie cœliaque associée aux maladies auto-immune	79
1.3.	Sex-ratio maladie cœliaque.....	81
1.3.1.	Sex-ratio maladie cœliaque-diabète type 1	81
1.4.	L'âge d'installation de la maladie cœliaque	82
1.4.1.	La relation entre l'âge d'installation de la maladie cœliaque et la maladie auto-immunes	83
2.	Aspect clinique	84
2.1.	Antécédents personnels	84
2.2.	Antécédents familiaux.....	86
2.3.	Manifestation clinique de la maladie cœliaque	87
2.3.1.	Anomalies biologique.....	91
2.3.2.	Anomalies histologiques	92
2.4.	Caractéristiques du diabète type 1	93
2.5.	Caractéristiques du l'hypothyroïdie auto-immune	95
2.6.	Caractéristiques de la dermatite herpétiforme.....	95
2.7.	Caractéristiques de la sclérodermie.....	96
3.	Complications	98
3.1.	Complications de la maladie cœliaque	98
3.2.	Complications des maladies auto-immunes associant à la maladie cœliaque	100

4. Diagnostic positif.....	103
4.1. Les signes cliniques	103
4.2. Sérologie de la maladie cœliaque	103
4.3. Biopsie jéjunale.....	108
4.4. Tests génétiques HLA DQ2 /DQ8	112
4.5. Critères diagnostique	113
4.5.1. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent asymptomatique avec des prédispositions génétiques	116
4.5.2. Les rares cas de diagnostic sans biopsie intestinale	118
4.5.3. Dépistage.....	118
4.5.3.1. Comment et qui dépister	118
4.5.3.2. Pourquoi dépister ?	119
4.5.3.3. Bénéfices d'un dépistage précoce	120
4.5.3.4. Le rôle du médecin généraliste dans l'amélioration du dépistage	121
4.5.3.5. Protocole de dépistage de la maladie cœliaque	123
4.5.4. Dans notre étude	125
5. La prise en charge	127
5.1. L'effet du régime sans gluten sur les maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque.....	137
CONCLUSION	144
RESUME	147
ANNEXES	153
BIBLIOGRAPHIE.....	158

Lexique des abréviations

AAE	: Anticorps Anti-Endomysium
AMIG	: Association Marocaine Des Intolérants Au Gluten
AAG	: Anticorps Anti-Gliadine
AATG	: Anticorps Anti-Transglutaminase
ATCD	: Antécédent
AV	: Atrophie villositaire
AVM	: Atrophie villositaire minime
AVP	: Atrophie villositaire partielle
AVST	: Atrophie villositaire subtotala
AVT	: Atrophie villositaire totale
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).
DS	: déviation standard
DT1	: diabète type 1
ELISA	: Enzyme Linked Immuno sorbent Assay
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition
HLA	: HumanLeukocyteAntigen
IgA	: Immunoglobuline A
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
LIE	: Lymphocytes Intra-épithéliaux
LT	: Lymphocyte T
MC	: Maladie cœliaque

- NIH** : National Institute of Health
- NK** : Natural Killer
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- RSG** : Régime Sans Gluten
- TG** : Transglutaminase

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartitions de l'Age actuel	18
Figure 2. Répartitions selon le sexe	19
Figure 3. Taux de diagnostic de la maladie cœliaque par dépistage	20
Figure 4. Atrophie villositaire subtotale (d'après le service d'anatomo-pathologie CHU Fès).	37
Figure 5. Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.....	41
Figure 6. HLA-DQ de la classe II.....	42
Figure 7. Les différents types de la Farine.....	45
Figure 8. Interaction entre le microbiote et le système immunitaire dans la MC [12].	46
Figure 9. Principaux épitopes du gluten.	51
Figure 10. Réactions de transamidation et de déamidation catalysées par la transglutaminase de type 2.	52
Figure 11. Influence de l'haplotype HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes.	53
Figure 12. Les effets du gluten sur les cellules de l'épithélium intestinal et les cellules présentatrices d'antigènes	55
Figure 13. Physiopathologie de la maladie cœliaque.	57
Figure 14. Rôle des IgA dans la perméabilité intestinale au gluten.	58
Figure 15. Lésions de dermatite herpétiforme Dans les deux genoux.....	64
Figure 16. Plusieurs lésions de dermatite herpétiforme évolutives de L'épaule gauche et du dos.	64
Figure 17. Mécanisme immunologiques communs entre la maladie cœliaque et d'autres pathologies auto-immunes.	73
Figure 18. Le modèle de l'iceberg.....	75

Figure 19. Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde.....76

Figure 20. Augmentation de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis78

Figure 21. Approche diagnostique de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent.
115

Figure 22. Approche diagnostique des personnes présentant des prédispositions
 génétiques à la maladie cœliaque.....117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. La classification Marsh-Oberhuber	39
Tableau 2. Groupes à risque de présenter la maladie cœliaque	77
Tableau 3. Manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent	87
Tableau 4. Manifestations biologiques de la maladie cœliaque	92
Tableau 5. Performances diagnostiques des différents auto-anticorps dans la maladie cœliaque	104
Tableau 6. Classifications utilisées pour grader les lésions de la maladie cœliaque	111
Tableau 7. Aliments autorisés et non autorisés dans un régime sans gluten.....	131
Tableau 8. Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque.....	140
Tableau 9. Diagnostic de la MC chez nos patients	141

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est classiquement définie chez l'enfant, comme une entéropathie chronique avec atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale à la gliadine du blé, de l'orge et du seigle.

A côté de cette forme typique du nourrisson dont le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, le développement de marqueurs sérologiques a révélé l'incidence élevée des formes frustes, pauci-symptomatiques, silencieuses voire latentes, faisant de la maladie cœliaque et des manifestations non digestives de l'intolérance au gluten des pathologies fréquentes. Les études suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiqué, il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués [1].

Aussi elle a été fréquemment associée avec d'autres maladies auto-immunes, parmi elles, figurent en premier le diabète type 1 (DT1) puis la thyroïdite d'Hashimoto, dermatite herpétiforme, maladie de crohn, psoriasis, syndrome de Sjögren. [2]

Ce changement de visage de la maladie cœliaque s'accompagne d'une évolution des stratégies diagnostiques mais également de la définition de la maladie elle-même

Actuellement, la maladie cœliaque doit être comprise comme une maladie dysimmunitaire systémique, initiée par la gliadine et les prolamines proches, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, et caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques et d'une entéropathie chez les personnes ayant le phénotype HLA DQ2 ou DQ8. [3]

Ceci justifie en partie l'intérêt du dépistage systématique à réaliser chez les patients à risque, surtout avec le bénéfice potentiel du régime sans gluten (RSG) qui améliore l'évolution clinique globale et influence l'évolution des maladies associées.

Dans notre contexte, Peu d'études marocaines se sont intéressées à évaluer l'ampleur de l'association maladie cœliaque et maladie auto-immune [4,5], et des études avec une approche méthodologique plus appropriée s'avèrent pertinentes en vue de mieux appréhender l'état des lieux d'une telle cette association à l'échelle régionale et nationale.

La présente étude a comme objectifs :

- Principalement, d'étudier les particularités cliniques et biologiques des patients qui ont l'association de la maladie cœliaque et d'autres maladies auto-immunes.
- Et secondairement établir un protocole de dépistage de la maladie cœliaque chez les patients atteint d'une maladie auto-immune.

MATERIEL ET METHODES

I. Méthode :

A. Type et population d'étude

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de 18 cas à propos de la maladie cœliaque avec les maladies auto-immunes associées au sein de service pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II depuis l'année 2016 jusqu'à 2021.

Ces patients ont été suivis ou hospitalisés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, adressés par des médecins pédiatres ou généralistes de la Région, pour diagnostic et suivi devant la suspicion de maladie cœliaque.

B. Données recueillies

Pour chaque patient, une fiche d'exploitation a été établie pour répertorier les paramètres épidémiologiques, cliniques, Para cliniques, ainsi que évolutifs.

Ces données ont été recueillies à partir des dossiers de consultation et du registre d'hospitalisation de service pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II ainsi que des investigations auprès de la famille de l'enfant.

C. Élément de l'enquête

Questionnaires :

La fiche d'exploitation comporte les items suivants :

- L'identité et les données sociodémographiques, le régime de couverture médicale, le lien de parenté et son degré, et le centre de suivi.
- Les données cliniques incluant :
 - Les antécédents familiaux et personnels
 - Les signes d'appel et les circonstances de diagnostic
 - Le diagnostic de la maladie auto-immune
 - L'Examen clinique

- Le poids et la taille
- Les données biologiques comportant :
 - Le bilan de malabsorption
 - Le bilan du syndrome inflammatoire
 - Ionogramme
 - Bilan lipidique
 - Bilan hépatique
 - Bilan rénal
 - Ainsi un bilan Immunologique (dosage des IgA, AC anti gliadine, AC antiendomysium, AC antitransglutaminase IgA /IgG)
- Les examens para-cliniques (fibroscopies/biopsie)
- Typage HLA
- Traitement et évolutions

D. Analyse des données

La saisie et l'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSS version 16.0.

Les analyses statistiques essentiellement de type descriptif, ont fait appel au :

- Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives ;
- Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variables quantitatives.

Le seuil de signification a été fixé à 0,05

RESULTATS

I. Résultat

1. Aspects épidémiologique

❖ Répartitions de la maladie auto-immune

Patients	N=18
Diabétique type 1	N=15
Hypothyroïdie auto-immune	N=2
sclerodermie	N=1

1.1. L'Age actuel

L'âge actuel de nos patients varie entre 4 ans et 17 ans avec un âge médian de 10 ans.

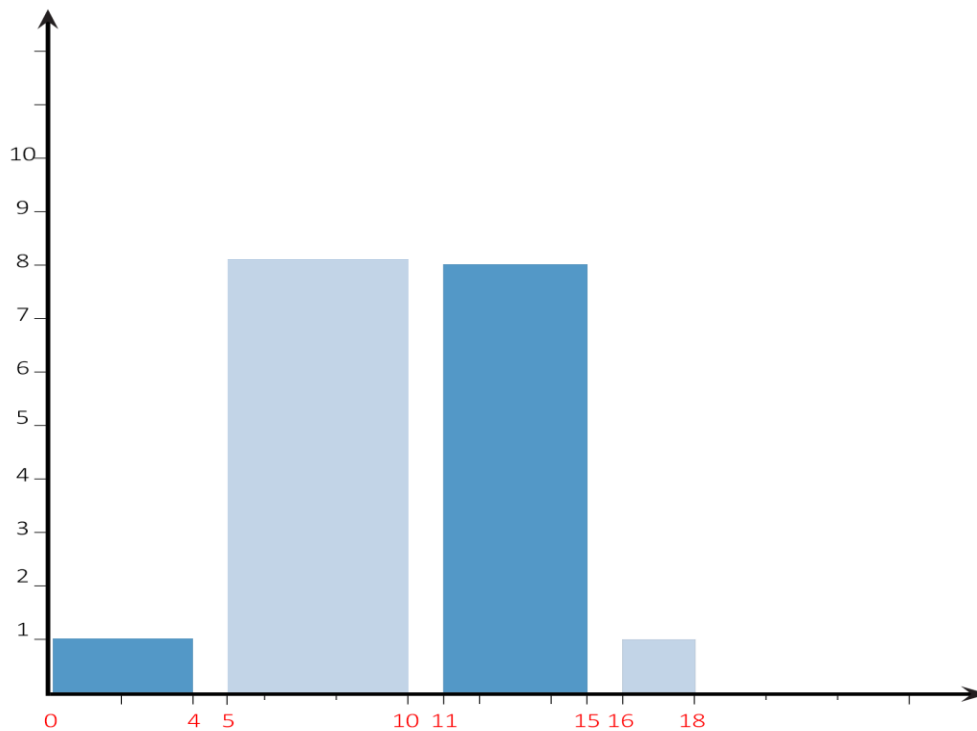


Figure 1. Répartitions de l'Age actuel

Répartitions des patients selon tranche d'âge (OMS)

- [0,5[ans : N=1
- [5,11[ans : N=8
- [11,16[ans : N=8
- [16,18] ans : N=1

1.2. Sexe

Le pourcentage des filles atteintes dans notre série était de 61%, N=11, les garçons 39%, N=7 la sex-ratio F/H : 1,6

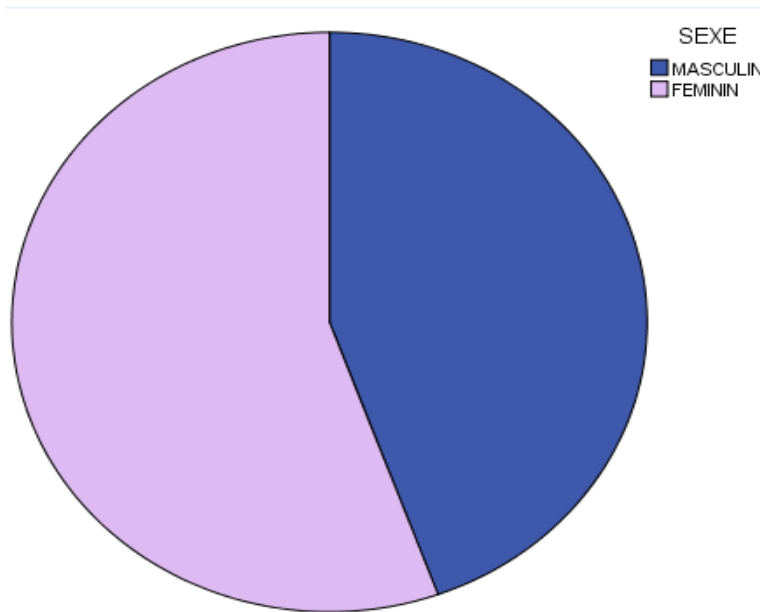


Figure 2. Répartitions selon le sexe

❖ Répartitions du sexe selon les maladies auto-immunes

Maladie auto-immunes	garçon	fille
Diabète type 1	N=9	N=6
hypothyroïdie	N=1	N=1
Sclérodermie/Morphée	N=0	N=1

1.3. Fréquence de la maladie cœliaque diagnostiquée par le dépistage

Parmi les 18 patients

Diagnostic de la maladie cœliaque par dépistage systématique N=6

- Nombre des patients diabétiques diagnostiqué cœliaque par dépistage N=4
- Nombre des patients avec de l'hypothyroïdie diagnostiqué cœliaque par dépistage N=1
- Nombre des patients avec la sclérodemie diagnostiquée cœliaque par dépistage N=1

Diagnostic de la maladie cœliaque (par les manifestations cliniques) sans dépistage N=12

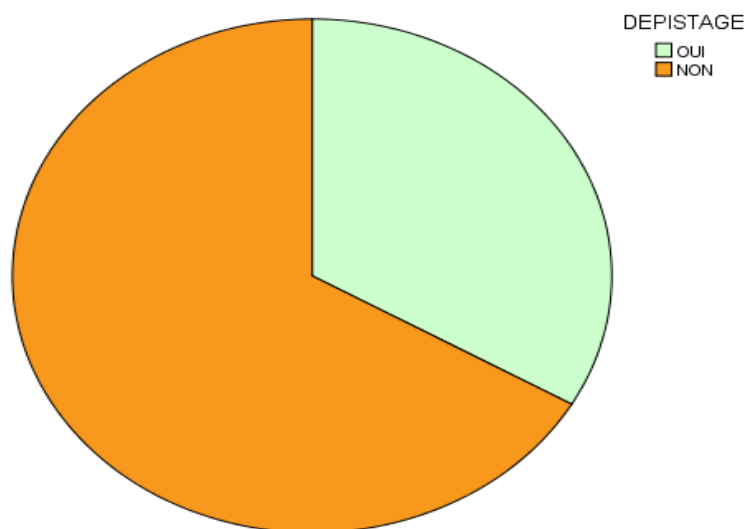


Figure 3. Taux de diagnostic de la maladie cœliaque par dépistage

1.4. Age de début de la maladie cœliaque

L'âge de début chez nos patients varie entre 4 ans et 13 ans avec un âge médian de 8 ans

Age de diagnostic de la maladie cœliaque	Nombre des patients
[0,5[N=4
[5,11[N=9
[11,16[N=5
[16,18]	N=0

1.5. Age de début de la maladie auto-immune

L'âge de début chez nos patients varie entre 2 mois et 10 ans avec un âge médian de 3 ans

Age de diagnostic de la maladie auto-immune	Nombre des patients
[0,5[N=12
[5,11[N=6
[11,16[N=0
[16,18]	N=0

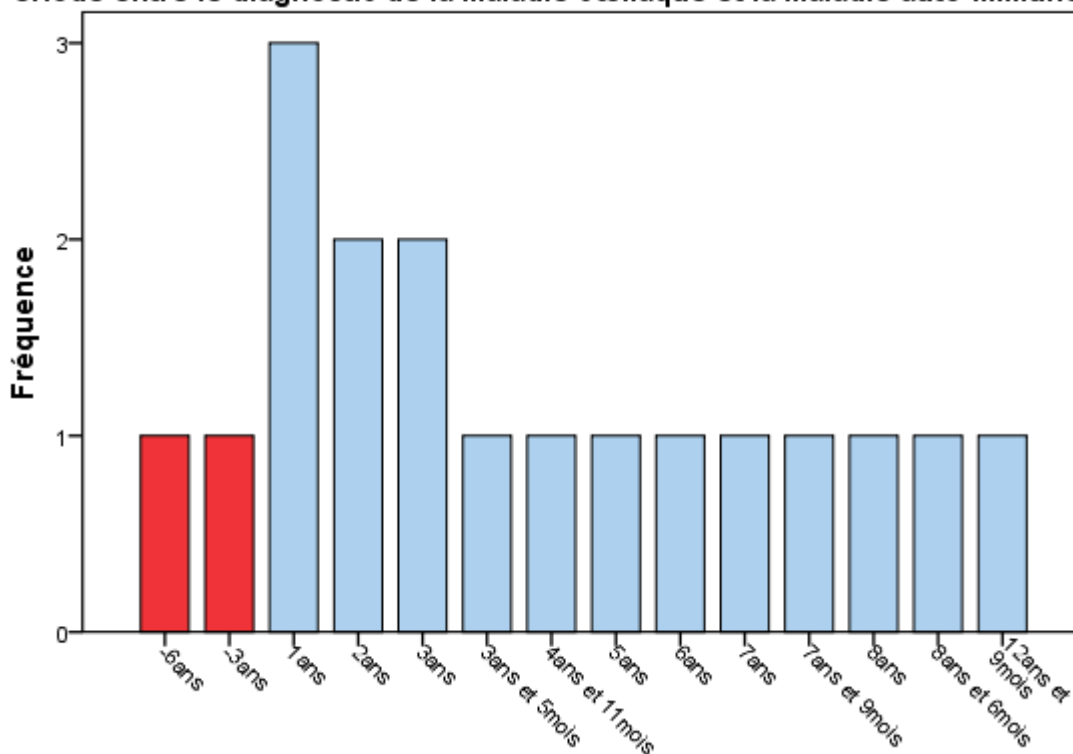
❖ Période entre le diagnostic de la maladie cœliaque et la maladie auto-immune

Tous nos patients ont été diagnostiqués par la maladie auto-immune avant le diagnostic de la maladie cœliaque a des durées différentes,

Sauf deux patients

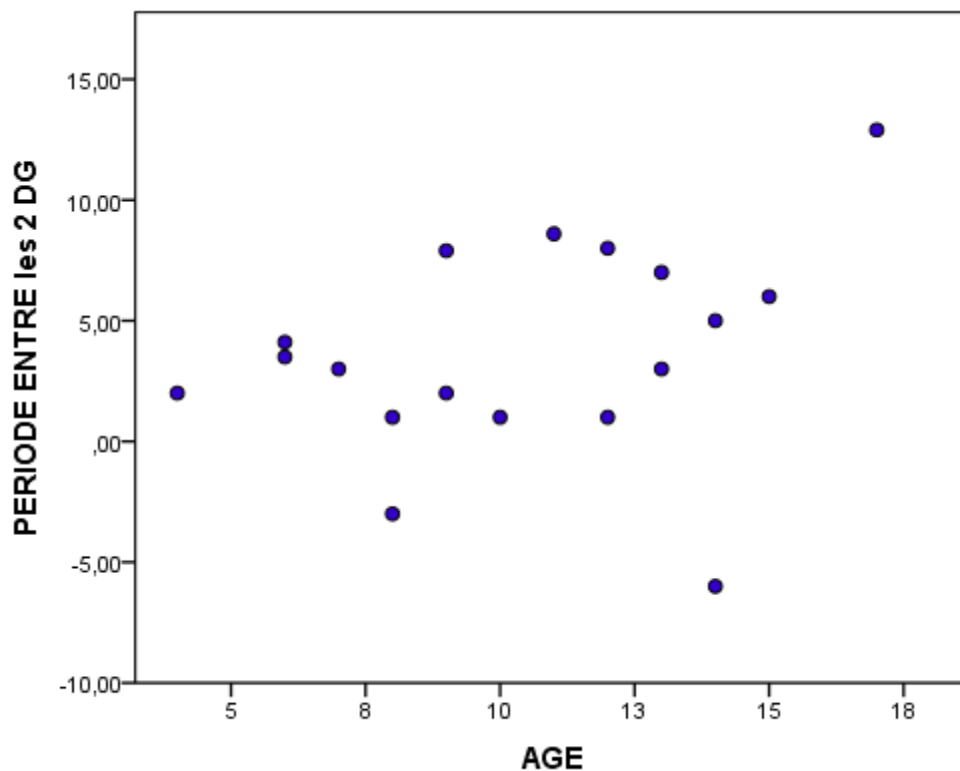
- Le premier a été confirmé cœliaque 3 ans avant l'apparition de la maladie auto-immune (DT1)
- Le second a été confirmé cœliaque 6 ans avant l'apparition de la maladie auto-immune (hypothyroïdie)

Période entre le diagnostic de la maladie cœliaque et la maladie auto-immune



Période entre Diagnostic maladie cœliaque - maladie auto-immune	Nombre des patients	Pathologie auto-immunes
<1 an	N=5	N=3 DT1, N=2 hypothyroïdie
Entre 2 et 4 ans	N=6	N=5 DT1, N=1 sclérodemie
entre 5 et 10 ans	N=6	N=6 DT1
>10 ans	N=1	N=1 DT1

❖ Corrélations entre l'âge des patients et la période entre le diagnostic de la maladie cœliaque et la maladie auto-immune



- Avec une p-value de valeur 0,19

Age des patients (années)	Moyens du Période entre Diagnostic maladie cœliaque -maladie auto-immune
[0,5[N=1	2 ans
[5,11[N=8	2 ans et 5 mois
[11,16[N=8	1ans
[16,18] N=1	12 ans et 9 mois

- On divisant les patients ont 2 sous-groupe les patients d'âge inférieure à 10 ans et d'âge supérieure à 10ans

Age des patients (années)	Moyens du Période entre Diagnostic maladie cœliaque -maladie auto- immune	Test de levene sur l'égalité de variance	Test t pour égalité des moyennes
[0,10] N=9	2ans et 3mois	p-value =0,19	p-value=0,20
]10,18] N=9	3ans et 5mois		

- On calcule l'estimation de risque (OR) entre les deux groupes des patients âge <10 n=9 et âge>10 n=9 pour chercher une corrélation entre l'âge d'apparitions de la MC et l'âge de patient, on a un **OR=1,52>1** pour le groupe des patients dont l'âge est inférieur à 10 ans.

2. Les Antécédents :

2.1. Les Antécédents personnels :

2.1.1. L'allaitement maternel

Pour nos patients tous ont été allaités au sein pendant 6 mois.

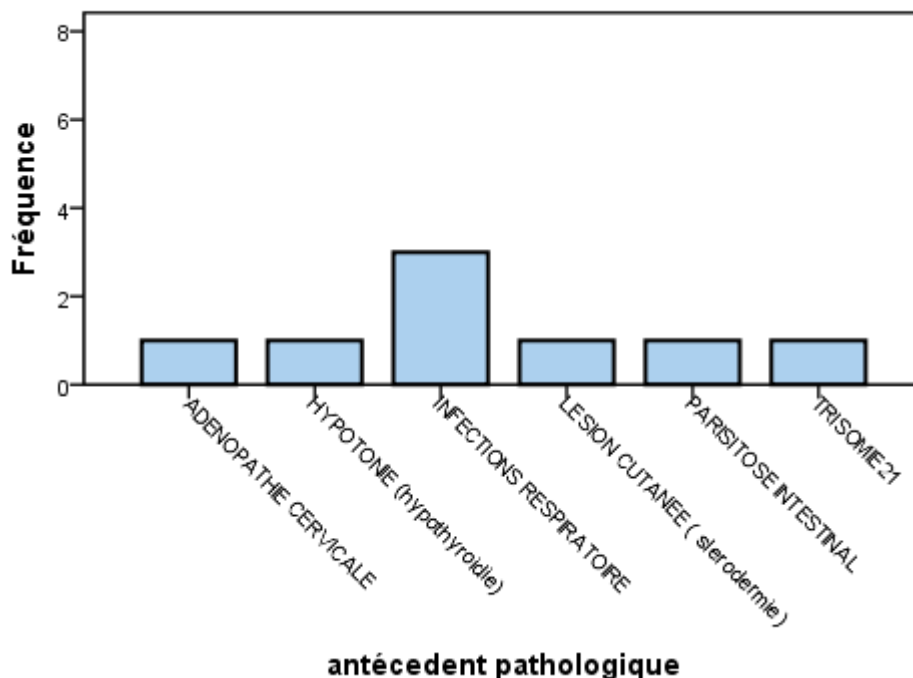
N=6 patients qui on reçut exclusivement le lait maternel (pendant 6 mois) et N=12 patients ont reçu un allaitement mixte.

2.1.2. L'âge d'introduction du gluten

L'introduction du gluten dans l'alimentation des patients a été aux alentours de l'âge de 6 mois.

L'âge le plus précoce d'introduction du gluten chez nos patients est 5 mois, et l'âge le plus tardif est de 7mois.

2.1.3. Les antécédents pathologiques personnels



2.2. Les antécédents familiaux

2.2.1. La consanguinité

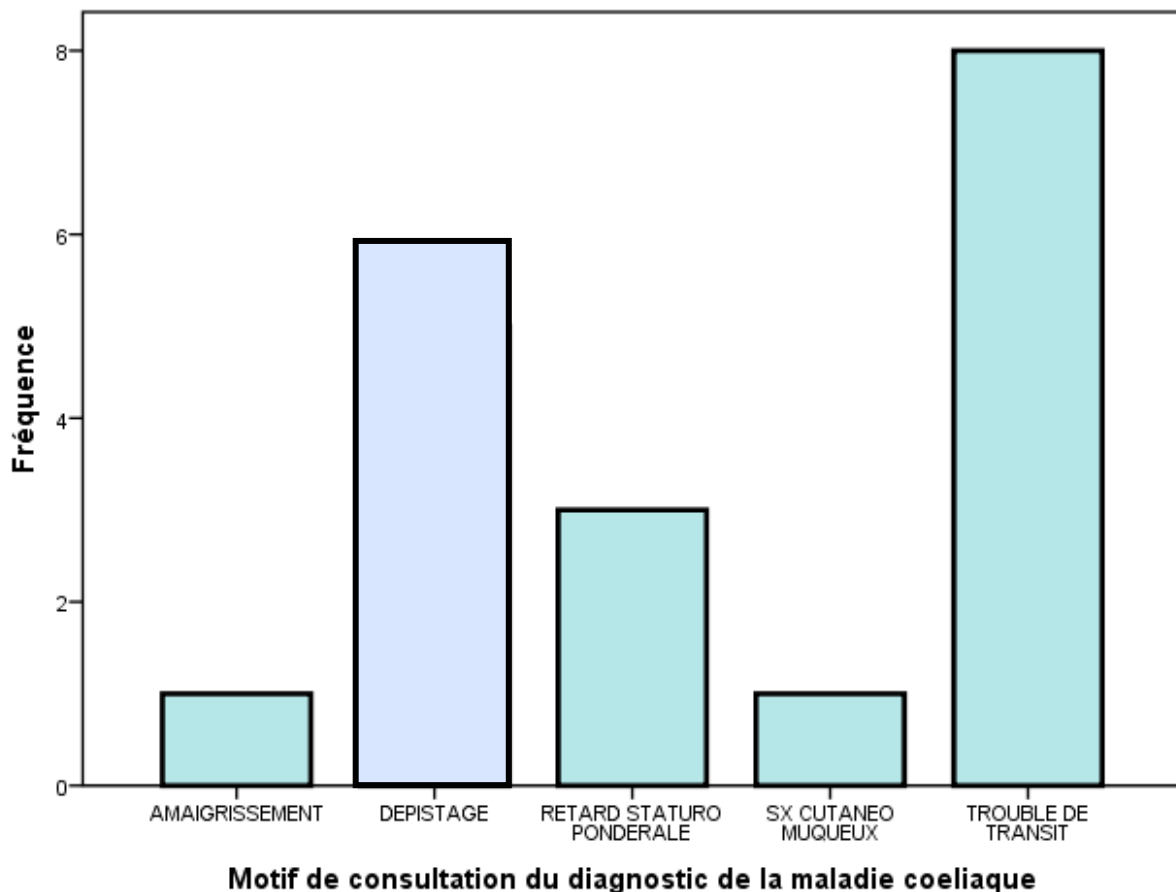
Elle était retrouvée dans deux cas sur N=18 patients

2.2.2. Cas similaire dans la famille

Chez ces patients, on a trouvé trois cas similaires, une famille entre deux frères jumeaux hétérozygotes concerne la maladie auto-immune (hypothyroïdie auto-immune), la mère d'un patient cœliaque qui est elle-même cœliaque et le père d'un patient cœliaque qui a une polymyosite auto-immune

2.3. Motif de consultation de la maladie cœliaque : signes d'appels

- Dans notre série de 18 patients, 12 patients ont été diagnostiqués colique suite aux manifestations cliniques et 6 patients ont été diagnostiqués cœliaque suite aux dépistages systématiques



2.4. Les manifestations cliniques

2.4.1. Manifestation clinique de la maladie cœliaque

- Trouble de transit
 - Diarrhée chronique : N=8
 - Constipation : N=6
 - Alternance diarrhée constipation : N=7
- Ballonnement abdominal N=7
- Vomissement N=2
- Douleur abdominale N=3
- Retard staturo-pondérale N=12
- Pâleur cutanéomuqueuse N=3

2.4.2. Manifestation clinique de la maladie auto-immune

- Hypothyroïdie (2 patients)
 - Retard de croissance
 - Trouble de transit de type constipation
 - Pâleur cutanéomuqueuses
- Sclérodermie (1 patient)
 - Lésions cutanés
 - Anacousie
 - Contraction des doigts
- Diabète type 1 (15 patients)
 - Sd cardinal : N=11
 - Asthénie : N=7
 - Anorexie : N=3
 - Polyphagie : N=2

- Perte de poids : N=7
- Des infections à répétition : N=2
- Une acidocétose diabétique comme mode de révélation : N=7

2.4.3. Croissance staturopondérale et IMC

2.4.3.1. Taille

Parmi les 18 patients, 50% ont présenté une taille inférieure à la normale avec des extrémités allant de -3 à +1 DS

<-2 DS	N=6
Entre -2 DS et +2 DS	N=12
>+2 DS	N=0

2.4.3.2. Poids

Parmi les 18 patients, 66 % ont présenté un poids inférieur à la normale avec des extrémités allant de -3 à 0 DS.

<-2 DS	N=12
Entre -2 DS et +2 DS	N=8
>+2 DS	N=

2.4.3.3. L'indice de masse corporelle

Parmi les 18 patients, on note selon la courbe de Rolland (IMC) et cachera une insuffisance de la corpulence (< P3) chez presque 73% des patients et une corpulence normale (entre P3-P97) dans presque 27% (4 patients) des cas.

2.5. Sérologie

	Déficit En IgA	AC antitransglutaminase IgA	AC antitransglutaminase IgG	AC antiendomysium IgA	AC Antigliadine IgA /IgG
POSITIFS	9 cas	16 cas	9 cas	2 cas	0
NEGATIFS	9 cas	2 cas	0	0	0

On a objectivé chez 80 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgA positif, chez 50 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgG positif et 11 % de nos patients AC antiendomysium IgA positif.

Sérologie (positive)	Taux
AC antitransglutaminase IgA (N=16)	80 % dont N=9 taux > 0,2 g/L
AC antitransglutaminase IgG (N=9)	50 %
AC antiendomysium IgA positive (N=2)	11 %
AC antitransglutaminase IgA +IgG (N=8)	44 %
AC antiendomysium IgA + AC antitransglutaminase (N=2)	11%

- Les patients n'ont pas tous fait les mêmes tests sérologiques.

❖ Sérologie des patients diabétiques

Parmi nos 15 patients diabétiques, N=1 patient qui a les AC antitransglutaminases IgA négatif, N=1 patient qui a AC antiendomysium IgA positif et N=6 patients qui ont des AC antitransglutaminase IgG positif

Sérologie (positive)	Taux chez patients diabétiques
AC antitransglutaminase IgA (N=14)	94 %
AC antitransglutaminase IgG (N=6)	40%
AC antiendomysium IgA (N=1)	6%
AC antitransglutaminase IgA +IgG (N=5)	33%
AC antiendomysium IgA + AC antitransglutaminase (N=1)	6%

❖ Sérologie du patient atteint de l'hypothyroïdie

Patient 1 : AC antitransglutaminase IgA positif et AC antitransglutaminase IgG positif
 Patient 2 : AC antitransglutaminase IgA négatif et AC antitransglutaminase IgG positif

❖ Sérologie du patient atteint de la sclérodémie

AC antitransglutaminase IgA positif, AC antitransglutaminase IgG positif et patients AC antiendomysium IgA positif

2.6. Résultats anatomo-pathologiques

L'étude histologique a été portée sur les éléments suivants

- Grade de l'atrophie villositaire :
 - Totale N=7
 - Subtotale N=5
 - Partielle N=4
- – Lymphocytes intra épithéliales :
 - Supérieur à 30% N=16
 - Inférieur à 30% N=0
- Hypercellularité du chorion N=16
- Hyperplasie cryptique N=4

Selon la classification de Marsh on a trouvé les résultats suivants :

stade	Nombre de cas
0	0
1	0
2	0
3A	3
3B	6
3C	7

- **Nb** : pour 2 patients les résultats de l'étude histologique a été manquante de leurs dossiers mais on a mis en évidence dans leurs dossiers respectivement des traces de la fibroscopie avec biopsie faite et que l'étude histologique en faveur de la maladie cœliaque.

2.7. Les marqueurs de prédisposition génétique

Sur l'étude réalisée chez ces 18 patients, on a trouvé un seul cas avec un typage HLA classe II positive, pour les autres aucun typage HLA n'a été fait suite aux arguments cliniques, biologiques, histologiques.

Le typage HLA classe II positive, a été réalisé chez un patient qui a été diagnostiqué cœliaque 3 ans avant le diagnostic de la maladie auto-immune (DT1).

2.8. Le traitement et l'évolution

Les 18 patients ont été mis sur un régime sans gluten avec des mesures associées pour N=12 patients

De type : vit D 11 patients

Calcium 5 patients

Fer pour 9 patients

Pendant le suivi des patients sous régime, on a constaté un rattrapage staturo-pondéral, une normalisation du transit malgré quelques épisodes de diarrhée et de douleur abdominale, une négativation des AC antérieurement positifs.

Sur le long terme, aucune pathologie maligne ou complications dégénérative de la maladie auto-immune ou une autre maladie auto-immune n'a été observée, de même il n'y pas eu de rechute.

➤ Tableaux récapitulatifs des données de nos patients :

	Age (année)	sexe	Age d'introduction du gluten (mois)	Allaitement maternel	Consanguinité	Signe clinique	Bilan de malabsorption	Age de début de la maladie cœliaque (année)	Age de début de la maladie auto-immune (année)	Dépistage MC
1	10	♂	6	Mixte	Non (1 cas similaire dans la famille)	Trouble de transit	Anomalie	6	5 (HYPO-THY)	Non
2	14	♀	6	Mixte	Oui	Les signes cliniques de l'hypothyroïdie	Anomalie	5	11 (HYPO-THY)	Oui
3	11	♀	6	Mixte	Non	Trouble de transit	Pas d'anomalie	9	6 mois (DT1)	Non
4	6	♀	6	Mixte	Non	Retard staturo-pondéral, décompensation acidocétose	Anomalie	4	7 mois (DT1)	Non
5	6	♂	7	Mixte	Non	Trouble de transit	Anomalie	5	2 mois (DT1)	Non
6	12	♀	6	Exclusif	Non	Les signes cliniques du diabète type 1	Pas d'anomalie	11	10 (DT1)	Oui
7	9	♂	6	Exclusif	Non	Les signes cliniques du diabète type 1	Pas d'anomalie	8	3 mois (DT1)	Oui
8	8	♀	6	Mixte	Oui	Les signes cliniques du diabète type 1	Anomalie	4	3 (DT1)	Oui
9	17	♀	6	Mixte	Non	Retard staturo-pondéral	Anomalie	13	3mois (DT1)	Non
10	15	♂	6	Exclusif	Non	Trouble de transit	Pas d'anomalie	7	1 (DT1)	Non
11	12	♂	7	Exclusif	Non	Trouble de transit	Anomalie	11	2 (DT1)	Non
12	4	♀	6	Mixte	Oui	Trouble de transit	Anomalie	4	2 (DT1)	Non
13	13	♀	7	Mixte	Non	Ballonnement abdominal	Anomalie	11	4 (DT1)	Non
14	8	♂	6	Mixte	Non (1 cas	Trouble de transit	Pas d'anomalie	7	3 (DT1)	Non

					similaire dans la famille)					
15	9	♀	6	Exclusif	Non	Les signes cliniques du diabète type 1	Pas d'anomalie	9	7 (DT1)	Oui
16	14	♀	5	Mixte	Non	Trouble de transit	Pas d'anomalie	11	6 (DT1)	Non
17	7	♂	6	Exclusif	Non	Trouble de transit	Pas d'anomalie	6	3(DT1)	Non
18	13	♀	6	Mixte	Non (1 cas similaire dans la famille)	Les manifestations cliniques de la sclérodermie	anomalie	7	4 mois (sclérodermie)	Oui

*Bilan de malabsorption comporte :

- Hémogramme à la recherche d'une anémie
- Calcémie- Protidémie
- Taux de prothrombine

DISCUSSION

I. Rappel anatomo-pathologique

1. Histopathologie de la maladie cœliaque

La définition de la maladie cœliaque repose toujours sur des lésions morphologiques, ce qui rend les biopsies duodénales avant régime sans gluten nécessaires au diagnostic. La sévérité des lésions pouvant varier chez un même patient en fonction du site de la biopsie, Il faut pratiquer de nombreux prélèvements, six en moyenne, répartis sur le 2^{ème} et le 3^{ème}, voire le 4^{ème} duodénum [6]. La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Une conception histologique large a été proposée par Marsh et al. Avec une classification de l'entéropathie sensible au gluten en quatre stades. [7]

Dans la classification de Marsh, la lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associe:

- Une atrophie villositaire totale, ou subtotale, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jéjunal), se définissant comme une diminution du rapport de la hauteur des villosités sur la hauteur des cryptes qui est dans la muqueuse normale de 3 à 4.
- Des altérations épithéliales faites d'une double composante: des entérocytes aplatis et cuboïdaux, voire desquamés, une hyper-lymphocytose intra-épithéliale. – une hypertrophie cryptique avec augmentation du nombre des mitoses dans les cryptes à fin d'accélérer le renouvellement épithélial.
- Une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

L'atteinte ne se limite pas à la muqueuse de la grêle, mais peut aussi concerner les autres couches de la paroi, notamment la sous-muqueuse, et la muqueuse digestive en dehors de l'intestin grêle. Une gastrite et/ou une colite lymphocytaire, spontanées, induites ou aggravées par une charge en gluten, sont présentes dans 20 à 30% des cas de maladie cœliaque active.

L'analyse d'images histopathologiques a montré qu'au cours de la maladie cœliaque, le volume entérocytaire de surface était diminué de 25%, celui de l'épithélium de 80%, la densité des lymphocytes intra épithéliaux étant multipliée par 5. [8]

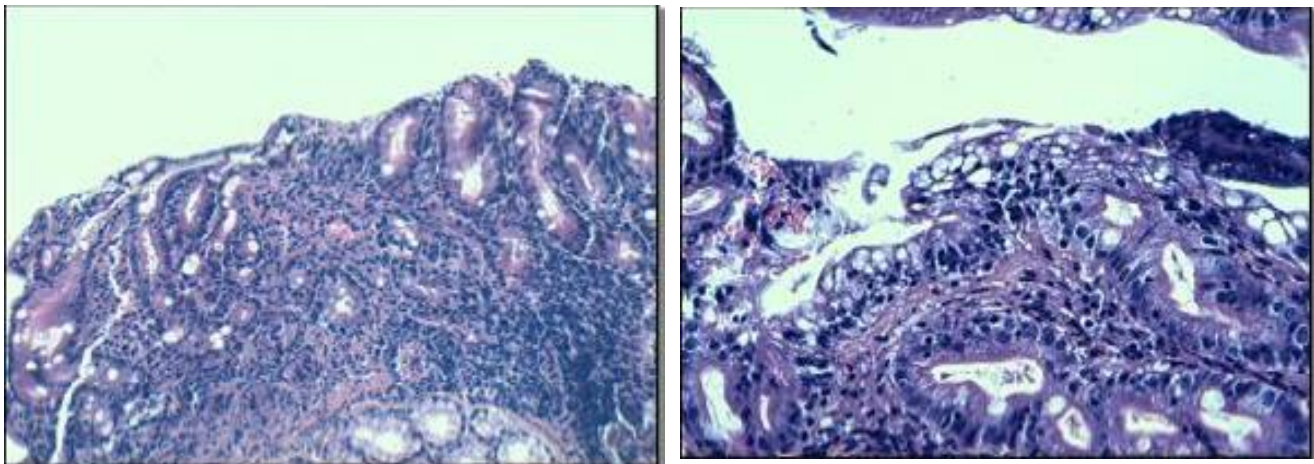


Figure 4. Atrophie villositaire subtotale (d'après le service d'anatomo-pathologie CHU Fès).

L'augmentation des lymphocytes intra épithéliaux concerne les villosités, mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celle-ci de sur-exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de continuer à produire des cellules différenciées, telles les cellules de Paneth, les cellules endocrines, ou les cellules calciformes. De même, les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et fonctionnellement (diminution notamment des hydrolases de la bordure en brosse), gardent la possibilité de sur-exprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

Les lymphocytes intra épithéliaux pourraient être dirigés contre un antigène exogène ou un auto-antigène modifié qualitativement ou quantitativement présenté par les cellules épithéliales des villosités.

L'augmentation des lymphocytes du chorion impliquerait des lymphocytes T s'apparentant aux lymphocytes T périphériques, dirigés contre des antigènes présentés par les cellules dendritiques et macrophagiques, siégeant au niveau du chorion ou par les cellules épithéliales des cryptes. Ces antigènes pourraient être soit des auto-antigènes, soit des antigènes exogènes anormalement présents dans la muqueuse intestinale du fait d'une barrière insuffisante.

Ainsi, certaines entéropathies dysimmunes caractérisées par une activation lymphocytaire T majeure sans signe d'auto-immunité pourraient résulter d'une anomalie primitive de la barrière intestinale avec une très forte activation secondaire des lymphocytes T.

Les lésions de la lamina propria sont probablement le primum movens des lésions intestinales de la maladie cœliaque. Dans la muqueuse atrophique, le volume de la lamina propria est multiplié par deux, du fait de l'expansion de son compartiment cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes et polynucléaires éosinophiles) et à l'afflux des protéines plasmatiques par l'hyperperméabilité microvasculaire. Des signes biochimiques d'activation des polynucléaires éosinophiles mais aussi des neutrophiles ainsi qu'une dégradation des mastocytes sont présents. Ils s'associent à une activation du complément et à une synthèse locale de prostaglandine et de produits de la lipooxygénase.

La classification internationale élaborée par Marsh, a été modifiée par Oberhuber afin d'établir une cotation standardisée internationale pour les anatomopathologistes [9]. Elle prend en compte le nombre de lymphocytes intraépithéliaux, la présence d'une hyperplasie des cryptes et le degré d'atrophie villositaire.

Tableau 1. La classification Marsh-Oberhuber

Marsh Type	IEL / 100 entérocytes - jéjunum	IEL / 100 entérocytes - duodénum	Hyperplasie Cryptes	Villosités
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	hypertrophie	Normal
3a	>40	>30	hypertrophie	Atrophie partielle
3b	>40	>30	hypertrophie	Atrophie subtotale
3c	>40	>30	hypertrophie	Atrophie totale

IEL/100 entérocytes : nombre des lymphocytes intraépithéliaux par 100 entérocytes

- Type 0: normal
- Type1: vu chez les patients sous régime sans gluten (suggérant que des quantités minimales de gluten ou de la gliadine sont ingérées), les patients atteints de dermatite herpétiforme, les membres de la famille de patients atteints de maladie cœliaque, non spécifique, peuvent être observés dans des infections.
- Type2: très rare, vu occasionnellement dans la dermatite herpétiforme.
- Type 3: spectre de changements observés dans la maladie cœliaque symptomatique.

Une classification plus simple fut récemment proposée par Ensari. Elle repose sur

trois morphologies villositaires associées à un décompte des lymphocytes intraépithéliaux supérieur à 25/100 entérocytes. Les trois morphologies sont :

- Type 1 : aucune atrophie.
- Type2 : atrophie villositaire modérée.
- Type3 : atrophie où les villosités ne sont pas décelables.

Cette classification de l'atteinte duodénale dans la MC engendre une meilleure concordance entre les observateurs comparativement à la classification Marsh-Oberhuber qui est plus encombrante. Elle contribue à la validité du diagnostic de maladie cœliaque.

II. Physiopathologie

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque même si cette dernière n'est pas totalement comprise.

On note l'interaction de ces facteurs qui sont : génétique, environnementaux et immunologique. (figure2)

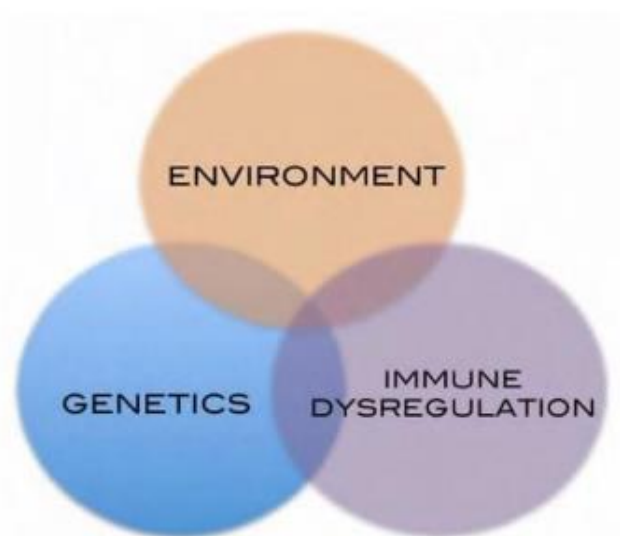


Figure 5. Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque

1. Les facteurs génétiques : HLA DQ2/DQ8 :

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie cœliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10–30%) [10].

Les antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe II appelés HLA-DQ2 et HLA-DQ8 sont les facteurs génétiques les plus importants. Cependant, des études ont montré qu'environ 25 à 30 % des personnes de population générale possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1 % de ces personnes développeront la maladie cœliaque dans leur vie, soulignant le rôle de facteurs supplémentaires.

D'autre part, des études génétiques d'association pan génomique (GWAS), ont identifié des facteurs génétiques non-HLA (beaucoup de gènes impliqués dans l'immunité) contribuent au risque. Ceci, représente un grand potentiel dans la découverte des voies nouvelles impliquées dans la pathogenèse de la maladie.

❖ HLA DQ2 et DQ8 :

HLA est le nom du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois classes (I-III) (Figure 6). HLA-DQ est une molécule de classe II sur le chromosome 6 responsable de la présentation de peptides à partir de l'extérieur des cellules (par rapport aux molécules de la classe I qui présentent les peptides au niveau intracellulaire et les molécules de classe III qui codent pour des protéines du complément). HLA-DQ est composé d'un hétéro dimère α/β codé par des gènes HLA- DQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétéro dimère $\alpha\beta$ est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

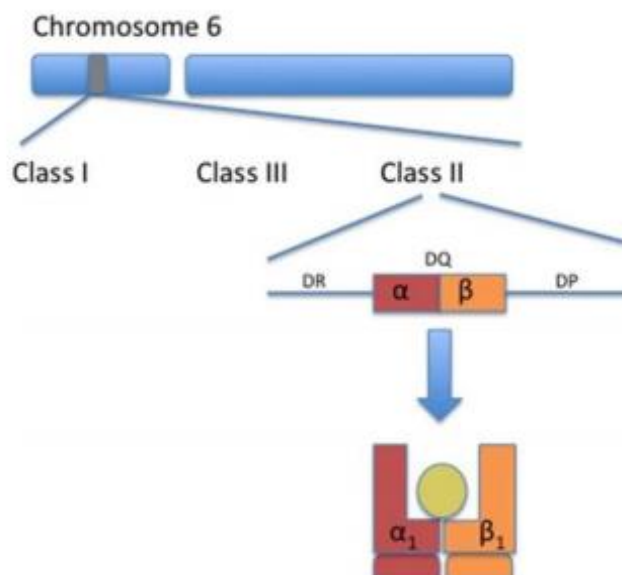


Figure 6. HLA-DQ de la classe II. [11]

❖ Autres gènes :

Les haplotypes à risque sont présents chez plus de 30 % des individus d'origine caucasienne mais ils n'expliquent que 40 à 50 % des effets génétiques au cours de la maladie cœliaque [11]. La différence entre le risque de 30% pour un germain HLA identique et de 75% pour un jumeau monozygote indique l'intervention d'autres gènes non HLA.

D'autres régions de prédispositions ont été identifiées en 5q31-33, 2q33, 19p13.1, 6q21.22 et 9p21, dont l'une a aussi été impliquée dans la pathogénie d'autres maladies inflammatoires intestinales et de maladies auto-immunes. Plusieurs études ont incriminé le gène CTLA4 (2q33), un régulateur négatif des réponses immunitaires, et MICA (6p21), une molécule du CMH I impliquée dans l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux [11].

Dans l'ensemble, ces associations sont faibles et peuvent être retrouvées seulement dans certaines populations, suggérant la faible contribution d'un grand nombre de gènes, ainsi qu'une hétérogénéité des gènes impliqués. Cette complexité des gènes de susceptibilité pourrait contribuer à la variabilité d'expression de la maladie [11].

2. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux jouent clairement un rôle important dans la pathogénèse de la maladie cœliaque. Le déclencheur primaire dans la maladie est le gluten, et, au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont contribué à notre compréhension de la biochimie du gluten et des épitopes antigéniques, leurs modes de transport à travers l'épithélium de l'intestin grêle, la modification par les TG et la liaison aux cellules présentatrices d'antigènes dans la lamina propria avec l'activation subséquente de l'immunité adaptative. En outre, il est devenu clair que le

gluten est associé à des réponses immunitaires innées dans l'épithélium intestinal et que les lymphocytes cytotoxiques intra-épithéliaux semblent également jouer un rôle central. Enfin, des données émergentes impliquent le microbiote (à la fois commensal et pathogène) dans la pathogenèse de la maladie, tandis que les études épidémiologiques ont suggéré que l'introduction trop tôt ou trop tard du gluten à des enfants, l'accouchement par césarienne ainsi que l'absence de l'allaitement maternel sont des facteurs de risque importants pour le développement de la maladie cœliaque.

2.1. Le gluten :

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon. Il représente environ 80% des 9 à 10 g de protéines pour 100 g que contiennent les farines. Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticales : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten.

Le gluten est composé de 2 fractions (Figure 7) que nous pouvons distinguer par leur caractère soluble ou non dans l'alcool :

- La fraction la plus toxique du gluten est représentée par les prolamines, solubles dans l'alcool (gliadines pour le blé). Beaucoup plus petites, elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain.
- L'autre fraction, moins toxique, les glutélines, solubles uniquement dans les solutés basiques. Ce sont des protéines agrégées, de haut poids moléculaire, qui apportent le caractère élastique à la pâte à pain.

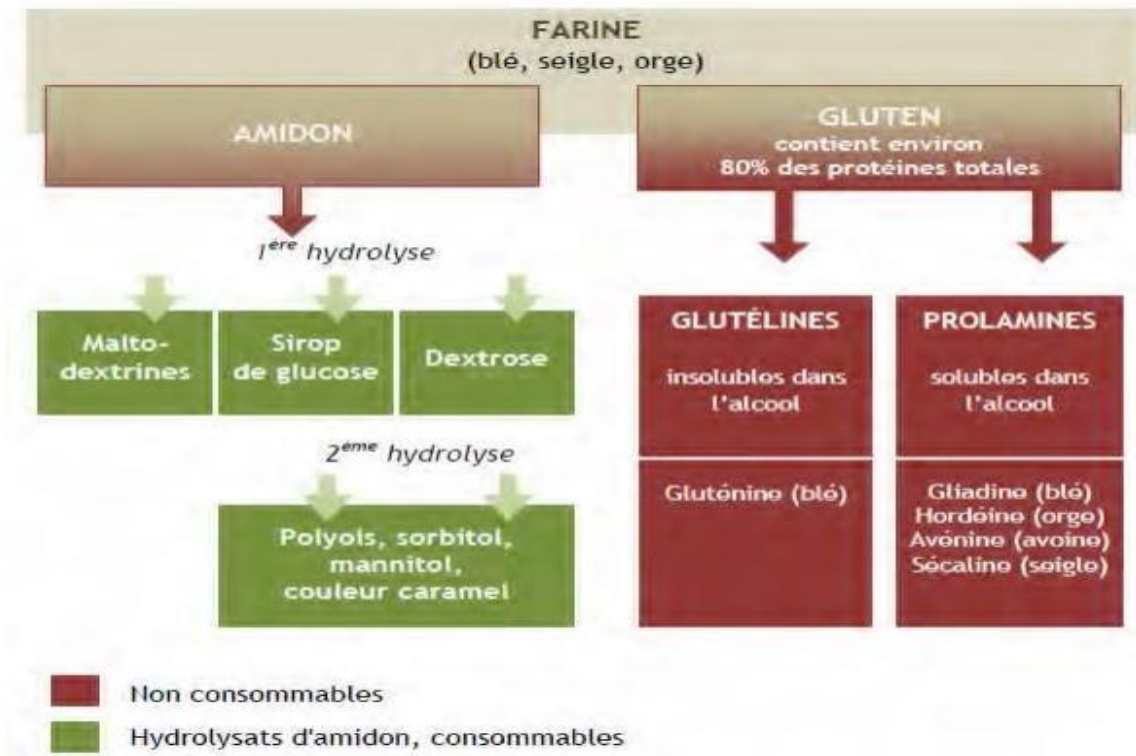


Figure 7. Les différents types de la Farine

Les gliadines, prolamines du blé, ont été les plus étudiées. Il a été montré que ce qui était le plus toxique pour les patients atteints de la maladie cœliaque était le taux de prolamines, non seulement par leur teneur en acides aminés porteurs de fonctions amides (glutamate et aspartate), mais également par leur teneur en proline.

Les prolamines toxiques dans les autres céréales sont les sécalines pour le seigle et les hordéines pour l'orge. Le blé, le seigle et l'orge ont, dans leurs prolamines, les mêmes séquences d'acides aminés, donc il faudra exclure de façon systématique ces céréales de l'alimentation. On ne retrouve pas ces séquences dans les céréales comme le maïs ou le riz qui sont bien tolérées.

Ces acides aminés en forte proportion empêchent une protéolyse complète du gluten par les enzymes gastriques et pancréatiques, laissant de très longs peptides à l'origine de l'inflammation et de la réponse auto-immune chez les intolérants au gluten.

2.2. Le microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans l'équilibre du système immunitaire, la genèse de certaines maladies et les interactions avec les antigènes alimentaires et ceux des micro-organismes. Si le profil du microbiote est globalement le même pour l'ensemble des êtres humains, il est, à l'échelle moléculaire et dans la proportion des différentes espèces microbiennes qui le constituent, très différent d'un sujet à l'autre. Il se constitue durant les premières années de vie et est influencé par l'alimentation [12]. La dysbiose se définit pas l'émergence de bactéries pathogènes au sein du microbiote intestinal, à l'occasion d'une inflammation aigue ou de modifications alimentaires, voire de stress (figure8). Cette situation augmente le risque d'infections intestinales et de pathologies intestinales inflammatoires.

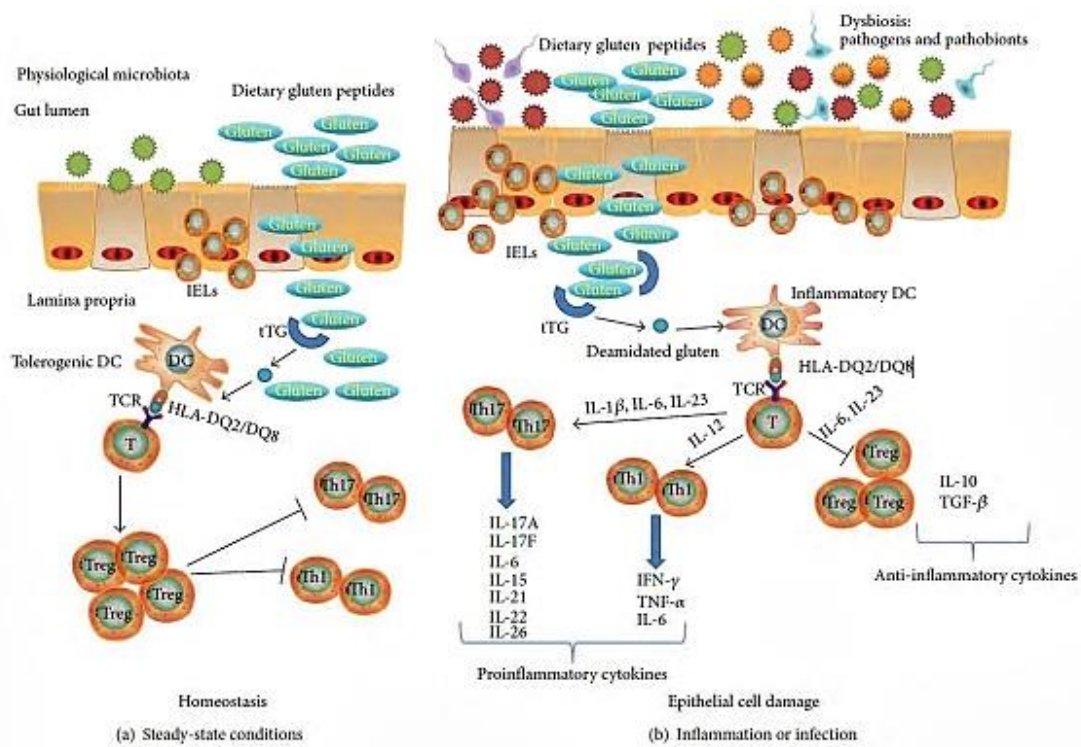


Figure 8. Interaction entre le microbiote et le système immunitaire dans la MC [12]

Dans la maladie cœliaque le microbiote est plus riche en *Bacteroides* spp. et plus pauvre en *Bifidobacterium* spp. et *Bifidobacterium longum*, que dans la population générale. Cette proportion ne se normalise pas complètement après la mise en place d'un régime sans gluten bien suivi. De même la proportion d'*Escherichia Coli* et de *Staphylocoque* est supérieure dans les selles et les biopsies des patients cœliaques. Mais cette différence se normalise après la mise en place du régime [13]. Cette modification de composition du microbiote, pourrait être à l'origine de la rupture de tolérance au gluten chez les sujets génétiquement prédisposés [14]. Enfin, les modes d'introduction du gluten dans l'alimentation en fonction de l'âge, de la quantité consommée et du type d'alimentation reçue (allaitement maternel ou artificiel) pourraient modifier la prévalence et l'incidence de la maladie cœliaque dans la population générale et dans la population à risque [15,16].

2.3. Allaitement maternel :

Des études portant sur l'évaluation du lien entre allaitement maternel et développement de la maladie cœliaque ont été publiées par les chercheurs Tony Akobeng, du Manchester Children's University Hospitals (Royaume-Uni) et ses collègues. Ces études suggèrent que l'allaitement maternel pouvait prévenir le développement de cette maladie.

Ils ont conclu que l'allongement de la durée de la période d'allaitement de l'enfant est associé à une réduction du risque d'apparition d'une maladie cœliaque.

Ainsi, que ces chercheurs indiquent que le risque de maladie cœliaque est réduit de manière significative (d'environ 50%) chez les nouveau-nés encore allaités au moment de l'introduction du gluten dans leur alimentation, par rapport aux nouveau-nés qui ne sont plus nourris au sein à ce moment-là.

Un allaitement maternel prolongé constituerait donc un moyen de protection efficace contre le développement d'une maladie cœliaque. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de conclure si l'allaitement maternel prolongé permet simplement de retarder l'apparition des symptômes ou s'il offre véritablement une protection permanente contre la maladie.

2.4. Autres facteurs environnementaux :

Outre le microbiote commensal, un certain nombre d'autres facteurs, y compris les pathologies infantiles (notamment les infections à rotavirus) le mode d'accouchement, et l'introduction du gluten à des nourrissons ont été étudiés dans la maladie cœliaque. Les données sur ces facteurs proviennent surtout d'études épidémiologiques et écologiques, et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie reste à être complètement élucidé.

Le rôle des organismes pathogènes dans la maladie cœliaque avait été suggéré dans les années 1980 lorsque Kagnoff et al. ont décrit une séquence de 12 acides aminés d'homologie entre α -gliadine et la protéine E1b de l'adénovirus humain de type 12 et que les patients cœliaques avaient un taux significativement plus élevé d'infection antérieure par l'adénovirus de type 12 par rapport aux contrôles [17].

Il a émis l'hypothèse qu'il pouvait y avoir une réactivité immunologique croisée entre les éléments antigéniques partagés par les virus et l' α -gliadine. Cependant, les études qui ont suivi se sont révélées incompatibles dans leurs conclusions avec cette hypothèse.

La constatation d'une tendance saisonnière avec des taux plus élevés de naissance d'été chez les enfants atteints de maladie cœliaque suggère cependant un rôle des agents infectieux.

Des études plus récentes impliquent cette fois le rotavirus dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. En 2006, Stene et al ont suivi prospectivement les enfants présentant un risque de maladie cœliaque et ont déterminé que les infections fréquentes à rotavirus (mesurées par les titres d'anticorps antirotavirus) ont montré un risque accru modéré, mais statistiquement significatif, de maladie cœliaque [18]. Par ailleurs, Zanoni et al ont analysé des sérums de patients atteints de maladie cœliaque active et ont mis en évidence la présence d'un auto-anticorps reconnaissant un peptide partageant des homologies avec la protéine VP7 des rotavirus de sérotype 1 mais capable de réagir aussi avec les auto-antigènes HSP60, Desmogléine 1 et toll-like receptor 4 (TLR4) [19]. Ces auto-anticorps anti-peptides peuvent altérer la perméabilité intestinale et activer les monocytes via la signalisation TLR4, suggérant un rôle de l'immunité innée et de l'infection virale dans la pathogenèse de la maladie.

Le mode de délivrance au moment de l'accouchement a également été étudié comme un facteur de risque pour la maladie cœliaque. Cela peut être dû à une exposition différente aux bactéries commensales dans la période périnatale. Bien que non confirmé dans toutes les études, la césarienne, est associée à un risque accru faible de maladie cœliaque tardive [20]. Curieusement, une étude récente a révélé que les enfants nés par voie vaginale ont un microbiote dans divers tissus qui ressemblent à la flore vaginale de leur mère y compris *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia* spp, tandis que les enfants nés par césarienne abriteraient une flore ressemblant à la communauté bactérienne de la peau tels que *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* spp [21]. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mettre en corrélation le risque de la maladie cœliaque avec la colonisation bactérienne néonatale

L'effet du moment de l'introduction du gluten sur le risque de la maladie cœliaque est devenu une question de premier plan lors de « l'épidémie » cœliaque

suédoise dans les années 1980–90. Des données prospectives sur la population suédoise ont noté qu'en 1985, il y avait un quadruplement de l'incidence de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de 2 ans qui a chuté précipitamment une décennie plus tard [22]. La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants suédois nés au cours de l'épidémie reste trois fois plus élevée que la prévalence de la population. Cette augmentation rapide de l'incidence en 1980–90 et son déclin ensuite apparaissent être corrélés à l'incidence des changements dans les pratiques d'alimentation du nourrisson, y compris l'introduction du gluten au plus jeune âge, l'augmentation de la quantité du gluten dans l'alimentation et la réduction de l'allaitement. Ainsi, une étude prospective menée pendant 10 ans chez les enfants à risque pour la maladie cœliaque, a noté un risque quintuplé d'auto-immunité de la maladie cœliaque lorsque le gluten a été introduit dans les 3 premiers mois versus 4–6 mois, une preuve supplémentaire que l'introduction précoce de gluten est un facteur de risque [23]. Malgré ces études épidémiologiques, les raisons pour lesquelles le début d'introduction du gluten provoque un risque plus élevé de la maladie cœliaque restent inexplicables.

3. Mécanisme physiopathologique de la maladie cœliaque:

3.1. Epitopes reconnus du gluten alimentaire par les cellules immunitaires

Plus de 15 épitopes différents sont reconnus par les molécules HLA DQ2 ou DQ8. (Figure 9) [23]. La fraction toxique du gluten de blé est l'α-gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines.

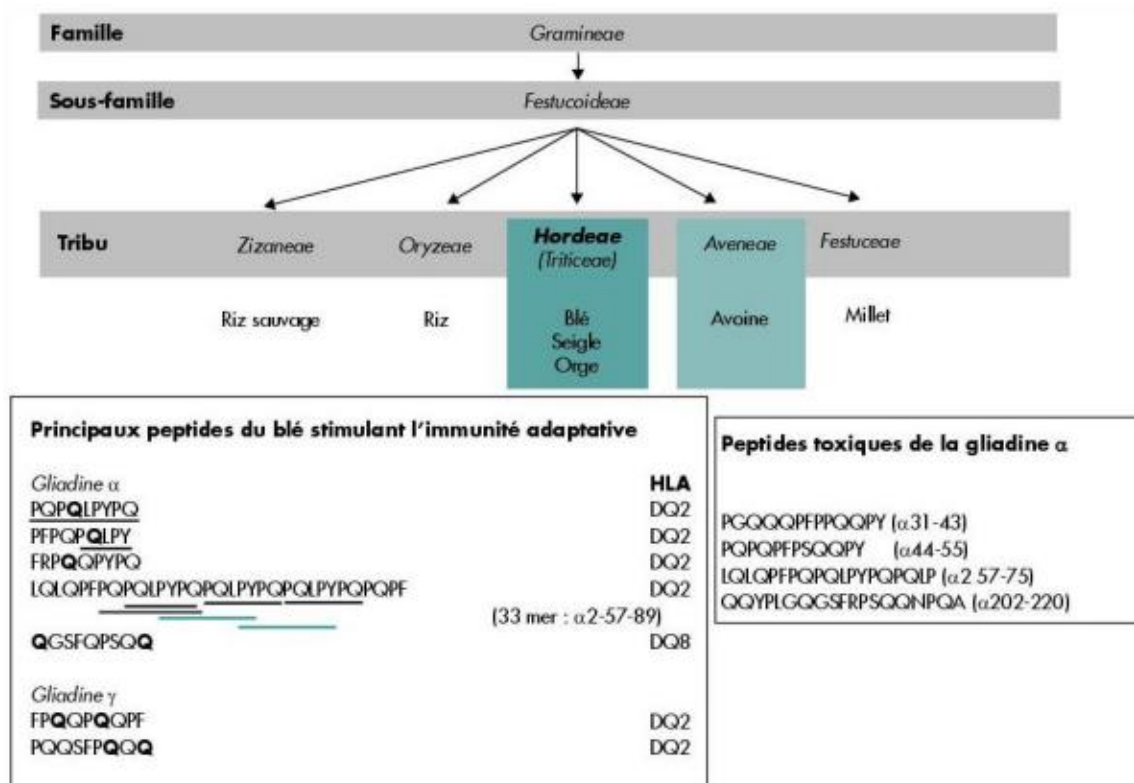


Figure 9. Principaux épitopes du gluten. [24]

3.1.1. Mécanisme d'action de la transglutaminase 2

En fait les peptides du gluten ne sont pas naturellement immunogènes mais le deviennent après attaque enzymatique par la transglutaminase entérocytaire, qui transforme les résidus glutamine chargés positivement en acide glutamique chargé négativement (Figure 10). La transglutaminase est ubiquitaire, surtout cytoplasmique et un peu exprimée dans le domaine extra-cellulaire. Dans un premier temps le résidu glutamine établit un pont thioester avec une cystéine du site actif de la TG2. Cet intermédiaire de réaction va ensuite réagir avec un groupement amine primaire comme

par exemple un résidu lysine avec formation d'un lien covalent. Ce processus est appelé réaction de transamidation (Figure 10a). Mais l'intermédiaire de réaction peut, alternativement avec le résidu lysine, réagir avec une molécule d'eau en présence de calcium ce qui conduit la glutamine à se transformer en glutamate. Cette réaction est alors appelée réaction de déaminations (Figure 10b). [23] Le complexe ainsi généré possède une plus grande affinité avec les molécules HLA DQ2 ou DQ8 des cellules présentatrices d'antigène et stimule de façon répétitive les lymphocytes T CD4 du chorion. L'immunisation ainsi obtenue persiste toute la vie.

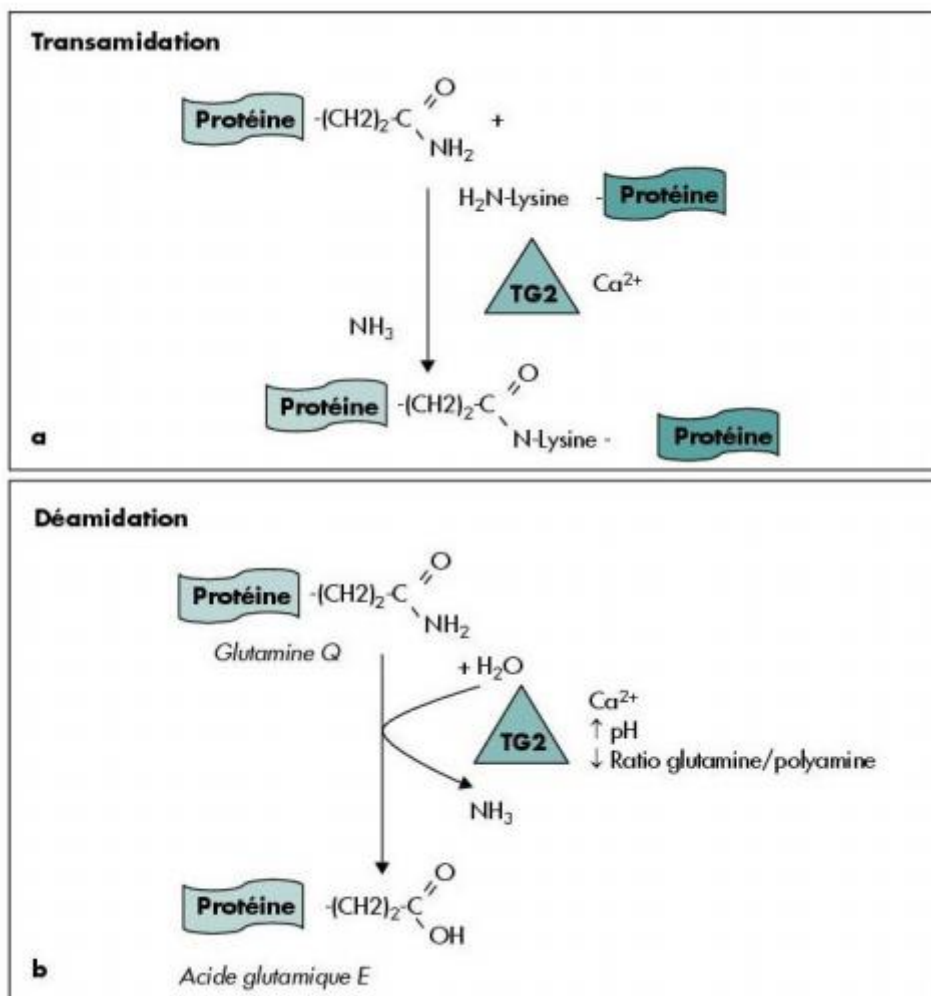


Figure 10. Réactions de transamidation et de déamidation catalysées par la transglutaminase de type 2. [24]

3.1.2. Fixation des peptides du gluten sur les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8

Après action de la transglutaminase de type 2 le gluten déamidé présente de nouvelles charges négatives qui vont interagir préférentiellement au niveau de la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 qui renferme des acides aminés chargés positivement. Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ont une conformation différente et ne fixent pas les mêmes enchainements d'acides aminés. Ainsi la molécule HLA DQ8 fixe un acide aminé proline dans sa poche P1 tandis que la poche P1 de la molécule HLA DQ2 accueille une acide aminée glutamine. Des différences sont également à noter au niveau des poches P4 et P9 (figure 11). Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 ayant une grande affinité pour fixer les acides aminés proline et glutamine constitue la raison pour laquelle les peptides du gluten s'y lient préférentiellement et explique la très forte relation génétique avec la maladie cœliaque.

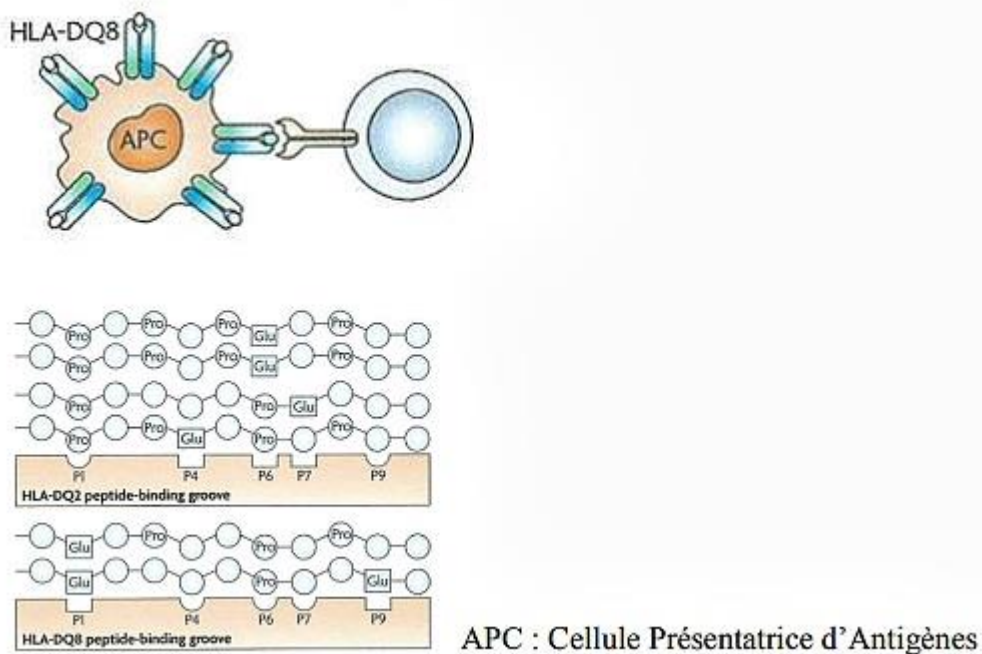


Figure 11. Influence de l'haplotype HLA dans la liaison du gluten aux cellules présentatrices d'antigènes. [25]

3.2. Réponse immunitaire

3.2.1. Réponse immunitaire innée

Le peptide 31–43 de l'α-gliadine entre dans la cellule épithéliale ce qui provoque une altération du transport cellulaire et active le processus de stress. Ce peptide active également la synthèse de l'EGF1 (Epidermal Growth Factor : il s'agit du récepteur au facteur de croissance épidermique) récepteur, du CMH de classe I et des MAP kinases (mitogen-activated protein) qui sont des protéines impliquées dans la mitose des cellules mais également dans des phénomènes apoptotiques ou encore dans la survie cellulaire. Aucun récepteur spécifique n'a été montré pour ce peptide.

On observe également dans ces conditions une augmentation de la sécrétion d'interleukine 15 par les cellules présentatrices d'antigènes. L'IL-15 régule l'activation cellulaire et la prolifération des lymphocytes Natural Killer. Elle fournit également des signaux de survie qui entretiennent la mémoire des lymphocytes T en l'absence d'antigène. Elle augmente l'expression des protéines MICA codées par les gènes du CMH de classe I qui sont considérées comme un marqueur de stress et établissent une liaison avec la molécule NKG2D des LIE et des lymphocytes NK. De plus, in vitro, l'IL-15 prévient l'apoptose des LIE clonaux anormaux de patients avec une sprue cœliaque réfractaire. Il est donc probable que les effets anti-apoptotiques puissants de l'IL-15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium favorisent l'émergence de lymphomes T à partir de LIE anormaux. [26]

D'autres peptides du gluten contribuent à la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNFα par les cellules présentatrices d'antigènes. Egalement on observe une augmentation de l'expression du HLA-E. [25] Il s'agit de l'antigène E non classique du CMH de classe I qui est caractérisé par un polymorphisme limité et une faible expression sur les cellules. Les molécules d'HLA-E exprimées à la surface

des entérocytes sont reconnues par les lymphocytes Natural Killer qui sont responsable de la lyse cellulaire.

Divers peptides du gluten sont responsables d'une augmentation de la perméabilité intestinale par expression du récepteur CXCR3 sur les entérocytes et par la présence d'IgA à la surface qui fixent les peptides du gluten. Tous ces différents peptides du gluten sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes qui vont activer les lymphocytes T ce qui constitue le début de la réponse immunitaire adaptative.

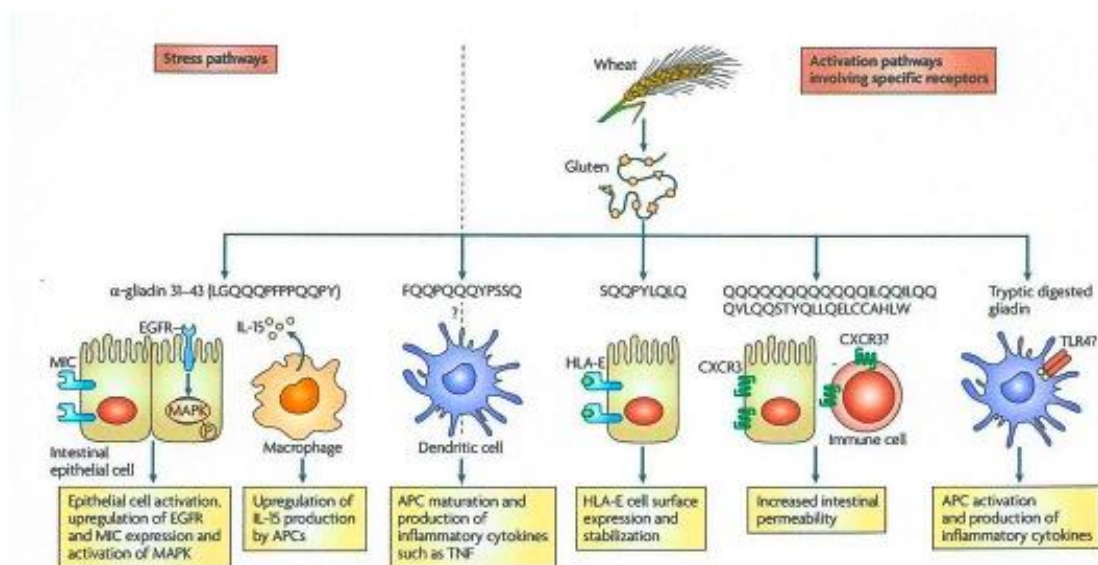


Figure 12. Les effets du gluten sur les cellules de l'épithélium intestinal et les cellules présentatrices d'antigènes. [25]

3.2.2. Réponse immunitaire adaptative

Arrivé au niveau de la lamina propria le gluten est pris en charge par la transglutaminase de type 2 qui déamide les résidus glutamine. (Figure 10) Le gluten déamidé ainsi que certains peptides de gluten natif avant leur prise en charge par la transglutaminase de type 2, sont reconnus par les cellules dendritiques et se fixent sur les molécules HLA DQ2 ou HLA DQ8, les cellules dendritiques migrent dans les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques pour présenter les

peptides aux lymphocytes T CD4+ qui se différencient en lymphocytes T spécifiques du gluten.

A l'état normal les lymphocytes T régulateurs sécrètent des cytokines immunosuppressives comme le TGF β et l'IL-10 qui induisent l'absence de réponse aux antigènes oraux donc l'absence d'activation des lymphocytes spécifiques au gluten.

Mais sous des conditions inflammatoires les cellules dendritiques peuvent engager la différenciation des LT par présentation des peptides du gluten. Les lymphocytes T spécifiques au gluten ainsi activés migrent dans la lamina propria et sécrètent de l'IFN γ et de l'IL 12 qui agissent sur les cellules épithéliales intestinales et augmentent leur expression d'IL 15, d'HLA-E et de CMH de classe I ce qui a pour effet d'activer les lymphocytes intra-épithéliaux qui expriment en plus grande quantité l'immunorécepteur complexe CD94-NKG2C-DAP12 qui, dans les conditions normales ne reconnaît pas de ligands, mais qui dans la maladie cœliaque reconnaît les molécules HLA-E sur les entérocytes ce qui conduit à la voie cytotoxique avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et à la lyse des cellules épithéliales intestinales. C'est ainsi qu'une atrophie villositaire apparaît qui cause la malabsorption caractéristique de cette pathologie. Egalement les cytokines agissent sur les fibroblastes qui vont s'activer et sécréter des métallo protéinases qui vont déstructurer la matrice extracellulaire et provoquer l'hypertrophie des cryptes.

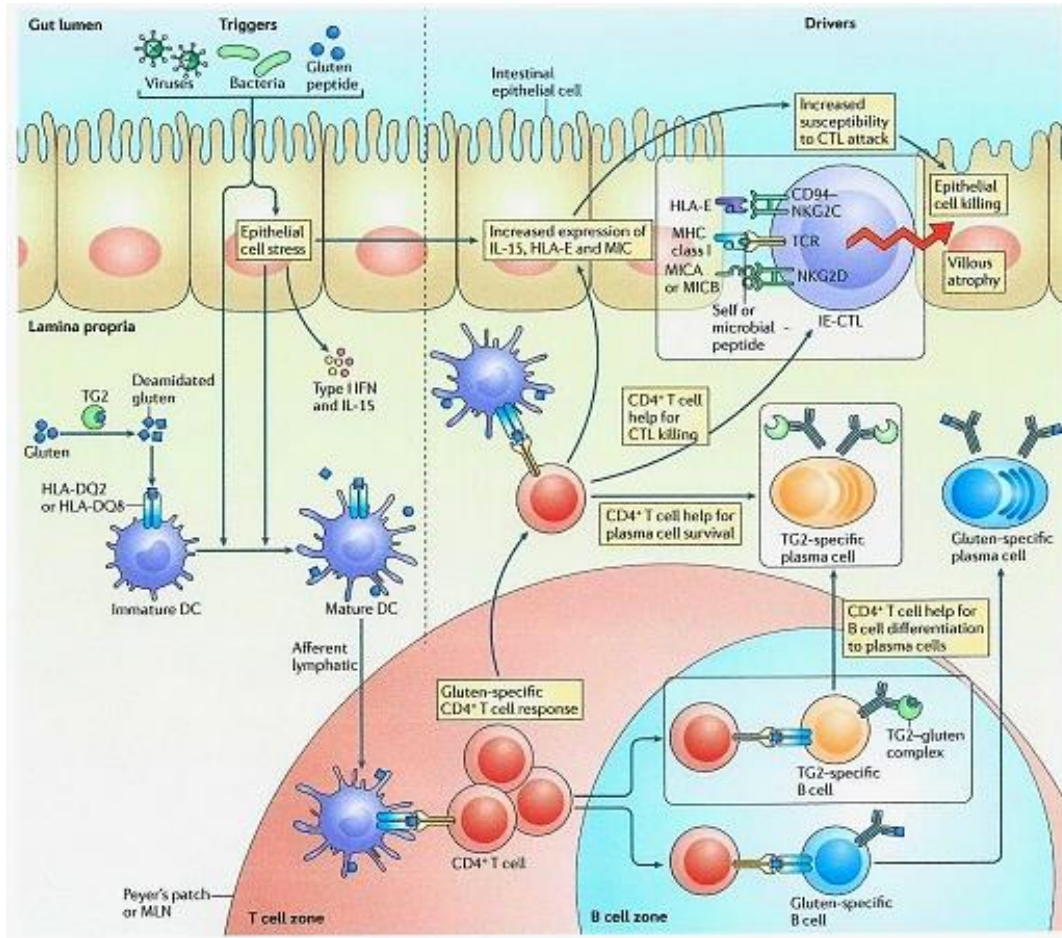


Figure 13. Physiopathologie de la maladie cœliaque. [27]

3.2.3. Réponse immunitaire humorale :

Parallèlement dans les organes lymphoïdes secondaires il y a une coopération lymphocytes T-lymphocytes B qui aboutit à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'IgA et d'IgG anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase de type 2.

Ces anticorps se lient à leurs récepteurs sur les cellules présentatrices d'antigènes ou restent libres dans la lumière intestinale ce qui contribue à l'inflammation et aux manifestations extra-intestinales par dépôts de complexes immuns dans les tissus.

Les IgA anti-gliadine migrent à travers l'épithélium et se retrouvent dans la lumière intestinale.

Il a récemment été démontré que les patients ayant une maladie cœliaque sur-expriment le récepteur CD71 à la transferrine à la surface des entérocytes. Son expression est habituelle au pôle basal des entérocytes, mais dans le cadre d'une maladie cœliaque, sous l'effet de l'IL-15 on observe une expression du récepteur CD71 à la transferrine au pôle apical des entérocytes. (Figure 14) Un autre rôle de ce récepteur est de fixer les IgA anti-gliadine ainsi après leur fixation le complexe IgA anti-gliadine/récepteur CD71 est internalisé dans l'entérocyte et se retrouve dans la lamina propria ce qui contribue à l'augmentation de la perméabilité intestinale au gluten. [28]

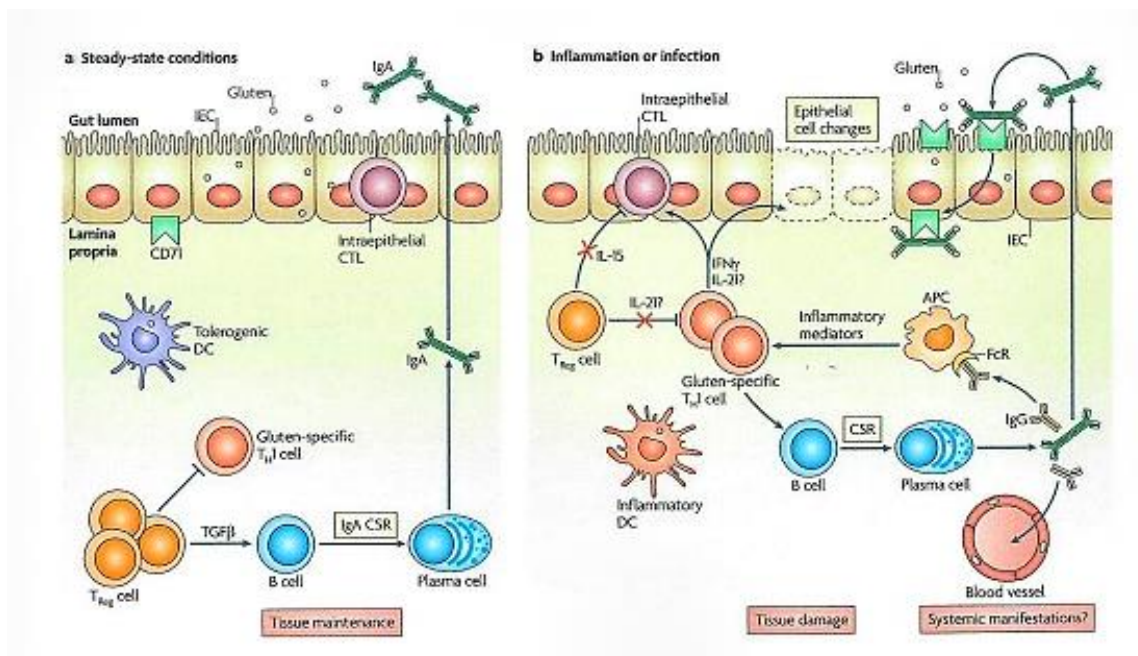


Figure 14. Rôle des IgA dans la perméabilité intestinale au gluten. [27]

III. Associations avec d'autres maladies auto-immunes :

Les allèles DQ2/DQ8 sont aussi des allèles de susceptibilité pour certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1 et la maladie d'Addison ce qui explique probablement l'augmentation du risque de ces maladies chez les patients cœliaques. On estime que 15 à 25% des malades cœliaques développeront une autre maladie auto-immune. [29]

L'ensemble des affections associées à la maladie cœliaque sont répertoriées dans le tableau suivant [29] :

Maladies auto-immunes et dysimmunitaires

Dermatite herpétiforme

Diabète de type 1, thyroïdite auto immune, maladie d'Addison

Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques

Anémie hémolytique et purpuras thrombopéniques auto-immuns

Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren

Cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Déficit en IgA

Néphropathie à IgA

Maladies immuno-allergiques

Atopie et asthme ; maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux

Syndromes malformatifs

Trisomie 21

Syndrome de Turner

Cardiopathie congénitale

1. Maladies endocriniennes auto-immunes associées

1.1. Diabète type 1

L'association entre maladie cœliaque et le diabète sucré auto-immun insulino-dépendant est l'un des le plus étudié. Le diagnostic des deux maladies est souvent simultané ou la maladie cœliaque est consécutive au diabète [46,47].

La prévalence de la MC chez les patients atteints de DT1 a été estimée à environ 4% (entre 2% et 11%) [46-48], et ce risque est le plus élevé avec l'apparition du diabète de l'enfance (âge <4 ans) [47-49-50].

Inversement, il a été décrit que La maladie cœliaque est également associée à un risque accru de diabète type 1 avant l'âge de 20 ans (rapport de risque (HR) 2,4; IC à 95%, 1,9-3.0) [51].

La maladie cœliaque et le diabète type 1 partagent des génotypes de risque HLA. Environ 90% des personnes atteintes de diabète type 1 ont un DQ2 ou un DQ8, comparativement à 40% de la population générale [52]

Chez les patients atteints des deux troubles, le régime sans gluten prévient le retard staturo-pondéral chez les enfants et conduit à un meilleur contrôle métabolique du diabète, mais avec une légère augmentation de la dose d'insuline en raison de la correction de la malabsorption intestinale et d'un indice glycémique plus élevé des produits sans gluten [52, 53,54].

De plus, le RSG a un effet protecteur sur le développement des complications vasculaires chez les patients DT1 [55].

1.2. Maladie thyroïdienne auto-immune:

La maladie cœliaque a été trouvée chez les patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune avec une prévalence allant de 2% à 7% [56,57]. Dans la même observation, le taux des patients cœliaque avec des signes sérologiques de maladie thyroïdienne auto-immune été de 26%, et le risque de maladie thyroïdienne a été estimé à 3 fois plus élevé par rapport aux populations générale [58, 59 ,60].

Il a été décrit que les personnes cœliaques qui sont dans un régime sans gluten peut encore développer une maladie thyroïdienne auto-immune, suggérant que le retrait du gluten ne les protéger pas [59,60]. En revanche, une diminution des anticorps thyroïdiens après 2 ou 3 ans [61] ou normalisation de la fonction thyroïdienne après 1 an de régime sans gluten a été rapportée dans d'autres études [62].

Une telle association peuvent entraîner des effets indésirables sur la croissance, le métabolisme, et la fertilité, une détection précoce est donc nécessaire pour éviter les complications secondaires de ces troubles.

La coexistence de la maladie cœliaque et de la maladie thyroïdienne auto-immune a été expliquée par plusieurs mécanismes tels que prédisposition génétique et l'association dans les deux maladies du gène codant pour les lymphocytes T cytotoxiques associés antigène-4, un gène conférant une sensibilité à l'auto-immunité thyroïdienne.

De plus, il a également été démontré que les anticorps IgA tTG2 réagissent avec le tissu thyroïdien, et cette liaison pourrait contribuer au développement de la maladie thyroïdienne dans la maladie cœliaque. [58, 63]

1.3. Maladie d'Addison :

Les patients atteints de la maladie d'Addison sont considérés comme un groupe à risque de développer la maladie cœliaque [63,65]. Plusieurs études avaient signalé une prévalence élevée de maladie cœliaque chez les patients atteints de cette maladie endocrinienne, allant de 5% à 12% [66,65].

2. Maladies dermatologiques auto-immunes associées

2.1. Dermatite herpétiforme

Dermatite herpétiforme est une maladie cutanée inflammatoire, avec des signes histopathologiques et immunopathologiques, cliniquement elle est caractérisée par des lésions polymorphes intensément prurigineuses avec une évolution chronique, décrite pour la première fois par Dühring en 1884 [67]. En 1966, Marks et al. [68] ont signalé la présence des modifications de l'intestin grêle chez les patients atteints de dermatite herpétiforme, plus tard, ces anomalies gastro-intestinales, décrites chez les patients atteints, se sont avérées être les mêmes que ceux de la maladie cœliaque [69].

Actuellement, elle est considérée comme la plus courante et la plus spécifique manifestation cutanée de la maladie cœliaque. Sa présence est caractéristique de la maladie cœliaque et par conséquent, son meilleur traitement est un régime sans gluten strict à vie, pour atteindre et maintenir un contrôle permanent.

Il apparaît chez environ 25% des patients avec maladie cœliaque, à tout âge de la vie, principalement chez les adultes.

La physiopathologie de la dermatite herpétiforme est complexe et implique des facteurs génétiques tels que la prédisposition HLA (principalement HLA-II, comme DQ2 et DQ8), déclencheur environnemental (gluten) et dérégulation du système immunitaire, chez les individus prédisposés, comme survient chez les patients atteints de MC sans atteinte cutanée [70].

Immunofluorescence directe sur le site péri lésionnel sont considérées comme être le « diagnostic gold standard » pour dermatite herpétiforme [71]. Les tests sérologiques sont un complément utile aux études. Les patients atteints de dermatite herpétiforme ont une positivité pour le gluten induit autoanticorps tTG-2 et tTG-3, également appelés tissu-TG (tTG) et épidermique (eTG) respectivement, ainsi que les peptides synthétiques désamidés dérivés de la gliadine (anti-DGP), plus sensible chez les enfants [72]

Une explication potentielle de l'apparition des lésions dermatite herpétiforme est liée à la présence d'une inflammation chronique et active de la muqueuse de l'intestin grêle, à la suite de la persistance du gluten, avec une réponse immunitaire locale et la production des IgA aux niveaux de la muqueuse.

Une partie des IgA circulantes (anti-tTG3) se lie à la peau. Par conséquent, le système immunitaire gastro-intestinal entraîne une augmentation des taux de cytokines circulantes, pour attirer les neutrophiles, ainsi induire une active réponse Th-2 dans les cellules endothéliales.

Les ultraviolets et les microtraumatismes répétés mineurs à la peau augmentent la production locale de cytokines, conduisant à la sortie de neutrophiles, dépôt d'IgA au niveau du derme et donc au développement des lésions cutanées typiques de dermatite herpétiforme [73].



Figure 15. Lésions de dermatite herpétiforme Dans les deux genoux. [72]



Figure 16. Plusieurs lésions de dermatite herpétiforme évolutives de L'épaule gauche et du dos. [72]

3. Maladie hépatique auto-immune associée :

Divers troubles hépatobiliaires ont été décrits dans la maladie cœliaque, des modifications ont été reconnues pour la première fois par Hagander et al. Plus tard [30], ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études dans lesquelles des élévations d'enzymes hépatiques ont été détectés dans plus de 20% des cas

Des études ont démontré des associations cohérentes entre maladies auto-immunes du foie et MC, telles que la cirrhose biliaire primaires, hépatite auto-immune et cholangite sclérosante. [30-2]

3.1. Cirrhose biliaire primitive

En 1978, Logan et al.[31] Décrit les premiers cas de Cirrhose biliaire primitive chez les patients cœliaques Cette association a été bien établie dans des études ultérieure avec une prévalence de la maladie cœliaque chez les patient atteint de cirrhose biliaire primitive [3%,7%][32,33], À l'inverse, la fréquence de la cirrhose biliaire primitive diagnostiquée chez les patients atteints de MC est d'environ 3%[34,33] avec un risque 20 fois plus élevé de cirrhose biliaire primitive par rapport à la population[35,36] .

La cirrhose biliaire primitive et la maladie cœliaque partage plus facteur on commun parmi eux la prédominance féminine, des comorbidités auto-immune et des anticorps spécifiques.

Le déséquilibre dans l'axe intestin-foie a été impliqué comme un mécanisme sous-jacent cette association.

Dans la maladie cœliaque, molécules immunologiquement actives générés par la réticulation entre la transglutaminase tissulaire et les antigènes alimentaires atteignent le foie par la circulation portale en raison de l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Un mimétisme moléculaire entre les antigènes bactériens et le composant pyruvate déshydrogénase E2, reconnu par auto-anticorps antimitochondriaux, peuvent avoir un rôle dans la cirrhose biliaire primitive. [37]

3.2. Hépatite auto-immune

Une association potentielle entre maladie cœliaque et hépatite auto-immune a également été signalé dans plusieurs publications, avec une prévalence de la maladie cœliaque chez les patients avec hépatite auto-immune de [3% ,6%] [2-38-39] et un risque relatif estimé chez les enfants avec hépatite auto-immune de 6,63%. Cependant, le rapport la prévalence de l'hépatite auto-immune chez les patients cœliaques est inférieur à 2%. [2]

Maladie cœliaque et hépatite auto-immune partagent des combinaisons sélectionnées de gènes codant pour les HLA de classe II, ce qui pourrait expliquer leur coexistence. [40]

Une augmentation de la perméabilité intestinale et de la circulation de la transglutaminase anti-tissulaire a également été considérée comme causes potentielles de lésions hépatiques chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Les anticorps dans le foie et dans d'autres tissus extra-intestinaux pourraient modifier d'autres antigènes externes ou auto-antigènes et générer différents néo-antigènes, responsables de lésions hépatiques chez les patients atteints de maladie cœliaque. [2]

Bien que le traitement de l'hépatite auto-immune soit basé sur l'utilisation de corticoïdes et / ou autres médicaments immunosuppresseurs, il vu que les patients atteints d'hépatite auto-immune et de maladie cœliaque obtiennent des résultats sans traitement rémission prolongée dans une proportion significativement plus élevée que patients avec hépatite auto-immune sans maladie cœliaque, suggérant un possible adjuvant effet du régime sans gluten [41,42].

3.3. Cholangite sclérosante primitive

L'association entre maladie cœliaque et Cholangite sclérosante primitive a été initialement rapportée en 1988 plus tard, d'autres publications ont décrit cette même relation, avec une prévalence de la maladie cœliaque chez les patients atteints de Cholangite sclérosante primitive allant jusqu'à 3% [43, 44].

Ludvigsson et coll. dans une vaste étude utilisant les données de registre national suédois, a révélé un risque multiplié par 4 de cholangite sclérosante primitive chez les patients cœliaques, et les deux maladies sont restées significativement associées après exclusion d'individus atteints de maladie intestinale [45].

4. Maladies neurologiques auto-immunes associées :

La première étude des patients atteints de maladie cœliaque (confirmée par biopsie) et un déficit neurologique a été publiée par Cooke et Smith dans 1966 [74]. Depuis, plusieurs manifestations neurologiques ont été liées à la maladie cœliaque, avec une prévalence d'environ 10 à 12% [75].

Ataxie du gluten et les neuropathies périphériques sont les troubles associés les plus courants, et ces manifestations neurologiques peuvent être présentes même en l'absence d'entéropathie.

L'ataxie du gluten peut être définie comme une ataxie sporadique déclenchée par ingestion du gluten, avec des anticorps sériques anti gliadine positifs avec ou sans entéropathie sur biopsie duodénale [76]. Cette maladie se présente généralement avec une ataxie cérébelleuse pure ou, rarement en association avec une mycologie, un tremblement palatin. Dans une étude de Hadjivassiliou et al. ces auteurs ont rapporté que l'ataxie du gluten représentait 36% des cas d'ataxie sporadique idiopathique; 72% de ces patients avaient HLA-DQ2, mais seulement 24% d'entre eux avaient une entéropathie sensible au gluten, et seulement 13% ont rapporté des symptômes gastro-intestinaux [77].

L'un des mécanismes impliqués dans la pathogenèse de l'ataxie du gluten peut être la réactivité croisée des anticorps entre antigéniques épitopes sur les cellules de Purkinje et les protéines de gluten. Le développement de l'IgA anti-tTG-2 est lié à la maladie cœliaque, une réponse IgG et IgA anti-tTG-6 est répandue dans l'ataxie du gluten, indépendante de l'atteinte intestinale. Il a été montré que chez les patients atteints d'ataxie et d'entéropathie, des anticorps séparés réagissent avec les deux isozymes de transglutaminase. Analyse post-mortem du tissu de cerveau a montré des dépôts d'IgA cérébelleux contenant du TG-6 [78]. Ainsi, ces anticorps sont dépendants du gluten et semblent être un marqueur sensible et spécifique de l'ataxie du gluten, et on l'a vu que leurs titres diminuent ou disparaissent avec un régime sans gluten [79,80].

La neuropathie périphérique liée à la maladie cœliaque est une neuropathie axonale sensitivo-motrice et se présente généralement avec brûlures, picotements et engourdissements dans les mains et les pieds, avec perte sensorielle distale [81]. Il a été décrit que la sensibilité aux glutens peut être l'étiologie de 34% des cas des neuropathies, avec une prévalence de maladie cœliaque vérifiée par biopsie au moins 9%

et présence de types HLA associés à la maladie cœliaque dans 80% des patients [82]. Dans une vaste étude des patients du Registre national suédois, l'association entre maladie cœliaque et une polyneuropathie ultérieure a été confirmée (OR 3,4; IC à 95%), et inversement, une polyneuropathie antérieure était un facteur de risque pour la maladie cœliaque (OR 5,4; IC à 95%) [83].

Un diagnostic et un traitement précoces avec un régime sans gluten peuvent améliorer les deux manifestations neurologiques, bien que cet effet n'ait pas été observé dans tous les cas [84, 85]. La réponse à un régime peut dépendre de la durée du trouble avant le diagnostic de sensibilité au gluten. Perte de cellules de Purkinje dans le cervelet en conséquence d'une exposition prolongée au gluten est irréversible. Par contre, un traitement précoce est le plus susceptible d'inverser ou de stabiliser maladie neurologique [86].

5. Maladie rhumatologiques et maladies du tissu conjonctif associé

5.1. Le syndrome de Sjogren

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire et un dysfonctionnement des glandes exocrines qui présente un syndrome sec des muqueuses. Les manifestations systémiques résultent de maladies cutanées, respiratoires, rénales, atteinte hépatique, neurologique et vasculaire, avec un risque élevé de progression vers un lymphome [87].

Les résultats de plusieurs études ont montré une association significative entre le syndrome de Sjogren et la maladie cœliaque, avec un taux de prévalence de la maladie cœliaque parmi les patients atteints de syndrome de Sjogren environ de 4,5% à 15% [88, 89].

Traitement réussi de la maladie cœliaque n'a pas soulagé les symptômes ou les signes de syndrome sec. Ainsi, les deux maladies doivent être traitées indépendamment [90].

5.2. Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est un trouble multi systémique avec des manifestations compris des éruptions cutanées, arthrite, cytopénie et maladie rénale [91].

Certains rapports de cas ont suggéré l'association entre maladie cœliaque et lupus érythémateux disséminé [92,93]. Dans une étude récente, l'objectif était d'enquêter sur le risque de cette maladie dans une cohorte nationale des patients avec une maladie cœliaque confirmée par biopsie par rapport aux témoins à la population générale. La conclusion était que les patients cœliaques présentaient un risque 3 fois plus élevé de développer un lupus érythémateux disséminé, mais que le risque absolu était faible [94].

Les deux troubles partagent le leucocyte humain HLA-B8 et les antigènes d'histocompatibilité HLA-DR3, et une variété d'anticorps dont la détection de tTG IgA, antinucléaire, et des anticorps anti-ADN double brin. De plus, il a été démontré que le lupus érythémateux disséminé peut se développer plus tard dans le cours de maladie cœliaque, même après une réponse à la biopsie de l'intestin grêle à un régime sans gluten [93].

5.3. Arthrite juvénile idiopathique

Le terme arthrite juvénile idiopathique décrit un groupe de manifestations cliniquement hétérogène d'arthrite auto-immune caractérisée par une synovite chronique, qui commence avant 16ans et peut être accompagné d'autres manifestations comme fièvre, éruption cutanée, péricardite et uvéite [95].

L'association avec la maladie cœliaque a été décrite chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique, avec un taux de prévalence de 2,5% à 7% [96, 97].

6. Autres maladies auto-immune associés

6.1. Psoriasis

Le psoriasis est un trouble inflammatoire chronique et récidivant de la peau caractérisée par une desquamation, un érythème et, moins fréquemment des postulations et a été rapporté d'être associée à des comorbidités systémiques [98].

Les patients atteints de psoriasis présentaient un taux de maladie cœliaque plus élevés que la population générale, avec une prévalence atteignant jusqu'à 4,34% [99]. Une récente étude de cohorte nationale a confirmé que la maladie cœliaque est un facteur de risque de développer un psoriasis avec un HR de 1,72 (IC à 95%). Mais dans cette étude, il est à noter que cette association entre la maladie cœliaque et le psoriasis est indépendante d'une relation temporelle, et le risque de développer un psoriasis a été observé avant et après Diagnostic de maladie cœliaque [100].

Il a également été signalé que dans certains cas, un régime sans gluten peut améliorer les lésions cutanées sans traitement pharmacologique supplémentaire, et ces mêmes patients peuvent présenter des poussées avec la réintroduction du gluten dans l'alimentation [101, 102].

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'association entre les deux maladies, y compris une augmentation et une altération perméabilité intestinale, carence en vitamine D due à une malabsorption dans la maladie cœliaque qui prédispose au psoriasis et l'exposition à gliadine comme facteur déclencheur de la réponse des lymphocytes T CD4 + [103, 104]

6.2. Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse idiopathique chronique résultant d'une modification de la réponse immunitaire à des antigènes non identifiés. La sarcoïdose implique principalement les poumons, même si d'autres organes peuvent être affectés [105]

La sarcoïdose a été associée à différentes maladies auto-immunes et parmi elles à la maladie cœliaque, les deux maladies semblent partager certains troubles immunologiques et génétiques [106,107]. La maladie cœliaque a été associée à un risque accru de sarcoïdose (HR 4,03; IC à 95%) [108].

Type of disease	Immune mechanism								
	MHC class II molecules	Auto-antibodies	T _H 1 type immunity	Post-translational modifications	Type I IFN	IL-15	IL-21	NK cell receptors	Nonclassical MHC class I molecules
Coeliac disease	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Type 1 diabetes	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Orange	Orange
Multiple sclerosis	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Orange	Orange	Orange
Autoimmune thyroiditis	Green	Green	Green	Orange	Green	Green	Orange	Orange	Orange
Systemic lupus erythematosus	Green	Green	Green	Orange	Green	Orange	Green	Orange	Orange
Primary biliary cirrhosis	Green	Green	Green	Orange	Red	Red	Red	Orange	Red
Psoriasis or psoriatic arthritis	Red	Orange	Orange	Orange	Orange	Green	Green	Green	Orange
Inflammatory bowel disease	Green	Green	Green	Orange	Red	Green	Green	Green	Green

Figure 17. Mécanisme immunologiques communs entre la maladie cœliaque et d'autres pathologies auto-immunes. [27]

IV. Discussion par rapport à nos résultats

1. Aspect épidémiologique

1.1. Prévalence de la maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une des affections chroniques les plus répandues dans le monde. Selon la géographie, la prévalence dans les populations générales est estimée entre 0.5 et 2% dans les formes symptomatiques. La prévalence des formes atypiques est peu connue. Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués[109].

Dans notre série le nombre total des patients suivie pour maladie cœliaque durant la même période (2016–2021) N=235 patients.

Si on prend en considération l'étude ci-dessus que pour chaque cas diagnostiqué il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués, on aura une moyenne 940 patients cœliaques non diagnostiquée durant la même période de l'étude.

Depuis la découverte des formes atypiques, on note le déplacement de l'âge du diagnostic dans les pays industrialisés : la maladie se déclare plus tardivement, préférentiellement chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents[110].

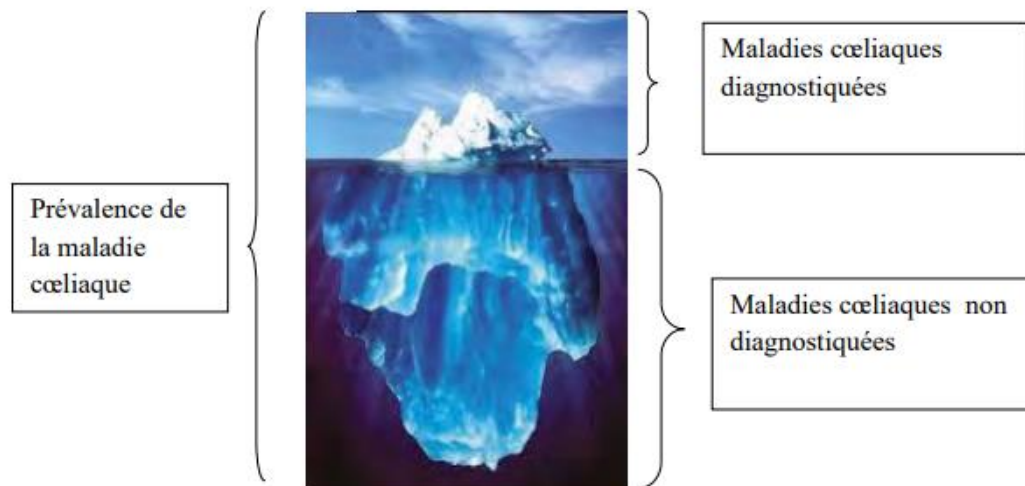


Figure 18. Le modèle de l'iceberg

La fréquence varie selon l'origine ethnique. Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde (Figure 28). La répartition mondiale de la maladie cœliaque semble avoir suivi celle du développement de la culture et de la consommation de blé [111]. Ceci explique que la maladie cœliaque soit quasiment inconnue en Asie du Sud-Est où le riz est l'aliment de base ainsi qu'en Afrique noire où c'est le manioc.

En Europe et aux Etats-Unis la prévalence est similaire mais l'iceberg est d'avantage submergé aux Etats-Unis ; moins de cas y sont diagnostiqués qu'en Europe [112].



Figure 19. Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde [112]

La prévalence de la maladie cœliaque est plus élevée dans les populations dites à risque ; par exemple elle est de 3 à 6% chez les diabétique de type 1, dans notre série la DT1 est de 6% pour les patients cœliaque et de 83% chez les patients cœliaque avec maladie auto-immune, de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque ,N=2 patient qui présente une consanguinité de premier degré dans notre série, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive, N=9 des patients ont présenté une anémie dans notre série et de 1 à 3% en cas d'ostéoporose. Elle est également augmentée chez les patients porteurs d'anomalies chromosomiques comme la trisomie 21 et le syndrome de Turner [112], on a mis en évidence une seule patiente porteuse de trisomie 21 et MC dans notre série, ainsi que chez les patients ayant un déficit en IgA (Immunoglobuline A). Les femmes semblent également plus à risque avec un sexe ratio de 2 /1, sexe ratio dans notre série est de 1,6, particulièrement pendant une grossesse ou au décours de l'accouchement [112].

Tableau 2. Groupes à risque de présenter la maladie cœliaque

Populations à risque de développer une maladie cœliaque
▪ Apparentés au 1 ^{er} degré
▪ Anémie ferriprive
▪ Ostéoporose
▪ Diabète de type 1 (surtout les enfants)
▪ Hépatites et cholangiopathies auto-immunes
▪ Anomalies chromosomiques : Trisomie 21, SD de Turner, SD de Williams
▪ Thyroïdite auto-immune
▪ Dermatite herpétiforme
▪ Pathologies neurologiques : ataxie, myasthénie
▪ Déficit en IgA

La prévalence de la maladie cœliaque est hautement corrélée avec la présence d'un génotype HLA DQ2/DQ8 et la forte consommation de gluten.

L'incidence, (nombre de nouveau cas par an rapporté à la population) de la maladie cœliaque a fortement augmenté ces trente dernières années [113]. Ceci reflète probablement un meilleur repérage et un dépistage optimisé des différentes formes de la maladie. (Figure 29)

Au Maroc les enquêtes épidémiologiques sont insuffisantes mais on peut comparer une étude fait par Dr Ghizlane EL HADDOU YOUSFI au sein de la mémé service gastro-pédiatrique CHU Hassan II qui a révélé 338 patients cœliaque durant 8 ans (2002-2010), et notre étude sur 5 ans (2016-2021) qui un nombre total des patients cœliaque suive de 235

→ Entre les deux études on a une augmentation de 5 patients par ans

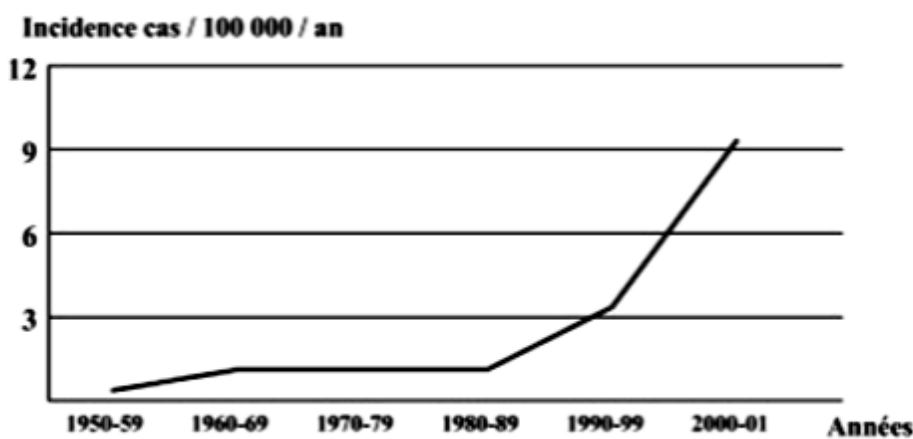


Figure 20. Augmentation de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats-Unis [114]

Des facteurs environnementaux tels que les modalités de la diversification alimentaire, l'allaitement maternel ainsi que la quantité et l'âge d'introduction du gluten pourraient également rendre compte des variations géographiques et dans le temps de la maladie [115].

Le fait que les formes les plus symptomatiques soient chez les enfants les plus petits pourrait s'expliquer par l'existence de facteurs in-utero non connus à présent, mais aussi par l'immaturité de la barrière muqueuse intestinale et du microbiote pendant la première année de vie [116].

De plus, les enfants nés en été développeraient davantage la maladie cœliaque. Ceci suggère que les infections virales intestinales à adénovirus et rotavirus au moment de l'introduction du gluten dans leur alimentation pendant l'hiver est également un facteur de risque. A cela s'ajoute la similitude entre les peptides de la capsid de l'adénovirus 12 et de la gliadine A (séquence de 12 acides aminés identiques) [116],
Dans notre série 6 patients sur 18 ont été nés entre le mois 7 et le mois 9.

Au Maroc, la fréquence de la maladie cœliaque reste méconnue à cause de l'absence d'enquête épidémiologique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie.

Différentes études ont été réalisées à partir de l'expérience des CHU, notamment CHU Hassan II Fès (4 Travaux).

On note les thèses réalisées par : Dr El Yaouti Siham , Dr El Hannach Souad , Dr Chafai El Alaoui Asmae et Dr chennouni selma au sein de l'unité de gastro pédiatrie dirigée par le Professeur Hida Moustapha.

Dans notre série, on note que 18 cas, à savoir que dans notre étude on n'a retenu que les patients ont une association entre la maladie cœliaque et d'autre maladie auto-immune.

1.2. Prévalence de la maladie cœliaque associée aux maladies auto-immune

La maladie cœliaque peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires. Ces maladies peuvent précéder l'apparition de la maladie cœliaque ou y succéder.

Dans notre étude, nous avons noté N=18 cas de maladie cœliaque dont N=2 hypothyroïdie, N= 1 sclérodermie, N=15 diabète type 1.

Soit la représentation du diabète type 1 chez les patients cœliaques avec maladie auto-immune est de 83%, d'hypothyroïdie est de 11 % et 6% pour la sclérodermie.

Dans la série de Kallel R [118] et son équipe, ils n'ont signalé que les maladies auto-immunes, présentes dans 10 cas (9%), il s'agissait essentiellement d'un diabète insulino-dépendant (8 cas), plus rarement de pathologie dysthyroïdienne à type de thyroïdite de Hashimoto (2 cas).

Pour Gönül. D et son équipe [119], les maladies associées à la maladie cœliaque sont réparties comme suit : diabète insulino-dépendant (8 cas), maladie de behçet (2 cas), épilepsie (2 cas), dysthyroïdie (1 cas), ostéoporose (1 cas), down syndrome (1 cas), hépatite chronique (1 cas), urticaire chronique (1 cas).

En revenant à la littérature, on trouve que l'association de la maladie cœliaque a été significativement démontrée pour 5 maladies : la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, le déficit sélectif en IgA, les thyroïdites avec dysthyroïdie et la cirrhose biliaire primitive.

- Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est 20 fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que dans la population générale. 3 à 6 % des patients atteints de MC contractent un diabète de type 1. Ceci s'explique par des facteurs génétiques plus fréquemment associés (HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8) chez les patients touchés par ces 2 maladies [120].

Le diabète type 1 est de 6 % chez les patients cœliaques total (N=235) suivie dans la même période de notre étude.

La thyroïdite Hashimoto est une maladie auto-immune responsable d'une destruction du tissu thyroïdien présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de MC (121) (122). **Soit un taux de 0,8 % chez les patients cœliaques total (N=235) suivie dans la même période de notre étude.**

- Plusieurs rapports ont établi une association entre la sclérodermie systémique et la MC, Les résultats gastro-intestinaux (GI) dans le SL comprennent des anomalies de la fonction motrice œsophagienne avec reflux gastro-œsophagien. Chez les enfants atteints de sclérodermie.

N=1 dans notre série

- La cirrhose biliaire primitive est une hépatite auto-immune chronique responsable d'une cholestase intra-hépatique et d'une destruction des canaux biliaires empêchant l'écoulement du liquide biliaire. Elle est prédominante chez la femme à 90%. La cause de la maladie est à ce jour inconnu. Cette maladie doit être suspectée chez un patient ayant une MC avec des résultats d'examens hépatiques anormaux [123].

1.3. Sex-ratio maladie cœliaque

Selon plusieurs études, la maladie Cœliaque est 2 fois plus fréquente chez la femme :

- ❖ En Tunisie 58 % des filles avec une sex-ratio de 1,38 [118], en France 61,3% des filles avec une sex-ratio de 1,58 [124], Pays-Bas 66,5 % des filles avec une sex-ratio de 1,7 [125].

Dans notre série, on a trouvé une prédominance féminine N=11 avec N=7 garçons, sex-ratio 1,6.

1.3.1. Sex-ratio maladie cœliaque-diabète type 1

L'association entre le sexe féminin et la MC chez les patients diabétiques type 1 est largement acceptée dans la littérature médicale même si les résultats ne sont pas toujours affirmatifs. Dans une cohorte de 4322 diabétiques type 1 avec MC confirmée à la biopsie intestinale, Cerruti a conclu que le sexe féminin est un facteur de risque prédictif du développement de la MC (OR : 1,75 ; CI de 95%) [47].

Parmi N=15 patients cœliaque et DT1 dans notre étude :

N=9 garçons

N=6 filles

1.4. L'âge d'installation de la maladie cœliaque

L'âge de nos patients varie entre 4 ans et 13 ans avec un âge médian de 8 ans.

D'après plusieurs études, l'âge de L'installation de la maladie cœliaque a varié ces derniers temps.

Une cohorte galloise avait un âge moyen du diagnostic passant de 4 ans (intervalle de 1 à 10 ans) entre 1981 et 1990.à 7 ans entre 1991 et 1995, puis à 9 ans en 2013 [126]. L'âge médian est maintenant De7ans dans une cohorte écossaise de 2015 et seulement 7,7% de la cohorte étaient âgés de moins de 2 ans. [127]

L'ESPGHAN, association européenne de gastro-entérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques, recommande désormais une introduction progressive dans l'alimentation du nourrisson entre 4 et 6 mois, de préférence pendant que le nourrisson est allaité.

Dans notre série l'introduction de gluten était entre l'âge de 6 et 7 mois pour les 18 patients et l'allaitement maternel a été continu pendant l'introduction du gluten chez 6 patients.

La quantité de gluten doit être modérée et progressivement augmentée.

Ces recommandations découlent du constat d'un « paradoxe, c'est-à-dire une différence a priori en années entre la prévalence élevée de la maladie cœliaque en Suède et la prévalence beaucoup plus faible au Danemark.

Cependant, au cours de cette période, la consommation de gluten était beaucoup plus élevée chez les enfants suédois que chez les enfants danois.

La prévalence de la maladie cœliaque en Suède a été estimée à 1% contre 0,4%

quelques années plus tard, en appliquant ces recommandations. [128]

Des études montrent un risque accru de développer la maladie cœliaque si le gluten est introduit avant l'âge de quelques mois ou après le 7e mois chez les nourrissons.

L'allaitement semble avoir un rôle protecteur contre la maladie.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet effet :

- Diminution des apports en gluten due à la poursuite de l'allaitement
- Prévention des infections gastro-intestinales en tant que cofacteur dans la survenue de la maladie cœliaque
- Effets immunomodulateurs du lait maternel interventionnel sur la toxicité peptidique du gluten et du système muqueux et ainsi favoriser le développement de résistances au gluten.

1.4.1. La relation entre l'âge d'installation de la maladie cœliaque et la maladie auto-immunes

Dans notre étude l'âge de début de la maladie auto-immune varie entre 2 mois et 10 ans avec une moyenne de 3 ans alors que la moyenne d'âge d'installation de la maladie cœliaque est de 8 ans.

Le début à un jeune âge du diabète type 1 a été constaté par Cerruti et coll. comme un facteur de risque significatif du développement de la maladie cœliaque avec un OR de 3,27 pour un âge inférieur à 4 ans. [129]

La même constatations a été mis en évidence dans notre série avec un début a un jeune âge de la maladie auto-immunes comme facteur de risque du développement de la maladie cœliaque avec un OR de 1,52 pour un âge inférieur à 10 ans.

Dans notre étude, on a trouvé une relation entre l'âge des patients et l'intervalle du temps entre le diagnostic de la maladie auto-immunes et les maladies cœliaques. Plus l'âge des patients est petit, plus ils développent la maladie cœliaque de façons plus précoce et rapide.

Pour les patients dont l'âge est inférieur à 10 ans la moyenne entre le diagnostic de la maladie auto-immunes et les maladies cœliaques été de 2 ans tandis que pour les enfants dont l'âge est supérieur à 10 ans la moyenne été de 3 ans avec un p-value de 0,19

L'hypothyroïdie acquise du nourrisson plusieurs auteurs contestent son existence avant l'âge de 3 ans considérant qu'il s'agit de formes congénitales méconnues à la naissance [130]

Aussi en trouve que plusieurs cas d'hypothyroïdie acquise ont été décrits chez des nourrissons âgés de 9 mois à 2 ans [130] ainsi que des formes infantiles [131]

2. Aspect clinique

2.1. Antécédents personnels

- Introduction du gluten

L'âge d'introduction du gluten dans notre étude a été aux alentours de l'âge de 6 mois.

En 2008, le Comité Nutrition ESPGHAN a dû éviter d'introduire le gluten chez les nourrissons avant 4 mois et après plusieurs mois, et l'inclure en augmentant progressivement la quantité au fur et à mesure de l'allaitement. [132]

Elle contredit les recommandations de l'OMS pour l'allaitement exclusif pendant 6 mois, et va à l'encontre de l'expérience de celles qui ont longtemps observé que leurs bébés sont prêts à manger des aliments solides avant l'âge de 6 mois environ. [133]

Une étude publiée dans le "New England Journal Medicine", a conclu que le moment d'apparition de la maladie n'affectait pas le développement de la maladie mais ne faisait que le ralentir, réduisant ainsi les effets nocifs de la maladie sur le corps du patient enfants, en particulier leur cerveau.

Le bagage génétique est de loin le facteur le plus important pour déterminer quels enfants développeront la maladie auto-immune.

- L'allaitement maternel

Dans notre étude, N= 6 patients qui on reçut exclusivement le lait maternel=12 patient on reçut un allaitement mixte.

Une étude suédoise a révélé que le risque de maladie cœliaque était réduit si des aliments contenant du gluten étaient introduits dans l'alimentation d'un enfant pendant la poursuite de l'allaitement, et que l'effet était aussi prononcé que la durée totale de l'allaitement, ces hypothèses sont souvent retrouvées dans la littérature [134] confirmer par une méta-analyse à grande échelle. [135]

Les raisons de cet effet protecteur sont peu connues, mais quelques suggestions ont été faites :

- ❖ Il est possible que la prise simultanée de produits laitiers et de gluten limite la quantité de gluten qui se retrouve dans l'intestin, réduite par le même risque de sensibilisation à cet allergène. En effet, Ivarsson et son équipe ont démontré que les patients cœliaques recevaient initialement de plus grandes quantités de gluten. [134]
- ❖ Une autre hypothèse est que l'allaitement peut protéger la maladie cœliaque en aidant à réduire le nombre d'infections intestinales.

L'inflammation du tractus gastro-intestinal au début de la vie entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et donc de la transmission du gluten à la lamina propria. [136]

L'allaitement maternel semble donc protecteur si présent lors de du gluten dans l'alimentation et ce d'autant plus qu'il a continué longtemps.

- Antécédents pathologiques

Dans notre étude N=1 patient hypotonie=1 avec des adénopathies cervicale, N=4 patient qui ont présenté des infections respiratoire et N=1 patient avec des parasitoses intestinales.

2.2. Antécédents familiaux

- Formes familiales

La pathogenèse de la maladie cœliaque est basée sur des interactions entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. La génétique joue un rôle important dans l'expression dans la maladie cœliaque.

Des études ont montré que le risque de développer une maladie cœliaque du premier degré chez les proches varie de 5% à 20% [137 ,138].Le rôle de la génétique est également mis en évidence par le degré élevé de coïncidence chez les jumeaux, proche de 70 % [138].Les patients cœliaques doivent être porteurs du génotype HLA-DQ2 HLA-DQ8, à l'exception très rare de la maladie cœliaque négative. [140]

Dans notre étude on a trouvé trois cas similaire une dans une famille entre deux frères jumeaux hétérozygotes concerne la maladie auto-immune (hypothyroïdie auto-immune), la mère d'un patient cœliaque qui est elle-même cœliaque et le père d'un patient cœliaque qui a une polymyosite auto-immune.

- La consanguinité

La prévalence mondiale de cette maladie est estimée à 1% et passe à 33% dans les populations « à risque ». [141,142]

Dans notre étude, nous n'avons trouvé de consanguinité de premier degré que dans deux cas.

2.3. Manifestation clinique de la maladie cœliaque

Les signes classiques de la maladie cœliaque sont en relation avec une malabsorption de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales.

Ces manifestations varient avec l'âge mais combinent la présence de signes clinique intestinaux et l'ensemble des signes extra intestinaux décrits dans le tableau :

Tableau 3. Manifestations cliniques de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent

Manifestations	Signes cliniques
Digestives	Diarrhées, douleurs abdominales, distension abdominale, vomissements, constipation
Générales	Anorexie Perte de poids Retard de croissance,
Génitales	rachitisme
Neurologiques	Retard pubertaire Aménorrhée
Ostéoarticulaires	Irritabilité Fatigue chronique
Biologique	Fractures, ostéopénie, ostéoporose Arthralgies Anémie microcytaire Augmentation des transaminases

Habituellement, les jeunes enfants sont décrits comme ayant des ballonnements abdominaux et des membres minces accompagnés d'anorexie, de diarrhée, de malabsorption entraînant des carences nutritionnelles, une stagnation ou une perte de poids.

De plus, une diminution de la masse musculaire, une diminution du tonus musculaire, un dysfonctionnement, une élévation des transaminases voire une maladie hépatique sévère, une anémie isolée, une aphtose buccale récidivante, des troubles intestinaux et une irritabilité peuvent être retrouvés. [143]

Chez les personnes âgées des manifestations extradiigestives sont fréquemment révélatrices de la maladie, telles qu'une déminéralisation osseuse diffuse ou des arthralgies, une ostéoporose, des troubles neurologiques comme la démence.

❖ Manifestations digestives

Les diarrhées et les stéatorrhées témoignent de la malabsorption provoquée par la maladie tandis que les météorismes et les ballonnements sont dus à la production de gaz lors d'une digestion qui est difficile.

Dans notre série N=7 patients qui ont des ballonnements abdominal, N=3 patients ont rapporté une douleur abdominal, N=8 patients ont présenté une diarrhée, N=3 patients une constipation et N=3 patients ont connu une alternance diarrhée constipation, tandis que le vomissement a été trouvé chez N=2 patients.

❖ Manifestations cutanéomuqueuses

Ce sont les aphtes récurrents, la glossite, l'hypoplasie, l'émail ainsi que la kératose des follicules pileux et l'hippocratisme digital .Les œdèmes des Membres inférieurs sont dus à l'hypo albuminémie.

En effet la pression oncotique dans les vaisseaux étant moins importante le flux lymphatique s'échappe dans le secteur interstitiel.

Dans notre série, N=1 patients qui a présenté des manifestations cutanéomuqueuses de type lésions vésiculaires, ce même patient ont été diagnostiqués d'une sclérodermie.

❖ **Manifestations ostéo-articulaires**

Les douleurs articulaires, les maladies articulaires, les douleurs osseuses et les fractures spontanées sont causées par une mauvaise absorption intestinale Le calcium et la vitamine D dans l'alimentation provoquent l'ostéoporose. Une diminution de la densité minérale osseuse.

L'ostéoporose est la manifestation ostéo-articulaire la plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport aux patients non cœliaques avec un pourcentage de (3,4% versus 0,2%). Il existe également une augmentation remarquable du risque fracturaire. Cela nous impose au moment du diagnostic la réalisation d'une ostéodensitométrie. L'ostéoporose peut être mise en évidence chez un patient cœliaque asymptomatique ou symptomatique. Cependant une maladie cœliaque asymptomatique a été mise en évidence chez 1 à 5% des patients souffrant d'une ostéoporose idiopathique. [26]

Si les carences en calcium et la vitamine D restent prolongées pendant longtemps une ostéomalacie chez l'adulte ou un rachitisme chez les enfants peuvent survenir.

Dans notre série, on n'a pas mis en évidence dans aucun cas des manifestations ostéo-articulaires ou des signes cliniques témoignant des facture pathologique ou douleur osseuse. Cependant N=4 patients avec une hypocalcémie.

❖ **Manifestations génitales**

Les patients atteints de la maladie cœliaques non traitées ou mal observant ont une augmentation significative de puberté tardive, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire. Cependant, les données cliniques et épidémiologiques

montrent que les patients cœliaques sous régime normal ont un risque non négligeable de fausses couches spontanées (15% versus 6%), hypofertilité (1,9 naissances versus 2,5 naissances) et de petits poids de naissance. [26] Une maladie cœliaque non connue auparavant a été détecté chez près de 1,2% des femmes enceintes dépistées de façon systématique et était la cause de fausses couches à répétition ou d'une hypotrophie fœtale dans plus de la moitié des cas.

Dans notre série, on n'a pas mis en évidence dans aucun cas des manifestations génitales.

❖ Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques faites d'une anxiété, d'une dépression, de troubles du comportement ou de démence.

Ces signes s'améliorent sous régime sans gluten et seraient provoqués par la pénétration de peptide du gluten à travers la barrière hémato-encéphalique. Aussi des manifestations neuromusculaires peuvent être observées. Une neuropathie périphérique d'origine carencielle, une ataxie, des migraines, une épilepsie, des crampes et des tétanies trouvant leur origine dans la carence du magnésium du la malabsorption intestinal.

Dans notre série, on n'a pas mis en évidence dans aucun cas des manifestations neurologiques.

❖ Manifestations générales

Le diagnostic de la maladie cœliaque peut être évoqué devant un amaigrissement malgré une hyperphagie, un Retard de croissance chez l'enfant ou un retard pubertaire ainsi qu'une asthénie chronique.

La physiopathologie de ces manifestations extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée.

Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns.

Le retard staturo-pondérale a été constatée chez 12 patients dans notre série, ainsi une pâleur cutanéomuqueuse et une asthénie ont été mis en évidence chez 3 patients

2.3.1. Anomalies biologique

Les anomalies biologiques de la maladie cœliaque peuvent être :

- Une carence martiale se traduisant sur le plan hématologique par l'apparition d'une anémie microcytaire, en effet dans la maladie cœliaque l'atrophie villositaire prédomine de façon préférentielle aux niveaux de l'intestin proximal lieu de l'absorption du fer.
- Une carence en folates et en vitamine b12 qui sont la cause principale de la survenue d'une anémie macrocytaire
- Une carence en vitamine k qui est une cause direct d'un déficit en facteurs vitamine k dépendants (ii, vii, ix, x) se qui se manifeste sur le plan hématologique par un allongement du temps de saignement
- Une hypo albuminémie responsable de la diminution de la pression oncotique et ainsi de la survenue d'œdèmes
- Une hypocalcémie qui se manifeste par des troubles osseux

- Une hypomagnésémie responsable des manifestations neuromusculaires de type (des crampes et des tétanies)
- Un déficit en zinc qui se manifeste par le retard pubertaire et responsable hypofertilité
- Une élévation des transaminases

Tableau 4. Manifestations biologiques de la maladie cœliaque [29]

Anémie ferriprive, hypoferritinémie

Anémie macrocytaire, macrocytose

Hypo albuminémie

Hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en zinc

Elévation des transaminases

Carence en vitamine K

Hyposplénisme (thrombocytose, corps de Howell-Joly)

Dans notre série N=4 patients ont hypocalcémie mise sous traitement et N=9 patient anémique mise sous traitement.

2.3.2. Anomalies histologiques

Sur le plan histologique on retrouve les 4 anomalies très caractéristiques de la maladie cœliaque :

- L'hyperlymphocytose intraépithéliale
- L'hypertrophie des cryptes
- L'atrophie villositaire
- L'infiltrat inflammatoire du chorion

Dans notre série

N=3 patients Marsh 3A

N=6 patients Marsh 3B

N=7 patient Marsh 3C

2.4. Caractéristiques du diabète type 1

Le statut cœliaque semble d'après une étude n'influence pas le tableau inaugural du diabète type 1. Ainsi Rami et coll [144] rapportent ne pas avoir retrouvé de différence significatif en fonction des proportions d'acidocétose inaugurant le tableau du diabète type 1 (9.6% vs 7.3%).

Dans notre série N=11 patients qui ont présenté un sd cardinal, N=7 patients une asthénie, N=3 patients une anorexie et 2 patient une polyphagie, la perte du poids a été constaté chez N=7 de nos patients. Cependant N=7 patient qui ont présente une acidocétose diabétique comme mode de révélations.

Il faut revenir sur l'hétérogénéité du tableau clinique mise en évidence par Valerio et coll. [145]. Le sous-groupe cœliaque avant le diabète type 1 serait corrélé selon ces auteurs à une présentation inaugurale du diabète type1 plus aigüe et à une prédominance plus élevée des autres manifestations auto-immune. Ces résultats ont besoin d'être confirmés par d'autres études.

La sérologie de la MC chez les diabétique type 1 a été étudié dans la littérature chez les populations adultes, Cependant on a l'étude menée en 2016 Service de Transfusion Sanguine et d'Hémovigilance, Hôpital d'Enfants, CHU Rabat par Dr Asmaa Drissi Bourhanbour constatant chez 31 patients dont 15 femmes et 16 hommes ce qui correspond à un sex ratio F/H de 0,94. Le dépistage des anticorps AtTG et AAG était positif chez 09 patients, soit 29%. Le Tableau 1 représente les principaux résultats de l'étude. Les AAG de type IgA étaient positifs chez quatre patients ce qui représente 13% des diabétiques. Ils étaient associés à une positivité des AAG de type IgG chez deux patients. Les patients qui avaient les AAG de type IgA négatifs ou douteux ont été

dépisté pour les AAG de type IgG (déficit de l'IgA). Cinq patients étaient positifs pour les AAG de type IgG. Au total les AAG de type IgG étaient positifs chez sept patients, soit 22,5%. Les AtTG de classe IgG étaient positifs chez une patiente (3%) et chez trois (10%) patients pour les IgA. [4]

Une étude plus récente (2020) menée au Service d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU Hassan II, Fès, Maroc chez 117 patients dont 15 étaient séropositifs pour la MC, Le dépistage des anticorps AtTG type IgA était positif chez 71,4 % des patients et chez 92,9 % des patients pour les IgG. Les anticorps anti-endomysium type IgA étaient positifs chez 31,3 % des patients. [178]

Sur le plan sérologique, dans notre série on le tableau :

Sérologie (positive)	Taux chez patients diabétiques (notre série)	RABAT [4] N=31	FES [178] N=15 MC
AC antitransglutaminase IgA (N=14)	94 %	10%	72%
AC antitransglutaminase IgG (N=6)	40%	3 %	92%
AC antiendomysium IgA (N=1)	6%	-	31%
AC antitransglutaminase IgA +IgG (N=5)	33%	-	-
AC antiendomysium IgA + AC antitransglutaminase (N=1)	6%	-	-

2.5. Caractéristiques du l'hypothyroïdie auto-immune

L'hypothyroïdie auto-immune du nourrisson est une entité rare et pas très connue. Elle suscite le sujet de beaucoup de discussions. Cependant plusieurs études nous permettent de retenir de manière définitive cette pathologie comme associée à la maladie cœliaque [146, 147].

Counsell et al, dans une étude portant sur 107 patients cœliaque, objectivent la présence d'anticorps anti-thyroglobuline et d'anticorps anti-microsomiaux dans 11% et 15% des cas respectivement [146]. Une dysthyroïdie est mise en évidence chez 14% de ces 107 patients étudiés. Ainsi sur le plan clinique une fatigue, une perte de poids ou une diarrhée secondaire à une dysthyroïdie sont constaté et se sont des symptômes qui peuvent être rattachées à tort à la maladie cœliaque, donc ils ont constaté que la recherche systématique d'une maladie thyroïdienne devrait être réalisée chez tous patients cœliaque.

Dans notre N=2 patient atteint d'une hypothyroïdie auto-immune qui a présenté un retard de croissance, des troubles de transit de type constipations et une pâleur cutanéomuqueuse

Sur le plan sérologique, l'un à AC antitransglutaminase IgA positif et AC antitransglutaminase IgG positif, le second AC antitransglutaminase IgA négatif et AC antitransglutaminase IgG positif.

2.6. Caractéristiques de la dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est étudiée tant que la manifestation cutanée de l'intolérance au gluten, invariablement accompagnée de la maladie cœliaque [148]. Marks et al en 1966 en mise en évidence une association de plus cinq fois [68]. Cependant, la majorité des patients ayant la dermatite herpétiforme ont une maladie cœliaque silencieuse ou pauci symptomatique sur le plan clinique [149,150,151]

La maladie cœliaque a été trouvée chez 75 à 90% des enfants ayant la dermatite herpétiforme [152]. L'anémie par carence martiale isolée peut être le seul indicateur de la maladie cœliaque chez un patient ayant la dermatite herpétiforme [153,154].

Les enfants atteints de dermatite herpétiforme ont présenté diarrhée chronique récurrente avant le diagnostic avec un taux de 40 %

Un patient cœliaque sur cinq atteint d'une dermatite herpétiforme et le contraire est vrais, et que 15 % des patients ont des signes digestifs cliniques patents de la maladie cœliaque [155], le tableau de trouble de transit est dominé par la diarrhée, plus rarement une constipation, une stéatorrhée, des douleurs abdominales, des vomissements, et un retard staturo-pondérale, un amaigrissement, une pâleur et une asthénie témoignant d'une anémie par carence en fer [156].

2.7. Caractéristiques de la sclérodermie

La sclérodermie est une pathologie, bien que fréquente chez l'adulte, extrêmement rare avant l'âge de 10 ans. Très peu de cas ont été rapporté dans la littérature. La présence d'anticorps anti-centromères chez l'enfant a été rarement décrite. L'association à d'autres pathologies inflammatoires a été décrite, comme l'arthrite juvénile idiopathique, la dermatomyosite, la cirrhose biliaire primitive, ou encore les connectivites mixtes. Par contre, la prévalence élevée d'une maladie cœliaque associée, n'a pas été démontrée.

Dans notre série N=1 patient de sexe féminin atteinte de la sclérodermie ayant comme antécédent un retard staturopondéral depuis la petite enfance, et une notion d'arthralgies inflammatoires depuis 1 an. Sur le plan clinique a présenté une sclérose des doigts des 2 mains, avec des télangiectasies au niveau du visage et des arthralgies inflammatoires des petites et grosses articulations.

Sur le plan sérologique, AC antitransglutaminase IgA positif, AC antitransglutaminase IgG positif et patients AC antiendomysium IgA positif

3. Complications

3.1. Complications de la maladie cœliaque

Les patients cœliaques ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la morbi-mortalité.

Le pronostic de la maladie cœliaque dite résistante est surtout lié à Celui de ses complications et en particulier, de la sprue réfractaire et du lymphome T intestinal. [26]

❖ La sprue réfractaire

Définie cliniquement par la persistance et/ou l'aggravation des symptômes et par la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten strict et bien suivi pendant au moins 12 mois.

Ceci impose un Bilan morphologique. exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du Grêle ou d'un lymphome T. 1 à 5% des patients cœliaques a l'âge l'adulte ont la sprue réfractaire.

Cependant, la majorité des maladies cœliaques dites réfractaires sont en réalité des malades qui Suivent imparfaitement le régime sans gluten.

Une sprue réfractaire de type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des lymphocytes intra-épithéliaux. Son pronostic est très proche de celui des maladies cœliaques non compliquées avec un risque faible de lymphome et un taux de survie de 93% à 5 ans. [29]

Il s'agit de La sprue cœliaque réfractaire de type II, quant , elle est caractérisée par une diffusion digestive et extra-digestive fréquente avec un très fort taux intestinal de LIE anormaux (environ 90%) , perte du récepteur T-cell récepteur 1(il s'agit du récepteur se trouvant sur la membrane des lymphocytes T qui reconnaît le complexe CMH-peptide) du CD8 et du CD3 de surface mais avec la conservation de la partie intra-

cytoplasmique du CD3 au diagnostic doit faire rechercher des localisations extra-digestives. [155] Son pronostic est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie à cinq ans de 44%. [29]

Le traitement n'est pas codifié mais il repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs (les thiopurines, la ciclosporine), l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Cependant, plus récemment des cas ont été traités par l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les sprues réfractaires de type II. [29]

❖ La jéjunite ulcéreuse

La jéjunite ulcéreuse est aussi l'un des modes évolutif possible de la maladie cœliaque, observée chez 28 à 67% des patients cœliaques ayant déjà une sprue réfractaire type I ou de type II. La jéjunite ulcéreuse se caractérise par la présence d'ulcérations muqueuses inférieures à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type I et supérieur à 1 cm de diamètre dans la sprue réfractaire de type II. Les biopsies montrent un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique. Il n'existe pas de signe histologique ni cytologique de malignité visible. Elle est également considérée, au même titre que la sprue réfractaire de type II, et peut se compliquer aussi d'un lymphome T associé à une entéropathie ou s'y associer d'emblée. [156]

❖ Le lymphome T associé à une entéropathie

C'est la complication ultime de la maladie cœliaque, elle est favorisée par une mauvaise observance au régime sans gluten. Il s'agit d'un lymphome de phénotype T exprimant en surface le marqueur CD103, spécifique des lymphocytes intra-épithéliaux dont il est issu. Il est généralement multifocal, mais de localisation préférentielle au niveau du jéjunum et l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Ces lymphomes T intestinaux sont caractérisés par leur rareté et représentent moins de 5%

des lymphomes primitifs digestifs. Cependant, la quasi-totalité des cas des lymphomes T a été observée chez des adultes entre 50 et 70 ans. Le diagnostic n'est pas évident et parfois nécessiter une cœlioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire. Le pronostic reste sombre, aggravé par la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente. [26]

❖ Les cancers digestifs

Le risque de cancer chez les patients cœliaque est multiplié par 2. Il s'agit de cancer des voies ariennes digestive supérieure (la bouche, du pharynx et de l'œsophage) et les cancers digestives l'adénocarcinome du grêle, de cancers du côlon, de carcinomes hépatocellulaires et d'adénocarcinomes du pancréas. En revanche le risque de cancer du sein est diminué. [29] Cependant, quand la maladie cœliaque est diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer très probablement en raison de l'instauration précoce du régime sans gluten.

Dans notre série des 11 patients, on n'a pas observée aucunes complications sur l'évolution à court terme

3.2. Complications des maladies auto-immunes associant à la maladie cœliaque

3.2.1. Complications du Diabète type 1

❖ Acidocétose diabétique

Les études qui se sont intéressées à évaluer l'influence du statut cœliaque du patient diabétique sur l'éventualité de survenue de complications acidocétosiques sont rares, Aussi elles sont limitées par le nombre des patients recrutés. la cohorte rétrospective suédoise est la plus récente et la plus grande étude, Kurienet coll. [157] ont comparé 909 diabétiques type 1 connus cœliaques à 4303 diabétiques type 1 non cœliaque pour le risque de complications acidocétosiques et de coma diabétique. Ils ont conclu que la probabilité que le statut cœliaque influence ce risque est très faible.

D'autant plus que, d'autres auteurs [158, 144] ont relevé le même constat.

Dans notre série N=7 patient qui ont présenté une acidocétose diabétique pour une seule fois et c'était la mode de révélation de leur diabète type 1

❖ Hypoglycémies sévères et modérées

Les sociétés savantes invitent toujours à rechercher la maladie cœliaque chez les diabétiques type 1 présentant des hypoglycémies fréquentes et/ou inexplicables [159].

Mohn et coll. [160] dans leur étude rétrospective avec comparaison de 18 patients cœliaques à 26 contrôles diabétiques non cœliaques. (appariés selon l'âge, le sexe et la durée de la maladie) ont conclu à une différence statistiquement significative de la fréquence des hypoglycémies non sévères (définis comme non nécessitant l'intervention d'une tierce personne) rapportées par semaine uniquement.

Entre les 6. mois précédant la biopsie et les 6 mois suivants la mise sous régime sans gluten. Ils remarquent aussi l'amélioration sous régime sans gluten après 6mois. Même constat a été documenté par lafsc et coll. [161] Ils ont recommandé de chercher la maladie coeliaque devant une réduction inexplicée des doses d'insuline et/ou des hypoglycémies fréquentes et inexplicées.

Dans notre série on a 7 patients qui ont présenté des symptômes d'une hypoglycémie modérées avant le diagnostic de la maladie cœliaque et la mise sous régime sans gluten.

3.2.2. Complications de l'hypothyroïdie auto-immune

Une étude prospective concernant des malades ayant une intolérance au gluten a montré que 14% d'entre eux présentaient une pathologie thyroïdienne auto-immune. Il s'agissait d'hypothyroïdie dans 10,3% des cas et d'hyperthyroïdie dans 3,7% [162]. L'auteur a également souligné la fréquence significative des associations des maladies gastro-entériques en particulier la maladie cœliaque avec l'hypothyroïdie et a mis en évidence les difficultés à obtenir l'euthyroïdie causé par la malabsorption intestinale causé par la maladie cœliaque chez ces malades obligeant ainsi d'augmenter les doses thérapeutiques [162].

Dans notre série N=1 patient atteint de l'hypothyroïdie auto-immune qui présenté un retard staturo-pondérale au moment du diagnostic avec une difficulté de rattrapage.

3.2.3. Complications de la dermatite herpétiforme

D'après une étude qui a suivie 14 maladie maligne chez 13 patient atteint de la dermatite herpétiforme et 13 patient cœliaque, l'auteur a constaté que le risque pour les patient avec la dermatite herpétiforme de développer une pathologie maligne été de IR : 1,16, alors que ce même risque pour les patient cœliaque le seul IR significatif été par rapport le lymphome non hodgkinien, respectivement le IR pour les deux groupes été de 1,25. [148]

Cependant, parmi les 13 patients qui ont contrarié une maladie maligne, 6 patients ont été sur un régime alimentaire normal et les 7 autres étés mise sous régime sans gluten. [148]

4. Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la maladie cœliaque repose un faisceau d'arguments cliniques, sérologiques, biologiques, histologiques et génétiques.

4.1. Les signes cliniques

Devant les symptômes cliniques ou biologiques évocateurs comme décrits ci-dessus, on doit suspecter et rechercher en premier plan la maladie cœliaque. Mais avec la nette prédominance de formes atypiques l'interrogatoire et l'examen médical minutieux sont indispensables pour le diagnostic.

4.2. Sérologie de la maladie cœliaque

Les tests sérologiques ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la maladie cœliaque proposés depuis 1990 [162] pour essentiellement 3 objectifs.

- Le dépistage : identifier les individus nécessitant une biopsie intestinale pour le diagnostic de la Maladie cœliaque
- Le diagnostic de la MC.
- La surveillance des malades cœliaques sous RSG.

La mise en évidence dans le sérum la présence d'anticorps spécifiques en vérifiant que le patient ne suit pas déjà un régime sans gluten, pour cela il n'est pas nécessaire d'être à jeun. L'ensemble des anticorps spécifiques découverts dans cette maladie, classés ici par ordre de priorité pour le diagnostic sérologique, sont :

- Les anticorps anti-transglutaminase de type 2 de classe iga et igg (TG2)
- Les anticorps anti-endomysium de classe iga et igg (EMA)
- Les anticorps anti-gliadine déamidée de classe iga et igg (DGP)
- Les anticorps anti-gliadine de classe iga et igg (AGA)
- Les anticorps anti-réticuline de classe IgA (ARA)

Tableau 5. Performances diagnostiques des différents auto-anticorps dans la maladie cœliaque [143]

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Ac anti-réticuline IgA	40 à 60	95 à 100
Ac anti-gliadine IgA	68 à 90	42 à 80
Ac anti-gliadine IgG	65 à 100	50 à 90
Ac anti-endomysium IgA	85 à 100	95 à 100
Ac anti-transglutaminase tissulaire IgA	95 à 100	90 à 100
Ac anti-transglutaminase tissulaire IgG	98	95

La sensibilité des différents anticorps se définit comme leur capacité à donner un résultat positif alors que le patient a bien la maladie cœliaque. A l'inverse la spécificité se définit comme la capacité à montrer un résultat négatif alors que le patient n'a pas la maladie cœliaque.

Donc les deux anticorps les plus essentielles au diagnostic positif sont :

- Des anticorps anti-endomysium (EMA), particulièrement de type IgA.
- Des anticorps anti-transglutaminase(ATG) de type IgA.

❖ Anticorps anti-endomysium

Ce sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans le tissu conjonctif qui entoure les fibres des muscles lisses de la plupart des espèces parmi eux la transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant leur cible antigénique principale. (26)

Les anticorps anti-endomysium de classe IgA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe. Une positivité se traduit par une fluorescence du muscle lisse, donnant un aspect en nid d'abeille.

Si le résultat du dosage est positif la probabilité est de 94,5% que le diagnostic de maladie cœliaque. Cependant, si le résultat est négatif la probabilité est de 5,7% que ce soit quand même une maladie cœliaque. [163]

Taux de positivité dans notre étude est de 11%

❖ Anticorps anti-transglutaminase

La transglutaminase tissulaire, une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui peut déamider les résidus glutamine en acide glutamique, initialement appelés anti endomysium ou antiréticuline.

La recherche des anticorps anti-transglutaminase, disponible en ELISA depuis 1997, possède une excellente sensibilité. Ce qui nous permet de faire le dépistage de masse pour les formes atypiques, pauci symptomatiques, asymptomatiques et la réduction du délai de prise en charge.

Test cœliaque Biocard® est un test de dépistage rapide pour détecter les anticorps IgA anti-transglutaminase est actuellement disponible, sa précision paraît très similaire à celle d'un dosage d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire conventionnel. Mais il ne devrait cependant pas remplacer un diagnostic par sérologie ou histologie. [164]

Taux de positivité dans notre étude est de 80 % pour AC antitransglutaminase IgA et de 50 % pour AC antitransglutaminase IgG

❖ Anticorps antigliadine

Découverts en 1977, Les anticorps anti-gliadine sont dirigés contre la fraction alcoolo-soluble du gluten de blé. Les tests ELISA nous permet de les doser qui a l'avantage d'être automatisable avec un faible cout et t ne nécessitent pas d'expérience particulière. Mais leurs spécificité est médiocre, notamment en cas d'inflammation intestinale.

Ainsi, si le résultat est positif la probabilité que le diagnostic de maladie cœliaque soit posé n'est que de 60% et si le résultat est négatif la probabilité que ce soit quand même une maladie cœliaque est supérieure à 33%. [163]

❖ Anticorps antiréticuline

Avec une spécificité excellente et une sensibilité médiocre, Ils ont été découverts en 1970, et sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupe de tissu murin.

Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes, il s'agit d'une structure fibreuse qui contient du collagène de type III, de la pronectine et au moins une autre glycoprotéine. Ils ne sont actuellement plus recherchés.

Le recours au dosage de ces anticorps reste préconisé chez les patients de moins de 2 ans.

Dans notre série on a les résultats suivant a noté que les patients n'ont pas tous fait les mêmes tests sérologiques :

	Déficit En IgA	AC antitransglutaminase IgA	AC antitransglutaminase IgG	AC antiendomysium IgA	AC Antigliadine IgA /IgG
POSITIFS	9 cas	16 cas	9 cas	2 cas	0
NEGATIFS	9 cas	2 cas	0	0	0

On a objectivé chez 80 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgA positif, chez 50 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgG positif et 11 % de nos patients AC antiendomysium IgA positif.

Sérologie (positive)	Taux
AC antitransglutaminase IgA (N=16)	80 % dont N=9 taux > 0,2 g/L
AC antitransglutaminase IgG (N=9)	50 %
AC antiendomysium IgA positive (N=2)	11 %
AC antitransglutaminase IgA +IgG (N=8)	44 %
AC antiendomysium IgA + AC antitransglutaminase (N=2)	11%

4.3. Biopsie jéjunale

En cas où les taux d'anticorps sont positifs ou si la suspicion diagnostique est forte malgré la négativité des anticorps, L'endoscopie avec biopsie de l'intestin grêle demeure un élément essentiel pour confirmer un diagnostic de la maladie cœliaque, effectuée avant toute mise en route du régime sans gluten, il s'agit de l'examen clé. [165]

Les biopsies sont prélevées lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale. Quatre à six fragments sont recommandés idéalement en raison d'une part, de la distribution hétérogène de l'atrophie et, d'autre part, de l'orientation variable des biopsies, à noter que les lésions de la muqueuse sont généralement plus prononcées dans l'intestin proximal et léger ou absent au niveau distal. Les coupes sont effectuées sur plusieurs niveaux, trois minimums, permettant généralement d'obtenir une bonne orientation et une image interprétable.

Ainsi l'utilisation de carmin indigo ou de bleu de méthylène et l'immersion dans l'eau ont permis d'améliorer les marqueurs endoscopiques, permettant de visualiser les villosités et d'identifier les zones atrophiques éparses. [166]

L'aspect endoscopique n'est pas spécifique de la maladie cœliaque, il peut révéler un aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale, un effacement des plis ou un aspect crénelé des valvules conniventes. Elle peut aussi être strictement normale.

Des spécificités endoscopiques ont été décrits comme des marqueurs endoscopiques de la maladie cœliaque :

- Elles sont d'autant plus caractéristiques qu'elles sont plus sévères. Inversement, les lésions histologiques sont d'autant plus difficiles à interpréter, d'autant moins spécifiques qu'elles sont plus modérées. Cependant, ce sont souvent ces lésions modérées que met en évidence la biopsie faite chez un malade pauci-symptomatique ou simplement dépisté, bien qu'il n'y ait pas de corrélation entre la sévérité du tableau clinique et celle des lésions histologiques. [167]
- Une réduction des plis duodénaux avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 83 % [168]
- Scalloping de la muqueuse (l'aspect festonné), correspondant à un aspect de la muqueuse duodénale qui cranté et nodulaire. [169]
- Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de maladie cœliaque sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse intestinale une atrophie villositaire de degré variable, une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion témoignant d'une inflammation.
- La classification de Marsh qui subdivisée en différentes catégories de diagnostic les lésions élémentaires, l'histopathologie de la maladie cœliaque. [170]

❖ La classification de Marsh

Stade 0 : Muqueuse en général normale mais dont l'exposition à une charge de gluten peut engendrer une hyperlymphocytose intra-épithéliale. 5% des patients ont des biopsies de l'intestin grêle normales.

Stade I : Augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) à plus de 30%.

Stade II : Hyperplasie des cryptes. En plus de l'augmentation des LIE, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités.

Stade III : Atrophie villositaire : A, partielle; B, subtotale; C, totale. Ce stade correspond à l'aspect dit classique de la maladie cœliaque. Cela se remarque chez 40% des patients atteints de dermatite herpétiforme et 10 à 20 % des parents au premier degré de patients atteints de maladie cœliaque. En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et donc classés comme cas silencieux. Cette lésion, bien que caractéristique, ne suffit pas pour le diagnostic de la maladie cœliaque car elle se retrouve aussi dans le cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant, d'ischémie chronique de l'intestin grêle, de sprue tropicale, de déficiences en immunoglobulines et autres maladies auto-immunes et de rejet de greffons. [170]

Tableau 6. Classifications utilisées pour grader les lésions de la maladie cœliaque**[170]**

Classification de Marsh	Classification simplifiée pour l'atrophie villositaire (AV)
Marsh 0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : rapport V/C* > 2 à 3
Marsh I : augmentation isolée des LIE	
Marsh II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie	
Marsh IIIa : atrophie villositaire partielle	AV partielle : $1 < V/C < 2$
Marsh IIIb : atrophie villositaire sub-total	AV sub-totale : V/C
Marsh IIIc : atrophie villositaire totale	AV totale : Disparition totale des villosités. Aspect de muqueuse plate

* V/C : Villosités/cryptes

L'aspect histologiques, constatée notamment l'augmentation du nombre de lymphocyte intra-épithéliale et l'atrophie villositaire, ne sont pas spécifiques à la maladie cœliaque, 3 conditions méritaient une mention particulière: les maladies inflammatoires de l'intestin, les dommages causés par des médicaments: surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) provoquant des modifications morphologiques très proche de celles de la maladie cœliaque. (170).

Dans notre série, les 18 patients ont effectué une biopsie :

- 3 patients Marsh 3A
- 6 patients Marsh 3B
- 7 patients Marsh 3C

4.4. Tests génétiques HLA DQ2 /DQ8

Sur le bras court du chromosome 6 se situe Le système HLA. La présence des 2 haplotypes HLA DQ2 et/ou DQ8 du CMH est une condition nécessaire et dispensable au développement de la maladie cœliaque.

Les tests génétiques HLA DQ2/DQ8 n'est pas systématiquement réaliser chez tous les patients cœliaques, ils sont indiqués que lorsque le diagnostic est controversé et leur objectif principal est d'éliminer le diagnostic de la maladie cœliaque. [171]

Les deux situations les plus fréquentes, ou la réalisation des tests HLA DQ2/DQ8 est nécessaire : [172]

- Quand le patient a déjà commencé un régime sans gluten
- Ou on a deux cas de figure, si le test est positif, il faudra alors la réalisation d'un test formel après une provocation au gluten, mais si le test est négatif, la maladie cœliaque peut être exclue avec certitude.
- En cas de doute sur le diagnostic de la maladie cœliaque, comme lorsque l'histologie de l'intestin grêle négative et/ou le test des anticorps est négative ainsi un test de génotype positif avec un régime équilibré indique que le patient présente une susceptibilité génétique pour la maladie cœliaque, mais n'a pas de maladie a l'heure actuelle.

Plusieurs études multicentriques ont montré que la probabilité qu'un patient cœliaque soit à la fois DQ2 et DQ8 négatifs est de 0,4% [173]. Ainsi un résultat négatif exclut efficacement la maladie cœliaque, puisque sa valeur prédictive négative est > 99%.

Dans notre série, chez nos 18 patients, N=1 patient HLA classe 2 positive et ce même patient a été suivi durant 3 ans pour la maladie cœliaque avant le diagnostic du DT1

4.5. Critères diagnostique

En 2010, le groupe de travail ESPGHAN a jugé convenable de définir de nouveaux critères basés sur les nouvelles connaissances et les outils de diagnostic développés au cours des dernières années. [128]

❖ Dosage des anticorps spécifiques en 1ère intention

Ce dosage comprend en premier intention les anticorps IgA anti TG2 complété d'un dosage pondéral des IgA pour éliminer un déficit en IgA. Ainsi, si l'enfant présente un taux d'IgA < 0,2g/L alors il faudra doser au moins 1 IgG spécifique de la maladie cœliaque (IgG anti-TG2).

Donc, si les IgA spécifiques de la maladie cœliaque sont négatifs et a conditions que le patient ne présente pas de déficit en IgA. On peut exclure la maladie cœliaque. Et faire d'autres investigations dans ce sens ne sont pas recommandées.

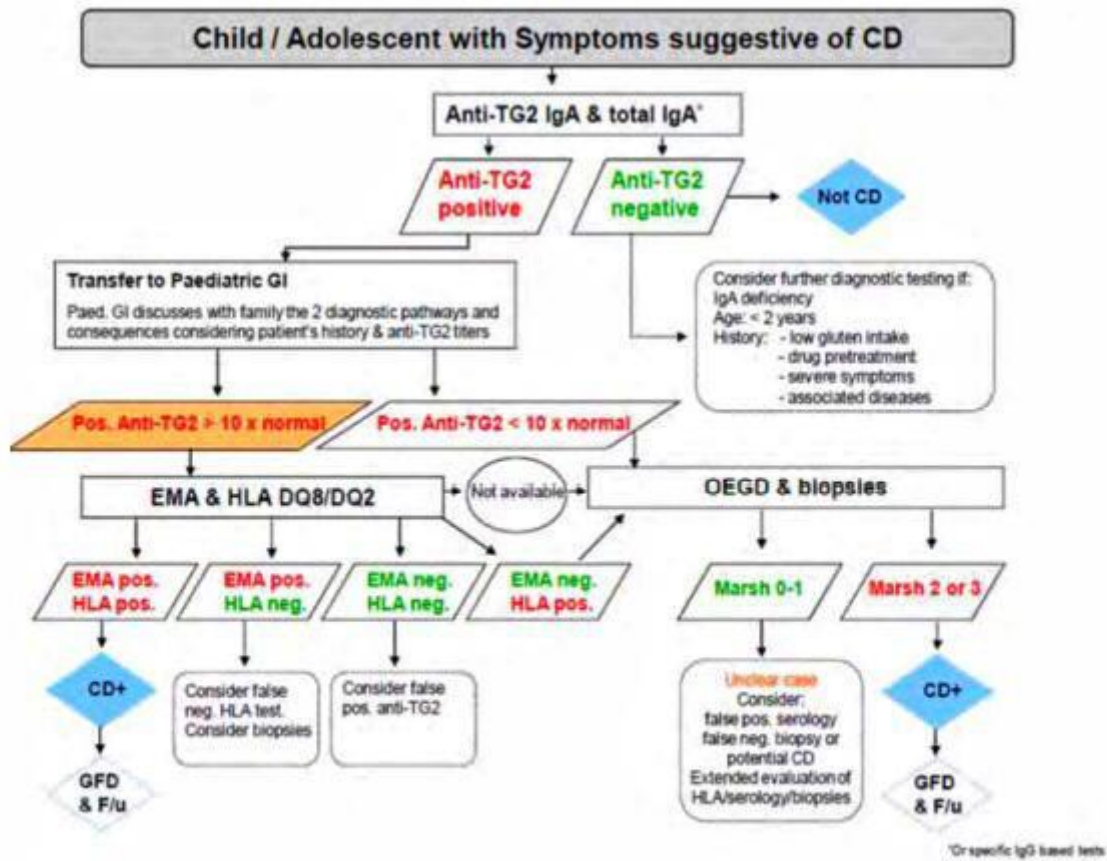
Si les enfants présentent une positivité pour ces anticorps ils doivent être vus en consultation par un gastro-entérologue pour confirmer ou éliminer le diagnostic de la maladie cœliaque. On débute le régime sans gluten qu'après posé le diagnostic final. [128]

❖ Le typage HLA en 2ème intention

Utilisé pour exclure une maladie cœliaque en cas d'absence des haplotypes DQ2 et/ou DQ8. Le phénotype HLA doit être réalisé chez les patients pour qui le diagnostic de maladie cœliaque est incertain par exemple chez les patients qui ont des anticorps spécifiques négatifs mais des modifications histologiques de l'intestin proximal sur des échantillons de biopsies. [128]

❖ Analyse histologique de biopsies duodénales en 3ème intention

Chez un enfant qui possède des signes cliniques évidents de la maladie cœliaque, des taux d'anticorps anti-TG2 > 10 fois la normale et/ou une positivité des anticorps anti-EMA et que les résultats du typage HLA montrent la présence des haplotypes HLA DQ2 ou DQ8 la réalisation d'une biopsie intestinale n'a plus de place pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque. Mais si l'enfant possède un taux d'anticorps anti-TG2 inférieur à 10 fois la normale alors la biopsie demeure nécessaire et indispensable pour le diagnostic. [128]



CD : Coeliac disease = maladie cœliaque
 Anti-TG2 = Anti-transglutaminase
 Total IgA = IgA totales
 EMA = Anti-endomysium
 GFD : Gluten free diet = Régime sans gluten

Figure 21. Approche diagnostique de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent. [128]

4.5.1. Diagnostic chez l'enfant ou l'adolescent asymptomatique avec des prédispositions génétiques

En 1ère intention un typage HLA doit être réalisé. Puisque, l'absence des haplotypes DQ2 et/ou DQ8 exclu le diagnostic de maladie cœliaque, et aucune investigation en plus n'est nécessaire. Mais, si le patient est DQ2 ou DQ8 positive alors un dosage des IgA anti-TG2 et des IgA totales est nécessaire chez les enfants.

Cependant, si les anticorps sont négatifs une surveillance avec des tests sérologiques répétés est recommandés car les enfants avec des prédispositions génétiques pour le développement d'une maladie cœliaque peuvent avoir des taux d'anticorps variable particulièrement avec les anticorps anti-TG2 et anti-DGP. Ceci impose chez ces patients sans signe clinique et avec des taux d'anticorps variables, les réalisations d'une biopsie duodénale pour confirmer le diagnostic.

A fin d'éviter la réalisation de biopsies qui est un examen invasif chez les enfants avec des taux bas d'anticorps anti-TG2 < 3 fois la normale, il est recommandé de doser l'anticorps anti-EMA. S'il est positif alors la réalisation de biopsies est indiquée sinon il faudra répéter les tests sérologiques tous les 3 à 6 mois. [128]

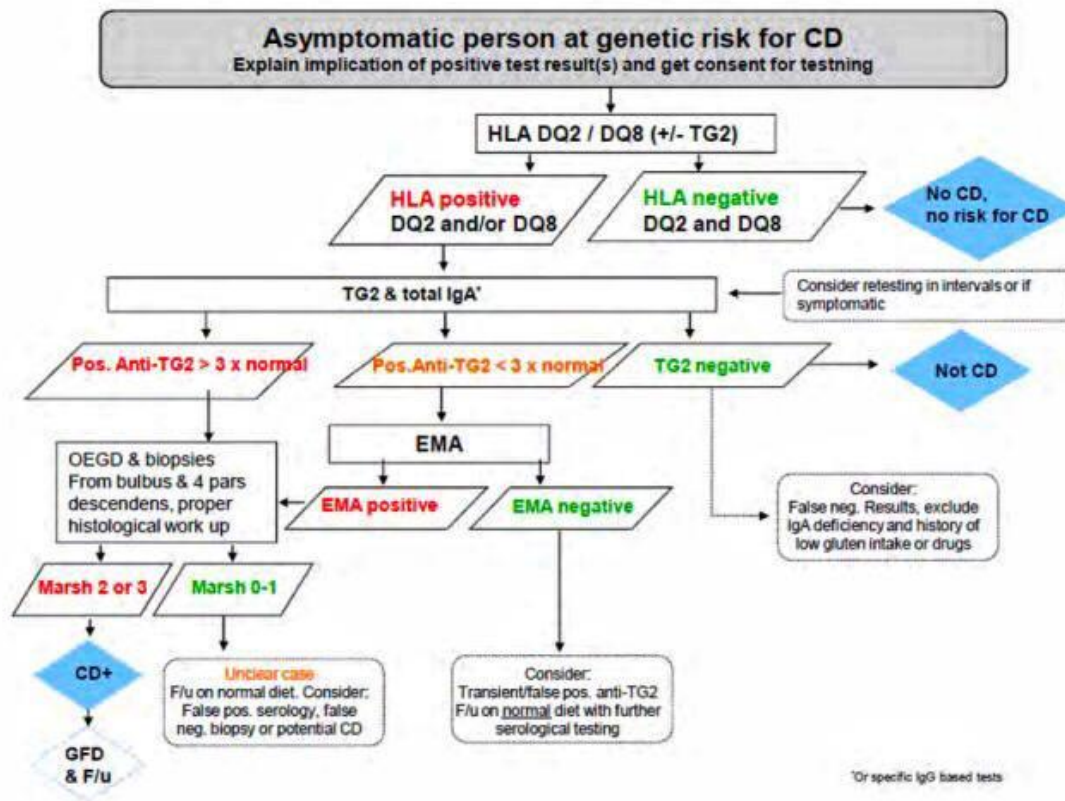


Figure 22. Approche diagnostique des personnes présentant des prédispositions génétiques à la maladie cœliaque. [128]

4.5.2. Les rares cas de diagnostic sans biopsie intestinale

C'est le cas des enfants présentant des symptômes cliniques très évocateurs de la maladie cœliaque avec des taux d'anticorps anti-Tg2 supérieur à 10 fois la normale dans ce cas la biopsie intestinale n'est plus nécessaire puisque la probabilité de la présence d'une atrophie villositaire de stade Marsh 3 est forte (128). Dans ce cas le pédiatre discutera avec les parents la réalisation d'autres tests de laboratoire comme le dosage des anticorps anti-EMA et la réalisation du typage HLA pour confirmer le diagnostic positif sans recours aux biopsies.

4.5.3. Dépistage

4.5.3.1. Comment et qui dépister ?

Le dépistage se fait par le seul dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA. Ils ont une sensibilité de 85 à 98%, une spécificité de 94 à 98% [143].

Les anticorps anti-endomysium (EmA) sont également sensibles et spécifiques mais ne sont recommandés que dans un second temps, chez l'enfant ou chez l'adulte, en cas de suspicion de déficit en IgA.

Outre les EmA et les anticorps anti-tTG, des anticorps contre des formes désamidées de la gliadine sont également spécifiques de la maladie cœliaque.

Les performances en termes de sensibilité et de spécificité de ces anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine (DPG) sont supérieures à celle des anticorps anti-gliadine. Leur sensibilité est évaluée entre 76.7 et 86% et Leur spécificité entre 97.3% 99.3%. [143]

Le dépistage doit porter sur des groupes à risques, tels que les patients souffrant de symptômes digestifs minimes ou ayant des manifestations extra-digestifs.

Il est également utile de le proposer aux sujets asymptomatiques à haut risques

: enfants des sujets atteints, fratrie, patients atteints de maladie auto-immune ou d'ostéoporose inexplicquée, chez lesquels un dépistage nous permet d'éviter l'évolution de la maladie cœliaque vers les complications et un régime sans gluten permettrait de prévenir ou corriger les complications. [174]

4.5.3.2. Pourquoi dépister ?

Le modèle de l'iceberg a été proposé par Della Morte et Anne Ferguson il y a une quinzaine d'années afin d'illustrer la difficulté à estimer la prévalence de la MC. Actuellement on considère qu'au début de son évolution, la maladie cœliaque s'exprime peu, voire pas du tout sur le plan clinique.

En dehors des formes cliniquement actives avec atteinte muqueuse, il faut individualiser au moins deux autres entités : d'une part la MC dite « latente » et d'autre part la MC dite « silencieuse » [110]

La maladie cœliaque « latente » précède le diagnostic de maladie cœliaque active.

Pendant cette phase l'histologie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale (Marsh 0-1) et les anticorps spécifiques sont présents dans le sang [110].

L'apparition progressive de symptômes et de lésions intestinales signe le passage à la forme active de la maladie.

Entre les deux, la maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques chez des sujets HLA Q2 ou DQ8, mais asymptomatique [110]. Cependant un interrogatoire minutieux révèle souvent déjà des signes cliniques frustrés. [110]

	Latente	Silencieuse	MC active
Clinique	Asymptomatique	Signes frustres	Symptomatique
Biologie	Présence des anticorps spécifiques	Présence des anticorps spécifiques	Présence des anticorps spécifiques
Histologie	Marsh 0 / 1 Pas d'atrophie villositaire	Marsh 2 / 3 Augmentation taille cryptes / hyperlymphocytose intra épithéliale +/- atrophie villositaire	Marsh 3

Dans notre série, N=6 patient qui ont été diagnostiqués cœliaque grâce au dépistage, ces patients n'ont pas présenté des symptômes outre que les symptômes liés aux maladies auto-immunes et n'ont pas exprimé des manifestations liées à la maladie cœliaque.

4.5.3.3. Bénéfices d'un dépistage précoce ?

Il est admis que dépister la maladie cœliaque chez des patients symptomatiques afin d'instaurer précocement un RSG montre un bénéfice net en termes de morbidité et de qualité de vie. [23]

Cependant le bénéfice du dépistage n'a pas encore été clairement établi pour les patients totalement asymptomatiques.

De nombreuses interrogations persistent concernant l'histoire naturelle de la maladie et notamment le passage d'une forme latente totalement asymptomatique à une forme symptomatique (digestive ou extradigestive).

Bien que le risque de fractures, de complications auto-immunes ou malignes chez les patients présentant une maladie cœliaque silencieuse ne soit pas établi précisément, la prescription d'un RSG est actuellement considérée comme nécessaire en cas d'atrophie villositaire pour en réduire le risque.

En l'absence d'atrophie villositaire histologique (MC latente) la prescription du RSG reste débattue.

Par ailleurs, la formation des médecins semble primordiale afin de reconnaître les formes frontières entre maladie cœliaque silencieuse et maladie cœliaque active. Les symptômes mineurs doivent attirer l'attention et ce d'autant plus si le patient fait partie d'un groupe à risque (apparentés, comorbidités auto-immune, trisomie 21).

4.5.3.4. Le rôle du médecin généraliste dans l'amélioration du dépistage

La maladie cœliaque est une maladie touchant 1% de la population, engendrant une morbidité non négligeable et altérant la qualité de vie des patients.

Un test de dépistage simple et efficace existe, tout comme le traitement par régime sans gluten qui permet l'amélioration clinico-biologique rapide et évite la majorité des complications liées à la maladie, sans risque d'iatrogénie.

Le délai moyen entre la première consultation médicale et le diagnostic de maladie cœliaque, quand il est posé, est de 5.8 ans [52, 53,54].

Durant l'année précédant le diagnostic le score QALY (Quality Adjusted Life Year) évaluant la qualité de vie diminue nettement à 0.66, et il remonte rapidement à 0.86 après traitement $p < 0.01$ (meilleur que la population générale = 0.79 $p < 0.01$). [55]

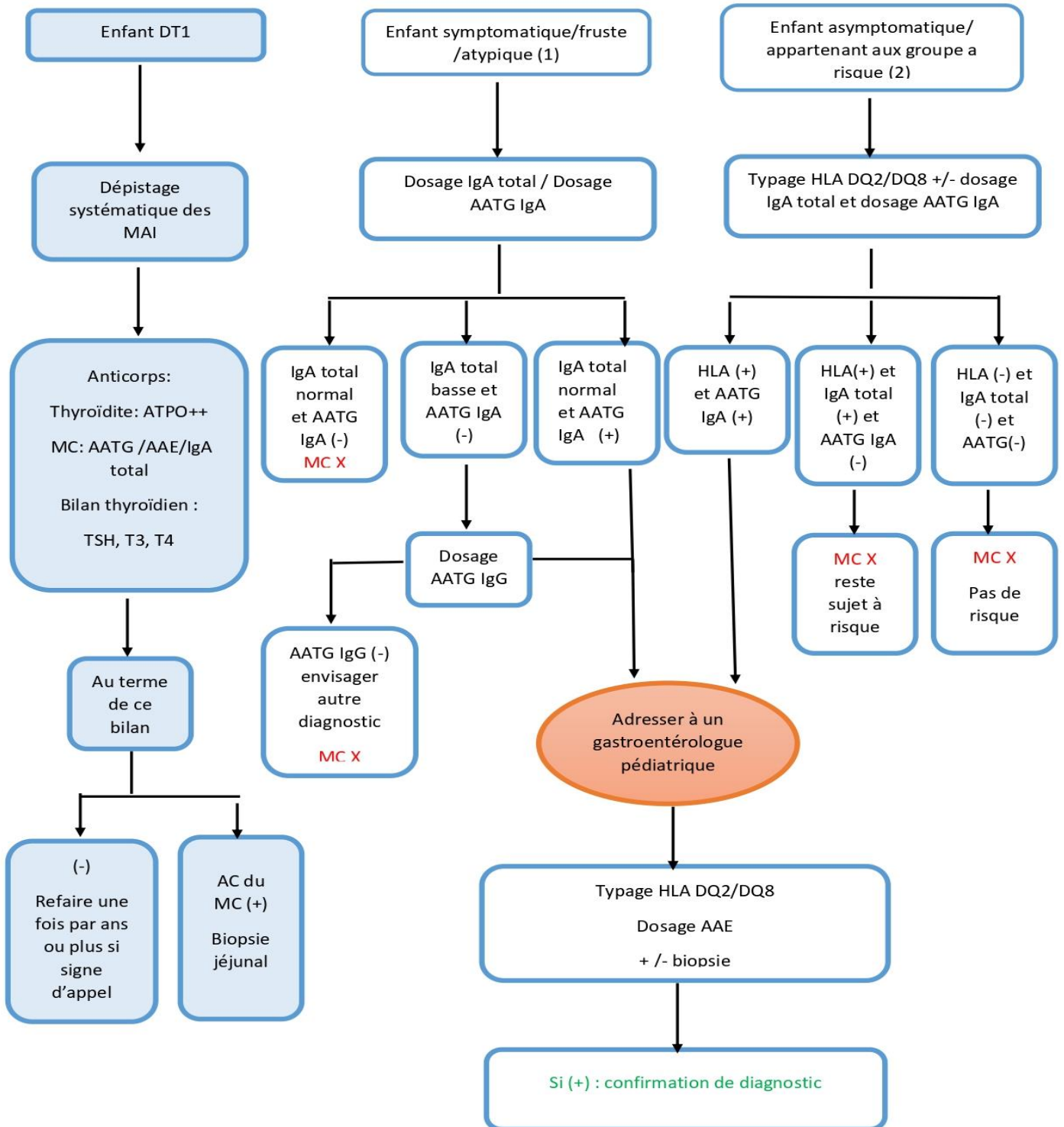
De par le polymorphisme clinique de la maladie, le médecin généraliste est à une place centrale de ce dépistage complexe mais nécessaire.

Par ailleurs un nouvel « effet de mode du régime sans gluten », fortement relayé par les célébrités et les sportifs dans les médias, ajoute un facteur de confusion supplémentaire chez les patients mais aussi chez les professionnels de santé.

Il existe donc de plus en plus de personnes qui mangent sans gluten mais paradoxalement ce ne sont pas forcément celles qui en ont le plus besoin.

A l'heure actuelle il n'existe pas de consensus international concernant les critères de dépistage.

4.5.3.5. Protocole de dépistage de la maladie cœliaque :



Réf : [128 ,159]

1. La forme classique de la maladie débute chez un nourrisson de plus de 6 mois quelques semaines après l'introduction du gluten dans l'alimentation et associe : diarrhée chronique anorexie, apathie, météorisme abdominal et perte de poids.
2. Il faut aussi connaître les maladies à risque caractérisées par une prévalence plus élevée : diabète de type I, déficit profond en IgA, trisomie 21, syndrome de Turner, syndrome de Williams, hépatites et cholangiopathies auto-immunes, thyroïdites auto-immunes et surtout apparentés de 1er degré. Dans ces situations, le plus souvent, les sujets sont asymptomatiques.

(MC X) maladie cœliaque écarter

❖ **Recommandations :**

- Le dépistage de la maladie cœliaque doit être effectué au moment du diagnostic du diabète, puis 2 et 5 ans plus tard, car elle est souvent asymptomatique, avec une évaluation plus fréquente est indiquée si la situation clinique suggère la possibilité d'une maladie cœliaque ou si l'enfant a un parent au premier degré atteint de la maladie cœliaque.
- Le dépistage du déficit en IgA doit être effectué au moment du diagnostic du diabète. Chez les personnes présentant un déficit en IgA confirmé, le dépistage de la maladie cœliaque doit être effectué à l'aide de tests d'anticorps spécifiques aux IgG (tTG ou EmA IgG, ou les deux).
- La mesure de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DQ2 et HLADQ8 est rarement utile pour exclure la maladie cœliaque chez les patients atteints de diabète de type 1, et n'est pas recommandée comme test de dépistage.

- Les enfants atteints de diabète de type 1 chez qui des anticorps cœliaques positifs lors d'un dépistage de routine, doivent être adressés à un gastroentérologue pédiatrique, car un test sérologique positif ne permet pas à lui seul de diagnostiquer la maladie cœliaque dans cette population.
- Une fois le diagnostic de la maladie cœliaque confirmé, les patients doivent recevoir un soutien éducatif de la part d'un diététicien pédiatrique expérimenté. Du matériel éducatif pour les patients et les familles doivent être mis à disposition. [159]

4.5.4. Dans notre étude

Dans notre série, chez les 18 patients le diagnostic de la maladie cœliaque a succédé toujours le diagnostic de la maladie auto-immune sauf chez un seul patient. Ainsi on a trois cas de figure, soit les symptômes d'appel initiale été en rapport avec la maladie auto-immune exemple :

- Chez le patient avec l'hypothyroïdie auto-immune on a les constipations et le retard staturo-pondéral
- Chez le patient avec la dermatite herpétiforme on a les signes cutanéomuqueux
- Chez les patient diabétique type 1 on a le sd cardinal et l'acidocétose diabétique

Ou par dépistage de la maladie cœliaque après avoir fait le diagnostic de la maladie auto-immune, dans notre série N=6 patients qui ont bénéficié du dépistage

Soit par les manifestations cliniques spécifiques de la maladie cœliaque survenue après une période d'évolution de la maladie auto-immune.

D'autre part on n'a pas noté une discordance entre la sérologie et la biopsie tous nos patients avaient une sérologie positive et une biopsie positive

Le typage HLA DQ2/DQ8 a été réalisé chez un seul patient parmi les 18 patients, les N=16 patients restant sont retenus dans notre série vu le tableau clinique, sérologique, histologique.

5. La prise en charge

La prise en charge de la maladie cœliaque comprend :

- La réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, afin de rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto-immunes associées et de complications.
- L'instauration d'un régime sans gluten.
- La mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.
- L'instauration d'un suivi médical régulier à long terme.
- L'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.
- La prise en charge des complications.

Après l'instauration du régime sans gluten de 2 à 3 mois une visite avec le pédiatre est recommandée.

Le premier bilan d'évaluation de la réponse biologique et histologique au traitement sera réalisé 1 an après l'instauration du régime.

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, absence de signes biologiques de malabsorption et absence d'atrophie villositaire), un contrôle annuel sérologique et biologique sans endoscopie peut être proposé pendant 5 ans. Les contrôles pourront ensuite être plus espacés. L'ostéodensitométrie devra être vérifiée tous les 2 à 3 ans en cas d'anomalies et sinon, tous les 5 ans.

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et/ou d'atrophie), une enquête alimentaire approfondie à la recherche d'une mauvaise observance du régime sera réalisée. En effet, celle-ci est la cause la plus fréquente de non réponse au traitement. [175]

Réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le régime sans gluten est le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques.

- Bilan clinique et biologique complet

Réalisé avant de commencer le régime sans gluten chez tous les patients Il comprend [3] :

- Un examen physique avec évaluation du statut nutritionnel (poids, taille, IMC) et des éventuels signes de complications ou de maladies auto-immunes associées,
- Des tests biologiques à la recherche des carences
- La recherche d'un déficit en IgA par le dosage spécifique des immunoglobulines
- Un bilan hépatique
- Un bilan thyroïdien
- La détection d'autres auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-tissus) à la recherche d'une thyroïdite auto-immune ou d'autres maladies auto-immunes parfois associées à la maladie cœliaque
- Une ostéodensitométrie osseuse pour détecter les troubles osseuses.

- Instauration du traitement

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie qui a pour but de soulager les symptômes, d'obtenir une régression des lésions de la muqueuse intestinale, de corriger les anomalies biologiques, et de prévenir le risque des complications.

Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, Le régime sans gluten consiste à remplacer dans le régime alimentaire tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques (le blé, le seigle et l'orge) par d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger [175].

Le régime sans gluten paraît simple en théorie, mais en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades surtout à l'âge de l'adolescence. En effet, le gluten est présent dans de nombreuses préparations alimentaires. Si la présence du gluten est évidente dans le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux produits de l'industrie alimentaire peuvent aussi en contenir (plats cuisinés, glaces, chocolat, ou diverses sauces). Ainsi, Les patients cœliaques devront apprendre à lire les étiquettes de tous les produits pour déceler toute trace de gluten et se familiariser avec les dénominations qui l'évoquent. De plus ils devront concevoir un nouveau mode d'alimentation en recherchant de nouvelles céréales parfois peu connues pour diversifier leur alimentation. [175]

❖ Il ne faut donc pas consommer :

- Du pain, des pizzas, des viennoiseries (brioches, bagels, croissants...) et des pâtisseries (Gâteaux, tartes...)
- Des pâtes
- Des biscuits
- La plupart des céréales pour petit-déjeuner et barres de céréales
- Tous les aliments panés, enfarinés ou enrobés de pâte à frire ; poissons et

viandes panées

- Desserts et sauces liés avec de la farine de blé (béchamel, crème pâtissière, anglaise ou de champignon, sauce soja et tamari...)
- ❖ Il est important de savoir que le gluten se dissimule très souvent dans :
 - La charcuterie
 - Le sucre glace
 - Le chocolat
 - Les poivres moulus, mélanges d'épices et assaisonnements
 - Les sauces : ketchup, mayonnaise, moutarde
 - Les plats surgelés
 - Les soupes (notamment en conserve ou en sachet)
 - Les produits allégés
 - Les médicaments

Tableau 7. Aliments autorisés et non autorisés dans un régime sans gluten [164]

Aliments non autorisée	Aliments autorisée
Avoine, son d'avoine, sirop d'avoine	Amarante
Boulgour	Arrow-root (marante) (dictame)
Couscous	Avoine (pur)
Emmer*	Farine de noix
Epeautre*	Fécule de pomme de terre
Farine à blé dur*	Farine d'haricots
Farine complète	Farine de soja
Farro*	Farine de sorgho
Germes de blé, amidon de froment, farine de son*	Farine de teff
Gluten, farine de gluten	Farine Montana
Kamut*	Maïs
Malt, extrait de malt, aromate à base de malt, sirop de malt	Millet
Orge	Pois chiche
Seigle	Quinoa
Semoule (blé dur)*	Riz de toutes sortes (riz complet, blanc, doux, sauvage, jasmin, basmati, riz gluant, riz poli, son de riz)
Son	Sarrasin
Triticale (hybride entre le blé et le seigle)	Tapioca (manioc)
Tout aliment contenant du blé	

La majorité des aliments produits de façon industrielle contient des ingrédients qui ne sont pas admis dans le cas d'un régime sans gluten il est alors indispensable de faire attention aux étiquettes.

❖ Définition d'un produit sans gluten

D'après le codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé, un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- D'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- D'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- D'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec [177]

Sur le plan pratique on a sur les emballages :

- La mention « sans gluten » correspond à un aliment contenant moins de 20 mg de gluten par kilogramme de produit fini ou 2 mg pour 100g de produit.
- L'indication « très faible teneur en gluten » figure sur des produits fabriqués avec des dérivés de céréales (en général, un amidon de blé sélectionné). Leur teneur en gluten se situe entre 21 et 100mg/kg de produit fini. Néanmoins, leur consommation est déconseillée en cas de maladie cœliaque. [177]

Certains produits portent l'une des mentions suivantes : « Peut contenir... », « Traces de... », « Fabriqué dans un atelier contenant... ». Ces mentions ne sont pas réglementées mais ces aliments sont à éviter.

❖ Revoir ses pratiques de vie, ses recettes

- Ne pas fariner les viandes ou les poissons avant leur cuisson
- Ne jamais utiliser de la panure ou de la chapelure ordinaire
- Ne pas fariner les moules à gâteau ou à tarte. Utiliser de préférence des moules en silicone qui ne nécessitent pas d'être chemisés

-
- L'utilisation de céréales ou de farines portant la mention « naturellement sans gluten » est autorisée. Si le sarrasin et l'avoine ne sont pas étiquetés « sans gluten » ou « naturellement sans gluten », ils peuvent avoir été contaminés avant l'ensachage
 - Toujours vérifier en faisant ses courses l'absence sur la liste des ingrédients des produits, des céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge) : flocons de pommes de terre, fonds de sauces, plats cuisinés...
 - Attention aux sauces industrielles : vinaigrette, mayonnaise et moutarde. Vérifier leur composition
 - Utiliser un plan de travail et des ustensiles de cuisine réservés pour la préparation des plats sans gluten ou bien nettoyer les ustensiles standards. Le gluten est éliminé par un nettoyage classique
 - Ne pas utiliser les mêmes appareils que pour les repas standards : grille-pain, machine à pain, bien nettoyer le four, les casseroles avant utilisation pour enlever toute trace antérieure de gluten
 - Préparer d'abord les plats sans gluten pour éviter la contamination
 - Ne pas mettre en contact un aliment sans gluten avec un aliment en contenant
 - Pour conserver un aliment ou un plat sans gluten il faut le recouvrir d'un film hermétique
 - Dans un four pour qu'un aliment sans gluten puisse cuire sans danger à côté d'un aliment contenant du gluten il faut qu'il soit protégé ou bien le cuire sur la grille supérieure
 - Compléter l'apport en fibres (réduit par le régime) en consommant du riz, du maïs, des pommes de terre et des légumes.

❖ Eviter les pièges

- Le gluten n'est pas détruit par des températures élevées, il n'est donc pas éliminé lors de la cuisson des aliments
- La mention « BIO » apposée sur les produits biologiques ne signifie pas qu'il n'y a pas de gluten
- La consommation de gluten, même en petite quantité, a des conséquences pour les personnes intolérantes
- En cas de doutes sur un produit, ne pas le consommer.
- Un aliment sans gluten qui entre en contact avec des ingrédients comportant du gluten devient inconsommable lorsqu'il arrive dans une assiette. Cette contamination dite croisée peut survenir accidentellement en cuisine.

❖ Régime sans gluten et médicaments

Il est en effet possible d'en retrouver, probablement, en très petites quantités, dans les excipients des médicaments. Cependant, les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont exemptes de gluten quel que soit le nom de la spécialité.

Pour un malade cœliaque la substitution est possible si le générique appartient à la dernière des listes autorisées publiées par l'ANSM. Dans ce cas, nous pouvons substituer le médicament princeps par un générique ou même d'une marque de générique à un autre sans danger. Quand un malade cœliaque vient chercher des médicaments, il ne faut pas hésiter à vérifier avec lui la liste des excipients de chaque spécialité. [175]

Nous pouvons retrouver la liste des médicaments contenant du gluten dans le Vidal Cette liste n'est pas forcément exhaustive, car certains laboratoires n'ont pas encore précisé la présence de gluten dans leurs médicaments, et elle doit aussi être réactualisée régulièrement avec l'apparition notamment des nouveaux génériques.

Nous y retrouvons par exemple le Doliprane® 500mg en comprimés ou encore le paracétamol 1g et 500mg. Ce médicament, pourtant très courant, réputé pour sa sûreté d'utilisation et médicament de première intention en cas de douleurs n'est donc pas anodin chez un patient atteint de la maladie cœliaque. De même, nous pouvons remarquer que des médicaments de prescription fréquente en contiennent aussi, tels que le Profénid® LP 100mg, ou encore le Spasfon® en comprimé et certains suppléments vitaminiques comme la Vitamine B6®. Enfin, il faut être prudent au sujet de l'automédication puisqu'on retrouve dans cette liste des médicaments très conseillés en cas de rhume par exemple le Dolirhume® ou le Dolirhume pro®.

❖ Remboursement

La maladie cœliaque, ne bénéficiant encore aujourd'hui d'aucun traitement spécifique, est une maladie chronique qui suivra le patient tout au long de sa vie. En effet, le régime sans gluten, seule alternative thérapeutique disponible pour l'instant, doit être suivi à vie pour éviter les rechutes et les complications.

La prise en charge de cette pathologie est donc essentiellement alimentaire. Dans ce contexte, il est important de se demander dans quelles mesures la Sécurité Sociale intervient-elle dans la prise en charge de cette affection particulière.

❖ Traitements complémentaires

La maladie cœliaque, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes. L'intensité de ces carences est dépendante de l'ancienneté et de l'intensité des lésions. Ainsi, il est très rare de trouver des carences chez les jeunes enfants. Il n'en est pas de même pour les enfants plus âgés ou les adolescents qui pourraient être porteurs de la maladie depuis plusieurs années déjà.

Une supplémentation vitaminique en Fer, Calcium, Folates et Vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale de mise en place du régime sans gluten. Le médecin doit prévoir un bilan nutritionnel à la recherche des carences afin de mettre en place un traitement substitutif (bilan martial, dosages vitamine B12, folates, zinc, magnésium, albumine, préalbumine, calcium, vitamine D).

A début du régime, il peut aussi être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades cœliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée. [176]

❖ Contraintes du régime sans gluten

Les contraintes liées au régime sans gluten sont multiples :

- Il s'agit d'un régime à poursuivre toute la vie
- Le gluten de blé est présent et ajouté dans de très nombreux aliments, produits et préparations dans les pays occidentaux

- Savoir prendre son temps pour vérifier à chaque achat la liste des ingrédients de tous les produits
- Les produits sans gluten sont chers, parfois trop pour que les patients puissent se l'acheter
- Il existe peu de produits sans gluten, les gammes sont encore trop peu diversifiées
- Le goût parfois désagréable des produits sans gluten
- Restreint les activités sociales, sentiment d'exclusion, de perte de convivialité, les sorties au restaurant se faisant plus rares et limite la variété nutritionnelle.

Ce régime joue beaucoup sur la psychologie des patients. C'est accepter de ne plus manger comme avant, de ne plus manger comme les autres. De ressentir la peur d'avoir consommé par mégarde un plat contenant du gluten. D'être trop méfiant sur les produits, de lire l'étiquette des ingrédients et dans le magasin avant l'achat et chez soi avant de consommer le produit par peur de s'être trompé. C'est aussi accepter de consacrer un budget conséquent pour son alimentation.

5.1. L'effet du régime sans gluten sur les maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque

- Bien que le traitement de l'hépatite auto-immune soit basé sur l'utilisation de corticoïdes et / ou autres médicaments immunosuppresseurs, il vu que les patients atteints d'hépatite auto-immune et de maladie cœliaque obtiennent des résultats sans traitement rémission prolongée dans une proportion significativement plus élevée que patients avec hépatite auto-immune sans maladie cœliaque, suggérant un possible adjuvant effet du régime sans gluten [41,42].

- Chez les patients atteints du diabète type 1 et la maladie cœliaque, le régime sans gluten prévient le retard staturo-pondéral chez les enfants et conduit à un meilleur contrôle métabolique du diabète, mais avec une légère augmentation de la dose d'insuline en raison de la correction de la malabsorption intestinale et d'un indice glycémique plus élevé des produits sans gluten [52, 53,54].

De plus, le régime sans gluten a un effet protecteur sur le développement des complications vasculaires chez les patients DT1 [55].

- Il a été décrit que les personnes cœliaques qui sont dans un régime sans gluten peut encore développer une maladie thyroïdienne auto-immune, suggérant que le retrait du gluten ne les protéger pas (59,60). En revanche, une diminution des anticorps thyroïdiens après 2 ou 3 ans [61] ou normalisation de la fonction thyroïdienne après 1 an de régime sans gluten a été rapportée dans d'autres études [62].

❖ Dans notre étude

Nos patients, qui ont été diagnostiqué comme porteurs de la maladie cœliaque, ont suivi un régime sans gluten avec une bonne observance, ainsi une amélioration des symptômes, un rattrapage du retard staturo pondéral, et une négativation des anticorps.

A moyen terme, on n'a pas eu de rechute pour ces patients, ni d'apparition de maladie auto immune.

A long terme, aucune complication maligne n'a été observée.

❖ Espoir thérapeutique

Le concept d'un régime sans gluten comme un traitement valable pour la maladie cœliaque remonte aux années 1950. Depuis, cette méthode a été la seule approche disponible et efficace. Le strict respect de ce régime permet d'avoir des résultats sur la réduction des symptômes, la récupération de la muqueuse intestinale et permet également de prévenir le développement des complications liées à la maladie cœliaque. Cependant, l'adhésion au régime peut rester insuffisante, car le régime sans gluten est coûteux et particulièrement restrictif dans la mesure où les produits de remplacement sont souvent moins agréables que les aliments contenant du gluten, et ils ont une faible disponibilité. Compte tenu de ces problèmes évidents avec le régime sans gluten, les patients non complints et atteints de la maladie cœliaque ressentent un besoin de thérapies alternatives pour traiter leur état. Par ailleurs, un petit sous-groupe de patients ayant la maladie cœliaque ne répond pas au régime strict sans gluten, et a donc besoin de traitements supplémentaires, notamment via l'immunothérapie [104].

Tableau 8. Aperçu du portefeuille thérapeutique dans la maladie cœliaque [104]

	Traitements au niveau de la lumière intestinale	Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin	Traitements dans la lamina propria et ailleurs
Pré-clinique	Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)	Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 • Inhibiteur de la transglutaminase-2 • Blocage des lymphocytes B et des auto-anticorps
Phase I			Vaccin
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> • Glutenase PEP • Glutenase ALV003 • Glutenase STAN1 • Probiotiques 	Acétate de Larazotide	• Antagoniste du CCR9
Phase III			

Tableau 9. Diagnostic de la MC chez nos patients

	clinique	Maladie auto-immune	dépistage	sérologie	Biopsie jéjunale	HLA DQ2/DQ8
Patient 1	Trouble de transit : diarrhée chronique / constipation, ballonnement abdominal, retard staturo-pondéral, asthénie, Pâleur cutanéomuqueuse	Hypothyroïdie auto-immune	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait
Patient 2	retard staturo-pondéral, asthénie, trisomie 21	Hypothyroïdie auto-immune	Oui	Ac antitransglutaminase IgA négatif Ac antitransglutaminase IgG Positifs	Stade 3A de Marsh	Non fait
Patient 3	Trouble de transit : diarrhée chronique, ballonnement abdominal, retard staturo-pondéral, sd.polyuropolydipsique	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3B de Marsh	Non fait
Patient 4	Retard staturo-pondéral, hypotonie, décompensation acidocétose	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3B de Marsh	Non fait
Patient 5	douleur abdominal épigastrique, vomissement, aphtose buccale récidivante vomissement, retard staturo-pondéral, Pâleur cutanéomuqueuse	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait
Patient 6	Sd.polyuropolydipsique, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Oui	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3B de Marsh	Non fait
Patient 7	Sd.polyuropolydipsique , gastroentérite a récidivante	Diabète type 1	Oui	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3B de Marsh	Non fait
Patient 8	Sd.polyuropolydipsique, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Oui	Ac antitransglutaminase	Stade 3B	Non fait

				IgA négatif Ac antitransglutaminase IgG Positifs	de Marsh	
Patient 9	Retard staturo-pondéral, Ballonnement abdominal, vomissement, Sd.polyuropolydipsique, perte de poids, asthénie, sd cardinal, amaigrissement, Pâleur cutanéomuqueuse	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA Positifs Ac antiendomysium IgA Positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait
Patient 10	Trouble de transit, Ballonnement abdominal, Sd.polyuropolydipsique, sd cardinal, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3B de Marsh	Non fait
Patient 11	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, ralentissement de la croissance, Sd.polyuropolydipsique, infections à répétition, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait
Patient 12	Sd.polyuropolydipsique , pas atcd pathologique	Diabète type 1	Oui	Ac antitransglutaminase IgA positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait
Patient 13	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, Ballonnement abdominal, adenopathie cervical, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs	Stade 3A de Marsh	Non fait
Patient 14	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, ralentissement de la croissance, Sd.polyuropolydipsique, infections à répétition	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs		Typage HLA classe 2 positif
Patient 15	Sd.polyuropolydipsique , pas atcd pathologique	Diabète type 1	Oui	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs		
Patient 16	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, douleur abdominal épigastrique, Ballonnement	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait

	abdominal, retard staturo-pondéral					
Patient 17	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, Ballonnement abdominal, douleur abdominal épigastrique, retard staturo-pondéral	Diabète type 1	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs	Stade 3A de Marsh	Non fait
Patient 18	Trouble de transit : diarrhée chronique, constipation, ralentissement de la croissance, lésion cutanée, contraction des doigts	Sclérodémie	Non	Ac antitransglutaminase IgA et IgG positifs Ac antiendomysium IgA Positifs	Stade 3C de Marsh	Non fait

CONCLUSION

L'association maladie cœliaque à d'autres maladies auto-immunes ne doit pas être négligée chez l'enfant vu le risque accru de l'association.

Dans les pays maghrébins, la prévalence de la maladie cœliaque devient de plus en plus importante. De même, diabète auto-immune et hypothyroïdie paraissent plus fréquents qu'on ne l'avait d'abord estimé. Cet accroissement explique en partie l'augmentation de la fréquence de l'association de la maladie cœliaque à ces maladies.

Il est prouvé que ces affections sont également associées à un fond génétique commun entre elles. Cette relation peut être renforcée par l'importance relative des antécédents familiaux de maladies auto-immunes (MAI) et de la consanguinité chez ces patients.

Le profil clinique de ces associations est polymorphe, ainsi on retrouve des associations communes comme l'association maladie cœliaque-DT1, et d'autres associations plus rares telles que l'association avec la sclérodermie.

Ces associations sont caractérisées entre autres par : la fréquence des formes infra-cliniques, l'altération de la croissance staturo-pondérale, l'association plus fréquente en bas âge, et un dépistage non codifié (absence de consensus)

A noter que :

L'association des MAI au MC expose à un certain nombre de complications qui peuvent encore alourdir la prise en charge. De ce fait, leur dépistage doit être systématique dès le diagnostic du MC.

Les recommandations concernant ce dépistage doivent être affinées. Ainsi, l'évolution du profil sérologique en fonction de l'âge doit être bien étudiée afin d'adapter le dépistage à cette évolution.

Pour mieux évaluer l'évolution et le risque de complications lors de ces associations, notamment lorsque la maladie associée est asymptomatique, il semblerait nécessaire de réaliser plus d'études concernant ce sujet

RESUME

Résumé

Maladie cœliaque et maladies auto-immunes chez l'enfant

L'augmentation du nombre de cas ces dernières années peut s'expliquer par l'amélioration du dépistage, qui s'effectue sur une population ciblée, et des techniques diagnostiques, mais à ce jour la maladie cœliaque ne semble pas avoir encore livré tous ses secrets.

Cette maladie peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes surtout celles spécifiques d'organe telles que les thyroïdites auto-immunes, le diabète type 1 et a moindre degré la sclérodermie.

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de 18 cas à propos de la maladie cœliaque avec les maladies auto-immunes associées au sein de service pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II depuis l'année 2016 jusqu'à 2021.

Ces patients ont été suivis ou hospitalisés au service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, adressés par des médecins pédiatres ou généralistes de la Région, pour diagnostic et suivi devant la suspicion de maladie cœliaque.

Parmi les 235 patients cœliaques suivis durant la même période de l'étude, N=18 patients ont des associations du MC et MAI dont N=15 diabétique type 1, N=2 hypothyroïdie auto-immune et N=1 sclérodermie avec un âge médian de 10 ans, sexe ratio 1,6 (11 filles, 7 garçons), N=6 patients nées en été, N=6 patients ont reçu exclusivement le lait maternel continuant lors de l'introduction du gluten qui a été chez tous nos patients entre 6 et 7 mois, N=2 de consanguinité et N=3 cas similaires au sein de la même famille

Le diagnostic de la maladie cœliaque a été grâce au dépistage chez N=6 patients et N=12 patients diagnostiqués cœliaques suite aux manifestations cliniques avec un âge

médian de diagnostic du MC de 8 ans et un âge médian de diagnostic des MAI de 3 ans avec constatations comme un facteur de risque significatif de développement de la MC d'un OR=1,52 pour âge inférieure de 10 ans

Chez 80 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgA positif, chez 50 % de nos patients des AC antitransglutaminase IgG positif et 11 % de nos patients AC antiendomysium IgA positif. Avec N=3 patients Marsh 3A, N=6 patients Marsh 3B, N=7 patient Marsh 3C

Ce qui est sûr c'est que le régime sans gluten reste le seul traitement actuel de la maladie cœliaque avec toutes ses difficultés, ses contraintes au quotidien à la fois pour le patient mais aussi pour son entourage qui peut se sentir démuni face à sa difficulté et son impact sur la qualité de vie.

L'espoir est que, dans les années futures, un nouveau traitement médicamenteux soit disponible pour soulager les patients qui ne répondent que partiellement au régime sans gluten.

Abstract

Celiac disease and autoimmune diseases in children

The increase in the number of cases in recent years can be explained by the improvement of screening, which is carried out on a targeted population, and of diagnostic techniques, but to date celiac disease does not seem to have revealed all its secrets.

Celiac disease may be associated with other autoimmune diseases, especially organ-specific diseases such as autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes and, to a lesser degree, scleroderma.

We retrospectively analysed the medical records of 18 cases of celiac disease with associated autoimmune diseases in the paediatric department of the Hassan II University Hospital from 2016 to 2021.

These patients were followed or hospitalised in the paediatric department of the HASSAN II University Hospital of Fez, referred by paediatricians or general practitioners of the Region, for diagnosis and follow-up in the face of suspicion of coeliac disease.

Among the 235 celiac patients followed during the same period of the study, N=18 patients have the associations of CD and AD including N=15 diabetic type 1, N=2 autoimmune hypothyroidism and N=1 scleroderma with a median age of 10 years, sex ratio 1.6 (11 girls, 7 boys), N=6 patients born in summer, N=6 patients received exclusively breast milk continuing with the introduction of gluten which was in all our patients between 6 and 7 months, N=2 consanguinity and N=3 similar cases within the same family

The diagnosis of celiac disease was made through screening in N=6 patients and N=12 patients diagnosed as celiac following clinical manifestations with a median age of diagnosis of CD of 8 years and a median age of diagnosis of IAD of 3 years with

findings as a significant risk factor for the development of CD with an OR=1.52 for age below 10 years

In 80% of our patients IgA positive anti-transglutaminase AC, in 50% of our patients IgG positive anti-transglutaminase AC and 11% of our patients IgA positive anti-endomysial AC. With N=3 Marsh 3A patients, N=6 Marsh 3B patients, N=7 Marsh 3C patients

What is certain is that the gluten-free diet remains the only current treatment for coeliac disease with all its difficulties and constraints in daily life, both for the patient and for those around him, who may feel helpless in the face of its difficulty and its impact on quality of life.

The hope is that, in the future, a new drug treatment will be available to relieve patients who only partially respond to the gluten-free diet.

المخلص

مرض الاضطرابات الهضمية وأمراض المناعة الذاتية عند الأطفال

ارتفاع عدد الحالة في آخر السنوات يفسر بي تحسن الفحص، الذي يتم عند أشخاص معينين مع استعمال لي تقنية التشخيص ولكن حتى الآن لا يبدو أن الداء البطني قد كشف كل أسراره

يمكن أن يرتبط هذا المرض بأمراض المناعة الذاتية الأخرى خاصة أمراض معينة مثل التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي والسكري من النوع الأول وتصلب الجلد بدرجة أقل.

قمنا بتحليل السجلات الطبية بأثر رجعي لـ 18 حالة من حالات الداء البطني المصابة بأمراض المناعة الذاتية المرتبطة بقسم الأطفال في المستشفى الجامعي الحسن الثاني من عام 2016 حتى عام 2021.

تمت متابعة هؤلاء المرضى أو نقلهم إلى المستشفى في قسم الأطفال المستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس، أو أحالهم أطباء الأطفال أو الممارسون العامون من المنطقة، للتشخيص والمتابعة عند الاشتباه بمرض الاضطرابات الهضمية.

من بين 235 مريضًا بالداء البطني تمت متابعتهم خلال نفس الفترة من الدراسة ، $N = 18$ مريضًا لديهم الداء البطني وأمراض المناعة الذاتية بما في ذلك $N = 15$ من مرضى السكري من النوع 1 ، $N = 2$ قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي و $N = 1$ تصلب الجلد بمتوسط عمر 10 سنوات ، نسبة الجنس 1.6 (11 فتاة ، 7 أولاد) ، $N = 6$ مريض ولدوا في الصيف ، $N = 6$ مريض تلقوا لبنًا حصرًا مستمرًا أثناء إدخال الغلوتين الذي كان في جميع مرضانا بين 6 و 7 أشهر ، $N = 2$ من القرابة و $N = 3$ حالات متشابهة داخل نفس العائلة تم تشخيص مرض الاضطرابات الهضمية من خلال الفحص في $N = 6$ مريض و $N = 12$ مريضًا تم تشخيصهم بمرض الاضطرابات الهضمية بعد المظاهر السريرية مع متوسط عمر تشخيص مرض الاضطرابات الهضمية يبلغ 8 سنوات ومتوسط عمر تشخيص أمراض المناعة الذاتية يبلغ 3 سنوات مع وجود نتائج مثل عامل خطر كبير لتطور مرض الاضطرابات الهضمية لـ $OR = 1.52$ لعمر أقل من 10 سنوات

. 80% من مرضانا لديهم مضادات حيوية ترانسجلوتامينيس إيجابية و 50% لديهم مضادات حيوية ترانسجلوتامينيس إيجابية و 11% لديهم مضادات حيوية أنتيندوميسيوم إيجابية مع نتائج فحص نسيج القولون كل الآتي:

$N=3$ Marsh 3A, $N=6$ Marsh 3B, $N=7$ Marsh 3C

الأكيد أن النظام الغذائي الخالي من الغلوتين يظل العلاج الحالي الوحيد لمرض الاضطرابات الهضمية بكل ما يعانیه من معوقات يومية سواء بالنسبة للمريض أو لمن حوله ممن قد يشعرون بالعجز في مواجهة الصعوبات التي يعانِي منها وأثرها على جودة الحياة. الأمل هو أنه، في السنوات القادمة، سيكون العلاج الدوائي الجديد متاحًا لتوفير الراحة للمرضى الذين يستجيبون جزئيًا فقط للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين

ANNEXES

**FICHE D'EXPLOITATION DES
MALADIES AUTO IMMUNES
ET
MALADIE COELIAQUE**

DATE :

I/ IDENTITE

- Nom et Prénom :
- date de naissance :
- Age :
- Sexe : F M
- Milieu : urbain rural
- Couverture social :
Mutuelle Ramed
- origine :
- N° de Téléphone :

II/ ANTECEDENT :

-Personnels :

- Allaitement maternel : oui non
exclusif mixte
- Age d'introduction du glutène :
- Maladie cœliaque initialement
diagnostiquer : oui non
- Date de diagnostic :
- Délai de diagnostic :
- Autre maladie auto immune initialement
diagnostique :

.....

- Date de diagnostic :
- Pathologies auto-immunes :
Dermatite herpétiforme : oui non
Diabète type 1 : oui non
MICI : oui non
Cirrhose Biliaire Ive : oui non
Thyroïdite auto-immune : oui non
Polyarthrite Rhumatoïde : oui non
- Autre :
-Déficit en IgA : oui non
-Fractures : oui non
-Nutritionnels :
Perte de poids retard de croissance
- Traitement au long cours :

.....

-Familiaux :

- Consanguinité : oui non
- Cas similaires dans la famille :
oui non
(Degré de parenté)
- Autre :

**III/SIGNES D'APPEL : MOTIF DE
CONSULTATION**

- Trouble du transit :
Diarrhée chronique
Constipation
Ballonnement abdominal
Douleur abdominale chronique
Vomissement
- Anorexie
- Syndrome œdémateux
- Retard statural
- Retard pondéral
- Stagnation pondéral
- Ralentissement de la croissance
- Cassure de la courbe pondérale
- Refus d'alimentation
- Douleur abdominal chronique
- Pâleur cutanéomuqueuses

**IV/ CIRCONSTANCES DE
DIAGNOSTIC : MALADIE
COELIAQUE**

-Dépistage :

oui non

- Signes Digestifs :

- Troubles de transit : - diarrhée
-constipation - diarrhée constipation
- Ballonnement abdominal
- Douleurs abdominal
- Vomissements
- Cytolyse hépatique
- Autre

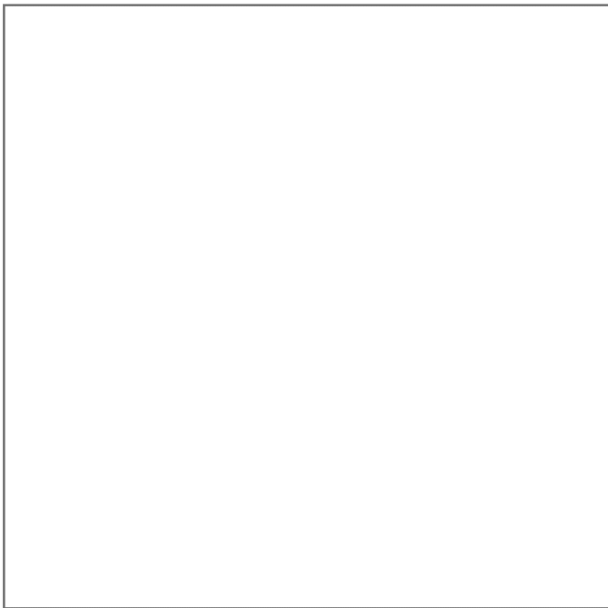
-Signes extra-digestifs :

- Amaigrissement
- Asthénie
- obésité
- Gynéco-obstétricaux : - Aménorrhée
-Infertilité
- Sd-anémique :
- Sx cutanéomuqueux :
-Dermatite herpétiforme
-Aphthose buccale récidivante
- Sx osteo-articulaire :
-ostéoporose
-ostéomalacie

- Sx neuropsychiatriques :
 - crises convulsives
 - migraine rebelle au ttt
 - Épilepsie
- Les troubles psychiques :
 - irritabilité -anxiété
 - syndrome dépressif
- Œdèmes des membres inférieurs
- Autre :

***V/DIAGNOSTIC MALADIE AUTO-
IMMUNE :***

- Diabète type 1
- Maladie de crohn
- Sclérose en plaque
- Sd de gougerot sjogren
- Dermatite herpétiforme
- Hépatite auto immune
- Cholangite biliaire primitive
- Colite lymphocytaire
- Vitiligo
- Psoriasis
- critères de diagnostic :**



-Traitement étiologique :

-Évolution :

VI/EXAMEN PHYSIQUE :

Examen général :

- Poids :
- taille :
- IMC :
- DS :
- Conjonctives :
- OMI : oui non
- Autre :

Examen abdominal :

- Inspections :
 - CVC
 - Tuméfaction
- Palpations :
 - HMG
 - SMG
 - Hernie
 - Autre :
- Percussion : Matité déclive
- TR :

Examen cutanéomuqueux :

- Troubles des phanères
- Peau sèche
- Taches purpuriques
- lésions papulo-vésiculeuses
- Aphtes buccaux

Examen neurologique :

- Ataxie
- Neuropathie périphérique

Examen cervical :

Normal : oui non

Examen Rhumatologique :

- Arthralgie : oui non
- Arthrite : oui non

Aires-ganglionnaires :

Libres : oui non

Autre :

VI/EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Biologie

-sd de malabsorption :

- Hb : Ferriténémie :
- VGM : Acide folique :
- CCMH : Vit B12 :
- Anémie : oui non type :

-sd inflammatoire :

- VS : CRP :

-ionogramme :

Calcémie : Natrémie :
Phosphorémie : Kaliémie :

- Bilan lipidique :

Triglycerides : Cholesterol Total:
HDL: LDL:

- Bilan hépatique:

Gamma GT: Transaminases:
ASAT: ALAT:

-Bilan rénal:

Créatinémie: Urée:

- Bilan Immunologique :**-Déficit en IgA :**

Positifs Négatifs Non fait

- AC anti gliadine IgA :

Positifs Négatifs Non fait
taux :

-AC anti gliadine IgG :

Positifs Négatifs Non fait
taux :

-AC anti endomysium IgA :

Positifs Négatifs Non fait
taux :

-AC anti transglutaminase IgA :

Positifs Négatifs Non fait
taux :

- Les marqueurs à prédisposition génétique :

Typage HLA-DQ2 :
Positifs Négatifs Non fait

Typage HLA-DQ8 :
Positifs Négatifs Non fait

-Biopsie jéjunale :

-une atrophie villositaire :
totale, subtotale , partielle
-une augmentation des lymphocytes intra-
épithéliaux :
> 30 LIE/100 cellules épithéliales
OUI NON
-une hypercellularité du chorion : oui non
-une hyperplasie des cryptes : oui non
Autres :

VII : TRAITEMENT :**-Régime sans gluten :**

oui non
Date de début

-Éducatif thérapeutique :

Médecin
Nutritionniste
Adhésion a une association pour MC

-Mesures associées :

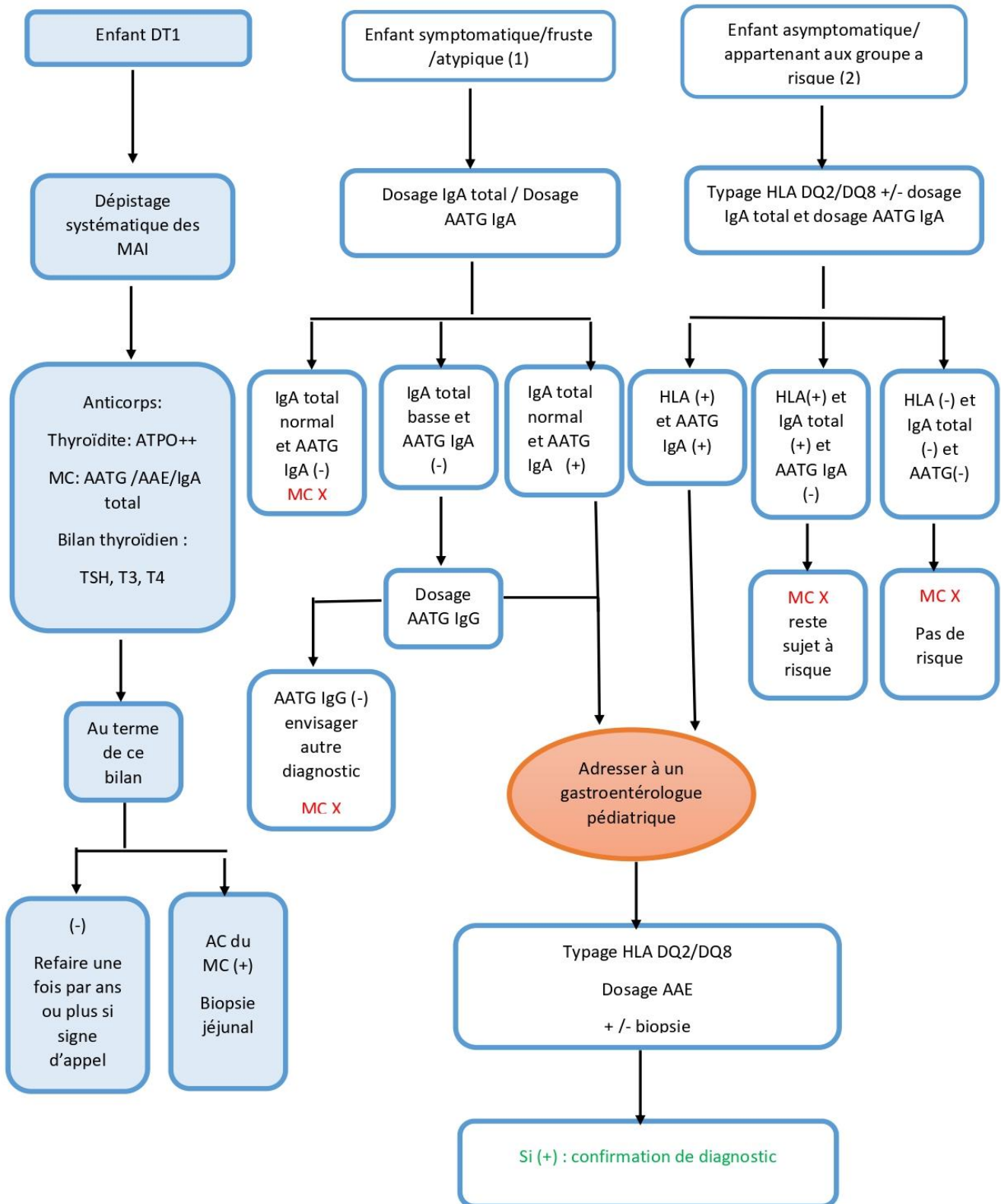
Vit B12
Fer
Folates
Vit D
Calcium

-Autres mesures thérapeutiques :

Corticoid : Oral local

IX/ÉVOLUTION :

-Normalisation du transit : oui non
-Amélioration de comportement : oui non
-Rattrapage staturo-pondéral : oui non
-Négativisation de la sérologie : oui non
-Réparation histologique : oui non
-Mauvaise observance thérapeutique : oui non
-Rechute : oui non
- **A long terme :**
-Apparition d'une pathologie maligne :
Oui non
-Apparition d'une autre maladie auto-immune : oui non
-Ostéopénie : oui non



Réf : [128 ,159]

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. avr 2013;61(2):e1-4.
- [2]. Grode L, Bech BH, Jensen TM, Humaidan P, Agerholm IE, Plana-Ripoll O, et al. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. janv 2018;30(1):83-91.
- [3]. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2012;54(1):136-60.
- [4]. Bourhanbour AD, Ouadghiri S, Benseffaj N, Essakalli M. Dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez des patients marocains atteints de diabète type 1. *Pan Afr Med J* . 31 mai 2016 [cité 3 mai 2021];24. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012834/>
- [5]. Masson E. Association diabète de type 1 et maladie cœliaque chez l'enfant . EM-Consulte. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/95443/association-diabete-de-type-1-et-maladie-c?liaque->
- [6]. Bounnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: *Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie*, doin éditeurs-.
- [7]. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. juin 1995;9(2):273-93.

-
- [8]. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. janv 1992;102(1):330-54.
- [9]. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. août 2000;54(7):368-72.
- [10]. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. mai 2002;50(5):624-8.
- [11]. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. mars 2000;30(3):232-40.
- [12]. Isolauri E, Rautava S, Salminen S, Collado MC. Early-Life Nutrition and Microbiome Development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2019;90:151-62.
- [13]. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res*. 2015;2015:123653.
- [14]. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. 23 nov 2018;10(12).
- [15]. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children | *NEJM* . [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1400697>

- [16]. Ribes Koninckx C, Dalmau Serra J, Moreno Villares JM, Diaz Martín JJ, Castillejo de Villasante G, Polanco Allue I. [The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. nov 2015;83(5):355.e1-7.
- [17]. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. août 1987;28(8):995-1001.
- [18]. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. oct 2006;101(10):2333-40.
- [19]. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. sept 2006;3(9):e358.
- [20]. Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. avr 2011;2(2):91-8.
- [21]. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
- [22]. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2000;89(2):165-71.

- [23]. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.* déc 2011;23(6):732-8.
- [24]. MERESSE B, MALAMUT G, CELLIER C et al, La maladie cœliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T, *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, Mai-Juin 2006, Volume 13, numéro 3, Pages 223-235.
- [25]. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* déc 2009;9(12):858-70.
- [26]. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque. *Rev Médecine Interne.* juin 2010;31(6):428-33.
- [27]. Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol.* avr 2013;13(4):294-302.
- [28]. JFHOD | SNFGE.org – Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/le-recepteur-de-la-transferrine-cd71-est-resp>
- [29]. Nion-Larmurier I, Cosnes J. Maladie cœliaque. *Gastroentérologie Clin Biol.* juin 2009;33(6-7):508-17.
- [30]. Lauret E, Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *BioMed Res Int.* 24 juill 2013;2013:e127589.
- [31]. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet Lond Engl.* 4 févr 1978;1(8058):230-3.

-
- [32]. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* juill 1997;25(1):328-9.
- [33]. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* avr 2002;34(4):258-61.
- [34]. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* janv 1998;42(1):120-2.
- [35]. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Nørgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut.* mai 1999;44(5):736-8.
- [36]. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RFA. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 févr 2005;21(4):401-5.
- [37]. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* mars 2013;7(3):253-61.
- [38]. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoia M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(1):6-10.

-
- [39]. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* oct 1998;43(10):2190-5.
- [40]. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs.* 1 févr 2012;14(1):35-41.
- [41]. Di Biase AR, Colecchia A, Scaioli E, Berri R, Viola L, Vestito A, et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease – a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 janv 2010;31(2):253-60.
- [42]. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juin 2013;56(6):671-4.
- [43]. Schrumpf E, Abdelnoor M, Fausa O, Elgjo K, Jenssen E, Kolmannskog F. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* déc 1994;21(6):1061-6.
- [44]. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* oct 2002;97(10):2609-13.
- [45]. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekbohm A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2007;5(1):63-69.e1.

-
- [46]. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. févr 2013;43(1):108-11.
- [47]. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. juin 2004;27(6):1294-8.
- [48]. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(1):20-6.
- [49]. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 2012;29(9):e286-289.
- [50]. Tiberti C, Panimolle F, Bonamico M, Shashaj B, Filardi T, Lucantoni F, et al. IgA anti-transglutaminase autoantibodies at type 1 diabetes onset are less frequent in adult patients and are associated with a general celiac-specific lower immune response in comparison with nondiabetic celiac patients at diagnosis. *Diabetes Care*. oct 2012;35(10):2083-5.
- [51]. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care*. nov 2006;29(11):2483-8.

-
- [52]. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr.* 26 mars 2012;38:10.
- [53]. Sponzilli I, Chiari G, Iovane B, Scarabello C, Gkliati D, Monti G, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes: impact of gluten free diet on diabetes management. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* déc 2010;81(3):165-70.
- [54]. Abid N, McGlone O, Cardwell C, McCallion W, Carson D. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes.* juin 2011;12(4 Pt 1):322-5.
- [55]. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg ME, Mulder CJ, Simsek S. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol.* juin 2013;50(3):319-24.
- [56]. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JGC. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2005;62(3):303-6.
- [57]. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity.* févr 2008;41(1):116-21.
- [58]. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* oct 2007;5(3):184-92.
- [59]. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2008;93(10):3915-21.

-
- [60]. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol.* sept 2002;35(3):245-8.
- [61]. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* août 2000;137(2):263-5.
- [62]. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* mars 2001;96(3):751-7.
- [63]. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim S-Y, Ciaccio EJ, Cheng J, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* nov 2008;18(11):1171-8.
- [64]. Reunala T, Salmi J, Karvonen J. Dermatitis herpetiformis and celiac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol.* juill 1987;123(7):930-2.
- [65]. Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, Basso D, Plebani M, Pedini B, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* févr 2006;154(2):275-9.
- [66]. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *QJM Mon J Assoc Physicians.* févr 2002;95(2):79-82.
- [67]. Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA.* 8 juill 1983;250(2):212-6.

-
- [68]. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet Lond Engl.* 10 déc 1966;2(7476):1280-2.
- [69]. Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 1967;2(7519):729-33.
- [70]. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol.* janv 2002;37(1):51-5.
- [71]. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2009;23(6):633-8.
- [72]. Sugai E, Smecuol E, Niveloni S, Vázquez H, Label M, Mazure R, et al. Celiac disease serology in dermatitis herpetiformis. Which is the best option for detecting gluten sensitivity? *Acta Gastroenterol Latinoam.* déc 2006;36(4):197-201.
- [73]. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* sept 2007;46(9):910-9.
- [74]. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain J Neurol.* déc 1966;89(4):683-722.
- [75]. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol.* nov 2004;251(11):1393-7.

-
- [76]. Visser J, Rosing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2009;1165:195-205.
- [77]. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain J Neurol.* mars 2003;126(Pt 3):685-91.
- [78]. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* sept 2008;64(3):332-43.
- [79]. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünewald RA, Woodroffe NM, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology.* 14 févr 2006;66(3):373-7.
- [80]. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald RA, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology.* 7 mai 2013;80(19):1740-5.
- [81]. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PHR, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology.* 27 mai 2003;60(10):1581-5.
- [82]. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2006;77(11):1262-6.
- [83]. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekblom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juin 2007;25(11):1317-27.

-
- [84]. Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Davies-Jones AGB, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve*. déc 2006;34(6):762-6.
- [85]. Luostarinen L, Himanen S-L, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2003;74(4):490-4.
- [86]. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 7 févr 2012;10:13.
- [87]. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 28 juin 2004;164(12):1275-84.
- [88]. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. avr 1999;94(4):1042-6.
- [89]. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. sept 2004;24(5):278-82.
- [90]. Alvarez-Celorio MD, Angeles-Angeles A, Kraus A. Primary Sjögren's Syndrome and Celiac Disease: Causal Association or Serendipity? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. août 2000;6(4):194-7.
- [91]. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1 déc 2011;365(22):2110-21.
- [92]. Zitouni M, Daoud W, Kallel M, Makni S. Systemic lupus erythematosus with celiac disease: a report of five cases. *Joint Bone Spine*. juill 2004;71(4):344-6.

- [93]. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol.* oct 2012;39(10):1964-70.
- [94]. Freeman HJ. Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* mars 2008;42(3):252-5.
- [95]. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Lond Engl.* 3 mars 2007;369(9563):767-78.
- [96]. Alpigliani MG, Haupt R, Parodi S, Calcagno A, Poggi E, Lorini R. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: a 13-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2008;26(1):162.
- [97]. Lepore L, Martelossi S, Pennesi M, Falcini F, Ermini ML, Ferrari R, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr.* août 1996;129(2):311-3.
- [98]. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 14 févr 2006;12(6):843-52.
- [99]. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simone C, et al. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol.* nov 2003;98(11):2574-5.
- [100]. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease. *J Invest Dermatol.* oct 2011;131(10):2010-6.
- [101]. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* janv 2000;142(1):44-51.

- [102]. Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G, D'angelo Di Paola ME, Abenavoli L, Leggio L, 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.
- [103]. Bardella MT, Marino R, Barbareschi M, Bianchi F, Faglia G, Bianchi P. Alopecia areata and coeliac disease: no effect of a gluten-free diet on hair growth. *Dermatol Basel Switz*. 2000;200(2):108-10.
- [104]. Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G, Addolorato G. Celiac disease and skin: psoriasis association. *World J Gastroenterol*. 14 avr 2007;13(14):2138-9.
- [105]. James DG. Sarcoidosis 2001. *Postgrad Med J*. mars 2001;77(905):177-80.
- [106]. Bianconcini G, Mazzali F, Candini R, Silingardi M, Iori I. [Celiac disease (familial) associated with sarcoidosis. Clinical case and review of the literature]. *Minerva Med*. oct 1994;85(10):541-53.
- [107]. D'Ercole C, Zullo A, Bragazzi MC, Campo SMA. Sarcoidosis and coeliac disease: do not forget the association! *Intern Emerg Med*. mai 2012;7 Suppl 1:S25.
- [108]. Ludvigsson JF, Wahlstrom J, Grunewald J, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. sept 2007;24(2):121-6.
- [109]. Altobelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orio F. Burden of celiac disease in Europe: a review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. déc 2014;26(6):485-98.

- [110]. Van Kalleveen MW, de Meij T, Plötz FB. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Eur J Pediatr.* avr 2018;177(4):593-602.
- [111]. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 14 nov 2012;18(42):6036-59.
- [112]. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* févr 2013;47(2):121-6.
- [113]. Newnham ED. Coeliac disease in the 21st century: paradigm shifts in the modern age. *J Gastroenterol Hepatol.* mars 2017;32 Suppl 1:82-5.
- [114]. Sasseigne R. Intolérance non cœliaque au gluten et mode du régime sans gluten [Internet] [exercice]. Université Toulouse III – Paul Sabatier; 2016 [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1520/>
- [115]. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes.* 2 nov 2018;9(6):551-8.
- [116]. Carlsson A. Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2016;105(4):346-8.
- [117]. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res.* 2015;2015:123653.

- [118]. Kallel R, Krichen-Makni S, Ellouze S, Châari C, Charfi S, Sellami A, et al. [Histological features of celiac disease in south Tunisia: a study of 114 pediatric cases]. *Tunis Med.* avr 2009;87(4):262-6.
- [119]. Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr WJP.* nov 2009;5(4):282-6.
- [120]. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease and narcolepsy. *Pediatr Diabetes.* juill 2016;17(Suppl 22):65-72.
- [121]. Tuhan H, Işık S, Abacı A, Şimşek E, Anık A, Anal Ö, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Arch Pediatr Pediatr Arş.* 1 juin 2016;51(2):100-5.
- [122]. Hadithi M, de Boer H, Meijer JWR, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 21 mars 2007;13(11):1715-22.
- [123]. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* sept 2013;14(3):113-5.
- [124]. Incidence of symptomatic celiac disease in French children [Internet]. G.F.H.G.N.P. 2019 [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.gfhgnp.org/publications/incidence-of-symptomatic-celiac-disease-in-french-children/>

- [125]. Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, Ninaber MK, Sing RAH, Mearin ML. A National Prospective Study on Childhood Celiac Disease in the Netherlands 1993–2000: An Increasing Recognition and a Changing Clinical Picture. *J Pediatr*. 1 août 2005;147(2):239-43.
- [126]. Whyte LA, Jenkins HR. The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective. *Arch Dis Child*. juin 2013;98(6):405-7.
- [127]. White LE, Bannerman E, McGrogan P, Kastner–Cole D, Carnegie E, Gillett PM. Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009–2010: the SPSU project. *Arch Dis Child*. janv 2013;98(1):52-6.
- [128]. Husby S, Koletzko S, Korponay–Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 2012;54(1):136-60.
- [129]. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. juin 2004;27(6):1294-8.
- [130]. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med*. 17 févr 1994;330(7):466-8.
- [131]. Ostergaard GZ, Jacobsen BB. Atrophic, autoimmune thyroiditis in infancy. A case report. *Horm Res*. 1989;31(4):190-2.
- [132]. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition – PubMed . [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18162844/>

- [133]. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2 oct 2014;371(14):1295-303.
- [134]. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. mai 2002;75(5):914-21.
- [135]. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. janv 2006;91(1):39-43.
- [136]. Sollid LM. Breast milk against coeliac disease. *Gut*. déc 2002;51(6):767-8.
- [137]. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2012;55(2):205-8.
- [138]. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2008;6(9):983-7.
- [139]. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. mai 2002;50(5):624-8.
- [140]. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. avr 2003;64(4):469-77.

- [141]. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. avr 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
- [142]. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut*. juill 2006;55(7):1037-46.
- [143]. 45-Focus-Maladie-coeliaque-Biomnis.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/45-Focus-Maladie-coeliaque-Biomnis.pdf>
- [144]. Rami B, Sumnik Z, Schober E, Waldhör T, Battelino T, Bratanic N, 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*. sept 2005;41(3):317-21.
- [145]. Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia*. déc 2002;45(12):1719-22.
- [146]. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut*. juin 1994;35(6):844-6.
- [147]. Collin P, Salmi J, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol*. févr 1994;130(2):137-40.
- [148]. Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut*. avr 1996;38(4):528-30.

- [149]. Hervonen K, Karell K, Holopainen P, Collin P, Partanen J, Reunala T. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol.* déc 2000;115(6):990-3.
- [150]. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens.* janv 1997;49(1):29-34.
- [151]. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology.* avr 2005;128(4 Suppl 1):S87-91.
- [152]. Prendiville JS, Esterly NB. Childhood dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* sept 1991;9(3):375-81.
- [153]. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13-20.
- [154]. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet Lond Engl.* 14 juin 1997;349(9067):1755-9.
- [155]. Masson E. Introduction à l'immunologie. EM-Consulte. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/article/15984/introduction-a-l-immunologie>
- [156]. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathol Biol.* 1 avr 2013;61(2):e13-9.

- [157]. Kurien M, Mollazadegan K, Sanders DS, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study on the risk of coma, ketoacidosis and hypoglycemia in patients with celiac disease and type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* déc 2015;52(6):1167-74.
- [158]. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study – PubMed . [cité 12 juill 2021]. Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564209/>
- [159]. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur:
<https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2018>
- [160]. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, Prisco F, Tumini S, Stoppoloni O, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2001;32(1):37-40.
- [161]. Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM. *Diabetes Care.* août 1998;21(8):1379-81.
- [162]. Certo M, Mancini A, Fiumara C, Conte G, Valle D, Abagnale R, et al. [Gastroenterologic pathology and replacement organotherapy in thyroidectomized patients]. *Minerva Chir.* nov 1993;48(21-22):1319-23.
- [163]. DUBUCQUOI S, La maladie cœliaque en quelques mots..., Institut immunologique du CHRU de Lille, 2012, [en ligne]. Disponible sur:
<http://biologiepathologie.chru-lille.fr/pathologies/sdu-celiac-imprim.pdf>.

- [164]. BAI JC, FRIED M, CORAZZA GR et al, Maladie coeliaque, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, Avril 2012.
- [165]. AMELI.FR, Le diagnostic de l'intolérance au gluten, 4 août 2014,. Disponible sur : http://www.ameli-sante.fr/intolerance-au-gluten/les-symptomes-le-diagnostic-et_levolution-de-lintolerance-au-glut.
- [166]. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc.* mars 1998;47(3):223-9.
- [167]. Schmitz J, Garnier-Lengliné H. [Celiac disease diagnosis in 2008]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* avr 2008;15(4):456-61.
- [168]. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med.* 22 sept 1988;319(12):741-4.
- [169]. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, Daly DS, Lough JO, Cleland DP, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology.* déc 1988;95(6):1518-22.
- [170]. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U, Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD), et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* mars 2011;43 Suppl 4:S385-395.
- [171]. Rahmoune H, Amrane M, Boutrid N. Celiac Disease: Practical Knowledge of Young Doctors at Setif University Hospital, Algeria. *Int J Celiac Dis.* 3 août 2020;8(3):104-6.

- [172]. Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, et al. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med.* 28 août 2013;11(1):188.
- [173]. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* août 2010;123(8):691-3.
- [174]. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. [Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?]. *Gastroenterol Clin Biol.* sept 2009;33(8-9):635-47.
- [175]. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease – PubMed. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18315587/>
- [176]. Cellier C. La maladie cœliaque de l'adulte. *Rev Fr Lab.* 1 janv 2005;2005(369, Supplement):23-7.
- [177]. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol.* 28 mars 2012;18(12):1348-56.
- [178]. L. El Azizi, Dr, W. Aitifali, Dr. Dépistage sérologique de la maladie cœliaque chez des patients atteints de diabète type 1. EM-Consulte



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+04400+ | +015115+ 8 +00000+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/308

سنة 2021

مرض الاضطرابات الهضمية وأمراض المناعة الذاتية عند الأطفال
(حول 18 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/09

من طرف

السيد محمد أمين حفيظ

المزداد في 10 يوليوز 1995 بتونس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

مرض الاضطرابات الهضمية - أمار المناعة الذاتية - تحري - الطفل

اللجنة

الرئيس السيد المصطفى حيدة.....
أستاذ في طب الأطفال
المشرف السيدة سناء أبو رزاق.....
أستاذ في طب الأطفال
أعضاء { السيدة لخضر إدريسي منية.....
أستاذة في طب الأطفال
..... السيدة حنان الوهابي.....
أستاذة مبرزة في علم الغدد