



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 036

Etude de la séroprévalence de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques de type 1

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 /03/2017

PAR

Mr. Ider OUJAMAA

Né le 23 Mars 1989 à Ouarzazate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Maladie coeliaque – Diabète type 1 – séroprévalence – enfant – adulte –
population marocaine – anticorps anti-transglutaminase – anticorps anti-
endomysium – dosage pondéral des IgA – HLA-DQ2 – HLA-DQ8.

JURY

M.	M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
M.	B. ADMOU Professeur d'Immunologie	RAPPORTEUR
M.	M. AMINE Professeur d'Epidémiologie Clinique	} JUGES
M ^{me} .	N. EL ANSARI Professeur agrégé d'Endocrinologie et Maladie Métabolique	
M.	H. BAIZRI Professeur agrégé d'Endocrinologie et Maladie Métabolique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا
عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة- الآية 32

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



A decorative rectangular border with a complex, repeating geometric pattern of interlocking lines, resembling a Celtic or Art Deco style, framing the central text.

*LISTE
DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADMOU Brahim	Immunologie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuropharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl Mrabih Rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie -réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie

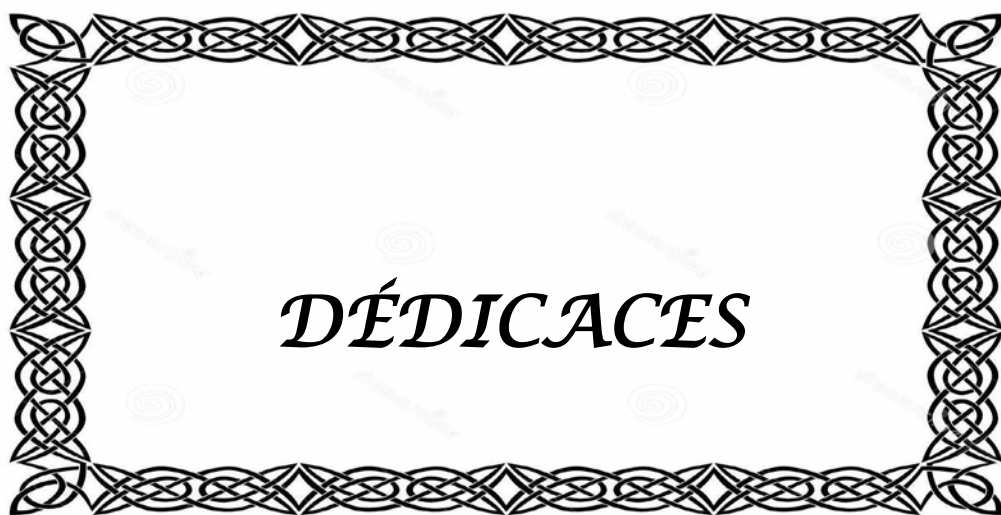
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique

ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicology environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie- orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie- orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie- orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino – Laryngologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino –Laryngologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
EL HARRECH Youness	Urologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL MEZOUARI El Moustafa	ParasitologieMycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
FAKHRI Anass	Histologie– embyologiecytogénétique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DÉDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A ma très adorable mère Aïcha

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être le fils.

Tu as toujours été mon exemple, car tout au long de votre vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chères mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour...

A mon très cher père Thami

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien-être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A mes chers frères : Abdessadek et youness

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour envers vous.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mes chères sœurs : Jamila et Meryem

L'affection et l'amour fraternel que vos me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre frère.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves..

A mes chers cousins et cousines

Vous êtes pour moi des frères et soeurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles.
Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A mes Tantes et Oncles

L'affection et l'amour que je vous porte sont sans limites.
Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et le respect
Que j'ai pour vous.
Puisse dieu vous préserver et vous procurer tout le bonheur et la prospérité.

A mes grands-parents

Les mots seuls ne sauraient exprimer tout l'amour et l'affection que je porte pour vous.
Puisse Dieu, tout Puissant, vous procurer santé et longue vie.

A toute la famille,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.
Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

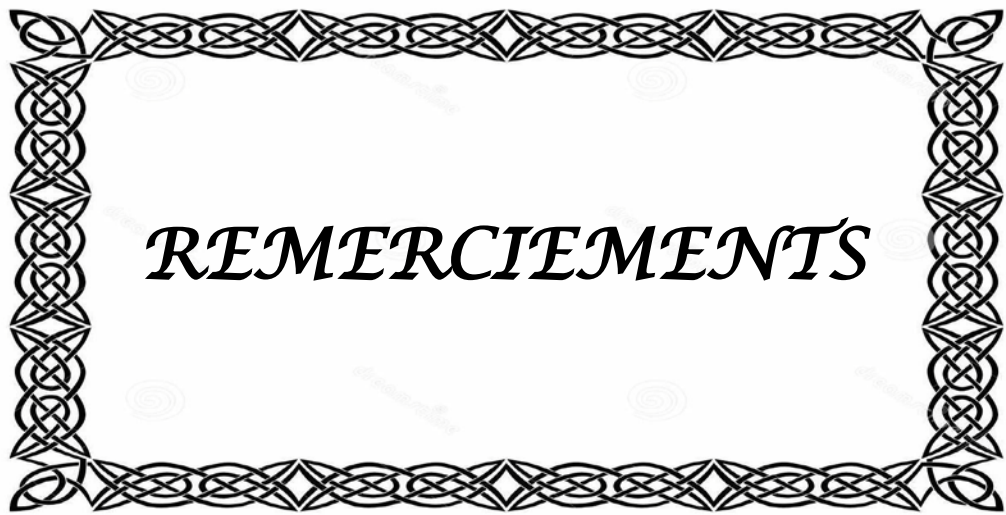
A mes très chers amis Zawy, Mohamed, Mouhcine, Issam & Wafae, Hassan, Mustapha, Sanaa, Hasna, Abdeljalil, Lhabib, Abdelhakim, Saïd, Abdesslam, Mohamed, Rachid et Saïd.

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleurs.

A mes amis(es) et collègues,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à toute longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de thèse :

Professeur SBIHI Mohamed

Professeur de pédiatrie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider mon jury de thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude et de vos conseils pour ce projet. Veuillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Professeur ADMOU Brahim

Professeur d'immunologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.

Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A notre maître et juge de thèse :

Professeur EL ANSARI Nawal

Professeur agrégé d'endocrinologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines, de vos conseils et de votre encadrement tout au long de la réalisation de ce travail.

Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse :

Professeur BAIZRI Hicham

Professeur agrégé d'endocrinologie

Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Veuillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour vos conseils, votre aide et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire

partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.

Au Docteur SEBANNI Majeda et à toute l'équipe du laboratoire d'épidémiologie du CHU MED VI.

L'enthousiasme et l'emballement avec lequel vous m'avez encadré reflètent parfaitement votre engagement aux côtés des jeunes médecins.

J'ajoute que la valeur de ce travail ne sera dûment achevée sans vos conseils, votre professionnalisme et votre disponibilité à m'encadrer et à m'encourager à finir ce projet.

Veuillez accepter mes plus respectueuses salutations.

A l'équipe du laboratoire d'immunologie, à Mr Lahcen ELMOUMOU en premier et à Dr HAZIM, Mr BELHOUARI, Mlle MERZOUG, Mme BANDAFI, Mme ERRAQI et Mme MAHBOUB

Je vous remercie d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail. Je remercie votre bienveillance, votre disponibilité, votre professionnalisme.

Vous êtes tous la raison première de réussite de ce travail.

A l'équipe du Centre de Recherche clinique, avec Mme BRAHIM, Docteur Imane BRAHIM, Mlle TLOUATI, Mme ELHADCHI et Mlle EZZAHRAOUI.

Je vous remercie d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail. Je remercie votre bienveillance, votre disponibilité, votre professionnalisme.

Vous êtes tous la raison première de réussite de ce travail.

Au Docteur IANNAH Abdessadek, Docteur GHAZAL Abdelaziz, Docteur BOUCETTA Nezha, Docteur GOUMRI Saâdia, Docteur ZAKAR Abderrahmane, Docteur CHAFIK Hassan, à Mme MATRANI Saïda et à toute l'équipe du service de pédiatrie du CHR IBN ZOHR.

Je vous remercie d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail. Sans votre acharnement et implication personnelle, ce travail ne se réalisera pas.

Au Docteur ELQADIRI Rabiy, Docteur ELBAKRI Safae, Docteur ELMOUSSAOUISoufiane, à Mme Nadia, à Mme Salwa et à toute l'équipe du service de pédiatrie B du CHU MED VI.

Je vous remercie d'avoir m'aider dans la réalisation de ce travail. Votre sympathie et votre implication sont énormes.

Au Docteur ENNAZK Leïla et à toute l'équipe de service d'endocrinologie-
maladies métaboliques et nutrition du CHU MED VI

Je vous remercie d'avoir m'aider et conseiller tout au long de la
réalisation de ce travail.

A l'association ABED et en premier son président Professeur BAROOK et à
Mr MILOUD.

Je vous remercie de m'avoir accueilli, conseiller et orienter. Je salue
votre dévouement à l'aide de l'enfant diabétique. Je vous dédie ce travail.

Au Docteur Sanaa ELHADRI et à toute l'équipe de service d'Endocrinologie du
CHM Avicenne.

Je vous remercie de m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail. Vos
conseils, votre disponibilité et votre professionnalisme m'ont aidé
énormément.

A l'équipe des infirmières de la salle de prélèvement, Mme Amina
BENSMIMOU, Mme Hayat ELALI, Mme HANANE BOUALTOU, Mme Nawal
AIT BENBRAHIM et aussi à Mr Toufik HAKOUM

Votre aide était énorme, votre professionnalisme votre bonté et votre
disponibilité m'ont marqué à toujours.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

MC	: Maladie coeliaque
DT1	: Diabète de type 1
Ac	: Anticorps
tTG	: Transglutaminase tissulaire
EMA	: Endomysium
HLA	: Human Leucocyte Antigen
DGP	: Deamidated Gliadine Peptides
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CHR	: Centre hospitalier régional
CSU	: Centre de santé urbain
IMC	: Indice de masse corporelle
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
RAMED	: Régime d'assistance médicale
MAI	: Maladie auto-immune
TAI	: Thyroïdites auto-immunes
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
ATCD	: Antécédent
RM	: Rétrécissement mitral
RAA	: Rhumatisme articulaire aiguë
CIV	: Communication interventriculaire
IF	: Insulinothérapie fonctionnelle
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
IFN γ	: Interféron γ
TCR	: T Celle Receptor
TG2	: Transglutaminase type 2
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
TCC	: T Cell Clones
TCL	: T Cell Lines

PBMC	: Peripheral Blood Mononucleated Cells
EGF	: Epithelial Growth Factor
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IDF	: International Diabetes Federation
ADA	: American Diabetes Association
WGO	: World Gastroenterology Organization
ESPGHAN	: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition
LIE	: lymphocytes intraépithéliaux
CEI	: Cellule épithéliale intestinale
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CD	: Cellules dendritiques
APLV	: Allergie aux protéines de lait de vache
MENA	: Middle East and North Africa.
ICA	: Anti-îlots de Langerhans
IAA	: anti-insuline
IA2	: Tyrosine phosphatase
GAD	: Glutamic acid decarboxylase
VGM	: Volume globulaire moyen



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Type et durée de l'étude	5
II. Population d'étude et échantillonnage	5
1. Population cible de l'étude	5
2. Centres d'études et modalités de recrutement	5
III. Collecte des données	6
1. Éléments de l'enquête	7
IV. PLAN EXPÉRIMENTAL	8
1. Exploration immunologique	8
2. Dépistage des auto-anticorps	9
3. typage HLA	10
3. Critères de séropositivité	10
V. Analyse des données	10
VI. Aspects règlementaires	11
RÉSULTATS	12
I. Les données sociodémographiques	13
1. Âge	13
2. Sexe-ratio	13
3. Origine	14
4. Couverture sociale	15
5. Lieu de recrutement	15
II. Données cliniques	16
1. Antécédents familiaux des maladies auto-immunes (MAI)	16
2. Antécédents personnels	17
3. Parenté et son degré	20
4. Symptomatologie clinique	20
5. Croissance staturopondérale et IMC	21
6. Historique du diabète type 1	23
III. Données biologiques	29
1. Hémoglobine glyquée (Hb1Ac)	29
2. Taux d'hémoglobine	29
3. Autres bilans biologiques	29
IV. Résultats des dosages immunologiques	30
1. Dosages des auto-anticorps	30
2. Typage HLA	32
3. Résultat histopathologique	32
V. Résultats comparatifs des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps	33
1. Sexe	33
2. Age	33

3. Antécédents familiaux.....	34
4. Antécédents personnels d'autres MAI.....	34
5. Antécédents de fracture osseuse.....	35
6. Parenté.....	35
7. Symptômes cliniques.....	35
8. Statut staturopondéral et IMC.....	36
9. Circonstances de découverte du diabète.....	37
10. Ancienneté du diabète.....	37
11. Âge de début de diabète.....	37
12. Dose d'insuline.....	38
13. Complications aiguës.....	38
14. Complications dégénératives.....	40
15. Équilibre glycémique.....	40
16. Hémoglobine glyquée (Hb1Ac).....	41
17. Taux d'hémoglobine.....	41
DISCUSSION.....	42
I. GÉNÉRALITÉS :	43
1. Maladie coeliaque.....	43
2. DIABÈTE TYPE 1.....	62
3. ASSOCIATION MALADIE COELIAQUE ET LE DIABÈTE TYPE 1.....	68
II. DISCUSSION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....	69
1. Caractéristiques sociodémographiques de l'association MC-DT1.....	73
2. Association MC-DT1 et ATCD DE MAI.....	75
3. Caractéristiques cliniques et paracliniques.....	76
III. Forces et limites de l'étude.....	91
IV. Recommandations et perspectives.....	92
CONCLUSION.....	93
ANNEXES.....	96
RÉSUMÉS.....	98
BIBLIOGRAPHIE.....	104



INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune déclenchée par le gluten et des prolamines apparentées chez des individus possédant une susceptibilité génétique (1). Elle est fréquemment associée avec d'autres maladies auto-immunes, parmi elles, figurent en premier le diabète type 1 (DT1), lequel est caractérisé par une réponse dirigée contre les cellules β pancréatiques (2). Les deux maladies partagent des facteurs de risque génétiques et environnementaux particuliers, ce qui explique la fréquence élevée de cette association (3).

L'association MC-DT1 concerne un groupe particulier des patients diabétiques type 1 à risque, et est caractérisée en plus des complications propres à la MC, par un risque plus élevé d'hypoglycémies (4, 5), de complications dégénératives (5-8) voire de surmortalité (9) par rapport aux patients diabétiques type 1 non cœliaques. Ceci induit inévitablement un coût socio-économique supplémentaire non négligeable.

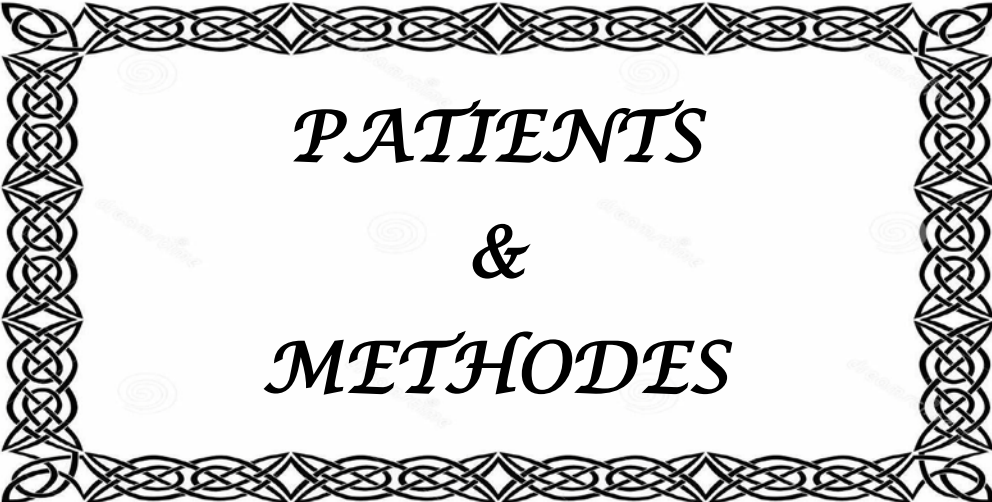
La MC est polymorphe dans sa présentation clinique, et la plupart des patients manifestent des formes paucisymptomatiques ou même silencieuse (10). Ceci justifie en partie l'intérêt du dépistage systématique à réaliser chez ce groupe à risque, surtout avec le bénéfice potentiel du régime sans gluten (RSG) sur la prévention des complications et la correction de certains désordres liés à la MC (4, 5, 11).

Les anticorps (Ac) anti-transglutaminase tissulaire (tTG) et anti-endomysium (EMA) sont les marqueurs sérologiques les plus spécifiques et les plus sensibles pour la recherche de la MC. L'avènement des Ac anti-gliadines déamidées (DGP) a permis d'enrichir cette panoplie de tests sérologiques et des études futures peuvent mieux définir leur intérêt dans l'approche diagnostique(12).

Peu d'études marocaines se sont intéressées à évaluer l'ampleur de l'association MC-DT1 dans notre contexte (13, 14), et des études avec une approche méthodologique plus appropriée s'avèrent pertinentes en vue de mieux appréhender l'état des lieux d'une telle association à l'échelle régionale et nationale.

La présente étude avait comme objectifs :

- Principalement, de déterminer la séroprévalence de la MC chez les patients diabétiques type 1 à Marrakech.
- Et secondairement, d'étudier les particularités cliniques et biologiques des patients diabétiques et cœliaques.



PATIENTS
&
METHODES

I. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique portant sur une population pédiatrique et adulte et consiste à déterminer la séroprévalence de la MC chez les patients diabétiques type 1 et à comparer les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques chez les deux groupes séropositifs et séronégatifs.

Le recrutement des patients a été réalisé entre février 2015 et décembre 2016.

II. Population d'étude et échantillonnage

1. Population cible de l'étude

1.1. Critères d'inclusion

La population cible était constituée de patients adultes et enfants répondant aux critères suivants :

- Connus diabétiques de type I, âgés de plus de 6 mois au moment du diagnostic du DT1

1.2. Critères de non-inclusion

- Diabète de type II ou autre
- Enfants âgés de moins de 6 mois

2. Centres d'étude et modalités de recrutement

2.1. Centres d'étude

Le recrutement des participants a été effectué au niveau de 3 centres hospitaliers et 1 centre de santé urbain (CSU) de suivi des diabétiques et de maladies cardiovasculaires à la ville de Marrakech.

- Service de Pédiatrie B du Centre Hospitalier Universitaire(CHU) Mohamed VI ;
- Service d'Endocrinologie–Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition du CHU Mohamed VI ;

- Service d'Endocrinologie Diabétologie et Maladies métaboliques de l'hôpital Militaire Avicenne ;
- Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Régional (CHR) Ibn Zohr ;
- Service d'Endocrinologie-Diabétologie du CHR Ibn Zohr ;
- Centre de santé urbain Youssef Ibn Tachfine de suivi du diabète et de maladies cardiovasculaires.

2.2. Modalités du recrutement

Deux approches ont été utilisées pour recruter les patients en fonction de la disponibilité ou non d'un registre des patients diabétiques type I.

Comme il est schématisé sur la figure-1, la disponibilité ou non d'un registre de service réservé aux patients diabétiques type 1 a conditionné les moyens de recrutement.

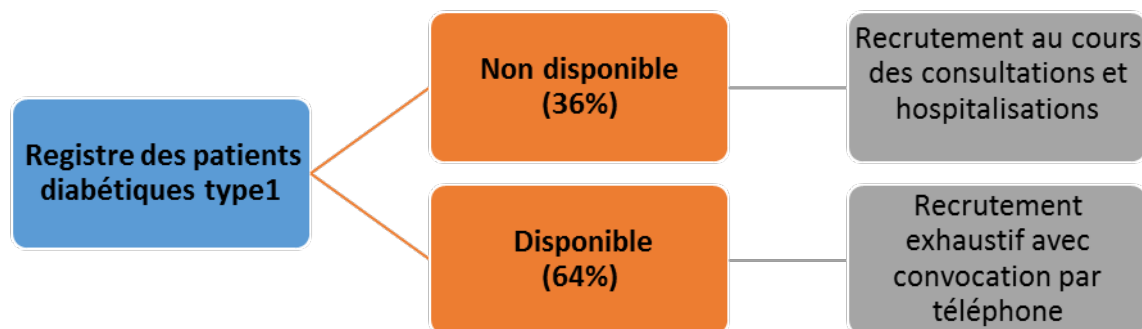


Figure 1 : Modalités du recrutement des patients

III. Collecte des données :

La collecte des données a été effectuée moyennant un questionnaire rempli directement par le même enquêteur et complété par l'exploitation des dossiers médicaux disponibles.

1. Éléments de l'enquête :

1.1. Questionnaire (voir annexe-1)

Le questionnaire comportait 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 :
 - o les antécédents familiaux et personnels de maladies auto-immunes,
 - o L'historique du diabète, le type d'insuline et le schéma prescrit et la dose totale d'insuline, le niveau d'équilibre glycémique, les complications aiguës dans les derniers 6 mois (Acidocétose, épisodes de cétose simple, hypoglycémies sévères et hypoglycémies modérées), la présence ou non de complications dégénératives (néphropathie, rétinopathie, neuropathie et macroangiopathie).
 - o la présence de symptômes cliniques de la maladie cœliaque,
 - o Le poids et la taille.
- Les données biologiques comportant :
 - o l'hémoglobine glyquée le plus récent,
 - o le chiffre d'hémoglobine et du volume globulaire moyen (VGM),
 - o la ferritinémie,
 - o la protidémie et l'albuminémie,
 - o la calcémie et les transaminases.

1.2. Prélèvements sanguins

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin veineux périphérique sur un tube sec glosé (type MediPlus) nécessaire à la recherche des marqueurs sérologiques de la MC et un tube EDTA destiné au typage HLA DQ2/DQ8 en cas de besoin. Les prélèvements ont été acheminés au laboratoire d'immunologie de l'hôpital Arrazi pour les 1ers, et au laboratoire HLA du CRC pour les 2es.

Au niveau du laboratoire d'immunologie, les prélèvements obtenus sur tubes secs ont été centrifugés, aliquotés, et congelés à - 20 C° en attendant leur analyse en série. Les prélèvements destinés au typage HLA ont subi une centrifugation avec recueil d'une couche cellulaire "Buffy Coat" conservée à - 20 C° et qui servira à l'extraction de l'ADN et à l'analyse par biologie moléculaire.

IV. PLAN EXPÉRIMENTAL

1. Exploration immunologique

Conformément à une démarche de diagnostic de la maladie cœliaque scientifiquement validée, adoptée au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech (voir figure-1).

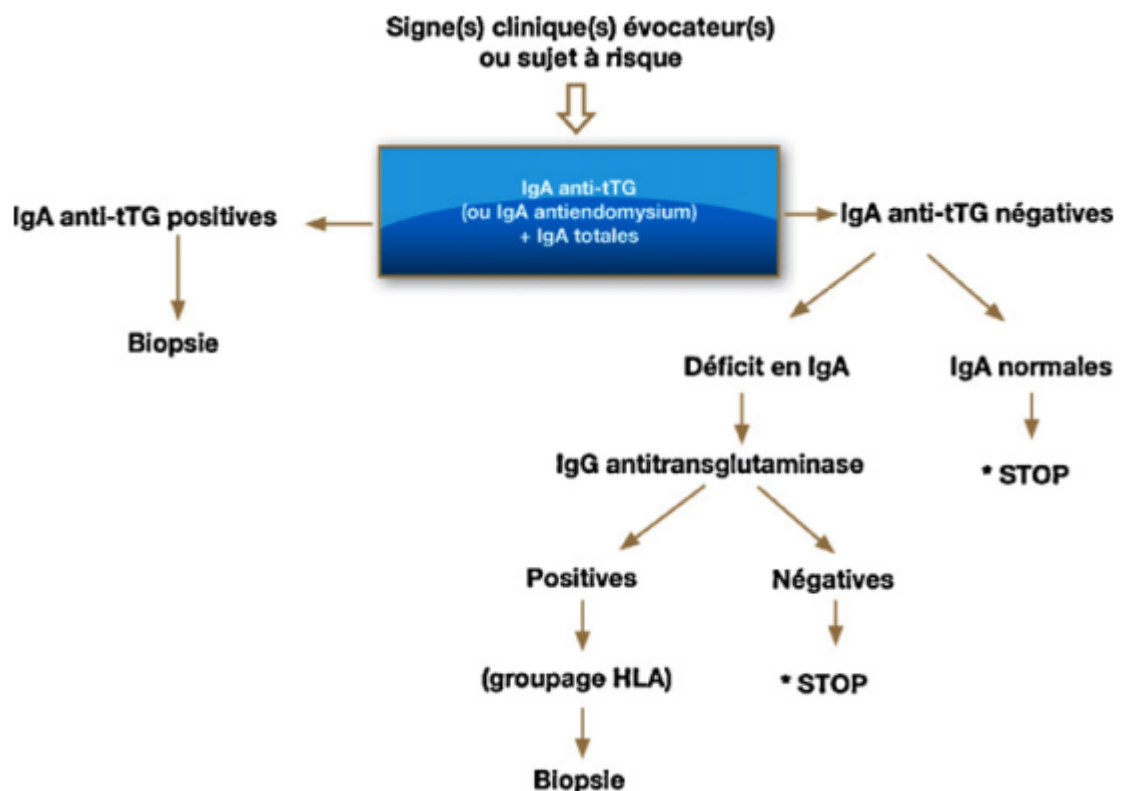


Figure 2 : Protocole de l'étude(15)

2. Dépistage des auto-anticorps

2.1. Anticorps anti-transglutaminase

Tous les patients recrutés ont bénéficié d'un dosage quantitatif des anticorps anti-tTG de type IgA utilisant une technique immunoenzymatique de type ELISA (tTG-A ELISA ORGENTEC, Diagnostika GmbH, Mainz, Allemagne), avec un seuil de positivité recommandé par le fabricant de 10 UI/ml.

Les patients séronégatifs en anticorps anti-tTG IgA mais présentant des signes objectifs faisant suspecter la MC ont bénéficié aussi d'un dosage quantitatif des Ac anti-tTG de type IgG utilisant la même méthodologie (tTG-G ELISA, ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Allemagne, seuil = 10 U/ml).

Les situations cliniques considérées pour le dosage des anticorps anti-tTG IgG étaient :

- Un poids < 2 DS, une taille < 2 DS et/ou un IMC < 2 DS (ou < à 18,5 pour les patients d'âge ≥ 20 ans)
- Des signes biologiques de malabsorption type : anémie, hypocalcémie, hypoprotidémie, hypoalbuminémie ou hypoferritinémie.

2.2. Anticorps anti-endomysium :

Tous les patients considérés comme positifs pour les Ac anti-tTG type IgA ont bénéficié d'une recherche des anticorps anti-EMA IgA par immunofluorescence indirecte (IFI) (EUROIMMUN AG, Luebeck, Allemagne, seuil = 1 :10).

2.3. Dosage pondéral des IgA :

Tous les patients séronégatifs pour les Ac anti-tTG IgA et séropositifs pour les Ac anti-tTG IgG ont bénéficié d'un dosage pondéral des IgA.

2.4. Typage HLA :

Les patients séropositifs en IgA anti-tTG et anti-EMA mais dont le titre des Ac anti-tTG est faible et qui ne sont pas connus coeliaque sont programmés pour l'étude des molécules HLA-DQ2 et DQ8.

3. Critères de séropositivité :

La séropositivité était retenue chez nos patients (Figure-2):

- Si la recherche des Ac anti-tTG IgA et Ac anti-EMA IgA était positive
- Patients connus cœliaques et mis sous RSG (régime sans gluten), même si la sérologie était négative.

V. Analyse des données

La saisie des données a été faite sur le logiciel SPSS version 17.0. L'analyse a été réalisée sur logiciel SPSS version 16.0 au laboratoire d'épidémiologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, université CADI AYAD.

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.

Dans un deuxième temps, les variations entre les deux groupes séropositifs et séronégatifs ont été calculées pour chacune des variables cliniques et paracliniques.

Pour les variables numériques, les comparaisons ont fait appel au test T de Student et au test non paramétrique de comparaison des rangs de Mann-Whitney.

Pour les variables représentées en proportions de catégories, les comparaisons ont fait appel au test Chi-carré et au test de Fisher exact.

Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

VI. Aspects règlementaires

Cette étude est un sujet de thèse accepté par le comité des thèses de la FMPM. L'étude a pris en compte le respect du consentement écrit et éclairé du patient ou de ses tuteurs s'il est mineur, de son anonymat ainsi que la confidentialité des données. Les autorisations d'accès aux dossiers et de l'organisation des journées de prélèvements ont été accordées par les chefs de services des hôpitaux universitaires et le directeur régional de santé de la région de Tensift Al Haouz.

A decorative rectangular border with a complex, repeating geometric pattern of interlocking lines, resembling a Celtic knot or a stylized lattice. The border is centered on the page and frames the word 'RÉSULTATS'.

RÉSULTATS

I. Les données sociodémographiques :

1. Âge :

La moyenne d'âge de notre échantillon était de $14,1 \pm 8$ ans, avec des extrêmes allant de 1 à 42 ans. La figure-3 répartit les patients en fonction de leur âge.

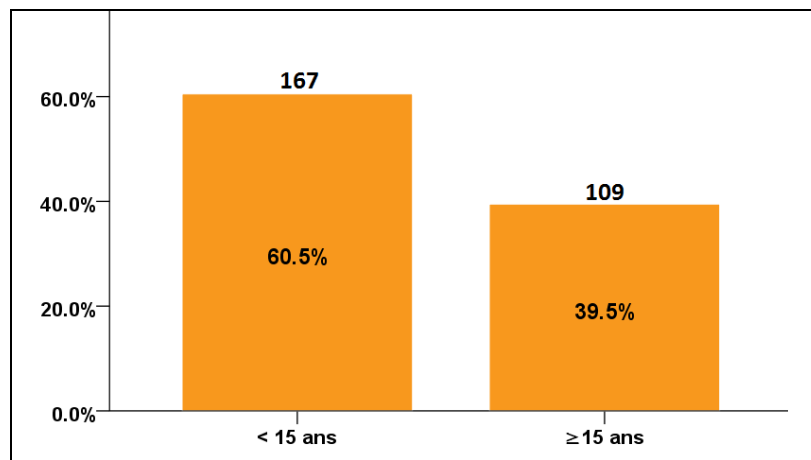


Figure-3 : Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge

2. Sexe-ratio:

Parmi les 276 diabétiques type 1, 144 étaient de sexe féminin ; soit 52,2% de la population étudiée. Ainsi, le sexe-ratio F : M de notre échantillon est proche de 1 : 1 (voir figure-4).

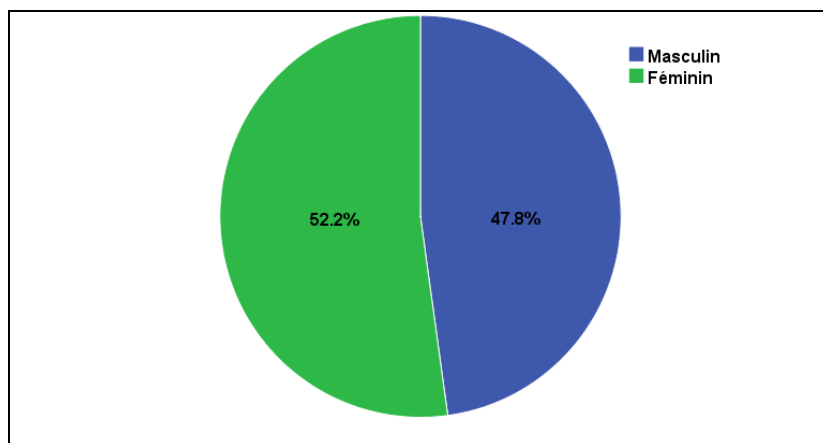
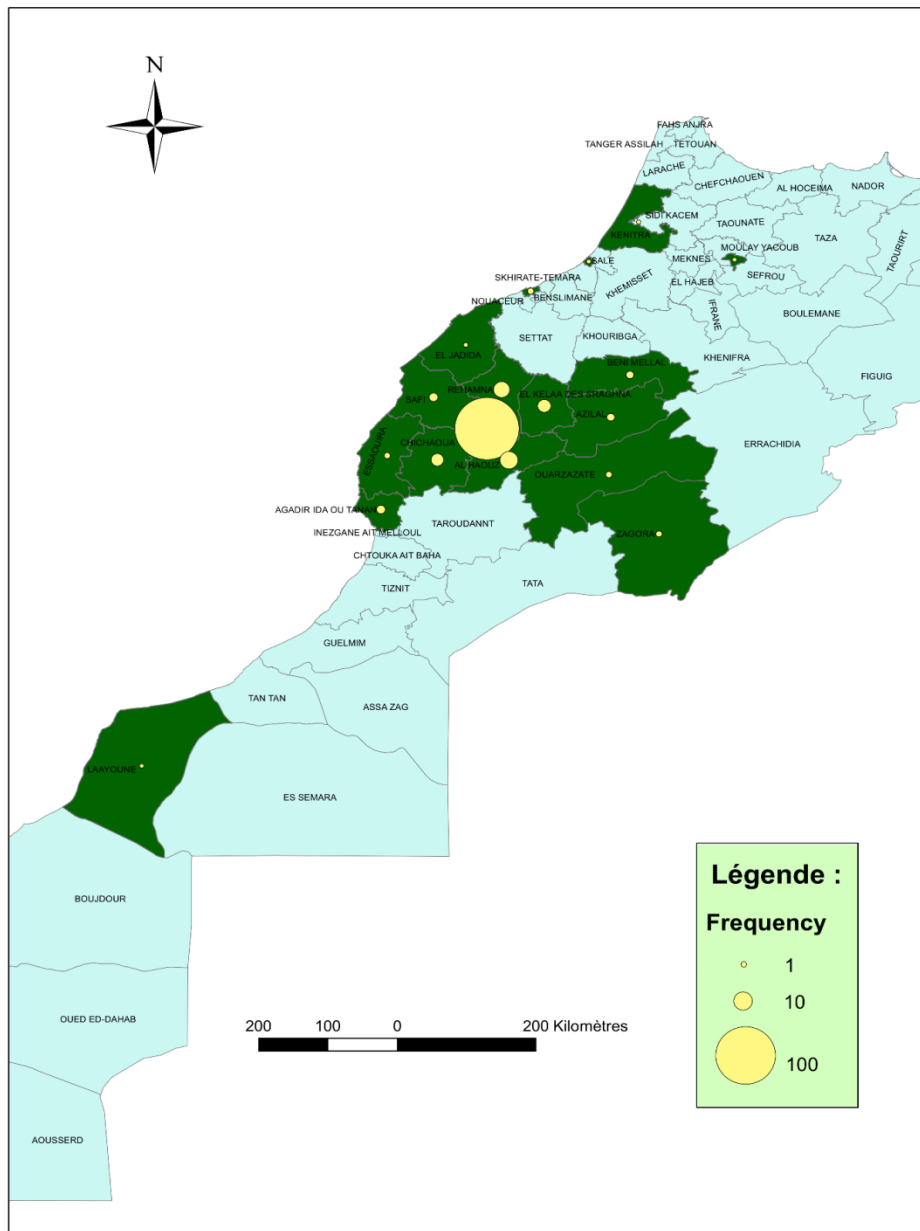


Figure 4 : La répartition de l'échantillon d'étude selon le sexe

3. Origine



Carte 1: Répartition de la population d'étude selon l'origine

L'échantillon de notre étude était originaire de 18 provinces, dont 90% relevaient de la région de Marrakech–Tensift El Haouz, la ville de Marrakech (73,2%), les provinces de Al–Haouz (5,8%), Errhamna (5,1%), El Kelaâ des Sraghna (3,3%), et Chichaoua (2,9%). Les 10% restant étaient originaires d'autres régions du Maroc (voir carte géographique 1).

4. Couverture sociale :

Environ le 1/3 de notre échantillon n'avait pas de couverture médicale et 51,4% étaient sous régime Ramed. La figure-5 représente la répartition de notre échantillon selon le type de couverture médicale.

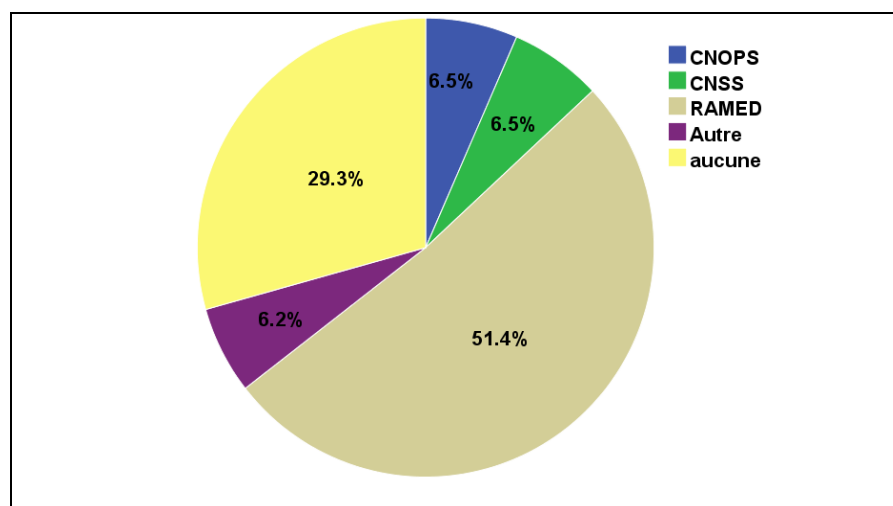


Figure 5: Répartition de la population d'étude selon le type de couverture médicale

CNOPS : Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale, CNSS : Caisse nationale de sécurité sociale, RAMED : Régime d'assistance médicale

5. Lieu de recrutement :

Environ 90% de notre échantillon d'étude étaient recrutés auprès de 3 services hospitaliers ; le service de pédiatrie du CHR Ibn Zohr (40,9%), le service de pédiatrie B (30,8%) et le service d'endocrinologie (18,8%), tous deux du CHU MED VI. La figure-6 représente les données relatives au lieu de recrutement.

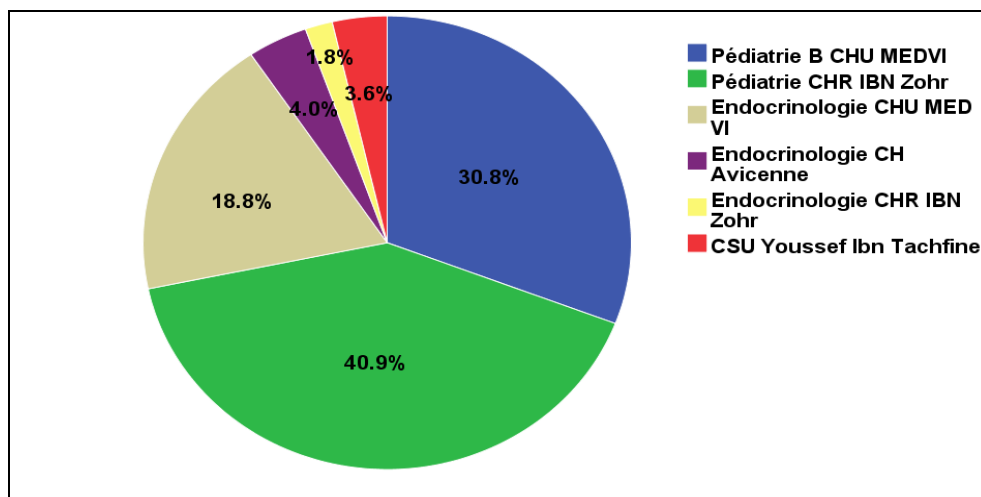


Figure 6 : Répartition de la population d'étude selon le lieu de recrutement

II. Données cliniques :

1. Antécédents familiaux des maladies auto-immunes (MAI)

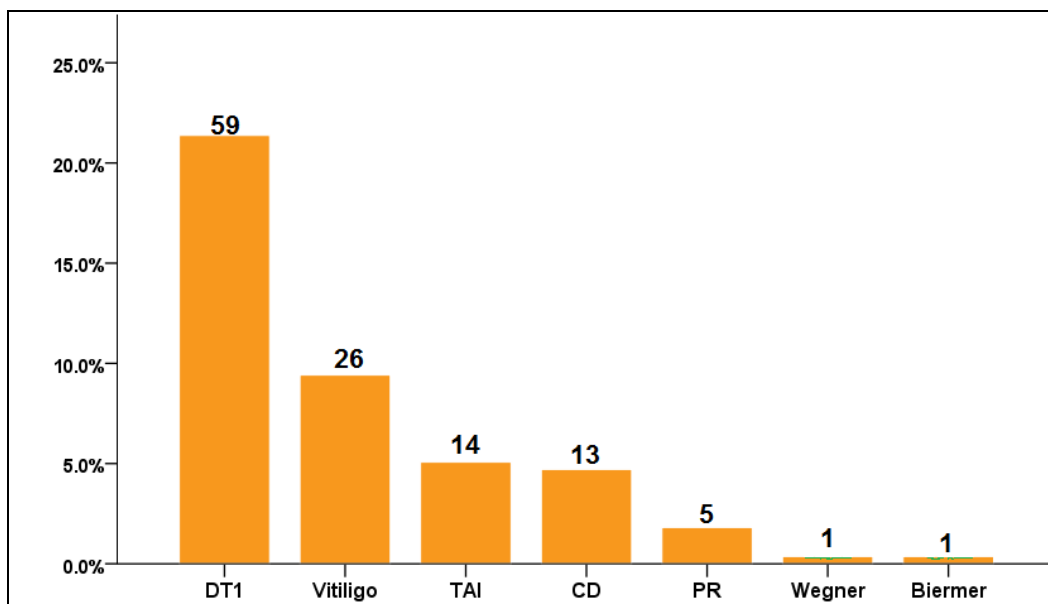


Figure 7 : Répartition des types d'antécédents familiaux de MAI

DT1 : diabète type 1, CD : maladie coeliaque, TAI : thyroïdites auto-immunes, PR : polyarthrite rhumatoïde

Les antécédents familiaux de MAI ont été recherchés chez les parents (père, mère, tante, oncle, grands-parents) et la fratrie des patients de notre série. Nous avons relevé la présence de DT1 chez 21,4%, suivi par le vitiligo, noté chez 9,4% des patients. La MC et les TAI ont été tous les deux retrouvés dans environ 5% des cas. La figure-7 résume les données relatives aux antécédents familiaux des MAI.

2. Antécédents personnels

2.1. MAI associées

La MC occupait la première place parmi les MAI associées au DT1, elle était connue dans 8 cas ; suivie des TAI (n=3), de la maladie d'Addison (n=2), du vitiligo (n=1), de l'AJI (n=1), de la maladie de Biermer (n=1) et du lupus (n=1). La Figure-8 représente ces données.

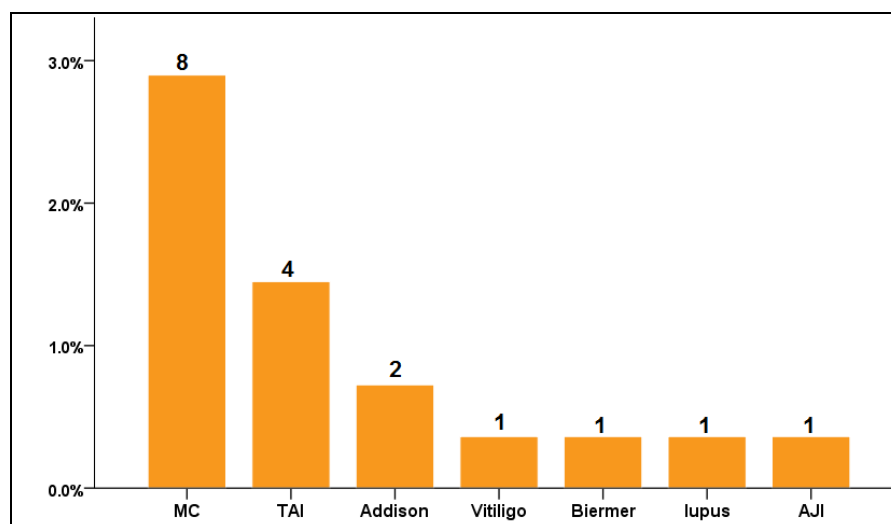


Figure 8 : répartition des antécédents personnels connus des MAI

MC : maladie coeliaque, TAI : thyroïdites auto-immunes, AJI : Arthrite juvénile idiopathique.

2.2. Antécédents de fractures osseuses

Presque 10% des patients (n=27) avaient un antécédent de fracture osseuse. La fracture était jugée de mécanisme non violent dans 4% des cas (figure-9).

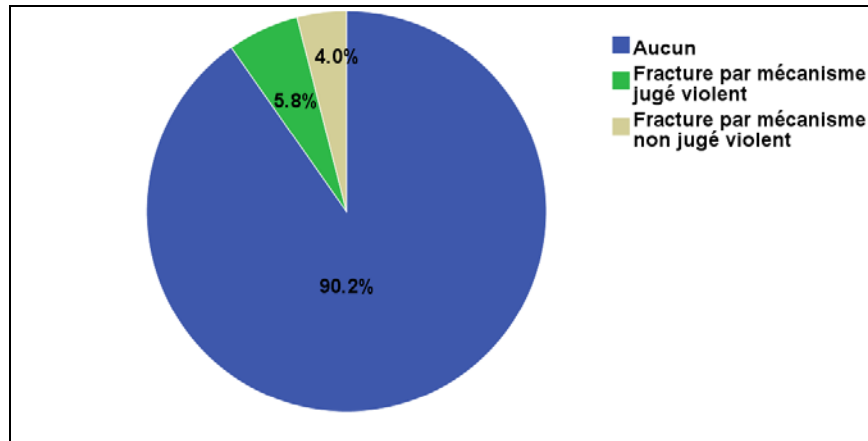


Figure 9 : Répartition des patients selon les antécédents des fractures osseuses

2.3. Autres antécédents pathologiques connus :

Quatre-vingt-un pourcent des cas ne présentaient pas d'autres antécédents particuliers. Chez le reste, l'épilepsie et l'atopie venaient toutes deux en première place (n=7). Nous avons aussi relevé un cas de trisomie 21.

En ce qui concerne les antécédents chirurgicaux, nous avons noté 2 cas d'appendicectomie, 2 cas d'amygdalectomie et 2 cas d'ablation de kyste thyroïdienne.

L'ensemble des antécédents sont rapportés dans le tableau-I.

Tableau I : Les autres antécédents pathologiques particuliers de notre population d'étude

Antécédents	Nombre	Pourcentage
Médicaux		
Epilepsie	7	2,5%
Atopie	7	2,5%
Cataracte	4	1,4%
RM	2	0,7%
RAA	2	0,7%
CIV	1	0,4%
Thrombose veineuse profonde	2	0,7%
Migraine	2	0,7%
Trisomie 21	1	0,4%
Surdité congénitale de perception	1	0,4%
Syndrome néphrotique	1	0,4%
Tuberculose pulmonaire	1	0,4%
Ulcère gastro-duodéal	1	0,4%
Pancréatite aiguë	1	0,4%
Névrite optique rétrobulbaire	1	0,4%
Dépression	1	0,4%
Sténose œsophagienne caustique	1	0,4%
Ichtyose	1	0,4%
Chirurgicaux		
Appendicectomie	2	0,7%
Ablation du kyste thyroïdienne	2	0,7%
Amygdalectomie	2	0,7%
Cryptorchidie	1	0,4%
Adénoïdectomie	1	0,4%
Hernie ombilicale	1	0,4%
Hernie inguinale	1	0,4%

CIV : Communication interventriculaire, RM : Rétrécissement mitral, RAA : Rhumatisme articulaire aiguë, MI : membres inférieurs.

3. Parenté et son degré :

Nous avons noté que 20% de notre population d'étude (n=56) était issus d'un mariage consanguin, 66% d'entre eux d'une parenté du 1^{er} degré. La figure-10 illustre les données relatives au degré de consanguinité dans notre échantillon d'étude.

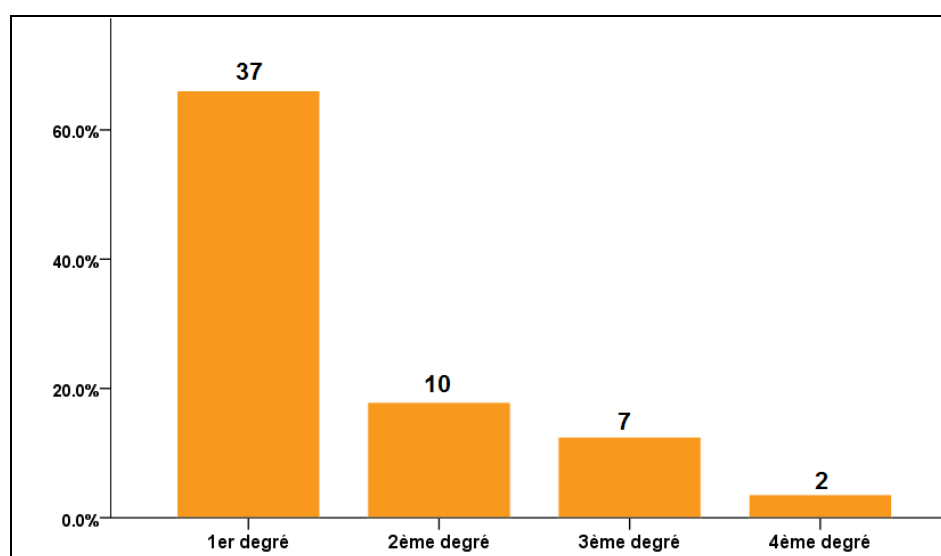


Figure 10 : Répartition du degré de consanguinité parmi les patients issus d'un mariage consanguin

4. Symptomatologie clinique :

Comme schématisé dans la figure-11, 50% de notre population d'étude ont rapporté des hypoglycémies fréquentes, 47,5% un amaigrissement récent, 38% une fatigue chronique, 28,6% des troubles d'appétit et 11,2% ont présenté une pâleur cutanéomuqueuse à l'examen clinique.

Des symptômes digestifs à type de douleurs abdominales (40,9%) de ballonnement abdominal (33,7%), de constipation (30,1%), d'épigastalgies (17,4%) et de nausées et vomissements (13%) ont également été notés.

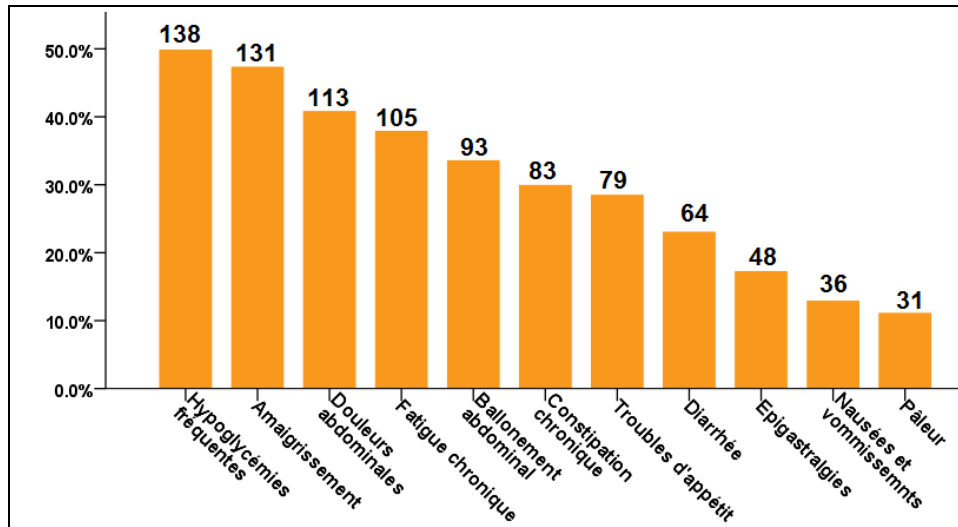


Figure 11 : Répartition des symptômes cliniques dans la population d'étude

5. Croissance staturopondérale et IMC

5.1. Statut staturopondéral

a. Taille :

Parmi les sujets diabétiques d'âge inférieur à 20 ans, 11,1% ont présenté une taille inférieure à la normale (Figure-12). La moyenne du Z-score de notre échantillon d'étude était de $-0,61 \pm 1,20$ DS avec des extrêmes allant de $-4,54$ à $+2,10$ DS.

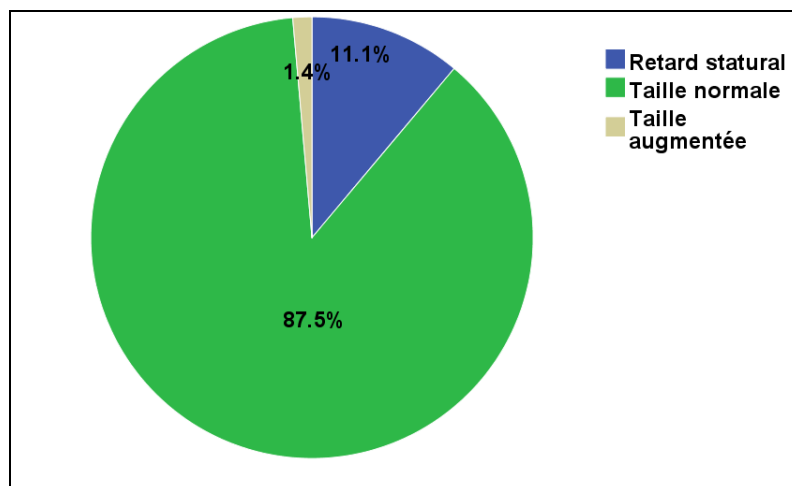


Figure 12 : Répartition des sujets d'âge inférieur à 20 ans selon leur état statural

b. Poids :

Parmi les sujets diabétiques d'âge inférieur à 20 ans, 9,5% ont présenté un poids inférieur à la normale (Figure-13). La moyenne du Z-score de notre échantillon d'étude était de $-0,38 \pm 1,14$ DS avec des extrêmes allant de $-3,83$ à $+3$ DS.

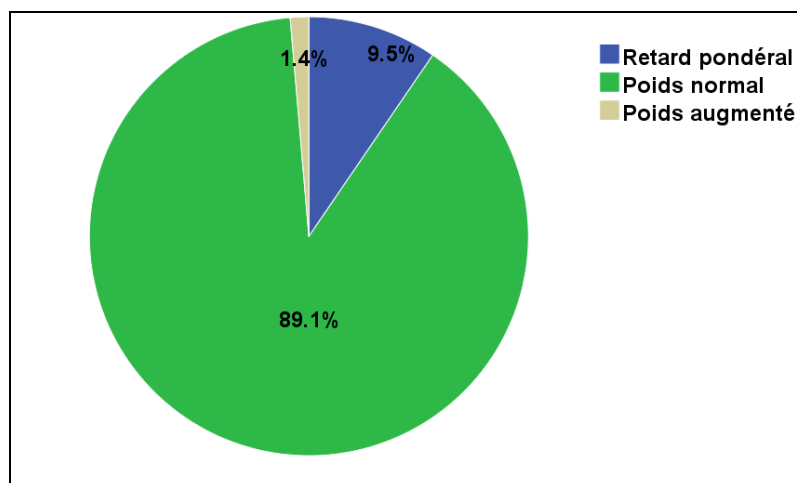


Figure 13 : Répartition des sujets d'âge inférieur à 20 ans selon leur état pondéral

5.2.L'indice de masse corporelle :

Pour les sujets d'âge supérieur à 2 ans, la figure-14 nous permet de noter un sous-poids chez presque 11% des patients et une obésité dans presque 3% des cas.

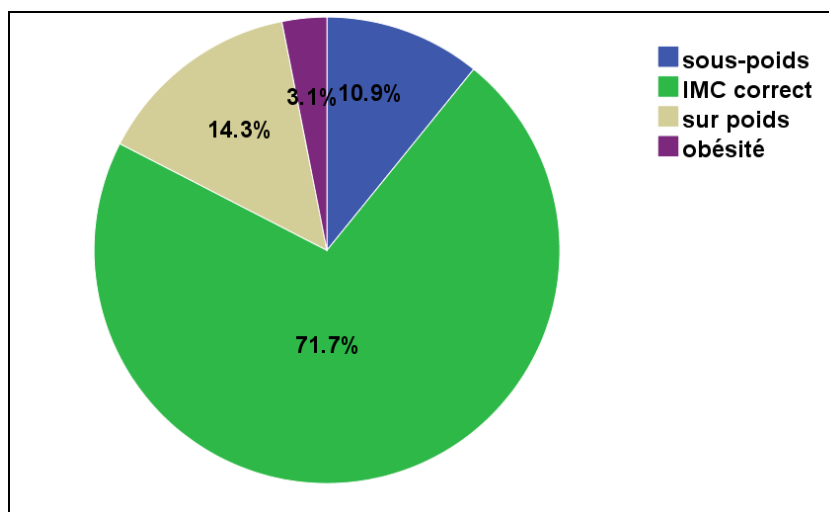


Figure 14 : Répartition des sujets d'âge supérieur à 2 ans selon l'IMC

6. Historique du diabète type I :

6.1. Ancienneté du diabète type I :

La moyenne pour l'ancienneté du diabète type I de notre population a été de $5,4 \pm 5,3$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 26,7 ans.

6.2. Circonstances de découverte du diabète type 1

Comme montré dans la figure-15, le mode de révélation du diabète type I chez nos patients était dominé par le tableau d'acidocétose (60,5%), suivi par la cétose simple (30%).

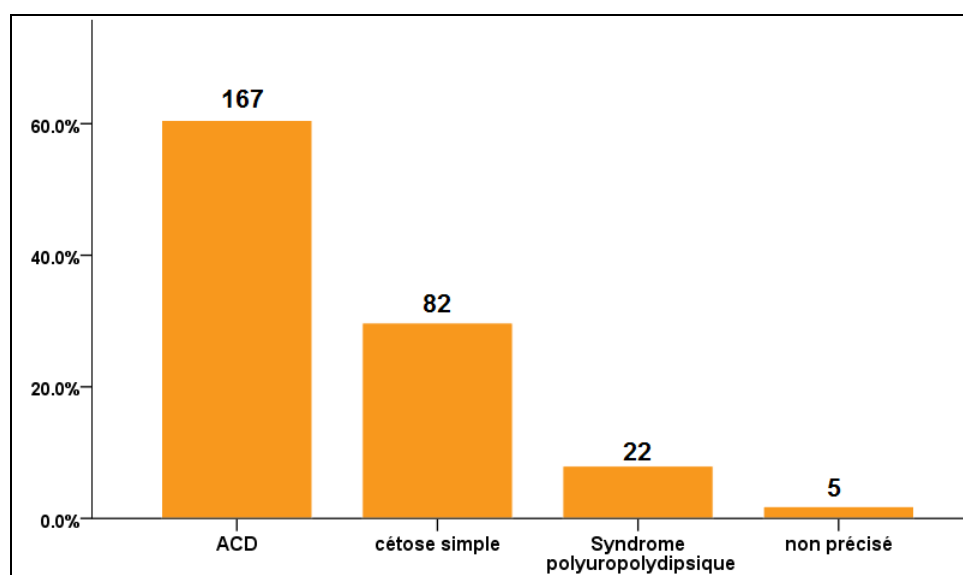


Figure 15 : Répartition des patients selon le mode de découverte

ACD : Acidocétose diabétique.

6.3. Type d'insuline et schéma thérapeutique suivi

Les 3/4 des patients recrutés dans notre étude avaient été mis sous un schéma d'insulinothérapie classique à 2 injections (tableau-II), 10,6% sous un schéma basal bolus et 4,4% sous insulinothérapie fonctionnelle (IF).

Tableau II : Répartition des patients en fonction du type d'insuline et du schéma thérapeutique

Type de schéma	Type d'insuline			Total
	Analogues N (%)	Insuline humaine N (%)	Mixte N (%)	
2 injections	0 (0%)	202 (73,7%)	0 (0%)	202 (73,7%)
Bolus basal	27 (9,9%)	0 (0%)	2 (0,7%)	29 (10,6%)
Insulinothérapie fonctionnelle	12 (4,4%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (4,4%)
3 injections	0 (0%)	30 (10,9%)	1 (0,4%)	31 (11,3%)
Total	39 (14,3%)	232 (84,6%)	3 (1,1%)	274 (100%)

6.4. Dose d'insuline

Dans notre série, la dose moyenne d'insuline utilisée par nos patients était de $0,81 \pm 0,28$ UI/kg/j, avec des extrêmes allant de 0,23 à 1,74 UI/kg/j

6.5. Equilibre glycémique

La figure-16 montre qu'environ 60% de notre population était considérés déséquilibrés, contre 17,3% qui étaient équilibrés.

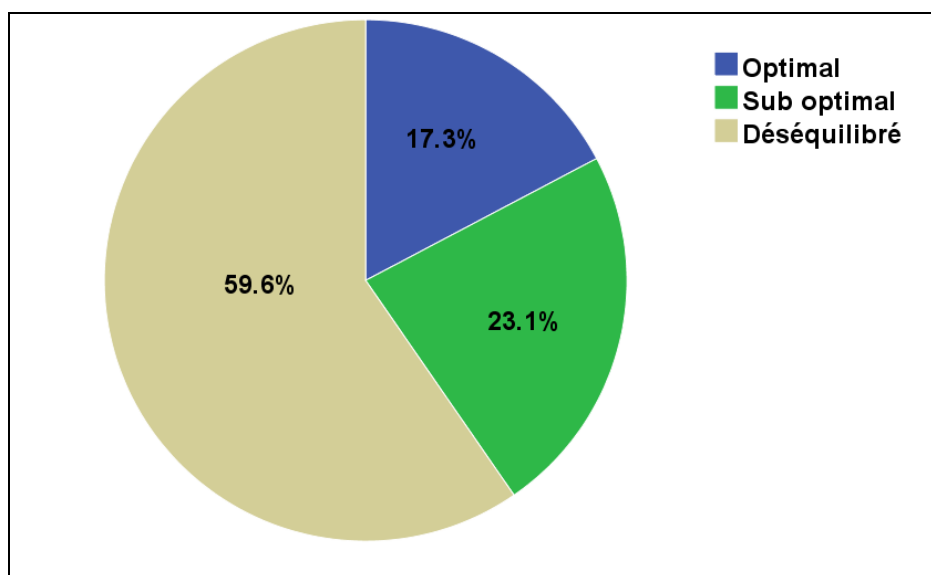


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'équilibre glycémique

6.6. Complications :

a. Complications aiguës

a.1. Acidocétose :

Comme indiqué dans le tableau-III, uniquement 5 patients de notre série ont présenté 2 épisodes d'acidocétose diabétique dans les derniers 6 mois. Nous avons également noté que 77,9% des patients (n=198) n'ont eu aucun épisode récent d'acidocétose diabétique.

Tableau III : Répartition des patients en fonction du nombre de complications acidocétosique

Nombre d'épisodes d'ACD durant les derniers 6 mois	Nombre d'épisodes N (%)
Aucun épisode	215 (77,9%)
Un seul épisode	56 (20,3%)
Deux épisodes	5 (1,8%)
Total	276

a.2. Cétose simple :

Chez les 258 (93%) patients chez qui la survenue d'épisode de cétose simple durant les derniers 6 mois a été précisée, 82 d'entre eux (31,8%) ont fait au moins 1 épisode de cétose simple dans les derniers 6 mois (tableau-IV).

Tableau IV : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes de cétose simple durant les derniers 6 mois

Nombre d'épisodes de cétose simple durant les derniers 6 mois	Patients toute durée de diabète confondue N (%)
0 épisode	176 (68,2%)
1 épisode	39 (15,1%)
2-3 épisodes	19 (7,4%)
≥ 4 épisodes	24 (9,3%)
Total	258 (100%)

a.3. Hypoglycémie sévère :

Il a été constaté qu'environ 66% de nos patients n'ont eu aucun épisode d'hypoglycémie sévère et qu'uniquement 1,2% (n=3) ont rapporté plus de 4 épisodes par mois. Le détail du nombre d'épisodes d'hypoglycémies sévères chez les patients est rapporté dans le tableau-V.

Tableau V : Répartition des patients par rapport au nombre des épisodes d'hypoglycémie sévère/mois

Nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère	Patients de durée de diabète \geq 1 mois N (%)
Aucun épisode	168 (66,1%)
< 1 épisode/mois	70 (27,6%)
1-4 épisodes/mois	13 (5,1%)
> 1 épisodes/semaine	3 (1,2%)
Total	254 (100%)

a.4. Hypoglycémie modérée :

Comme rapporté par le tableau-VI, 47,5% (n=116) de nos patients ont fait moins d'1 épisode d'hypoglycémie modérée par mois, alors qu'uniquement 17,6% (n=43) rapportaient la survenue de plus de 4 épisodes par mois.

Tableau VI : Répartition des patients selon le nombre d'épisodes d'hypoglycémie modérée/mois

Nombre d'épisode d'hypoglycémie modérée	Patients de durée de diabète \geq 1 mois
< 1 épisode/mois	116 (47,5%)
1-4 épisodes/mois	85 (34,9%)
> 4 épisode/mois	43 (17,6%)
Totale	244 (100%)

b. Complications dégénératives

Le nombre de patients dont la durée de diabète est au moins de 5 ans était de 109, ce qui représentait environ 40% de notre population d'étude.

b.1. Néphropathie diabétique

Comme mentionné dans la figure-17, environ la moitié des patients dont la durée du diabète était supérieure ou égale à 5 ans n'avaient bénéficié de la recherche d'une microalbuminurie. Sept des patients (6,4%) inclus dans l'étude étaient suivis pour une néphropathie diabétique.

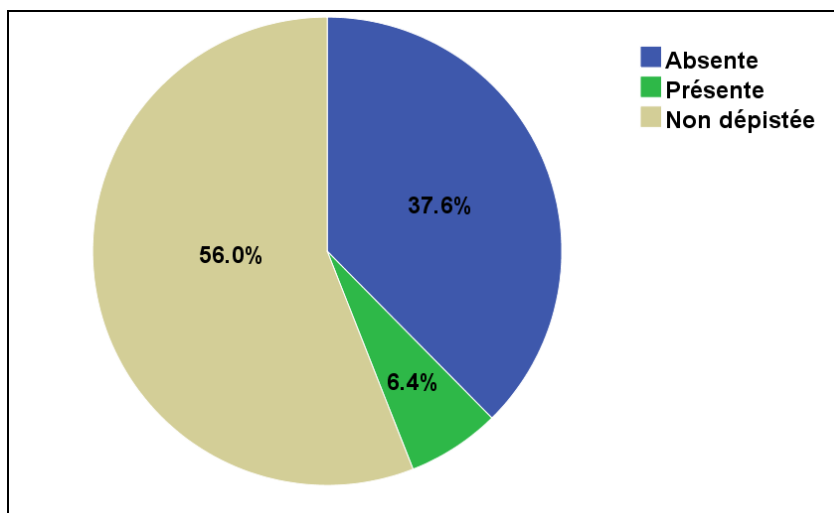


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une néphropathie diabétique

b.2. Rétinopathie diabétique :

Près de la moitié de nos patients (43,3%) dont la durée de diabète était supérieure ou égale à 5 ans avec un âge supérieur ou égal à 10 ans rapportent ne pas avoir bénéficié d'un examen de fond d'œil et 10,3% (n=10) de la population d'étude étaient suivis pour une rétinopathie diabétique (Figure-18).

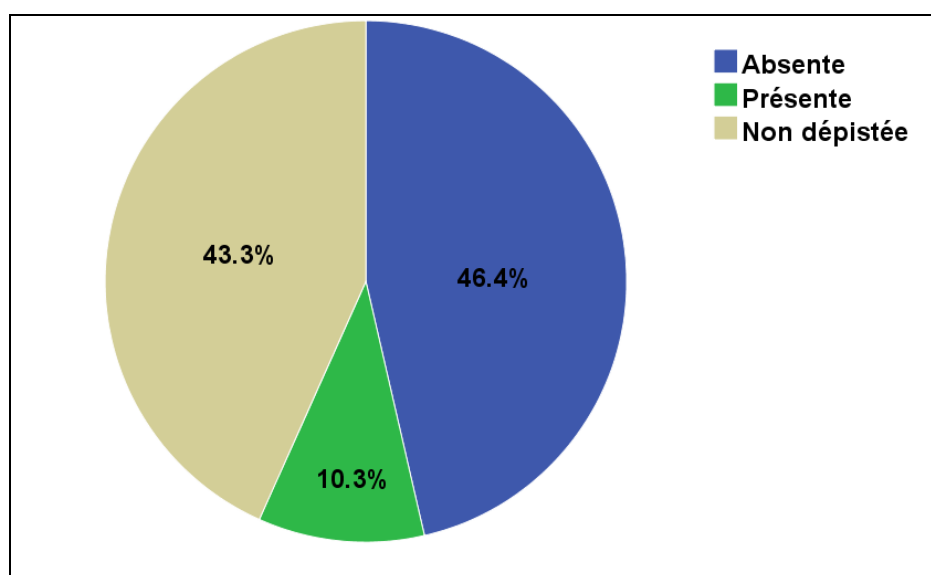


Figure 18 : Répartition des patients en fonction de la présence ou non d'une rétinopathie diabétique

b.3. Neuropathie diabétique :

Comme montré dans la figure-19, 5 patients (4,6%) étaient suivis pour une neuropathie diabétique.

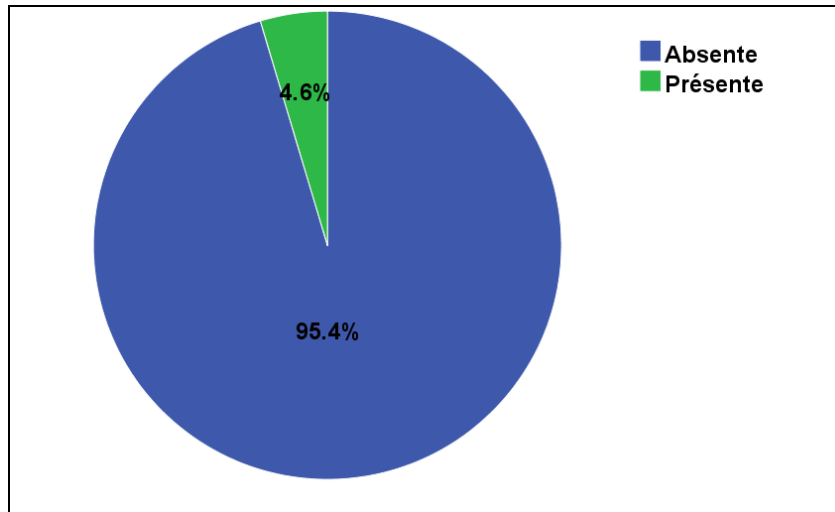


Figure 19 : Distribution des patients en fonction de la présence connue ou non d'une neuropathie diabétique

b.4. Macroangiopathie diabétique:

Comme indiqué dans la figure-20, parmi les patients dont la durée d'évolution est supérieure ou égale à 5 ans 2 cas étaient suivis pour une macroangiopathie.

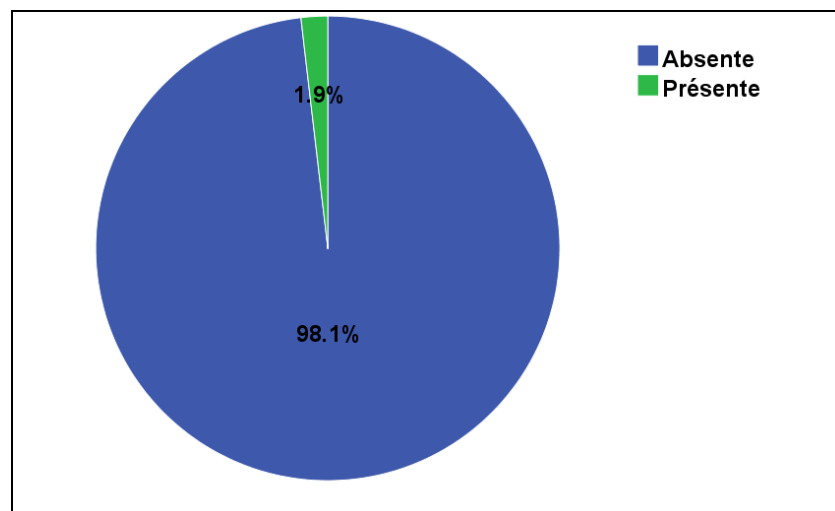


Figure 20 : Distribution des patients en fonction de la présence connue ou non d'une macroangiopathie

III. Données biologiques

1. Hémoglobine glyquée (Hb1A_c) :

Chez les 216 patients (78%) ayant bénéficié du dosage de l'Hb1A_c, la moyenne des valeurs de cette dernière dans notre série était de $9,83 \pm 2,58$ avec des extrêmes allant de 4,40 à 17,31. Parmi nos patients, 19,4% présentaient des chiffres d'Hb1A_c inférieurs à 7,50 et 42,1% des chiffres inférieurs à 9,00.

2. Taux d'hémoglobine :

Les résultats de la NFS réalisée chez 45,3% des patients (n=125), a objectivé une anémie microcytaire dans 11,2% des cas (n=14) (Figure-21).

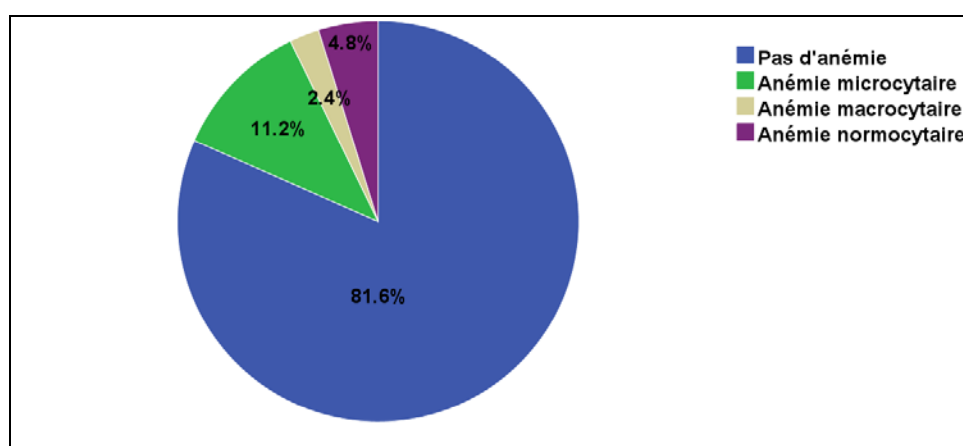


Figure 21 : distribution des patients selon la présence ou non d'anémie

3. Autres bilans biologiques :

Chez les patients ayant nécessité le dosage de la protidémie (13 cas) et de l'albuminémie (19 cas), 6 parmi eux avaient des valeurs basses. De même, une hypocalcémie a été relatée chez un seul patient parmi 40.

Seuls 7 patients avaient bénéficié d'un dosage de la ferritinémie et elle n'était basse que dans un seul cas.

Tableau VII : Résultats des autres bilans réalisés chez la population d'étude

		Nombre	Pourcentage
Protidémie	Valeur normale	7	2,5%
	Valeur basse	6	2,2%
	Total	13	4,7%
Albuminémie	Valeur normale	16	5,8%
	Valeur basse	3	1,1%
	Total	19	6,9%
Calcémie	Valeur normale	44	16,1%
	Valeur basse	1	0,4%
	Total	45	16,5%
Ferritinémie	Valeur normale	6	2,1%
	Valeur basse	1	0,4%
	Total	7	2,5%

IV. Résultats des dosages immunologiques

1. Dosages des auto-anticorps:

Dans notre échantillon d'étude, 24 patients s'étaient avérés séropositifs pour les Ac anti-tTG, parmi eux 23 l'étaient pour les Ac anti-tTG IgA. Un seul cas de déficit en IgA a été relevé, lequel était séropositif pour les Ac anti-tTG IgG.

Comme montré dans le tableau-VIII, l'intensité de la séropositivité en Ac anti-tTG était hétérogène. Nous avons noté 15 cas avec une forte séropositivité.

Vingt-deux patients séropositifs en Ac anti-tTG ont bénéficié d'une recherche des Ac anti-EMA type IgA, dont un seul cas s'est révélé douteux.

Il faut noter que 8 patients inclus dans notre étude étaient connus coeliaques, ce qui constitue 2,9% de notre population d'étude.

La séroprévalence constatée était de l'ordre de 9,1%.

Tableau VIII : Résultats des dosages d'auto-anticorps des patients séropositifs

Numéro du patient	Ac anti-tTG IgA (U/ml)	Ac anti-EMA IgA (intensité)	Ac anti-tTG IgG (U/ml)	Dosage des IgA
Patient 01*	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 02*	Négatif	-	-	Normale
Patient 03*	130	-	-	-
Patient 04*	-	-	-	-
Patient 05*	Négatif	-	85	Déficitaire
Patient 06	31	Positive (2+)	-	-
Patient 07	68	Positive (1,5+)	-	-
Patient 08	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 09	13,23	Positive (1+)	-	-
Patient 10	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 11	>200	Positive (5+)	-	-
Patient 12	45	Positive (1+)	-	-
Patient 13	>200	Positive (3,5+)	-	-
Patient 14	30	Positive (2+)	-	-
	58	Positive (2+)		
Patient 15	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 16*	125	Positive (3,5+)	-	-
Patient 17*	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 18*	25	Positive (1,5+)	-	-
Patient 19	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 20	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 21	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 22	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 23	>200	Positive (4+)	-	-
Patient 24	35	Douteux	-	-
Patient 25	>200	Positive (3+)	-	-
Patient 26	45	Positive (1+)	-	-

*Patient connu coeliaque.

2. Typage HLA :

Tous les patients ayant bénéficié d'un typage HLA étaient positifs pour l'étude de l'HLA DQ2 et/ou DQ8 (tableau-IX).

Tableau IX : Résultats des typages HLA réalisés

Numéro des patients	Recherche de DQ2	Recherche de DQ8
Patient 14	Positif	-
Patient 09	Positif	-
Patient 06	Positif	-
Patient 07	Négatif	Positif
Patient 24	Positif	Positif

3. Résultat histopathologique :

Parmi les patients séropositifs, 8 cas sont déjà connus comme cœliaques, chez 5 d'entre eux cela avait été établi par endoscopie avec étude histologique, celle-ci avait objectivé un stade de Marsh III chez 4 patients (tableau-X).

Tableau X : Résultats de l'étude anatomopathologique des biopsies digestives réalisées

Numéro des patients	Résultat histopathologique
Patient 02	Marsh II
Patient 04	Marsh III
Patient 05	Marsh III
Patient 17	Marsh III
Patient 18	Marsh III

V. Résultats comparatifs des patients séropositifs et séronégatifs en auto-anticorps :

1. Sexe :

Nous avons noté une prédominance féminine chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs (68% vs 50,6%). Comme indiqué dans le tableau-XI, cette différence était statistiquement non significative.

Tableau XI : Comparaison des proportions du sexe entre les patients séropositifs et séronégatifs

Groupe séropositif		Groupe séronégatif		<i>p</i> *
<i>M</i> N (%)	<i>F</i> N (%)	<i>M</i> N (%)	<i>F</i> N (%)	
8 (32%)	17 (68%)	124 (49,4%)	127 (50,6%)	0,097

M : Masculin, F : Féminin

*degré de signification pour le test de Chi-carré

2. Age :

Comme indiqué dans le tableau-XII, nous avons relevé une moyenne d'âge plus basse chez les patients séropositifs par rapport aux sujets séronégatifs. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Tableau XII : Comparaison des moyennes d'âge entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=25)	Groupe séronégatif (n=251)	<i>p</i> *
Moyenne d'âge en années ± SD	13,64 ± 8,1	14,2 ± 8,0	0,763

* degré de signification pour le test t de Student.

3. Antécédents familiaux :

Comme détaillé dans le tableau-XIII, nous n'avons relevé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, en termes de présence de MAI dans les antécédents familiaux.

Tableau XIII : Comparaison des proportions de présence des ATCDs familiaux des MAI en fonction du statut séropositif ou séronégatif

	Groupe séropositif (n=25)		Groupe séronégatif (n=251)		p*
	Présence d'ATCD familial	Absence d'ATCD familial	Présence d'ATCD familial	Absence d'ATCD familial	
Nombre (%)	10 (40%)	15 (60%)	96 (38,2%)	155 (61,8%)	0,864

ATCD : antécédent.

*degré de signification pour le test de Chi-carré

4. Antécédents personnels d'autres MAI

Nous avons relevé une différence statistiquement significative entre les deux groupes, en termes de présence d'autres MAI (tableau-XIV).

Tableau XIV : Comparaison des proportions de présence des ATCDs personnels d'autres MAI en fonction du statut séropositif ou séronégatif

	Groupe séropositif (n=25)		Groupe séronégatif (n=251)		p
	Présence d'ATCD personnel	Absence d'ATCD personnel	Présence d'ATCD personnel	Absence d'ATCD personnel	
Toutes MAI confondues	4 (16%)	21 (84%)	6 (2,4%)	245 (97,6%)	0,008*
TAI	1 (4%)	24 (96%)	3 (1,2%)	248 (91,2%)	0,317**
Addison	1 (4%)	24 (96%)	1 (0,4%)	250 (99,6%)	0,173**
Vitiligo	0 (0%)	25 (100%)	1 (0,4%)	250 (99,6%)	0,909**
Biermer	0 (0%)	25 (100%)	1 (0,4%)	250 (99,6%)	0,909**
Lupus	1 (4%)	24 (96%)	0 (0%)	251 (100%)	0,091**
AJI	1 (4%)	24 (96%)	0 (0%)	251 (100%)	0,091**

ATCD : antécédent.

*degré de signification pour le test de Chi-carré **degré de signification pour le test de Fisher exact.

5. Antécédents de fracture osseuse

Nous avons relevé que les patients séropositifs avaient plus d'antécédents de fracture que ceux séronégatifs (20% contre 8,8%). Les différences constatées demeuraient statistiquement non significatives (voir tableau-XV).

Tableau XV : Comparaison des proportions de la présence des ATCDs des fractures osseuses chez les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=25)		Groupe séronégatif (n=251)		<i>p</i> *
	<i>Absent</i>	<i>Présent</i>	<i>Aucun</i>	<i>Présent</i>	
Nombre (%)	20 (80%)	5 (20%)	229 (91,2%)	22 (8,8%)	0,081

* degré de signification pour le test de Fisher exact.

6. Parenté :

Le pourcentage de patients séropositifs issus d'un mariage consanguin dépassait légèrement celui des patients séronégatifs ; une différence non statistiquement significative (voir tableau-XVI).

Tableau XVI : Comparaison des proportions de consanguinité entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=25) N (%)	Groupe séronégatif (n=250) N (%)	<i>p</i> *
Consanguinité	6 (24%)	50 (20%)	0,636

* degré de signification pour le test de Chi-carré.

7. Symptômes cliniques :

La fréquence des différents symptômes recherchés était plus importante dans le groupe séropositif par rapport au groupe séronégatif, sauf pour les hypoglycémies qui étaient de proportions comparables. Ces différences n'étaient statistiquement significatives que dans 5 situations cliniques : pâleur (32% vs 9,2%), constipation chronique (56% vs 27,5%), douleurs abdominales (72% vs 37,8%), ballonnement (64% vs 30,7%) et amaigrissement (68% vs 45,4%). La figure-22 détaille ces données.

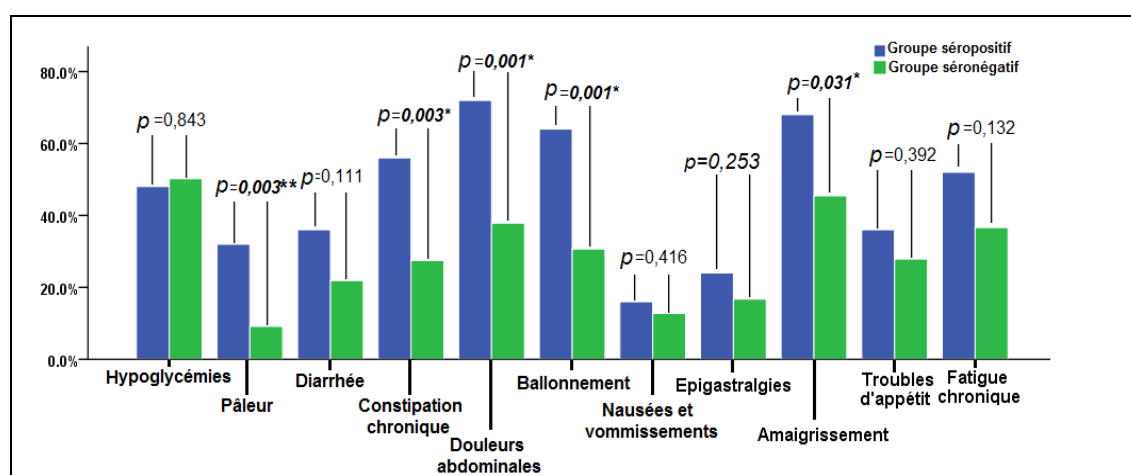


Figure 22 : Comparaison de la fréquence des signes cliniques entre les patients séropositifs et séronégatifs

* : Différence statistiquement significative pour le test de Chi-carré, ** : Différence statistiquement significative pour le test de Fisher exact

8. Statut staturopondéral et IMC

Les médianes de Z-score de la taille et du poids des patients séropositifs étaient inférieures à celles des patients séronégatifs. Cette différence était statistiquement significative pour les Z-score de la taille (tableau-XVII).

Tableau XVII : Comparaison des médianes des Z-scores du poids, taille et IMC entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	p*
Médiane de Z-score pour le poids (n= 21/199) ***	-0,50 (-3,35 - 1,48)	-0,33 (-3,83 - 3,00)	0,216
Médiane de Z-score pour la taille (n=21/195) ***	-0,90 (-3,93 - 0,95)	-0,51 (-4,54 - 2,18)	0,029**
Médiane de Z-score pour l'IMC (n=21/192) ***	-0,07 (-2,50 - 1,24)	-0,04 (-4,87 - 3,43)	0,880

* degré de signification pour le test de Mann-Whitney U. ** : résultat statistiquement significatif, *** patients d'âge inférieur à 20 ans.

9. Circonstances de découverte du diabète :

Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les patients séropositifs et séronégatifs concernant la fréquence de l'acidocétose diabétique (tableau-XVIII).

Tableau XVIII : Comparaison de la fréquence du tableau d'acidocétose diabétique inaugural du diabète entre patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif N (%)	Groupe séronégatif N (%)	<i>p</i> *
Tableau inaugural d'acidocétose diabétique.	16 (66,7%)	151 (60,9%)	0,579

* degré de signification pour le test de Chi-carré.

10. Ancienneté du diabète :

Nous n'avons pas relevé de différence statistiquement significative pour les moyennes d'ancienneté du diabète entre les patients séropositives et les patients séronégatifs (tableau-XIX).

Tableau XIX : Comparaison des moyennes d'ancienneté du diabète entre patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	<i>p</i> *
Moyenne d'ancienneté du diabète (année)	6,8 ± 7,5	5,2 ± 5,1	0,295

* : degré de signification pour le test t de Student.

11. Âge de début de diabète :

La moyenne d'âge du début du diabète chez les patients séropositifs était plus basse que celles des patients séronégatifs (6,8 ans vs 8,9 ans). Cette différence n'était pas statistiquement significative (tableau-XX).

Tableau XX : Comparaison des moyennes d'âge de début du diabète entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	<i>p</i> *
Moyenne d'âge de début du diabète (année)	6,8 ± 4,7	8,9 ± 6,4	0,113

* : degré de signification pour le test t de Student.

12. Dose d'insuline :

Nous n'avons relevé aucune différence statistiquement significative entre les patients séropositifs et séronégatifs concernant la moyenne de la dose d'insuline prescrite (0,91 contre 0,80 UI/Kg) (tableau-XXI).

Tableau XXI : Comparaison des moyennes de la dose d'insuline entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif	Groupe séronégatif	<i>p</i> *
Dose poids d'insuline (UI/kg)	0,91 ± 0,34	0,80 ± 0,27	0,064

* : degré de signification pour le test t de Student.

13. Complications aiguës :

13.1. Acidocétose diabétique :

Nous avons observé que la proportion des sujets séropositifs ayant eu au moins un épisode d'acidocétose diabétique récent était plus importante que les sujets séronégatifs (32% vs 21,1%). Cette différence reste statistiquement non significative (voir tableau-XXII).

Tableau XXII : Comparaison du nombre de complications acidocétosiques survenues dans les derniers 6 mois entre patients séropositifs et séronégatifs

	Séropositive (n=25)		Séronégative (n=251)		<i>p</i> *
	Aucun épisode	≥1 épisode	Aucun épisode	≥1 épisode	
Nombre (%)	17 (68%)	8 (32%)	198 (78,9%)	53 (21,1%)	0,211

* : degré de signification pour le test de Chi-carré

13.2. Cétose simple :

La proportion de patients séropositifs ne rapportant pas d'épisode récent de cétose simple était légèrement inférieure à celle des sujets séronégatifs (62,5% contre 68,8%). Ces différences étaient statistiquement non significatives (Tableau-XXIII).

Tableau XXIII : Comparaison du nombre de complications de cétose simple survenues dans les derniers 6 mois entre patients séropositifs et séronégatifs

	Séropositive (n=24)		Séronégative (n=215)		<i>p</i> *
	Aucun épisode	≥1 épisode	Aucun épisode	≥1 épisode	
Nombre (%)	15 (62,5%)	9 (37,5%)	161 (68,8%)	73 (31,2%)	0,528

* : degré de signification pour le test de Chi-carré.

13.3. Hypoglycémies sévères :

Le pourcentage des patients séronégatifs ne rapportant aucun épisode récent d'hypoglycémie sévère était moindre par rapport aux sujets séropositifs (32,5% contre 50%), ces différences étaient statistiquement non significatives (tableau-XXIV).

Tableau XXIV : Comparaison du nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère/mois entre patients séropositifs et séronégatifs

	Séropositive (n=22)		Séronégative (n=243)		<i>p</i> *
	Aucun épisode	≥1 épisode	Aucun épisode	≥1 épisode	
Nombre (%)	11 (50%)	11 (50%)	79 (32,5%)	164 (67,5%)	0,097

* : degré de signification pour le test de Chi-carré.

13.4. Hypoglycémies modérées :

Nous avons relevé que les proportions de sujets séropositifs étaient plus importantes que ceux séronégatifs (39,1% vs 33,3%) dans le sous-groupe avec 1 ou plusieurs épisodes/mois comparé au sous-groupe sans aucun épisode (60,9% contre 66,7%). Ces différences étaient statistiquement non significatives (tableau-XXV).

Tableau XXV : Comparaison du nombre d'épisodes d'hypoglycémie modérée/mois entre patients séropositifs et séronégatifs

	Séropositive (n=23)		Séronégative (n=231)		p*
	0 épisode	≥1 épisode	0 épisode	≥1 épisode	
Nombre (%)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	154 (66,7%)	77 (33,3%)	0,577

* : degré de signification pour le test de Chi-carré,

14. Complications dégénératives :

Un seul cas séropositif (20%) était suivi pour une néphropathie et pour une rétinopathie, contre respectivement 6 (14,3%) et 9 (18%) patients séronégatifs suivis pour les mêmes pathologies. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives (tableau-XXVI).

Tableau XXVI : Comparaison des proportions des complications dégénératives entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif		Groupe séronégatif		p*
	Oui	Non	Oui	Non	
Néphropathie	1 (20%)	4 (80%)	6 (14,3%)	37 (85,7%)	0,562
Rétinopathie	1 (20%)	4 (80%)	9 (18%)	41 (82%)	0,649
Neuropathie	0 (0%)	12 (100%)	5 (5,2%)	91 (94,8%)	0,548
Macroangiopathie	0 (0%)	12 (100%)	2 (2,1%)	94 (97,9%)	0,789

*: degré de signification pour le test de Fisher exact

15. Equilibre glycémique :

Comme rapporté dans le tableau-XXVII, 78,3% des patients séropositifs étaient considérés déséquilibrés contre 57,8% des patients séronégatifs. Cette différence restait statistiquement non significative.

Tableau XXVII : Comparaison des proportions de patients déséquilibrés entre patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=23)	Groupe séronégatif (n=232)	p*
	<i>Déséquilibré</i>	<i>Déséquilibré</i>	
Nombre (%)	18 (78,3%)	134 (57,8%)	0,056

* : degré de signification pour le test de Chi-carré.

16. Hémoglobine glyquée (Hb1Ac) :

Comme indiqué dans le tableau-XXVIII, La médiane d'hémoglobine glyquée était plus élevée chez les patients séropositifs (11,30%) par comparaison à ceux séronégatifs (9,30%). Cette différence était statistiquement significative.

Tableau XXVIII : Comparaison des proportions des moyennes d'hémoglobine glyquée entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=17)	Groupe séronégatif (n=199)	<i>p</i> *
Médiane d'Hb1Ac (%) - étendue	11,30 7,31-16,00	9,30 4,40-17,31	0,022**

*: degré de signification pour le test de MANN-WHITNEY U, ** résultat statistiquement significatif

17. Valeurs d'hémoglobine :

Le pourcentage des patients ayant présenté une anémie étaient plus important chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs (20% vs 18,2%). Le tableau-XXIX regroupe les données comparatives des proportions de personnes ayant une anémie chez les deux groupes séropositifs et séronégatifs. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Tableau XXIX : Comparaison des proportions d'anémie entre les patients séropositifs et séronégatifs

	Groupe séropositif (n=15)		Groupe séronégatif (n=110)		<i>p</i> *
	<i>Absente</i>	<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	<i>Présente</i>	
Nombre (%)	12 (80%)	3 (20%)	90 (81,8%)	20 (18,2%)	0,550

* : degré de signification pour le test de Fisher exact.



DISCUSSION

I. GENERALITES :

1. Maladie coeliaque

1.1.Définition :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune déclenchée par le gluten et des prolamines apparentées chez des individus possédant une susceptibilité génétique, elle est caractérisée par la présence d'une combinaison variable de signes cliniques gluten-dépendants, des anticorps spécifiques, des haplotypes type HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 et une entéropathie(1).

1.2.Historique :

La première description connue de la maladie coeliaque a été faite par Aretaeus de Cappadocia au premier siècle. Ses écrits ont été traduits en 1856 par l'anglais Francis Adams. Ce dernier a traduit l'expression "*koiliakos*" signifiant "ont mal au ventre" en "*coeliacs*", expliquant ainsi l'origine de l'"o" au mot "coeliaque".

Ce n'est qu'à la fin du 19^e siècle que le pédiatre anglais Samuel Gee a attiré l'attention de la communauté médicale à une entité caractérisée par "une indigestion chronique qui peut toucher tous les âges, mais surtout les enfants entre 1 et 5 ans" dans une lecture délivrée en 5 octobre 1887 à l'hôpital "Sick Childrens" de Londres. Gee a noté que la faiblesse, la pâleur et l'amaigrissement puissent faire négliger des plaintes digestives associées et il a déclaré que le régime alimentaire est si important, évoquant ainsi la possibilité qu'une erreur de l'alimentation soit la cause, et il a conclu ainsi que "si le malade peut être guéri, c'est par le moyen d'un régime"(16).

En 1930, le pédiatre néerlandais Wilhelm Dicke a noté l'association possible entre la consommation du blé et un cas de malabsorption présenté avec un rash cutané. Il a confirmé ses doutes par la constatation de la disparition de la maladie dans les années de famine et sa

réémergence dès le retour à la consommation du pain après la Deuxième Guerre mondiale. Il a prouvé ultérieurement avec ses collègues que ce n'est pas l'amidon la cause de la maladie, mais c'est plutôt la farine du blé, en identifiant le gluten comme le toxique responsable(17).

En 1957, la première biopsie jéjunale a été réalisée chez un garçon de 8 ans connu coeliaque par Shiner démontrant ainsi l'atrophie villositaire, et soulignant l'intérêt diagnostique de la biopsie intestinale duodénale faite chez l'enfant(18).

1.3.Épidémiologie

La maladie cœliaque était étiquetée comme rare et atteignent surtout la population caucasienne d'origine européenne, il est caractérisé par son début à la première année de vie(19). Le diagnostic était suspecté par la clinique et confirmé par la biopsie intestinale et la bonne évolution sous RSG. Toutefois, l'avènement d'une panoplie de tests sérologiques, qui n'a pas cessé de s'élargir au fil des années, avec la découverte des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase, plus sensibles et plus spécifiques, a ainsi aidé à démontrer l'existence de formes sous-diagnostiquées(19). La maladie cœliaque est ainsi dite émergente.

a. L'émergence mondiale de la maladie cœliaque

En Europe et aux États-Unis, des études récentes ciblant la population générale font état d'une prévalence aux alentours de 1%, avec une variabilité entre les différents pays occidentaux. Ainsi la plus haute prévalence européenne est trouvée en Finlande qui est de 2-3%, alors qu'elle n'est que 0,2% en Allemagne. Cette variabilité reste toujours inexplicée, d'autant plus que le niveau de consommation des produits contenant le gluten et la fréquence des HLA-DQ2 et DQ8 reste comparable entre les différents pays(19).

Une augmentation de la prévalence est documentée dans de nombreux pays occidentaux(20). Une étude récente réalisée aux États-Unis indique qu'elle s'est multipliée 5 fois entre les années 1975 et 2010(5).

La maladie cœliaque est fréquente aux pays de l’Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Néanmoins, le diagnostic n’est pas toujours aisé vu le manque d’accès facile aux structures spécialisées(19). On note ainsi une séroprévalence de 5,6%, la plus haute prévalence connue au monde, chez la population sahraouie marocaine étudiée en Algérie par Catassi et al(21), une prévalence de 0.79-1.13% en Libye(22), 0.64% en Tunisie (23) et 0.53% en Égypte (24).

Au Moyen-Orient, on trouve une prévalence de 1.17% en Turquie(25), de 0.5 à 0.96% en Iran (26, 27) et 0.8% en Jordanie (28).

Concernant l’Afrique intertropicale, la maladie a été rapportée dans la littérature surtout au Soudan et Djibouti (29, 30). Ces études sont limitées à des séries de cas sans qu’il y soit de données sur la population générale(31).

En Amérique latine, la séroprévalence est estimée à 2,7% au Mexique(32), une prévalence de 0.34% au Brésil(33) et de 0,6% en Argentine(34).

En Asie, la maladie semble plus rare au Japon, l’Indonésie, la Corée et les Philippines, vu la faible fréquence des allèles DQ2 et la faible consommation des produits contenant le gluten(19). Néanmoins, en Inde la prévalence est estimée entre 0.56 à 1.04%, avec une concentration surtout au nord, expliquée essentiellement par la différence des habitudes alimentaires(35). Ce chiffre illustre très bien la pertinence du modèle épidémiologique utilisé pour décrire la maladie coeliaque, celui de l’Iceberg (figure-23), qui distingue : la forme symptomatique classique et atypique, la forme silencieuse et la forme latente.

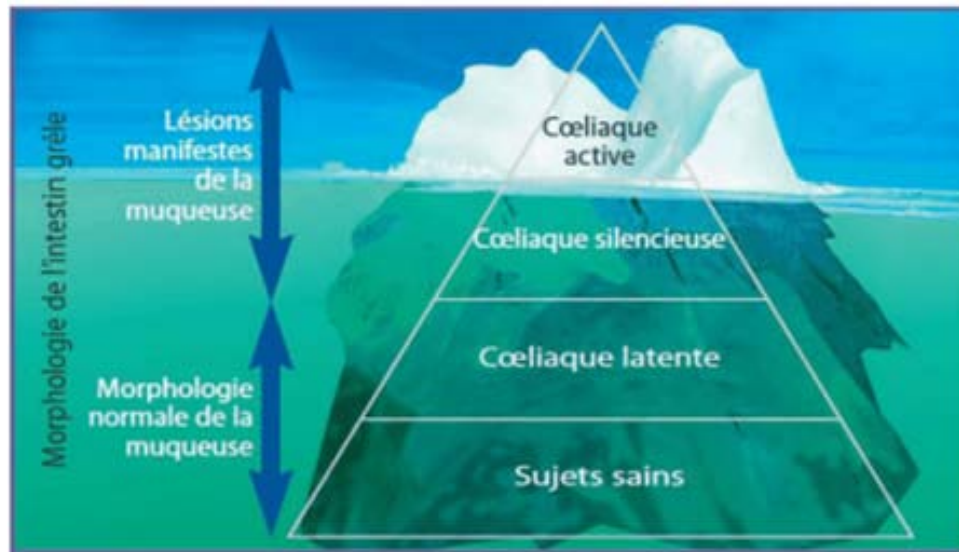


Figure 23 : L'iceberg de la maladie coeliaque

Sur cette base, pour chaque patient diagnostiqué dans les pays développés, il existerait 5 à 10 cas non diagnostiqués, vu qu'ils présentent une forme atypique, minime ou même silencieuse de la maladie

Ces données justifient pour certains auteurs de considérer la possibilité de dépistage systématique de la population générale.

b. L'épidémiologie de la consommation de gluten et les HLA associés à la MC :

L'introduction des céréales dans l'alimentation aurait naturellement induit une sélection négative des gènes prédisposant à la maladie coeliaque. Néanmoins, les études génétiques ont prouvé que la fréquence des gènes HLA prédisposant à la MC est paradoxalement plus prévalente dans les zones où la consommation des produits contenant le gluten est plus ancienne(19). Ceci est prouvé surtout pour l'association DQ2 ou l'ensemble DQ2+DQ8 et l'ancienneté de consommation des produits de blé par la population. Au nord d'Afrique, selon Lionetti, on note une fréquence de DQ2 de l'ordre de 39% pour la population sahraouie, 34% à la Libye, 28.3% en Algérie, 25% au Maroc et 23.4% à la Tunisie (36). Ce paradoxe reste toujours inexplicé complètement et fait l'objet de controverses.

1.4. Etiopathogénie :

a. Facteurs génétiques

L'existence d'une prédisposition génétique a été suspectée devant les études d'agrégation familiale et de concordance entre jumeaux. La fréquence de la maladie chez les apparentés de premier degré de sujets atteints est de 10 % (37) et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est approximativement à 75% comparé à un taux moindre (10 à 30%) chez les jumeaux dizygotes(38).

a.1. Gènes HLA

Ce groupe de gènes représente le facteur de risque génétique le plus puissant et le plus documenté. Ils ont une VPN très élevée (VPN de 99%) en pratique clinique. Ils concernent surtout les gènes HLA DQA1 et HLA DQB1(39).

Ce sont des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ou HLA de classe II, portés par le bras court du chromosome 6. Plus de 95% des patients cœliaques partagent l'hétérodimère HLA DQ2, soit en configuration *cis* (codé par HLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201), soit en configuration *trans* (codé par HLA-DR11-DQA1*0505 DQB1 0301/DR7-DQA1*0201 DQB1 0202), et le reste des patients (5%) possède dans la majorité des cas un hétérodimère HLA DQ8 (codé par DQA1*0301-DQB1*0302)(1). Toutefois, les patients cœliaques HLA DQ2 et DQ8 négatifs existent, ceci reste exceptionnel (moins de 1% des cas).

Cette relation est attestée de plus par la constatation de la multiplication par un facteur de 5 du risque de développement de la maladie chez les homozygotes type HLA-DQ2.5 par rapport aux hétérozygotes (40) et un risque d'âge de révélation plus précoce (41) indiquant un effet dose dépendant. De même, l'homozygotie HLA DQ2 est la plus associée à la MC réfractaire type II et aux complications lymphomateuses. Une telle association reste moins évidente pour le groupe HLA DQ2 hétérozygote et DQ8 (42).

L'effet du risque conféré par HLA DQ2 et HLA QD8 est estimé à 35%(43), et uniquement 4% des personnes porteuses développeront la maladie (44). Ce qui démontre que ces types de gènes HLA ne sont pas suffisants, même s'ils sont considérés comme nécessaires, pour induire le développement de la MC. D'autres gènes participent très probablement à cette susceptibilité génétique.

a.2. Gènes non-HLA

Le taux élevé de concordance entre jumeaux monozygotes ne peut pas être expliqué uniquement par les gènes HLA(45). Ceci a poussé à chercher d'autres gènes impliqués.

Des études d'identification des gènes candidats non HLA, lesquels ont été sélectionnés sur la base de la compréhension de l'immunopathologie de la MC, ont étudié parmi autres l'IFN- γ , FAS, TCR et TG2. Mais aucun lien n'a été identifié(46). Les variantes CD28-CTLA4-ICOS (2q33), ont été les premiers gènes non-HLA à avoir montré une association, par le biais d'études de lien génétique réalisées chez des familles à haut risque. Ces protéines jouent un rôle dans la régulation de la réponse des lymphocytes T(45).

Tableau XXX : principaux gènes non-HLA associés au développement de la MC(45)

Locus	Gène candidat	Fonction	Odds-ratio
3q25-3q26 IL12A	IL12A	Sous-unité d'IL12, régule la différenciation Th1	1.36 (1.29 - 1.44)
3p21	CCR1, CCR2, CCR3 et CCR5	Recrutement des cellules immunitaires aux sites d'inflammation	1.30 (1.23 - 1.39)
12q24	SH2B3	Signalisation des lymphocytes T	1.23 (1.17- 1.28)
2q33	CTLA4, CD28, ICOS	effet régulateur de la réponse des cellules T	1.14 (1.09- 1.19)

Des études types GWAS (Genome-wide association study) ont confirmé le lien avec le loci 2q33, elles ont réussi aussi à identifier 13 nouvelles variantes avec un risque confirmé et 13 variantes potentielles (47). Un lien de causalité n'a été étudié que pour SH2B3. Zhernakova et coll. ont trouvé que cet allèle est associé avec une perte d'inhibition de la voie pro-inflammatoire MDP-NOD2-RIP2(48). Au total 39 loci en dehors de la région CMH sont identifiés.

Une étude récente a permis d'élucider pour la première fois des Loci CMH classe I parmi 5 nouveaux Loci. Selon les mêmes auteurs, on arrive maintenant à expliquer 47% de l'héritabilité de la MC, mais avec une potentielle variabilité entre les populations en fonction de la prévalence (49). 40% reste toujours inexpliquée.

b. Le gluten

b.1. Définition et structure

Le gluten est la fraction protéique insoluble du grain, c'est-à-dire la substance azotée visqueuse, obtenue par lixiviation (lavage par l'eau) enlevant l'amidon d'une pâte de farine panifiable, tirée de céréales comme le blé ou le seigle et dans une moindre mesure l'orge(50).

Il est principalement constitué de deux protéines : une prolamine (les gliadines pour le blé, l'hordéine pour l'orge et le sécaline pour le seigle) et une gluténine. Il représente la principale protéine de réserve présente dans l'endosperme des graines de différentes céréales.

Le gluten a une forte teneur en glutamine (30%) et en proline (15%), ce qui lui confère une résistance à la digestion complète.

Les gliadines peuvent être subdivisées encore en sous unités α -, β -, γ - et ω - (51). *Catassi et al* ont démontré que le seuil de tolérance de gluten est de 50mg/j pour les patients cœliaques (52).

b.2. Épitopes toxiques

Le fragment peptidique 57-89 (33-mer) α -gliadinique était le plus étudié, il est très résistant aux enzymes gastriques, pancréatiques et des cellules de la bordure et représente le fragment substrat à la déamidation par la transglutaminase 2, avec une spécificité dépassant celle de la fibronectine ; son substrat physiologique. D'autres séquences peptidiques homologues sont trouvées dans les protéines du seigle et de l'orge, le *pertactin* (protéine hautement immunogénique de *Bordetella pertussis*) et une protéine tyrosine phosphatase dont la fonction est encore inconnue. Ce fragment déamidé présentait in vitro 3 épitopes associés avec une forte stimulation de 3 clones de lymphocytes T HLA-DQ2 dérivés de l'intestin des patients cœliaques (53).

D'autres études type TCCs, TCLs et PBMCs ont montré la présence d'une hiérarchie d'immunogénicité classe DQ dépendante des différents épitopes (au nombre de 96 épitopes

pour les HLA DQ2), trouvés dans les γ - et ω -gliadines et même dans des gluténines des différentes céréales toxiques avec une dominance de fréquence et d'intensité de stimulation, surtout certains épitopes DQ2 (au nombre de 4). Ce dernier constat de dominance est moins valable pour les épitopes DQ8(54).

En outre, le peptide p31-43 serait doté d'une toxicité directe non immunologique en retardant le processus d'inactivation des récepteurs de l'EGF (Epidermal Growth Factor), laquelle est associée surtout à une hyperplasie cryptique (55, 56). Soulignant que d'autres mécanismes de toxicité sont impliqués.

b.3. L'avoine : la controverse

L'avoine a été longtemps bannie du régime sans gluten, en raison d'une sensibilité potentielle de certains patients et le risque de contamination par les autres céréales durant les étapes de la récolte, du transport, de l'entreposage ou du traitement des céréales. *Polido et al* recommande dans une méta-analyse un seuil de 20-25g/j pour les enfants et 50-70g/j pour les adultes avec une introduction après rémission symptomatique et sérologique sous régime sans gluten, afin de différencier clairement les patients sensibles des patients non observant de leurs régimes, source de confusion si récurrence de symptômes (57). Jusqu'à 2011, uniquement 3 cas de patients cœliaques sont rapportés dans la littérature comme étant sensible à l'avoine pure, parmi eux un cas d'atrophie villositaire documentée (58, 59). Ceci a finalement poussé la Commission européenne de régulation à accorder à des produits d'avoine la permission de pouvoir être étiqueté « sans gluten », à condition de ne pas franchir un seuil de 20mg/kg de gluten(60).

Un certain nombre d'études *in vitro* et *ex vivo* démontre une immunogénicité variable variété dépendante de l'avénine contre des cellules T obtenus des patients cœliaques(61). Ce qui suggère l'intérêt de prendre en considération les différentes variétés cultivées aussi dans les essais cliniques, afin d'identifier celles les moins immunogènes.

Ballabio et coll. (62) ont caractérisé 36 variétés d'avoine sur le plan chimique et immunologique, afin de différencier les variétés potentiellement moins toxiques. Ils ont utilisé les Ac

anti-gliadines (AGA) afin d'identifier les variétés qui présente moins d'homologie d'épitopes et ils ont réussi ainsi à trouver celles les moins réactifs pour réaliser des essais interventionnels.

c. Prévention primaire

Actuellement, aucune mesure concernant la prévention primaire de la MC, qu'elle soit basée sur l'âge de l'introduction ou la durée totale de l'allaitement maternel, n'est prouvée efficace (31). Des études randomisées ont échoué à induire une immunotolérance en administrant des petites quantités du gluten (41) ou faire retarder cette introduction au-delà de l'âge de 12 mois(63). Que la quantité introduite de gluten soit un élément qui peut réduire la prévalence totale de la MC ou non, reste sujet au débat. Tout ceci a poussé l'ESPGHAN en 2016 à retirer sa recommandation d'introduire le gluten entre l'âge de 4 et 7 mois en l'associant à l'allaitement maternel. Il insiste que l'introduction peut se faire désormais entre 6 et 12 mois, en précisant qu'il faut éviter des grandes quantités au début, mais en soulignant aussi le manque de données scientifiques définissant le seuil optimal(64). La perte de tolérance peut se voir à tout âge (31).

d. Les facteurs environnementaux

Le gluten reste l'élément environnemental nécessaire pour induire la MC. Néanmoins, c'est uniquement 4% des patients HLA DQ2 exposés au gluten qui développeront la MC. D'autres facteurs environnementaux seront ainsi soupçonnés de rompre la tolérance vis-à-vis de ces Ags, surtout que cette perte de tolérance peut se voir à tout âge (31).

L'allaitement maternel a été depuis longtemps recommandé comme mesure favorisant l'immunotolérance vis-à-vis du gluten. Pourtant, les dernières études interventionnelles randomisées ont démontré l'absence d'un tel effet protecteur, surtout chez la population génétiquement à risque.

Les infections intestinales surtout virales sont soupçonnées d'avoir un rôle dans l'augmentation de la perméabilité intestinale et le passage des Ags luminales à la sous muqueuse et aussi la création d'un état inflammatoire favorisant ainsi la rupture de l'immunotolérance.

En 2006, une étude longitudinale chez les enfants porteurs du HLA DQ2 et DQ8 étudiant la relation entre les infections à rotavirus et le développement de la MC a réussi à démontrer un lien entre les infections à répétition et le risque de développer la MC (65).

L'adénovirus sérotype 12 (Ad12) a été associé à la MC. Une réactivité immunologique croisée entre un peptide de ce virus et l' α -gliadine a été proposé comme lien potentiel. Néanmoins, des études ultérieures n'ont pu confirmer un tel lien (66).

Beaucoup d'études ont caractérisé les différences du microbiote intestinal entre les sujets cœliaques et les sujets sains. En particulier, une augmentation des espèces *Bacteroides* et une réduction de celles de *Bifidobacterium* a été décrite. Cette différence persiste chez les patients sous RSG. Cependant, Il reste incertain si les changements dans le microbiote sont la cause ou la conséquence d'une inflammation intestinale chronique (66).

En résumant, beaucoup de questions restent sans réponses claires quant au rôle spécifique de certains facteurs environnementaux, outre que le gluten, dans le développement de la MC.

e. Physiopathologie (54, 67) (figure-24)

La MC est une maladie multifactorielle, associant une réponse immunitaire adaptative (molécules HLA, la transglutaminase 2, les cellules dendritiques et les lymphocytes T CD4+) et innée avec l'IL-15 comme élément pivot de l'implication du compartiment épithélial. La chronologie ou la synergie d'une telle association de réponse reste toujours un sujet de débat. Cette réponse immunitaire induit une infiltration épithéliale massive, une hyperplasie cryptique et une atrophie villositaire, caractéristiques de la MC. La *Lamina propria* est le compartiment où se localise la réponse adaptative.

e.1. Les cellules dendritiques :

La cellule dendritique (CD) se trouve à l'interface séparant les réponses immunitaires adaptative et innée. Elle représente la cellule présentatrice d'Ag (CPA) la plus importante, car elle détermine l'aboutissement (inflammation ou tolérance) de la réponse immunitaire spécifique à l'Ag.

La déamidation des peptides du gluten par la Transglutaminase 2, facilite l'accommodation de ces peptides dans les molécules HLA II type DQ2 et DQ8. Cette étape est suivie par la présentation des Ags aux cellules naïves CD4+, induisant ainsi leur différenciation en cellules pro-inflammatoires Th1/Th17 gluten spécifique.

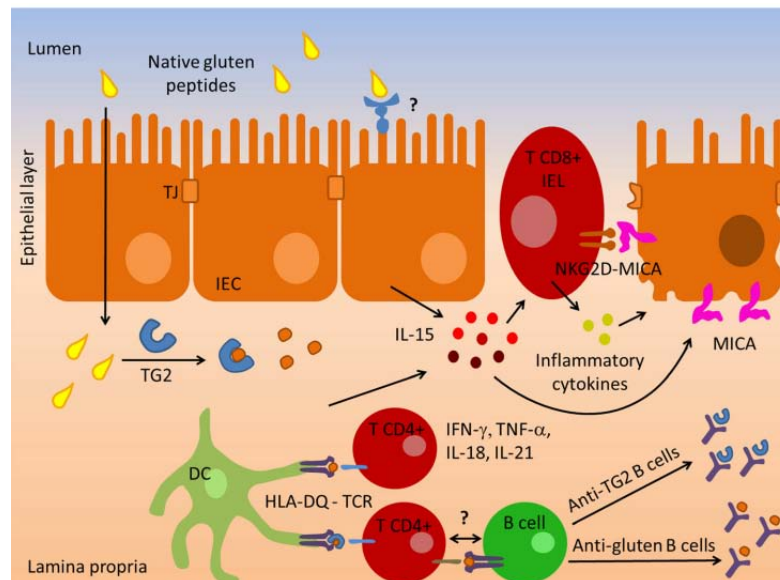


Figure 24 : Mécanismes associés à la rupture de l'immunotolérance vis-à-vis des peptides du gluten(67)

TJ : tight junctions, IEC : intraepithelial cells, TG2 : transglutaminase 2, IFN- γ : interféron gamma, TNF- α : tumor necrosis factor α , IL-18 : interleukin 18, IL-21 : interleukin 21, DC : dendritic cells, MICA : MHC class I polypeptide-related sequence A.

e.2. Les lymphocytes CD4+ :

L'activation des cellules CD4+ engendre la production de l'IFN- γ , TNF α , IL-18 et IL-21. Ces médiateurs attirent d'autres cellules immunitaires établissant ainsi un feed-back pro-inflammatoire, ce qui conduit à la destruction tissulaire.

Ce profil pro-inflammatoire, médiée par l'IL 15, constitue aussi un signal de stress pour les cellules épithéliales intestinales, exprimant par conséquent des molécules HLA classe I type MICA (MHC class I polypeptide-related sequence A). De même, les lymphocytes intraépithéliaux (LIE) acquièrent une activité innée LAK-Like (lymphokine-activated killer) en exprimant ainsi les récepteurs NKG2D, les permettant d'induire l'apoptose des cellules MICA+.

On ne sait pas toujours le « trigger » initial, la réponse adaptative ou innée, de la réaction immunitaire. Toutefois, certains auteurs considèrent deux éventualités non mutuellement exclusives :

- Une infection intestinale engendrant une destruction tissulaire, et par conséquent et l'activation de la TG 2 et l'augmentation de la perméabilité intestinale. Ce qui facilite le contact avec les Ags et l'accommodation des épitopes déamidés aux molécules HLA II des CD.
- La reconnaissance des LIE de certains épitopes du gluten natif, engendrant la sécrétion de l'IL15 activant les cellules dendritiques et augmentant la perméabilité intestinale.

e.3. Les molécules HLA DQ2/DQ8

Les CPA expriment ces molécules HLA classe II, y compris les CD. Les CPA trouvées aux « Payer patches » ont accès aux Ags luminaux via les cellules M, celle trouvée à la *lamina propria* ont aussi l'accès grâce aux CEI, suivant 3 mécanismes :

- Transfert direct des Ags luminaux à la membrane baso-latérale des CEI
- Indirectement après phagocytose des CEI apoptotiques.
- Directement par les macrophages CX3CR1+, qui sont capables d'étendre leurs projections extracellulaires entre les CEI.

Les CPA peuvent aussi contacter les Ags durant une phase de destruction tissulaire, par exemple au cours une infection virale. Les CD activent les lymphocytes T au niveau des tissus lymphoïdes organisés, au temps que celles-ci expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et le CCR9, deux récepteurs qui permettent leurs migrations au niveau du duodénum.

Les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 se distinguent des autres molécules HLA par l'absence de l'acide aspartique à la position $\beta 57$. Par conséquent, parmi les 5 sites d'accrochages (P1, P4, P6, P7 et P9) au minimum 3 (P4, P6 et P7) préfèrent la liaison aux acides aminés chargés négativement. Les molécules HLA DQ2 ont besoin uniquement d'une seule déamidation des peptides au niveau de ces sites de liaison pour augmenter l'affinité et la force de liaison. Alors que les molécules HLA DQ8 exigent deux déamidations préférentiellement aux

sites P1 et P9. Cette différence peut expliquer la moindre pénétrance de la MC, ainsi que le faible nombre de peptides actifs, pour les individus DQ8+ par rapport aux individus DQ2+.

Les peptides natifs ne sont pas chargés négativement, et ne présentent non plus l'épitope idéal pour les molécules HLA DQ2 et DQ8, hormis quelques rares exceptions. Ce mystère est résolu par la découverte du rôle majeur de la transglutaminase 2 (tTg 2)

e.4. La transglutaminase tissulaire 2

La TG2 est une enzyme ubiquitaire calcium-dépendant dont l'expression est induite au cours des états inflammatoires. C'est grâce à cet enzyme que les peptides du gluten acquièrent les charges négatives par le biais d'une réaction de déamidation de la glutamine en glutamate. La TG2 présente une affinité aux résidus glutamine dans certaines positions spécifiques (motifs QXP).

La TG2 est impliquée aussi dans l'augmentation de la perméabilité intestinale. En fait, cette enzyme n'est trouvée que dans la membrane basale chez les sujets sains. Pourtant, chez les individus cœliaques, on la trouve au niveau de la surface apicale des CEI lui permettant d'induire le transport des peptides du gluten via le CD71 et les formes sécrétoires des IgA grâce un processus nommé rétrotranscytose.

Des études récentes concernant la production des Ac Anti-tTG et les Ac Anti-EMA ont démontré que leurs productions partagent des caractéristiques atypiques pour la production des immunoglobulines. Ainsi, les lymphocytes B utilisent préférentiellement des gènes *IGHV* et *IGKV*. Conduisant les auteurs à élaborer l'hypothèse que les cellules B reconnaissant la TG2 et le gluten doivent faire partie du répertoire des lymphocytes B naïfs des patients cœliaques. Les épitopes reconnues par les lymphocytes T chevauchent avec celles reconnues par les lymphocytes B, indiquant la coopération et/ou la possibilité de l'implication des cellules B comme CPA. Lors de l'internalisation de ces épitopes, ils seront le plus souvent liés à la TG2. Curieusement, les épitopes reconnus par les Ac Anti-tTG correspondent l'extrémité de la N-terminaison et chevauchent avec le site de liaison Fn, n'entravant pas ainsi la fonction de cette enzyme.

e.5. L'IL-15

L'IL-15 est une cytokine pléiotrope. Sa fonction physiologique inclut la protection contre des germes pathogènes et les cellules cancéreuses, en agissant sur les cellules immunitaires innées telles que les cellules NK et les neutrophiles, mais aussi sur les lymphocytes CD8+. L'IL-15 est surexprimée au niveau de la muqueuse duodénale des patients coéliquas.

Elle induit :

- L'expression des MICA par les CEI.
- L'activation et l'expansion des LIE et l'apoptose des CEI.
- La maturation des CD et leur activation en phénotypes pro-inflammatoires.
- Le blocage de la voie TGF- β des lymphocytes T régulateurs.

1.5. Diagnostic

L'augmentation de la fréquence de la MC est due en partie à une augmentation vraie de son incidence, documentée surtout aux pays occidentaux (68), mais aussi à la prise de conscience des cliniciens du polymorphisme clinique fortement associé à la maladie (69) et la mise en disposition de tests fiables facilitant le dépistage et l'orientation diagnostique.

Nous adoptons ici la classification des formes cliniques recommandée par le consensus d'Oslo de 2013 (69).

a. Diagnostic clinique(31)

a.1. La forme classique

Les patients ayant la forme classique de la maladie présentent une symptomatologie secondaire au syndrome de malabsorption :

✚ **Les Adultes : signes et symptômes**

- Diarrhée chronique
- Amaigrissement
- Anémie par carence martiale

- Ballonnement abdominal
- Asthénie
- Des œdèmes (hypoprotidémie)
- Ostéoporose

✚ Les enfants : signes et symptômes

- Retard de croissance staturo-pondérale
- Vomissements
- Diarrhée chronique
- Ballonnement abdominal
- Anémie par carence martiale
- Fente musculaire
- Œdèmes (hypoprotidémie)
- Irritabilité et tristesse

a.2. Les formes non classiques

Dans la forme non classique, les patients peuvent présenter des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques sans signes de malabsorption, ou avec des manifestations extra-intestinales (sans symptômes gastro-intestinaux).

La prévalence de cette forme est très élevée, surtout dans les pays occidentaux, avec en premier lieu une anémie par carence martiale non expliquée(31). La présentation clinique peut être monosymptomatique, paucisymptomatique ou de faible intensité.

✚ Adultes et enfants : signes et symptômes

- Ballonnement abdominal
- Douleur abdominale
- La crise coeliaque (cholera-like syndrome)
- Fatigue chronique
- Constipation chronique des enfants

- Migraine chronique
- Des manifestations dermatologiques (éruption, psoriasis, vésicules)
- Neuropathie périphérique
- Cytolyse hépatique chronique non expliquée
- Déficit en acide folique
- Densité osseuse diminuée
- Infertilité inexplicée
- Retard pubertaire, ménarche retardée/ménopause précoce
- Des fausses couches, prématurité, hypotrophie.
- Atteinte de l'émail dentaire
- Dyspepsie, satiété précoce, anorexie
- Dépression et anxiété, irritabilité.
- Déficit en vitamine B12
- Dermate herpétiforme

a.3. La forme asymptomatique

Beaucoup de patients, surtout ceux découverts au cours d'un dépistage systématique, ne présentent aucune symptomatologie même après un interrogatoire minutieux, et ceci malgré la présence des signes histologiques caractéristiques. Cependant, la plupart des patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie sous RSG.

a.4. La forme potentielle

Cette entité particulière est dénommée par certains la forme latente. Typiquement ce sont des patients qui présentent une sérologie positive sans signes histologiques à la biopsie intestinale. Cependant, la qualité des spécimens obtenus au cours de la FOGD doit être prise en considération, vu le fait que parfois les lésions sont restreintes uniquement au bulbe duodéal.

b. Diagnostic paraclinique

b.1. La sérologie :

2 groupes de marqueurs sérologiques sont démontrés d'être assez spécifiques et très sensibles :

- Les anticorps dirigés contre des auto-antigènes
 - Les anti-endomysium (EMA) et les anti-transglutaminase tissulaire type 2 (anti-tTG2)
- Les anticorps dirigés contre l'antigène étranger (le gliadine)
 - Les anticorps contre les peptides synthétiques déamidés du gliadine (anti-DGP)

IgA EMA :

Le test performé est une immunofluorescence indirecte (IFI), il est par conséquent opérateur dépendant, et demandeur en termes de personnel expérimenté, l'Ag reconnu est la transglutaminase 2. Les Ac sont dirigés contre l'endomysium, la gaine de tissu conjonctif lâche enveloppant chacune des fibres d'un muscle. Même les faibles titres sont aussi considérés comme spécifiques de la MC.

Tableau XXXI : caractéristiques des principaux tests sérologiques de pour la recherche de la MC(12).

Tests sérologiques	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Anti-EMA IgA	86-100	98-100	98-100	80-95
Anti-tTG IgA	90-96	91-97	>90	>95
Anti-DGP IgA	98	94	92	98
Anti-DGP IgG	97	100	100	97

La sensibilité se trouve aux alentours de 80% et la spécificité à 100%, si réalisés par un opérateur expérimenté, chez les patients sous régime libre (70).

IgA anti-tTG

Ces Ac sont dirigés contre le même Ag que les Ac anti-EMA, ils ont très sensibles (95–100%) et spécifiques (90–100%) pour le diagnostic de la MC. Ils sont dosés par ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), et leur dosage est moins observateur dépendant, moins cher et plus facile que les Ac anti-EMA (71). Leur qualité s'est améliorée avec l'utilisation du tTG humain au lieu du tTG non humain. Il faut souligner la variabilité de performance entre les différents kits commerciaux (72). Un titre faible est trouvé dans beaucoup d'autres situations pathologiques telles que certaines maladies auto-immunes, des tumeurs, l'atteinte du myocarde, des hépatopathies et le psoriasis (1).

✚ IgA et IgG anti-DGP

Un nouveau test ELISA a été introduit au marché ces dernières années basé sur la détection de peptides synthétiques de gliadine déamidés. Sa valeur prédictive positive (VPP) est estimée à 100%(73). Les Ac anti-DGP type IgG démontre une meilleure performance pour le diagnostic de la MC, surtout en termes de sensibilité, que les Ac anti-DGP type IgA(74). Il faut souligner aussi l'absence d'une standardisation entre les différents kits commerciaux.

✚ La FOGD avec biopsie intestinale (31)

✓ La FOGD

Bien que la FOGD n'est ni sensible ni sensitive pour le diagnostic de la MC. Mais certaines constatations au cours de cet examen doivent alerter (31):

- Des anses intestinales dilatées, aux plis épaissis avec perte des plis jéjunaux,
- Aspect en mosaïque, encoche des plis et diminution de la hauteur des plis.
- Atrophie villaire ou une inflammation importante. Quelques patients peuvent avoir une morphologie des villosités normale avec augmentation des lymphocytes intraépithéliaux.

Le plus souvent, l'aspect endoscopique est normal, ce qui justifie systématiquement la réalisation de biopsies intestinales.

✓ La biopsie intestinale

La combinaison entre les anomalies histologiques caractéristiques et la positivité des tests sérologiques est considéré le « golden-standard » pour le diagnostic de la MC. Beaucoup de classifications de ces anomalies sont utilisées, celles de Marsh modifiée ou Marsh-Oberhuber (tableau 2) sont les plus utilisées.

Tableau XXXII : la classification de Marsh-Oberhuber(75)

Marsh type	Forme histologique	LIE/100 entérocytes	cryptes	villosités
0	Préinfiltratif	<30	Normales	Normales
1	Infiltratif	>30	Normales	Normales
2	hyperplasique	>30	Hyperplasie	Normales
3a	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie légère
3b	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie modérée
3c	Destructif	>30	Hyperplasie	Atrophie complète
4	Hypoplasique	>30	Hypoplasie	Atrophie complète

Même si ces lésions sont considérées comme caractéristiques, elles ne sont pas pathognomoniques. Ces mêmes manifestations sont décrites dans d'autres conditions, telles que la sprue tropicale, les infections parasitaires, l'immunodéficience variable commune, l'entéropathie VIH, certains médicaments et les entéropathies induites au cours de l'allergie alimentaire, comme l'APLV.

Les lésions touchent typiquement l'intestin proximal avec une diminution du gradient de sévérité en aval. Elles ne sont pas toujours dispersées uniformément, et chez certains patients elles sont confinées uniquement au bulbe duodéal. Tout ceci souligne l'importance de prendre de multiples spécimens (4 à 6) surtout au niveau du bulbe duodéal. Une biopsie négative en présence d'un titre élevé des Ac incite à demander une deuxième biopsie.

Les anomalies les plus caractéristiques de la MC sont :

- Augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux (>25/100 cellules épithéliales)
- L'Hyperplasie cryptique avec diminution du ratio villosités/cryptes.

- L'atrophie villositaire
- L'infiltration des cellules mononuclées de la lamina propria
- Les modifications structurales des cellules épithéliales

✚ Le typage HLA-DQ2/-DQ8

Le typage HLA présente un intérêt dans l'élimination du diagnostic si suspicion d'une forme séronégative et avant le test d'administration du gluten à la recherche d'une rechute (31).

2. DIABETE TYPE 1

2.1. Définition

Le diabète type 1 est une pathologie auto-immune chronique caractérisée par la contribution de facteurs génétiques et environnementaux, qui résulte en une perte immunologiquement médiée de la masse fonctionnelle des cellules β pancréatiques, avec l'apparition d'un diabète symptomatique et une insulino-dépendance à vie (2).

2.2. Épidémiologie

L'incidence du diabète type 1 diffère entre régions et entre pays. Les taux d'incidence les plus élevés pour le diabète type 1 chez les enfants de moins de 15 ans étant observé en Finlande avec un taux de 62,3 pour 10000/an, la plus faible en Chine et en Venezuela à 0,1 par 100.000/an(76).

L'Europe occupe ainsi la première place en termes d'incidence chez les enfants de moins de 15 ans. En premier la Finlande, puis la Suède deuxième au monde (43,2 par 100000/an).

En Amérique du Nord, les États-Unis occupent la 10^e place au monde (23,7 par 100000/an) après le Canada (25,9 par 100 000/an) classé 8^e.

On constate une augmentation de l'incidence du diabète dans toutes les tranches d'âge, mais avec une variabilité entre les différents pays. Elle est plus importante pour les pays les moins à risque en comparaison aux pays les plus à risque. La plupart des auteurs note que

surtout les enfants de moins de 5 ans qui sont concernés le plus par ce phénomène. Certains pays commencent à observer un effet plateau comme le Suède (77).

Le Koweït (3^e au monde) et l'Arabie saoudite (5^e au monde) affichent également certains des taux d'incidence annuelle du diabète de type 1 chez l'enfant le plus élevé au monde, avec, respectivement, 37,1 et 31,4 nouveaux cas par 100000 personnes. L'Arabie saoudite abrite le ¼ des enfants diabétiques de la région MENA.

Dans les pays du Maghreb, l'incidence varie de 5 à 10/100000 habitants. Ainsi, l'incidence est estimée à, 6.76–6.95/100000 en Tunisie, 4.4/100000 en Algérie et 8.3/100000 en Libye. Une constatation de l'augmentation de l'incidence du diabète type 1 a été rapportée en Algérie et en Libye (78).

Au Maroc et selon une enquête nationale menée en 2000, le diabète (type 1 et 2) touche 6,6% des personnes âgées de 20 ans et plus. Le nombre des patients âgés de plus de 20 ans et atteints de DT1 est estimé ainsi à 100 000 (79).

Le sexe-ratio diffère selon la région, mais aussi selon la tranche d'âge, l'ethnie, et la période de la collecte des données. Des données issues d'une large cohorte finlandaise suivie pendant 25 ans (1980–2005) montrent un sexe-ratio global de 1 : 1 pour tous les enfants d'âge inférieur à 15 ans, mais avec une divergence après l'âge de 13 ans, réalisant ainsi un sexe-ratio de 1,7 : 1 en faveur des garçons (80). EURODIAB a permis de noter une prédominance féminine pour les âges 5–9 ans, alors que le risque est plus important pour les sujets de sexe masculin entre 10 et 14 ans(81).

La tranche d'âge qui reste le plus à risque reste entre 10 et 14 ans avec une différence d'âge de 3 ans entre les filles et les garçons(80). Il faut souligner que ces données sont en perpétuelle évolution soulignant l'importance potentielle des facteurs environnementaux.

Les études concernant les adultes sont moins nombreuses. Généralement, l'incidence rapportée par EURODIAB dans la tranche d'âge de 15–29 ans est comprise entre 4,8 et 13,4 par 100 000/an(82). Aux États-Unis, il est estimé à 13,4 /100 000 (83), et à 11,9/100 000 en Libye.

Le sexe-ratio semble être en faveur des sujets de sexe masculin dans beaucoup d'étude. Selon la théorie de « *spring-harvest* », l'augmentation de l'incidence du diabète type 1 chez les enfants de moins de 15 ans serait plutôt liée à l'expression plus précoce de la maladie, et que cette expression ne changera pas l'incidence totale. Néanmoins, des données issues de la Finlande, le Suède et l'Italie montrent une augmentation, parallèle à celle des enfants de moins de 15 ans, de l'incidence chez les sujets de plus de 15 ans (83).

2.3. Etiopathogénie

a. Facteurs de risques

a.1. Facteurs de risque génétiques

Les enfants nés dans une famille avec diabète type 1 ont un risque de développer la maladie différent selon que la mère (3%), le père (5%) ou un des frères (8%) soit atteint(84). Ceci témoigne de l'implication de facteurs de risque génétiques.

✚Gènes HLA

Le diabète type 1 a été longtemps connu d'être associé aux haplotypes HLA-DR-DQ (85). Cette association semble être liée plutôt au stade initial du diabète type I, celui de l'apparition des auto-anticorps (86). Ils seront responsables de 50% du risque de développer la maladie(87).

Les enfants qui sont homozygotes pour l'HLA-DR3-DQ2 développent les Ac anti-GAD (Glutamic acid decarboxylase) en premier, alors que les homozygotes pour l'HLA-DR4-DQ8 développent plutôt les Ac anti-insuline en premier (86).

D'autres gènes HLA (HLA-DRB3, HLA-DRB4 et HLA-DRB5) étaient récemment avancés comme des nouveaux candidats potentiels(88).

✚Gènes non-HLA

Jusqu'au 50 locis de susceptibilité génétique au diabète type I ont été identifiés (89). On distingue les gènes qui seront impliqués dans l'étape d'apparition des premiers auto-anticorps de ceux qui seront plutôt associés au risque de progression vers le stade maladie. Il faut souligner que

même si de nombreuses régions étaient identifiées, leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés (90).

Tableau XXXIII : principaux gènes non-HLA impliqués dans l'étiopathogénie du DT1 (86)

Gène	Marqueurs	Fonction	OR
PTPN22	rs2476601	Régulation de la réponse immunitaire innée, l'activation des lymphocytes T et la prolifération des cellules NK.	1,89
CTLA4	rs11571316	L'activation des lymphocytes T	0,82
ERBB3	rs11171710	Régulation de la transcription, réponse immunitaire innée et métabolisme lipidique	1,25
SH2B3	rs17696736	Transduction du signal	1,24
IL27	rs9924471	Réponse inflammatoire et régulation de la réponse contre les virus	1,24
RASGRP1	rs72727394	Réponse inflammatoire à la stimulation antigénique et production des cytokines	1,15
BAD	rs694739	Apoptose	0,92
CD69	rs4763879	Transduction du signal	1,10
PRKCQ	rs11258747	Processus d'apoptose, réponse inflammatoire, réponse immunitaire innée, voie de signalisation du récepteur des cellules T	0,69
CLEC16A	rs193778	Inconnue	1,14

On peut citer l'association au gène IL27 responsable de la production de la cytokine IL21, membre de la famille des cytokines interleukine 12. Il module la différenciation et l'activité de nombreux sous-types cellulaires T(86).

Le tableau-XXXIII regroupe les principaux gènes associés au diabète type I (86).

a.2. Facteurs de risque environnementaux

L'auto-immunité contre les îlots pancréatiques caractérise le premier stade de développement du diabète type I (2). Elle est définie par la persistance des auto-anticorps dirigés contre les antigènes (91).

Les facteurs de risques environnementaux exercent leurs effets potentiels surtout sur les sujets à risque et se subdivisent en facteurs diététiques, infectieux et toxiques et aussi selon leur timing d'impact en périnatale ou durant les premières années de l'enfance (91).

Parmi les facteurs de risque infectieux, les infections à entérovirus et chez la mère au cours de la grossesse et chez les enfants font preuve de la plus forte association dans des

études sur modèles animaux et chez les êtres humains (92, 93). Le virus présente un tropisme pancréatique (94) et peut persister plusieurs années (91). Cependant, les mécanismes exacts de sa physiopathologie ne sont encore bien élucidés.

b. Physiopathologie

Le dogme associé au fait que la perte des cellules β pancréatiques soit due à un mécanisme auto-immun cache la réalité frappante de notre faible compréhension des vrais mécanismes cellulaires et moléculaires précipitant cette perte. Il faut souligner que seuls 200 biopsies pancréatiques ont servi à l'étude de l'insulite inflammatoire durant le dernier siècle (95).

b.1. Histoire naturelle

L'histoire naturelle du diabète type 1 se divise en différents stades, qui peuvent commencer in utero (96). On distingue essentiellement 3 stades (2):

- Le stade 1, défini par la présence de marqueurs d'auto-immunité (présence d'au moins 2 types d'auto-anticorps) et une normoglycémie.
- le stade 2, caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité avec l'apparition d'une dérégulation de la glycémie, mais tout en restant dans la phase présymptomatique.
- Le stade 3, reconnu par la déclaration de la maladie.

b.2. Auto-immunité

La cause pour laquelle la réponse auto-immune est dirigée spécifiquement contre les cellules β pancréatiques productrices d'insuline reste inconnue. De nombreuses théories ont été avancées pour expliquer les mécanismes d'induction de l'auto-immunité (97):

- Mimétisme moléculaire
- L'altération des auto-antigènes et leur transformation en néo auto-antigènes,
- Expression défective de CMH sur les cellules immunitaires
- Anomalies des mécanismes de tolérance centrale et/ou périphérique
- Sensibilité des cellules β aux radicaux libres ou aux cytokines

- Infection virale

La réponse immunitaire cellulaire a toujours été considérée la clé de la compréhension de la physiopathologie du DT1(98). Cependant, cette notion commence à être controversée (97).

L'insulite inflammatoire qui est définie par la présence d'une inflammation d'îlots de Langerhans est aussi rare à observer chez les patients DT1 ($\approx 10\%$). Ce constat est expliqué en partie par la disparition d'inflammation après la perte des cellules β et les lésions qui sont possiblement localisées (95).

Malgré des difficultés techniques et éthiques pour obtenir des biopsies de pancréas chez les patients diabétiques type 1, le phénotype et le nombre de l'infiltrat inflammatoire ont été étudiés chez l'être humain. Cet infiltrat est prédominé par la présence des lymphocytes CD8, CD4 et des cellules B ainsi que des macrophages. On distingue actuellement deux profils d'infiltrat cellulaires, le CD20Lo et le CD20Hi. Ces deux profils correspondent surtout à la richesse (CD20Hi) ou la paucité (CD20Lo) de l'infiltrat inflammatoire en cellules B. Il faut souligner que ces deux profils peuvent correspondre à deux phénotypes cliniques différents selon la rapidité de progression et l'âge de diagnostic ainsi que l'importance des cellules résiduelles sécrétant l'insuline, ainsi la richesse en cellules B est un élément associé à l'âge plus jeune de début de diabète de 6 ans par rapport au profil CD20Lo(95). Ceci atteste probablement que l'immunité humorale joue un rôle dans la pathogenèse du DT1 au contraire des conclusions antérieures que la présence des auto-anticorps n'est qu'un phénomène secondaire(97).

Les auto-anticorps associés au DT1 restent le témoin parlant de la présence de l'auto-immunité. Le nombre de différents d'auto-anticorps connus dépasse les vingtaines. Parmi eux 5 types sont les mieux étudiés et les mieux caractérisés :

- Les Ac anti-îlots (ICA)
- Les Ac anti-insuline (IAA)
- Les Ac anti-GAD65
- Les Ac anti-tyrosine phosphatase (IA2)

- Les Ac anti-ZnT8

Ces Ac sont présents chez 70%–80% des patients nouvellement diagnostiqués(99), ils ont une valeur prédictive positive élevée de développement de DT1, surtout en présence des titres élevés et des HLA à haut risque chez le patient (97).

3. ASSOCIATION MALADIE COELIAQUE ET LE DIABETE TYPE 1

C'est en 1969 que le premier cas d'association de la MC et du diabète type1 a été documenté en Australie par WALKER–SMITH et coll. (100). Dès lors, les études se sont multipliées pour valider une telle association.

3.1.Etiopathogénie D'ASSOCIATION

La MC et le DT1 partagent un nombre de facteurs de risques génétiques, environnementaux et de dérégulation immunitaire(3).

a. Génétique

La MC et le DT1 sont tous les deux des maladies multifactorielles, et les variantes génétiques qui leur sont associées sont multiples. On distingue les gènes HLA et non-HLA.

a.1. Gènes HLA

Les gènes HLA–DQ sont associés et avec la MC et avec le DT1 (101, 102). Ainsi le HLA–DQ2 est retrouvé chez 90% des patients cœliaques et 55% des patients diabétiques type 1, alors que HLA–DQ8 est présent chez 10% des patients cœliaques et 70% des patients diabétiques type 1(103).

Il a été constaté que 33% des patients diabétiques type 1 homozygote pour l'HLA–DQ2 présentent des anticorps anti–tTG contre 2% n'ayant pas le génotype HLA–DQ2/8(104). Il est reconnu aussi que les patients hétérozygotes HLA–DQ2/DQ8 présentent le risque le plus important de développer le diabète type 1(105). Tout ceci met en exergue le jeu entre le type d'HLA classe II et le risque de développer ces deux pathologies.

a.2. Gènes non-HLA

De nombreux gènes ont été liés au DT1 (50 locis) (89) et à la MC (39 locis) (47). On trouve que plusieurs gènes impliqués essentiellement dans des fonctions immunologiques sont reconnus comme associés aux deux pathologies. Entre autres, on cite *IL18RAP*, *CTLA4*, *CCR5*, *IL2*, *TAGAP* et *PRKCQ* (3).

b. Environnement

Des études ont proposé des facteurs de risque similaires pour les deux pathologies, comme le mode d'alimentation des enfants, l'allaitement et l'exposition à certains virus (entérovirus et rotavirus pour le DT1 et la MC respectivement) (3).

Même si le mode d'allaitement et le moment d'introduction du gluten ont été prouvés sans effet préventif sur le développement de la MC (64), le gluten est toujours considéré comme un facteur de risque potentiel dans la genèse du DT1 par le biais de nombreux mécanismes (modification du microbiote intestinal, augmentation de la perméabilité intestinale) (106). Ainsi des modèles de souris de DT1 NOD (non obese diabetic mice) sous RSG ont eu moins d'incidence de DT1 (15%) par comparaison aux souris sous régime libre (64%) (107). Néanmoins, des essais de courte durée (1 an) conduits chez des patients exprimant les auto-anticorps du DT1 en phase présymptomatique n'ont pas démontré un effet du RSG sur le taux de ces anticorps (106).

Nombreuses questions demeurent encore sans réponse quant au rôle précis de l'exposition au gluten dans l'étiopathogénie du DT1, et beaucoup d'études ont relevé des résultats, parfois contradictoires, concernant les différences entre les patients diabétiques type 1 avec MC et les patients diabétiques type 1 non cœliaques.

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE

Notre étude a permis de déterminer la séroprévalence de la MC chez un échantillon de 276 patients Marocains enfants et adultes diabétique de type 1 dont l'échantillonnage s'est fait

de façon aléatoire au niveau de 4 centres médicaux attirés à la prise en charge diagnostique et thérapeutique du diabète. Cette prévalence est de 9.1%. Des études relativement similaires menées au Maroc, dont celle de Azzi et coll. (14) portant sur 720 diabétiques type 1 colligée de façon rétrospective. Selon cette dernière, la prévalence est chiffrée à 3,05%. En effet, cette étude a consisté uniquement en l'identification de patients cœliaques probablement cliniquement symptomatiques ou de découverte fortuite et non à un dépistage systématique. Une telle prévalence serait donc probablement sous-estimée. A l'opposé, une autre étude marocaine réalisée à partir d'une série de 31 cas de DT1 a montré un taux de 13% utilisant les Ac anti-tTG (13). Mais en raison du très faible nombre de patients de cette étude, qui est sujet à d'éventuels biais de sélection, il risque aussi de surestimer la prévalence de la MC au cours du DT1 dans notre contexte.

En revanche, nos résultats sont similaires aux études italiennes de Barerra et coll. (9,9%) et S. Salardi et al (8,8%), Suédoise de Larsson et coll. (9,0%), Roumaine de Gabriel (9,2%), Canadienne de Gillet (8,2%) et Tunisienne de Mankā et al (8,3%)(tableau-XXXIV). Cela approuve la démarche méthodologique adoptée par notre étude ainsi que la validité scientifique de ses résultats.

Sur le plan épidémiologique, on estime que la prévalence de la MC chez les diabétiques type 1 est 5 à 7 fois supérieures à celle de la population générale (108).

Les études transversales et longitudinales font état d'un chiffre variant entre 1,6% et 16,4% de la MC confirmée par la biopsie intestinale. Malgré cette variabilité des données de la littérature, le dépistage systématique reste recommandé par la plupart des sociétés scientifiques(109).

Elfström et coll. dans une méta-analyse récente comportant 27 études et un total de 26 605 patients, ont conclu à une prévalence globale de la MC prouvée histologiquement à 6 % (IC de 95%=5,0-6,9%), avec une différence significative ($P < 0,001$) entre les tranches d'âge. Elle est plus basse chez les adultes (2,7% ; IC de 95%=2,1-3,3%) que dans les échantillons mixtes adultes et enfants (4,7% ; IC de 95%=3,4-5,9%) et les enfants (6,2% ; IC de 95%=6,1-6,3%)(110).

Cependant, il existe une variation des taux de prévalence de la MC chez les DT1 en fonction des ethnies comme en témoignent différentes études menées à travers le monde (tableau-XXXIV).

Tableau-XXXIV: principaux travaux épidémiologiques sur l'association de la MC et le DT1

AUTEUR ANNÉE	PAYS	STUDY DESIGN	TAILLE D'ÉCHANTILLON	MOYENNE D'AGE	MARQUEURS SÉROLOGIQUES	BIOPSIE INTESTINALE DEMANDE	PRÉVALENCE SÉROLOGIQUE	PRÉVALENCE
Europe								
J. Crone 2003(111)	L'autriche	Longitudinale (1993-2001)	157 83 M, 73F	14,8 (4-21)	EMA IgA, dosage IgA, EMA IgG si déficience	100%	13,5%	5.1%
D.Hansen 2006(112)	Le Danemark		269 142 M, 127 F	10,9 (1,5-16)	AGA (IgA et IgG), tTG IgA, EMA IgA	97%	12,1%	12,3%
G.Barera 2002(113)	L'Italie	Longitudinale (1993-1997)	273 159 M, 116 F	ND	EMA IgA	87%	9,9%	6,2%
S.Salardi 2008(114)	L'Italie	Longitudinale (1987-2004)	331	8,1 +/- 4,3	EMA Igs	100% (23/29)	8,8%	6,6%
K.Larsson 2008(115)	Le Suède	Longitudinale 5 ans	300 160 M, 140 F	ND	EMA IgA, dosage des IgA	100%	9,0%	10,0%
Amérique du Nord								
AN.Aktay 2001(116)	Les États-Unis		218 M, 113 F	13.7 (4-21)	EMA IgA	82%	7,7%	4,6%
PM.GILLET 2001(117)	LE CANADA		233 M, 125 F	12,9 (1,3-19,2)	EMA IGA, TTG IGA, DOSAGE DES IGA	100% (18/19)	8,2%	7.7%

Tableau-XXXIV: principaux travaux épidémiologiques sur l'association de la MC et le DT1 « suite »

AUTEUR ANNÉE	PAYS	STUDY DESIGN	TAILLE D'ÉCHANTILLON	MOYENNE D'ÂGE	MARQUEURS SÉROLOGIQUES	BIOPSIE INTESTINALE DEMANDE	PRÉVALENCE SÉROLOGIQUE	PRÉVALENCE
Le Moyen-Orient et le nord de l'Afrique								
G.Boudraa 1996(118)	L'Algérie		116	(1-19,5)	AGA Ig, EMA IgA	73%	16,4%	16,4%
A.ALHussaini 2012(119)	L'Arabie Saoudite	Prospective (2008-2010)	106 44 M, 62 F	8,5+/- 2,8 (0,7-15,5)	tTG, EMA, dosage des IgA	95%	20%	11,3%
AA. Mansour 2011(120)	L'Irak	Transversale	62 37 M, 25 F	23,4+/-7,6 (8-42)	AGA Ig, tTG Ig, EMA IgA	100% (62/62)	16%	11,2%
A. Ashabani 2003(121)	La Libye		234 121 M, 113 F	12,8+/-5,4 (2-50)	AGA Ig, tTG Ig, ARA Ig, EMA IgA	100%	21,3%	10,3%
A. Mankai 2007(122)	La Tunisie	Transversale	205 113 M, 92 F	11 (. 5-11)	EMA IgA	76%	8,3%	5,6%
L'Amérique de sud								
C. Mont-Serrat 2008(123)	Le Brésil	Transversale	120 69 M, 51 F	11,58 (3-18,42)	tTG IgA et dosage des IgA	100%	2,5%	2,5%
VL. RIBEIRO-CABRAL 2011(124)	LE BRÉSIL	TRANSVERSALE	45 21 M, 24 F	18 (14-26)	TTG IG, EMA IGA	100%	11,1%	11,1%

1. Caractéristiques sociodémographiques de l'association MC-DT1

1.1. Âge

Dans une série allemande de 41 951 patients diabétiques type 1 d'âge inférieur à 20 ans, Frohlich-Reiterer (125) n'a pas observé de différence d'âge entre les patients cœliaques et ceux non cœliaques [13,7 (13,6–13,8) vs 13,6 (13,2–14,1) ; $p=0.99$]. De nombreux auteurs rapportent le même constat (112, 119, 126).

Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative des moyennes d'âge entre le groupe séropositif et séronégatif [$13,64 \pm 8,1$ ans vs $14,2 \pm 8,0$ ans, $p=0,763$], ce qui concorde avec les données de la littérature citées dessus ainsi que des données rapportées par Aralica(127) et Frohlich-Reiterer (128). En revanche, Kakleas(129) a trouvé que l'âge jeune des patients est associé à la séropositivité en tTG-IgA (9.31 ± 4.79 vs 12.74 ± 4.67 , $p=0.038$), de même Shahbazkhani (130) a conclu à l'association de la séropositivité en Ac anti-EMA à un âge plus avancé ($29,5 \pm 7,8$ ans vs $18,4 \pm 9,9$, $p < 0.001$).

1.2. Sexe

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%(1,35–2,29)](131). Beaucoup d'autres études relatent aussi une association statistiquement significative avec le sexe féminin (119, 125, 130, 132–134). À l'opposé, Pham.short dans une méta-analyse récente de 26 études regroupant 26 605 patients n'a pas retrouvé une telle association dans leur modèle d'analyse (109). De nombreux autres auteurs rapportent ne pas avoir identifié une association statistiquement significative avec le sexe féminin (112, 121, 129, 135, 136).

Dans notre étude, nous avons constaté une prédominance féminine dans le groupe séropositif par rapport au groupe séronégatif (68% vs 50,6%). Pourtant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,097$). Ce résultat est concordant avec des séries étudiant la séropositivité de la MC. Ainsi, Mankai(122) dans son étude transversale portant sur 205 sérums d'enfants diabétiques type 1 n'a pas trouvé de différence (53% vs 44%, $p>0,05$) comme Aralica(127), Frohlich-Reiterer (128) et GLASTRAS(137). À l'opposé, Shahbazkhani(130) rapporte dans sa série une prédominance féminine statistiquement significative (100% vs 58%, $p=0,04$). Karavanaki(132) a constaté aussi une prédominance féminine (66,6% vs 45%, $p=0,049$) dans sa série, cette différence ne persistait pas dans son modèle multivarié (OR : 4,47, $p=0,068$).

Cette variabilité des résultats peut être expliquée par la variabilité des caractéristiques des populations étudiées et aussi des tests sérologiques utilisés. Ce qui rend la comparaison plus difficile.

Même si notre échantillon n'était pas restreint à la population pédiatrique, la prédominance de celle-ci (60%) lui attribue des caractéristiques similaires à cette tranche d'âge. Ainsi, notre médiane d'âge (12,8 ans) est très proche de celle des séries pédiatriques de Mankai et coll. (11 ans, 0,5-15ans) et d'Aralica et al (12ans, 1-18ans), et la moyenne d'âge de notre population(14,1±8 ans) aussi proche des séries pédiatriques de Frohlich-Reiterer et coll. (13,1±4,2 ans) et de Karavanaki et coll. (12,3±4,6 ans). À l'opposé de l'étude de B. Shahbazkhani et coll. qui a porté sur une population iranienne adulte et pédiatrique rapportait une moyenne d'âge de 18,7 ans.

Nous avons opté pour l'exclusion des patients séropositifs en tTG-IgA seul (Ac anti-EMA négatif ou douteux). La plupart des séries ont utilisé les Ac anti-EMA pour le dépistage, sauf dans l'étude observationnelle de Frohlich-Reiterer et coll. (128) considérant comme séropositif tout patient ayant les Ac anti-tTG et/ou anti-EMA, et celle de Karavanaki et coll. (132) qui ont utilisé uniquement les Ac anti-tTG IgA comme moyen de dépistage.

2. Association MC-DT1 et ATCD DE MAI

2.1. ATCDs PERSONNELS DE MAI

La prévalence des autres MAI chez les patients cœliaques et diabétiques type 1 serait plus importante que chez les patients diabétiques non cœliaques (35,7% vs 6,3%, $p < 0,0001$) (138).

Nous avons constaté une différence statistiquement significative entre le groupe séropositif et le groupe séronégatif de notre échantillon d'étude en termes de fréquence des patients ayant au moins une autre MAI (16% vs 2,4%, $p = 0,008$). Ceci concorde avec les résultats du Not et coll. (138).

Les TAI étaient plus fréquentes chez les patients séropositifs (4% vs 1,2%, $p = 0,317$), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Ceci peut être expliqué pour les raisons suivantes:

- La première étant le petit nombre des patients séropositifs ($n = 25$);
- La deuxième, l'absence de dépistage systématique et régulier des TAI chez les patients diabétiques type 1 dans notre contexte;
- La troisième explication serait liée à l'ancienneté du diabète de nos patients, en moyenne de 5,3 ans. En fait, si la séroconversion de la MC chez les diabétiques type 1 se fait surtout au cours des premières années (jusqu'à 85% dans les premiers 2 à 5 ans)(139), ce constat est inversé pour certains auteurs pour les TAI, dont la séroconversion se fait en moyenne 7,2 ans après le début du DT1(137).

En revanche, AL-Hussaini *et coll.* n'ont pas constaté une telle association dans leur série(119). Cerruti *et coll.* se sont intéressés spécifiquement aux TAI et ils ont estimé que leur présence est un facteur de risque prédictif de développement de la MC avec un OR de 1,82 (CI de 95% 1,29-2,55) (131). Hansen *et coll.* (112) ont mis en évidence une association statistiquement significative avec les TAI (hypothyroïdie auto-immune). D'autres auteurs ont rapporté une

fréquence plus élevée des auto-anticorps associés aux TAI dans leurs séries, mais ils soulignent que cette association n'était pas statistiquement significative (111, 113, 129).

Notre série a fait état de l'existence de cas de maladie d'Addison, le vitiligo, l'AJI, le lupus, la maladie de Biermer ou la PR spécifiquement chez les patients diabétiques type 1 et cœliaques. De telles constatations n'ont pas été relatées d'autres études jusqu'à présent.

2.2. Antécédents familiaux

Le risque de développer la MC chez la fratrie d'un patient cœliaque a été estimé à 10% (37) avec une concordance entre jumeaux monozygotes de 75%(38). Alors qu'il est de 8% pour la fratrie (84) et jusqu'au 34% chez les jumeaux monozygotes pour le DT1 (140) soulignant l'importance de l'effet du background génétique dans l'étiopathogénie de la MC par rapport au diabète type 1.

Nous avons trouvé une seule étude réalisée par Taler *et coll.* (141) qui compare un groupe de 303 patients cœliaques avec un groupe de contrôle de DT1 seul (appariés selon le sexe, l'âge et la durée du diabète) et qui a évalué la prévalence des antécédents familiaux d'au moins une MAI (TAI, Addison, PR, vitiligo, Ac anti-cellules pariétales, DT1 et la MC). Les auteurs rapportent ne pas avoir trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (31% vs 45%, p=NS).

Nous avons retrouvé aussi à des résultats similaires (40% vs 38,2%, p=0,86). Ceci atteste de l'importance potentielle du terrain génétique commun dans l'étiopathogénie de nombreuses MAI.

Nous n'avons aucune connaissance d'une étude qui rapporte les proportions de consanguinité selon le statut cœliaque.

3. Caractéristiques cliniques et paracliniques

3.1. Manifestations cliniques

La MC est polymorphe dans sa présentation clinique. Il existe des formes à symptomatologie digestive prédominante avec diarrhée chronique par malabsorption, dénutrition et cassure pondérale dessinant la forme classique, et des formes atypiques (retard statural, anémie isolée, fracture osseuse, infertilité, manifestations neurologiques), paucisymptomatiques (symptômes vagues, peu intenses ou peu fréquents) ou même silencieuses. Le constat général est que la MC coeliaque chez les patients diabétiques type 1 est asymptomatique dans une grande proportion. Ainsi dans une étude américaine, 71,4% des patients coeliaques diabétiques type 1 n'ont pas rapporté des symptômes digestifs au moment de la réalisation de la sérologie (142). De nombreux auteurs confirment le constat de la prédominance des formes asymptomatiques dans leurs séries avec des proportions allant de 60 à 100% (113, 119–122, 126, 130, 131, 133, 137).

A l'opposé, des auteurs britanniques ont trouvé qu'au début de leur étude 84% de la population étudiée était considérée comme asymptomatique, mais ce pourcentage s'est réduit à 22% au moment de la biopsie après un interrogatoire plus poussé. Ils soulignent que certains symptômes peu intenses ou atypiques (diminution d'appétit ou une IMC basse pour l'âge) peuvent échapper et pour les médecins et pour les patients (143). Certains auteurs ont rapporté la prédominance des formes symptomatiques avec des proportions allant de 53 à 84% (112, 117, 129, 132, 144, 145).

Dans notre étude, une seule patiente était totalement asymptomatique (4%). Nous rapportons ainsi, le taux le plus élevé de patients séropositifs qui sont symptomatiques (96%). Il faut souligner que ce constat peut être expliqué par le fait que nous avons retenu même les plaintes vagues et peu intenses dans notre analyse pour pouvoir comparer les deux groupes, évidemment au prix d'une perte de la spécificité.

Deux auteurs se sont intéressés à comparer les deux groupes des patients diabétiques en termes de la symptomatologie clinique et paraclinique. Bouguerra *et coll.* n'ont pas trouvé dans leur série de différence significative des proportions des signes digestifs et d'anémie entre les deux groupes (146). Alors que Hansen *et coll.* rapportent une différence statistiquement

significative en termes de symptômes digestifs (douleur abdominale, diarrhée, ballonnement, constipation), d'arthralgies, de fatigue et d'hypoglycémie fréquente, sans constater un lien similaire avec l'aphtose et les anomalies de l'émail dentaire (112).

Nous avons trouvé une différence significative entre les patients séropositifs et les patients séronégatifs en termes de pâleur (32% vs 9,2%, $p=0,003$), douleur abdominale (72% vs 37,8%, $p=0,001$), ballonnement (64% vs 30,7%, $p=0,001$), constipation chronique (56% vs 27,5%, $p=0,003$) et amaigrissement (68% vs 45,4%, $p=0,031$). Nous avons noté aussi une proportion plus élevée de tous les symptômes recherchés chez le groupe séropositif sauf pour les hypoglycémies fréquentes qui restent comparables. Le manque du pouvoir statistique dans ces cas serait probablement dû au petit nombre de l'ensemble des patients séropositifs.

3.2.Poids, taille et IMC

Nous rapportons des médianes de Z-scores plus basses du poids, de l'IMC et de la taille du groupe séropositif en comparaison au groupe séronégatif. Néanmoins, cette différence n'était pas statistiquement significative que pour la taille.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à évaluer le retentissement de la MC sur la taille, le poids et l'IMC chez les patients diabétiques type 1. Fröhlich-Reiterer *et coll.* (125) dans leur grande série de 41951 patients ont trouvé des Z-scores plus bas pour la taille (- 0,03 (-0,05; - 0,02) vs -0,28 (-0,39; -0,17) $p <0,001$) et pour le poids (0,44 (0,42 ; 0,45) vs 0,20 (0,10 ; 0,31) $p <0,001$) chez le groupe maladie coeliaque et DT1 par rapport au groupe DT1 seul. Paradoxalement, pas de différence relevée pour l'IMC (0,53 vs 0,42, $p=0,19$) dans cette étude. Hansen *et coll.* (112) ont rapporté des résultats similaires pour la taille et le poids. D'autres auteurs n'ont pas trouvé de différence concernant la taille (111, 113, 119), le poids (111, 119) ou l'IMC (113, 119) chez les patients de leurs séries.

Kakleas *et coll.* (129) rapportent ne pas avoir trouvé de différence statistiquement significative en termes des moyennes de Z-scores de l'IMC ou de l'IMC seul dans leur série. Ils ajoutent que même

s'ils ont remarqué des moyennes de Z-scores de taille plus basse chez le groupe séropositif en Ac tTG-IgA, la différence était à la limite de la significativité ($p=0,055$).

En revanche, Simmons et coll. (11) dans leur étude interventionnelle ont évalué l'effet du RSG chez 79 diabétiques séropositifs en Ac anti-tTG appariés (selon le sexe, l'âge et l'ancienneté du DT1) à 56 diabétiques type 1 séronégatifs, et ont rapporté des moyennes des valeurs de Z-scores de la taille, du poids statistiquement plus basses chez le groupe séropositif par rapport au group séronégatif. Ils ajoutent que même si la moyenne des Z-scores de l'IMC était aussi basse, la différence n'était pas statistiquement significative.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution. En premier, les mesures ponctuelles ne représentent pas la meilleure modalité d'évaluation de la croissance staturopondérale. L'idéal serait de suivre la courbe de croissance sur une période donnée.

L'effet de la MC sur les valeurs anthropométriques est variable et l'attribution de ces constatations à la MC est limitée pour plusieurs raisons :

- le design de l'étude ne prétend pas décrire une relation de causalité, en ajoutant le petit nombre des patients séropositifs.
- les facteurs confondants sont nombreux. Le diabète type 1 est variable dans sa présentation et son effet sur les valeurs anthropométriques en fonction de nombreux facteurs (équilibre glycémique, ancienneté du DT1) (147), lesquelles n'étaient pas comparables entre les deux groupes.
- On a noté l'association de la séropositivité avec beaucoup d'autres MAI (16%), l'effet de cette association et d'autres éventuelles MAI non détectées (surtout les TAI), sur ces paramètres demeurent un facteur de confusion potentiel important.

Cependant, les résultats sont globalement concordants en ce qui concerne la taille et l'IMC, mais leur manquent la force statistique en ce qui concerne le poids, vu le petit effectif ($n=21$).

L'effet du RSG sur ces paramètres a été étudié aussi avec des périodes de suivi variables. Hansen *et coll.* (112) ont suivi leurs patients diabétiques type 1 et cœliaques pendant en

moyenne 2 ans et ont relevé une amélioration significative du poids et de la taille (uniquement pour les patients d'âge <14 ans). Bhadada *et coll.*(148) ont constaté une augmentation de la vitesse de croissance de leurs patients ayant une petite taille après une moyenne de 9,5 mois de suivi sous RSG. Poulain *et coll.* (133) ont rapporté, dans leur cohorte rétrospective de 950 enfants, une amélioration de la moyenne des Z-scores du poids ($p=0,04$) uniquement.

A l'opposé, Fröhlich-Reiterer *et coll.* (125) ont rapporté une aggravation significative des Z-scores de la taille et du poids après 2ans et 4 ans, respectivement. Pourtant, ils précisent que ce constat est dû très probablement à la non-adhérence des patients nouvellement diagnostiqués au RSG, et soulignent que 27% de leur série étaient séropositifs après 5 ans de suivi. Barrera *et coll.* (113) n'ont pas constaté de différence dans leur série de la taille et de l'IMC après un suivi de 3 ans en moyenne sous RSG.

3.3.Risque fracturaire

L'ostéomalacie et l'ostéoporose sont deux manifestations de la maladie cœliaque. Ces deux entités sont associées à une augmentation du risque fracturaire. De ce qui concerne le risque proprement associé à la MC ; Heikkilä *et coll.* ont trouvé que la MC est associée à un risque fracturaire global légèrement augmenté par rapport aux sujets sains de la population générale (OR : 1.30)(149). Le diabète type 1 est aussi associé à un risque fracturaire global de 2 fois chez le sexe masculin et 4 fois chez le sexe féminin (150). Nous n'avons aucune connaissance d'une étude dont les résultats sont publiés évaluant le risque fracturaire des patients associant la MC et le DT1, mais certaines études ont évalué la DMO dans cette population ; Luntet *coll.* ont démontré que la DMO évaluée par DXA au niveau lombaire était basse chez les femmes diabétiques type 1 avec MC non traitée par rapport aux femmes diabétiques type 1 non cœliaque (151). Les études qui se sont intéressées à la population pédiatrique n'ont pas trouvé une telle différence, mais les auteurs soulignent que l'âge jeune de leurs populations peut expliquer ces résultats (152).

Nous avons constaté que les patients séropositifs ont plus d'antécédents de fractures osseuses (20% vs 8,8%). Pourtant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,081$). Ce constat atteste de l'impact potentiel d'association de ces deux maladies sur l'os, ceci doit être confirmé sur un échantillon plus large et d'une manière longitudinale.

3.4. Taux d'hémoglobine

Quelques auteurs se sont intéressés à comparer des paramètres biologiques de malabsorption entre les deux groupes. Ni les moyennes d'hémoglobine ou de la VGM ne sont pas statistiquement différent entre les deux groupes dans ces séries (113, 119, 121). Cependant, le suivi du RSG a été associé à une amélioration statistiquement significative de ces paramètres biologiques dans la série de Hansen *et coll.* et celle de Barrera *et coll.*(112, 113).

Nous rapportons l'absence de différence entre les chiffres d'hémoglobine entre les patients séropositifs et les patients séronégatifs. Ce résultat n'est pas concordant avec celui de la pâleur discutée auparavant. Ceci peut être expliqué par plusieurs façons :

- Le nombre des patients ayant une NFS est faible et disproportionné entre les deux groupes (60% des patients séropositifs et 44% des patients séronégatifs).
- La NFS n'était pas réalisée au même temps que la sérologie, cachant la possibilité de développer l'anémie ultérieurement avec la séroconversion.

Barerra *et coll.*(113) ont constaté une ferritinémie plus basse dans le groupe MC et DT1 par rapport au groupe DT1 seul, sans amélioration significative après 3 ans de RSG. Al-hussaini *et coll.* (119) ont rapporté que le fer sérique des patients cœliaques et diabétiques était significativement plus bas en comparaison au groupe DT1 seul.

Dans notre série, le nombre des patients ayant une ferritinémie ($n=7$) limite énormément la possibilité de comparaison. Mais, la ferritinémie la plus basse (19 $\mu\text{g/L}$) dans la série a été documentée chez une patiente séropositive.

3.5. Caractéristiques du DT1

a. Tableau inaugural

Il semble que le statut cœliaque n'influence pas le tableau inaugural du DT1. Rami *et coll.*(153) rapportent ne pas avoir retrouvé de différence en fonction des proportions d'acidocétose inaugurant le DT1 (9.6% vs 7.3%).

Nous rapportons aussi des proportions similaires entre le groupe séropositif et séronégatif de notre série (66,7% vs 60,9%, $p=0,58$), ce qui concorde avec les données de Rami *et coll.*

Il faut souligner l'hétérogénéité constatée par Valerio *et coll.* (154). Le sous-groupe MC avant DT1 serait associé selon ces auteurs à une présentation inaugurale du DT1 plus sévère et à une prévalence plus élevée des autres MAI, soulignant selon les mêmes auteurs la possibilité d'un background génétique particulier. Ces résultats ont besoin d'être confirmés par d'autres études.

Le seul patient de notre série ayant eu le diagnostic de la MC avant le DT1 présentait un déficit en IgA, une épilepsie, une insuffisance surrénalienne et un asthme.

b. Âge de début et ancienneté du diabète

Le jeune âge du début du diabète type 1 a été reconnu par Cerruti *et coll.* comme un facteur de risque prédictif du développement de la MC avec un OR de 3,27 (95% CI 2,20-4,85) pour un âge inférieur à 4 ans (131), cette tendance vers un âge jeune est constatée aussi par d'autres auteurs (112, 122, 125, 127, 133, 136), mais elle n'est pas trouvée par d'autres (113, 119, 129, 134, 137).

Nous avons attesté à une tendance vers l'âge jeune de début du diabète chez les patients séropositifs ($6,8\pm 4,7$ ans vs $8,9\pm 6,4$ ans). Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,113$). Ceci concorde avec les données de Glastras *et al.*(137) dans sa série pédiatrique de 173 diabétiques type 1 et Dagdelen *et coll.* (144) dans sa série de 65 adultes de plus de 18 ans.

En revanche, les résultats de Fröhlich-Reiterer *et coll.* (128) au sujet de 16994 patients diabétiques type 1 et de Mankaï *et coll.* (122) rapportent que le statut séropositif est associé à un âge plus jeune de début de diabète.

On peut expliquer la différence des résultats de plusieurs façons. Dagdelen et coll. (144) ont mis des critères d'exclusion afin de restreindre leur échantillon aux adultes diabétiques type 1 (durée de DT1 < 2 ans, présence de déficit en IgA). Ces caractéristiques particulières limitent leur comparaison avec les séries pédiatriques, surtout qu'ils ont constaté une tendance vers l'âge avancé de début du diabète type 1 de leurs patients (22,2 ans \pm 10,3 vs 19,1 ans \pm 9,4, $p > 0,05$). En fait, les données disponibles sur la MC chez les patients adultes sont limitées par le petit nombre des études effectuées dans cette tranche d'âge. Bakker et coll. (155) dans leur étude rétrospective sur 118 patients diabétiques type 1 et cœliaques ont rapporté deux pics d'incidence de la MC à l'âge de 10 ans et à l'âge de 45 ans. Ils ont trouvé des caractéristiques différentes selon que le diagnostic de la MC était réalisé avant ou après 18 ans. Ainsi, ils ont remarqué que l'âge de début de DT1 était plus avancé dans le second groupe (7 ans vs 41 ans, $p < 0,05$). Ces données attestent de l'hétérogénéité potentielle de l'association DT1 et MC selon l'âge de survenue de la MC.

Les études transversales qui se sont intéressées à comparer l'ancienneté du diabète type 1 ont trouvé des résultats contradictoires, dus probablement à l'hétérogénéité des caractéristiques des populations étudiées et aussi aux politiques sanitaires appliquées ou non de dépistage systématique et périodique des patients. Fröhlich-Reiterer *et coll.* (125) ont trouvé dans leur étude une différence statistiquement significative entre les deux groupes, en faveur d'une moyenne de durée plus longue chez les patients cœliaques (5,4 IC à 95% (5,3; 5,5) vs 7,7 IC à 95% (7,3; 8,2) $p < 0,001$) comme dans l'étude de Bouguerra *et coll.*(146) et celle de Shahbazkhani *et coll.*(130). À l'opposé de nombreux auteurs n'ont pas trouvé une telle association (119, 121, 126, 129, 134).

Nous avons constaté que la moyenne des années d'ancienneté de DT1 chez le groupe séropositif est plus importante que chez les patients séronégatifs (6,8 \pm 7,5 vs 5,2 \pm 5,1, $p = 0,295$). Cette différence n'était pas statistiquement significative. Ce qui concorde avec Dagdelen et coll. (144) (13,2 ans \pm 7,3 vs 9,5 \pm 8,4, $p > 0,05$) et Shahbazkhani et coll. (130) (17,3 ans \pm 10,7 vs 12,5 ans \pm 8,3, $p = 0,16$). En revanche, Fröhlich-Reiterer *et coll.*(128) et

Warncke et coll. regroupant 14301 diabétiques type 1 (156) affirment trouver une association statistiquement significative entre le statut séropositif et la durée plus longue d'évolution de diabète type 1. Ces différences seront expliquées essentiellement par la taille d'échantillon.

En revanche, le risque de développer le DT1 sur la MC n'est pas suffisamment étudié. Nous avons trouvé une seule étude suédoise, se basant sur des données du registre national entre 1964 et 2003, dans laquelle les auteurs ont comparé 9243 enfants cœliaques à 45 680 enfants non cœliaques. La MC s'associe à une augmentation de deux fois (Hasard Ratio=2,4 ; IC de 95%=1,9-3,0) le risque du développement du diabète type 1 (157).

Dans la majorité des cas, le diabète de type 1 précède le diagnostic de la maladie coeliaque, mais parfois (jusqu'à 25% des cas) le diabète de type 1 se développe chez les patients atteints déjà de la maladie cœliaque (154).

Le risque d'apparition de la MC serait aussi plus important au cours des premières années après le diagnostic du diabète type 1. Pham-Short et coll. rapportent, dans une méta-analyse portant sur 9 études longitudinales incluant un total de 11 157 enfants, que 55% des cas seront diagnostiqués à la 2^e année et 79% à la 5^e année, mais 10% ne le seront qu'après 10 ans d'évolution du diabète(109). Néanmoins, Bakker et al ont trouvé, dans une étude descriptive rétrospective incluant 118 patients cœliaques et DT1, que 42% de leurs patients cœliaques sont diagnostiqués après 10 ans d'évolution du diabète type 1. Ils ont observé ainsi 2 pics d'incidence, à l'âge de 10 ans et à l'âge de 45 ans. Ils rapportent aussi chez les adultes un délai plus important (allant à 5ans) entre le début des symptômes et le diagnostic de la MC(155).

c. Complications aiguës

c.1. Acidocétose diabétique et cétose simple

Peu d'études se sont intéressées à évaluer l'influence du statut cœliaque du patient diabétique sur l'éventualité de survenue de complications acidocétosiques, d'autant plus qu'elles sont limitées par le petit nombre des patients recrutés. La plus récente et la plus grande cohorte rétrospective est suédoise, Kurien *et coll.*(158) 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 qu'il est très improbable que le statut coeliaque influence ce risque. D'autres auteurs (141, 153) ont relevé le même constat sans pour autant préciser l'impact de l'observance du régime ou non.

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes en termes de nombre de complications acidocétosiques survenues dans les derniers 6 mois. Ceci concorde avec les données de la littérature de Crone et coll. (111) évaluant le nombre de complications acidocétosiques selon le statut sérologique (Ac anti-EMA) de 157 enfants et adolescents (1.1 [étendue, 0-37,5] vs 0,7 [étendue, 0-9,1]).

Nous n'avons aucune connaissance d'une étude évaluant la nature d'association d'épisodes de cétose simple avec le statut cœliaque des diabétiques type 1 (sérologique ou confirmée par biopsie). Nous n'avons pas constaté une différence statistiquement significative.

c.2. Hypoglycémies sévères et modérées

Les recommandations des sociétés savantes invitent toujours à rechercher la MC 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 RSG. Ils remarquent l'amélioration sous RSG après 6mois. La limite de cette étude serait évidemment le faible nombre des patients. Même constat a été documenté par lafsc et coll. (4) avant. Ils ont recommandé de chercher la MC devant une réduction inexplicable des doses d'insuline et/ou des hypoglycémies fréquentes et inexplicables.

Abid *et coll.*(161) dans leur étude rétrospective évaluant l'effet du RSG sur la survenue des épisodes d'hypoglycémie sévère (définie par la perte de connaissance ou le besoin d'une correction

parentérale) après une période de 1 an ont constaté la diminution de leurs fréquences (36% vs 9%, $p=0,07$), mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Les autres études évaluant les hypoglycémies chez les patients cœliaques ne trouvent pas une association significative (125, 141, 153, 158). Cependant, il faut souligner que leurs études se sont focalisées surtout sur l'évaluation de l'importance d'impact du statut coeliaque sur la fréquence des hypoglycémies sévères, sans pour autant arriver à analyser leurs données en fonction de l'observance du RSG ou non. Par exemple, Kurien *et coll.*(158) dans leur cohorte rétrospective de 39 ans rapportent aucune différence statistiquement significative en termes de risque d'hospitalisation pour hypoglycémie, sauf dans les premières 5 ans (HR=1.64 CI de 95% 1.04-2.60). Les auteurs ajoutent que ceci est probablement secondaire à un biais d'observance et d'hospitalisation plus facile des hypoglycémies survenues chez les patients cœliaques et la difficulté potentielle que pose la combinaison de deux régimes pour adapter les doses d'insulines. Notant ainsi que la plupart des études qui concluent à l'absence d'un effet sur le nombre des hypoglycémies évaluent essentiellement les hypoglycémies sévères (plus faciles à évaluer, car plus objectivables et traçables), alors que Mohn *et coll.* ne concluent à un effet que pour les hypoglycémies modérées surtout.

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les deux groupes séropositif et séronégatif en termes du nombre d'hypoglycémies modérées ou sévères. Nos résultats concordent avec les données des études comparant surtout les hypoglycémies sévères selon le statut séropositif. Crone *et coll.* (111) et Simmons (11) rapportent que les hypoglycémies sévères ne sont pas différentes selon le statut coeliaque des patients diabétiques type 1.

Nous ne connaissons aucune étude comparant les hypoglycémies modérées en fonction du statut sérologique.

Nos résultats sont à interpréter avec précaution. Les hypoglycémies modérées sont difficiles à documenter rétrospectivement sans suivi régulier et prolongé.

d. Complications dégénératives

Plusieurs auteurs ont évalué l'impact du statut coeliaque sur les complications dégénératives du DT1 et l'ensemble des études réalisées rapportent des résultats contradictoires (6).

Une étude suédoise récente avec un effectif important a révélé que l'ancienneté de la MC est l'élément clé qui conditionne l'impact du statut coeliaque sur le risque de développer une rétinopathie diabétique (8). Les auteurs ont démontré que le statut coeliaque des patients diabétiques confère une protection durant les premiers 5 ans (HR 0,57 CI de 95% :0,36-0,91), aucun risque dans l'intervalle 5 à < 10 ans (HR 1,03 CI de 95% :0,68-1,57) et un effet aggravant avec un HR de 2,83 et 3,01 durant les périodes de 10 à <15 ans et \geq 15 ans de suivis, respectivement.

Une étude de Bakker *et coll.*(162) a trouvé moins de rétinopathie chez une population de coéliquas et diabétiques type 1 avec une durée moyenne de diagnostic de la MC de 3 ans. Ces études proposent qu'une courte durée de la MC confère un effet protecteur, dus probablement à l'IMC bas et au profil lipidique favorable associé à la MC initialement.

La MC serait associée à un risque important de la maladie rénale au stade final avec un HR de 2,03 après 10 d'évolution (6). Leeds *et coll.* (5) ont trouvé dans leurs études chez les patients diabétiques type 1 de plus de 16 ans, une prévalence plus élevée de la néphropathie diabétique (41,6% vs 4,2%, $p=0,009$), avec une amélioration du rapport albumine/créatinine 1 an après mise sous RSG chez les patients observant par rapport aux mauvais observant. Néanmoins, ils soulignent que l'effectif était petit et l'interprétation de ces données doit être faite avec précaution (amélioration notée chez 3 patients). Beaucoup d'autres auteurs suggèrent une association avec la néphropathie chez les patients dont l'ancienneté de la MC est plus longue et en particulier en cas de mauvaise observance du RSG (7, 163).

La MC est une MAI et il est reconnu aujourd'hui que ce type de pathologies est associé à un risque cardiovasculaire non expliqué complètement par le biais des facteurs de risque classiques (164). L'état d'inflammation chronique associée serait un lien potentiel. D'autre part, la morbidité associée au DT1 est expliquée en partie par les complications

cardiovasculaires. L'évaluation initiale de l'impact du statut coeliaque sur le profil cardiovasculaire des patients diabétiques suggère selon Pitocco *et coll.*(165) une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport au groupe DT1 seul, MC seule ou sujet sains. Les auteurs ont utilisé l'épaisseur moyenne de l'intima média carotidienne (c-IMT) pour calculer ce risque. La moyenne de l'ancienneté de la MC dans cette étude était 9,9 ans.

La neuropathie diabétique est une complication qui peut toucher jusqu'à 30% des adultes atteints du diabète type 1 et reconnu comme source importante d'handicap(166). En revanche, la MC est une étiologie connue des neuropathies périphériques (5), et un RSG bien suivi est potentiellement bénéfique(167). L'impact d'une telle association sur la survenue des neuropathies et l'effet du RSG a été examiné par Leeds *et coll.* dans leur série comparant 12 patients adultes coeliaques avec une durée moyenne d'évolution de DT1 de 22 ans contre un groupe de contrôle de 24 cas de DT1 seul. Les auteurs ont évalué la prévalence des neuropathies périphériques. Ils ont conclu à une fréquence plus élevée des neuropathies périphériques dans le groupe MC et DT1 (41,6% vs 16,6%, $p=0,11$) par rapport au groupe de contrôle, cette différence n'était pas statistiquement significative. Le suivi après une année de RSG n'a pas été associé avec une amélioration de l'état basal. Ils argumentent que la durée de suivi de 1 an n'était pas suffisante pour étudier l'évolution sous RSG. D'autres auteurs rapportent des résultats similaires (137, 141, 168).

Nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative avec aucun type de complications dégénératives. Ceci concorde avec les données de la littérature des séries évaluant l'association avec les complications dégénératives selon le statut sérologique, avec celle de Glastras (137) et celle de Dagdalen et coll. (144). L'étude de Glastras est la plus longue, avec suivi longitudinal jusqu'à 13 ans. Néanmoins, ces études ne peuvent pas éliminer une association dépendante de la durée d'évolution de la MC, qui serait plus prononcée après 10 ans (8).

e. Équilibre glycémique et HbA1c

Il est recommandé de réaliser une sérologie à la recherche de la MC en cas de mauvais équilibre glycémique chez les diabétiques type 1(169). Ce constat est supporté par l'étude de

Leeds *et coll.*(5) chez des patients adultes diabétiques type 1. Les auteurs ont remarqué que les patients cœliaques et diabétiques type 1 ont un HbA_{1c} plus élevée que leurs contrôles diabétiques non cœliaques (8,2% vs 7,5%, $p=0,05$), ils ajoutent qu'aucune différence significative après un an de suivi du RSG n'a été relevée. Dans le même sens, Acerini *et coll.* (170) ont examiné l'évolution des chiffres d'hémoglobine glyquée après 24 mois de RSG et ont constaté une tendance à la diminution des chiffres de l'HbA_{1c}. Néanmoins, la différence n'était pas statistiquement significative (8,9% vs 8,1%, $p=0,697$).

En revanche, Fröhlich-Reiterer *et coll.* (125) dans leur grande série des enfants et adolescents diabétiques type 1 n'ont pas trouvé une différence des moyennes des chiffres de l'HbA_{1c} entre les deux groupes (8,2% vs 8,05%, $p=0,99$). La plupart des autres auteurs n'ont pas trouvé de différence significative en termes des chiffres d'hémoglobine glyquée (3, 112, 119, 121, 132, 145, 153, 171). Néanmoins, il faut souligner que la majorité de ces séries sont pédiatriques et constituées d'un petit nombre de patients.

D'autre part, une étude longitudinale de 11 enfants diabétiques type 1 et cœliaques qui ont été appariés à un groupe de contrôle de 22 patients diabétiques type 1 (l'âge, le sexe et la durée de diabète). Amin *et coll.* (172) ont constaté au début un HbA_{1c} plus bas dans le groupe coeliaque (8,9 vs 9,8%, $P=0,002$), avec diminution de plus après 12 mois de RSG (8,9 vs 8,3%, $p=0,002$). Cette association persiste dans leur modèle d'analyse multivarié ($p=0,04$).

Nous avons obtenu des résultats en faveur de l'association avec le déséquilibre glycémique plutôt. Une tendance globale des patients séropositifs à être déséquilibrés (78,3% vs 57,8%, $p=0,056$) avec une valeur p à la limite de la signification statistique. Les valeurs de l'HbA_{1c} étaient plus prononcées avec des valeurs plus élevées chez les patients séropositifs (11,30% vs 9,3%, $p=0,022$). Ceci est discordant avec les données de la littérature concernant les études évaluant les chiffres d'HbA_{1c} selon le statut sérologique des patients cœliaques (11, 111, 129, 144, 171).

Ces résultats à interpréter avec précaution pour plusieurs raisons :

- Le nombre des patients séropositifs ayant un HbA1c est plus petit (17/25).
- 75% de nos patients cœliaques sont soit adhérents au régime RAMED ou n'ayant pas de couverture médicale.
- 32% des patients (n=8) séropositifs sont connus cœliaques et sont sous RSG. Parmi eux, seulement 2 patients (2/7) étaient séronégatifs, ce qui témoigne du taux élevé de non-observance du RSG.

Pour ces raisons, nous pensons que cette différence des chiffres d'HbA1c est à attribuer essentiellement aux difficultés d'ordre socio-économique associées à la prise en charge d'au moins 2 maladies chroniques (20% de nos patients séropositifs sont suivis au moins pour 3 pathologies auto-immunes) nécessitant une approche diététique particulière, un suivi régulier clinique et paraclinique à long terme. Nous ajoutons que le RSG dans cette population particulière est difficile à suivre vu le coût élevé et la difficulté d'accès à des produits alimentaires destinées aux patients cœliaques et diabétiques.

f. Dose d'insuline

La recherche de la MC en cas de diminution non expliquée des besoins en insuline est recommandée par certains auteurs (4).

Mohn et coll. (160) dans leur étude de cas-témoins ont constaté la réduction des doses d'insulines dans les 12 mois précédant le diagnostic de la MC avec un nadir au moment du diagnostic ($0,6 \text{ UI/kg} \pm 0,2$ vs $0,9 \text{ UI/Kg} \pm 0,3$; $P = 0,05$). Ce même constat a été rapporté avant par Ifasco et coll. (4). Ils ajoutent que la mise sous RSG a été associée avec la correction de ces différences. Dans le même sens, Abid et coll.(161) ont constaté dans leur série rétrospective que la mise sous RSG chez leurs patients cœliaques a été associée avec une augmentation significative des doses d'insuline prescrites après une année ($0,88 \pm 0,33$ vs $1,1 \pm 0,29$, $p < 0,005$) et une diminution des épisodes d'hypoglycémie sévère (résultat statistiquement non significatif). De plus, Poulain et coll. (133) dans leur série rétrospective comportant 15 patients cœliaques ont remarqué l'augmentation des besoins en insuline après mise sous RSG. À

l'opposé, Acerini et coll. (170) et Amin et coll (172) n'ont pas rapporté un changement significatif des besoins en insuline chez leurs patients après mise sous RSG.

Nous n'avons pas trouvé une différence statistiquement significative entre les doses d'insulines prescrites entre les groupes séropositifs et les groupes séronégatifs. Ce qui concorde avec les données de Shahbazkhani et coll. (130) dans sa série de population pédiatrique et adulte. Simmons et coll. (11) ont trouvé des résultats différents avec une moyenne plus basse des doses d'insuline prescrites à l'état basal par rapport aux patients séronégatifs en tTG-Ig ($1,2 \text{ UI/Kg/J} \pm 0,2$ vs $0,8 \text{ UI/Kg/J} \pm 0,1$; $p=0,03$).

En fait, la tendance au déséquilibre glycémique et à des chiffres d'HbA1c plus élevés de nos patients séropositifs serait naturellement plus associée avec une augmentation des doses d'insuline. Ceci était le constat, car on a remarqué une tendance vers des doses plus élevées d'insuline ($0,91 \text{ UI/Kg/J} \pm 0,34$ vs $0,80 \text{ UI/Kg/J} \pm 0,27$, $p=0,065$).

III. Les forces et limites de notre étude

Notre étude correspond à une étude originale par sa nature multicentrique, première de son genre à l'échelle régionale et même nationale. Elle est fondée sur des bases méthodologiques solides tant au niveau de la taille de l'échantillon que sur les modalités de recrutement des patients objets de l'étude. De plus, l'étude compte une population pédiatrique et adulte en proportion relativement équilibrée (60% vs 40%).

Cependant, notre étude présenterait quelques écueils, elle se limite à un aspect transversal et descriptif, et la comparaison des résultats s'est limitée à une analyse bivariée. Ainsi, nos résultats ne prétendent pas prouver un lien de causalité ou de non-existence de facteurs de confusion potentiels. La taille de l'échantillon limité des patients séropositifs a probablement influencé les résultats et n'a pas permis de conclure sur certains paramètres d'associations qu'ils soient cliniques ou biologiques.

IV. Recommandations et perspectives

Les recommandations concernant le dépistage de la MC chez les patients diabétiques type 1 ne sont pas consensuels et diffèrent en fonction de la population cible (pédiatrique ou adulte) et du contexte épidémiologique particulier à chaque pays. L'ISPAD/IDF 2011 (International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes/International Diabetes Federation) (159), l'ESPGHAN 2012 (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) (1), le WGO 2016 (World Gastroenterology Organisation)(31) et l'ADA 2016 (American Diabetes Association)(169) sont en faveur du dépistage systématique des patients diabétiques type 1. Cependant, il n'existe pas de consensus sur la périodicité du dépistage. D'autres sociétés recommandent un dépistage ciblé en cas de présence de symptômes évocateurs, vu le manque d'études interventionnelles attestant du bénéfice du RSG chez les patients asymptomatiques (173, 174). Une étude interventionnelle (RSG) intitulée CD-DIET est en cours, elle porte l'espoir de répondre à cette question(6).



CONCLUSION

Notre étude a objectivé une séroprévalence élevée de la maladie coeliaque chez les diabétiques de type 1, estimée à 9,1%, cette prévalence a été calculée à partir d'une population de 276 patients, dont 60 % d'enfants et 40% d'adultes recrutés au niveau de 4 centres médicaux, dont 2 services universitaires, un centre hospitalier militaire, un centre hospitalier régional et un centre de santé spécialisé des diabétiques.

Le dépistage de la maladie coeliaque a fait appel à des tests sérologiques réputés performants et objet d'un consensus international basé sur la recherche des anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire (tTG2) corroborés par les anticorps anti-endomysium. Les cas faiblement positifs pour les deux tests ont été explorés pour le typage HLA DQ2/DQ8, qui s'est révélé positif chez les 4 patients testés. Le seul patient déficitaire en IgA et dont la séropositivité a été établie par la recherche d'anticorps anti-tTG d'isotype IgG.

Sur le plan clinique, et en comparant le groupe de patients diabétiques séropositifs pour la MC, l'association MC-DT1 est caractérisée par une différence statistiquement significative en termes de pâleur ($p=0,001$), de douleurs abdominales ($p=0,001$), de ballonnement ($p=0,001$), de constipation ($p=0,003$), et d'amaigrissement ($p=0,031$), d'une faible moyenne de taille ($p=0,029$), attestée par le calcul des Z-scores, et puis des chiffres d'hémoglobine glyquée plus élevées ($p=0,022$).

De même, la population diabétique et séropositive pour la MC était également caractérisée par l'existence plus fréquente d'autres maladies auto-immunes associées ($p=0,008$).

La présente étude n'a pas objectivé de risque plus élevé de complications liées à la MC ou au DT1 chez les patients MC-DT1 comparativement aux DT1 seuls, probablement en raison du faible nombre de patients et du caractère transversal de l'étude.

Il se dégage de notre étude et conformément aux recommandations des comités d'experts dans le domaine, l'intérêt d'un dépistage systématique, régulier et répété de la MC chez la population diabétique de type 1.

Les constatations de cette étude devraient impacter positivement la prise en charge des patients cœliaques et diabétiques tant au niveau diagnostique que thérapeutique ainsi que le suivi.

Néanmoins, des études complémentaires, essentiellement longitudinales et analytiques portant sur les différentes caractéristiques cliniques, immunobiologiques et évolutives de la population coeliaque et diabétique sont nécessaires et ouvriraient d'autres horizons de recherche clinique.



**DETECTION DES ANTICORPS DE LA MALADIE COELIAQUE
CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES DE TYPE I (ENFANTS & ADULTES)**

A-/ Identité

N° dossier.....

N° Code :

Nom :Prénom : Sexe : F M
 Date de naissance :Lieu de naissance :Nbre de fratrie :
 Service et Hôpital :Médecin traitant :
 Type de Couverture sociale : oui, laquelle : Aucune. Consanguinité : NON OUI, degré.....

Date du prélèvement :

N° Code :

B-/ Antécédents et circonstances de recherche de la maladie coeliaque :

Parents : Diabétique type I Coéliqua Autre maladie auto-immune :
 Fratrie : Diabétique type I Coéliqua Autre maladie auto-immune :
 Pathologie auto-immune associée connue : Thyroïdite AI Maladie d'Addison P. Rhumatoïde
 Vitiligo Autre : Aucune.
 Symptômes cliniques à l'anamnèse:
 Hypoglycémies Pâleur Diarrhée Constipation Douleurs abd
 Ballonnement abd Nausées Vomissements Dyspepsie Amaigrissement
 Troubles de l'appétit Fatigue Anomalies émail dentaire Dermate herpétiforme
 Croissance statur pondérale : Poids (kg)..... (DS/Per) :/ Taille(m)..... (DS/Per):.....
 Retard pubertaire. Pour les filles, ménarche Non Oui, à quel âge :
 ATCDS fracture osseuse oui (/) non
 Autres anomalies :, Régime alimentaire sans gluten: oui non, si oui depuis quand.....

C-/ Histoire de la maladie diabétique:

Date de découverte de Diabète type 1 (mois/an):...../..... Auto-anticorps recherchés : oui non
 Circonstances de découverte : Acidocétose diabétique cétose simple Polydipsie Polyphagie
 Asthénie énurésie Amaigrissement non précisé Autre :
 Insulinothérapie (actuelle) : schéma de 2 injections Schéma de bolus basal Pompe
 Schéma d'insulinothérapie fonctionnelle
 Dose d'insulinothérapie (actuelle):UI/j. Type : Analogues Insuline humaine
 Complications aiguës (n° /6mois derniers): Acidocétose..... Cétose simple..... Aucune
 Hypoglycémies (n° /6mois derniers): sévère n°..... Modérée n°..... Aucune.
 Complications dégénératives : Néphropathie Rétinopathie Neuropathie
 Athérosclérose Non dépistés Aucune
 Equilibre diabétique (Max 3mois): optimal sub-optimal Déséquilibré

D-/ Bilan biologique récent (3mois, sinon le plus récent): NB : date (mois/an)

HbA1c :(/). Hb :(/) VGM : Ferritinémie :(/) Calcémie :(/)
 Protidémie : (/) Albuminémie :(/). Amylasémie :(/)
 ALAT/ASAT :/.....(/). VS/CRP :/.....(/). Autres anomalies :



طلب ترخيص

يسرنا أن نحيطكم علما أنه في إطار الدراسة العلمية "CELEDIAB", حول حساسية الغلوتين عند مرضى السكري 1, و الذي تشرف عليه وحدة المناعة بمستشفى محمد السادس و كلية الطب مراكش و بالتعاون مع مصلحة أمراض الغدد بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش, نطلب موافقتكم على مشاركة ابنكم فيه, هذا البحث يشمل:

- استبيان حول حالة ابنكم الصحية يقوم باستكماله طبيب كفو.
- فحص طبي يشمل أخذ الوزن و الطول.
- أخذ عينة دموية (4 مل) عن طريق ممرضين أكفاء و بمعدات ذات استعمال وحيد.

من أهم علامات المرض:

-خمو غير عادي: نحوف, قصر القامة.

-إسهال مزمن.

-انتفاخ البطن.

لكن في أغلب الحالات لا تكون للمرض أية علامة ظاهرة.

إن التقصي المبكر للحالات التي ليس لها أعراض, يسمح بمعالجة مبكرة لهذا المرض و تفادي المضاعفات الناجمة عنه و التي يمكن أن تكون خطيرة. كما تجدر الإشارة إلى أن كل المعلومات المتوفرة و الفحوص و نتائج التحاليل سنكتفيها السرية التامة وفقا لمبادئ الأخلاقيات الطبية, و سيتم إعلامكم بالنتائج تدريجيا.

إني الممضي

أسفله.....

لا أرى مانعا من مشاركة ابني في البحث.

إمضاء ولي الأمر



طلب ترخيص

يسرنا أن نحيطكم علماً أنه في إطار الدراسة العلمية "CELEDIAB", حول حساسية الغلوتين عند مرضى السكري 1, و الذي تشرف عليه وحدة المناعة بمستشفى محمد السادس و كلية الطب مراكش و بالتعاون مع مصلحة أمراض الأطفال B بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش ; نطلب موافقتكم على مشاركة ابنكم هذا البحث يشمل:

- استبيان حول حالة ابنكم الصحية يقوم باستكماله طبيب كفو.
- فحص طبي, يشمل أخذ الوزن و الطول.
- أخذ عينة دموية (4 مل) عن طريق ممرضين أكفاء و بمعدات ذات استعمال وحيد.

من أهم علامات المرض:

خمول غير عادي; نحوف, قصر القامة.

-إسهال مزمن.

-انتفاخ البطن.

لكن في أغلب الحالات لا تكون للمرض أية علامة ظاهرة.

إن التنصي المبكر للحالات التي ليس لها أعراض خصوصاً عند مرضى السكري, يسمح بمعالجة مبكرة لهذا المرض و تفادي المضاعفات الناجمة عنه و التي يمكن أن تكون خطيرة.

كما تجدر الإشارة إلى أن كل المعلومات المتوفرة و الفحوص و نتائج التحاليل ستكتفيها السرية التامة وفقاً لمبادئ الأخلاقيات الطبية, و سيتم إعلامكم بالنتائج تدريجياً.

إني الممضي

أسفله.....

لا أرى مانعاً من مشاركة ابني..... في.....
البحث.

إمضاء ولي الأمر



RÉSUMÉS

Résumé

Déterminer la séroprévalence de la maladie cœliaque (MC) chez les patients diabétiques type 1 (TD1) et comparer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients séropositifs et séronégatifs.

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique étalée sur 2 années. Elle a porté sur une population marocaine adulte et pédiatrique de 276 patients ayant un DT1 dont 144 cas de sexe féminin et 132 de sexe masculin (sex-ratio = 1 :1, moyenne d'âge = 14,1 ± 8 ans). Le dépistage de la MC a consisté en la recherche d'Ac anti-tTGA (transglutaminase tissulaire) de type IgA utilisant une technique immuno-enzymatique (ELISA, ORGENTEC, Diagnostika GmbH, Mainz, Allemagne, seuil=10U/ml), suivie en cas de positivité par la recherche d'Ac anti-EMA (endomysium). Les patients séronégatifs en IgA-tTGA ayant un déficit en IgA ont fait l'objet de la recherche d'Ac anti-tTG de type IgG. Le typage HLA-DQ2/DQ8 a été réalisé chez les patients faiblement séropositifs en Ac tTGA et EMA. Les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques des patients ont été relevées à l'aide d'un questionnaire directif couplé à l'exploitation des dossiers médicaux, complété par la mesure du poids et de la taille des patients. Un consentement éclairé a été obtenu avant le recrutement des patients.

Parmi les 276 patients objets de l'étude, 25 d'entre eux étaient séropositifs, soit une séroprévalence de 9,1% dont un patient déficitaire en IgA, positif uniquement en Ac anti-tTG IgG. Cinq patients dont le titre des Ac anti-tTG A et anti-EMA était faible (<10 fois la normale) ont été proposés pour l'étude HLA : 3 d'entre eux étaient positifs pour HLA-DQ2, 1 positif pour HLA-DQ8 et un cas était perdu de vue. Les patients séropositifs présentaient plus de maladies auto-immunes (16% vs 2,4%, $p=0,008$), une médiane de Z-score de la taille plus basse (-0,90 (-3,93 - 0,95) vs -0,51 (-4,54 - 2,18), $p=0,029$) et une médiane d'HbA1c plus élevée (11,30% (7,31 - 16,00) vs 9,30% (4,40 - 17,31), $p=0,022$). Nous n'avons pas relevé de différence significative en

termes de moyenne d'âge, de sexe ratio, d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes, de fracture osseuse, de médianes de Z-score du poids et de l'IMC, de moyennes d'ancienneté et d'âge de début de diabète, de dose d'insuline, de complications aiguës ou dégénératives et d'équilibre glycémique.

La séroprévalence de la maladie coeliaque chez les patients marocains diabétiques de type 1 est évaluée à 9,1%, un taux considéré parmi les plus élevés à travers le monde. Notre étude a montré que l'association MC-DT1 est significativement corrélée à plus de risque de déséquilibre glycémique, à une baisse de la taille et à la présence d'autres maladies auto-immunes. Les constatations de notre étude est à l'image d'autres études. Le dépistage systématique est à conseiller, mais des études longitudinales contrôlées et avec un échantillon plus important sont nécessaires afin de prouver le bénéfice d'un RSG dans cette population surtout chez les patients asymptomatiques.

Abstract

To determine the serological prevalence of celiac disease (CD) in patients with type 1 diabetes (DT1) and to compare the clinical and biological characteristics of seropositive and seronegative patients.

This is a multicenter, cross-sectional study that was carried out over a period of two years. We investigated an adult and pediatric Moroccan population comprised of 276 diabetic type 1 patients, including 144 female and 132 male (sex ratio 1: 1, mean age 14.1 ± 8 years). The screening of CD consisted of the dosage of IgA anti-tTG antibodies (tissue transglutaminase) using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA, ORGENTEC, Diagnostika GmbH, Mainz, Germany, cut-off=10U/ml), followed in case of positivity by the testing for anti-EMA (endomysium) positivity. IgA-tTGA seronegative patients with IgA deficiency have been screened for IgG anti-tTG antibodies. HLA-DQ2 / DQ8 typing was performed in patients with low serum anti-tTG and EMA titers. The socio-demographic, clinical and type 1 diabetes history were collected using a directive questionnaire, coupled with the use of medical records. An informed consent was obtained from all participants prior to their enrollment.

Among the 276 participants in the study, 25 patients were found to be seropositive, making the serological prevalence 9.1%. Of whom, one patient was found to be IgA deficient and seropositive only to the IgG isotype of the anti-tTG antibodies. 5 patients were advised to perform an HLA determination as they had low titers of both tTG and EMA antibodies, 3 of whom were positive for HLA-DQ2 and 1 for HLA-DQ8. 1 patient was lost to follow up. Seropositive patients had a higher percentage of other autoimmune disorders (16% vs 2.4%, $p = 0.008$), a lower height Z-scores (Median: -0.90 ($-3.93 - 0.95$) vs -0.51 ($-4.54-2.18$), $p = 0.029$) and a higher HbA1c level (Median: 11.30% ($7.31 - 16.00$) vs 9.30% ($4.0 - 17.31$), $p = 0.022$). We didn't observe any statistically significant differences in mean age, sex ratio, family history of autoimmune diseases, personal history of bone fractures, Z- scores of weight and BMI, mean

duration and age of onset of diabetes, insulin dosage, acute or degenerative complications and glycemic control.

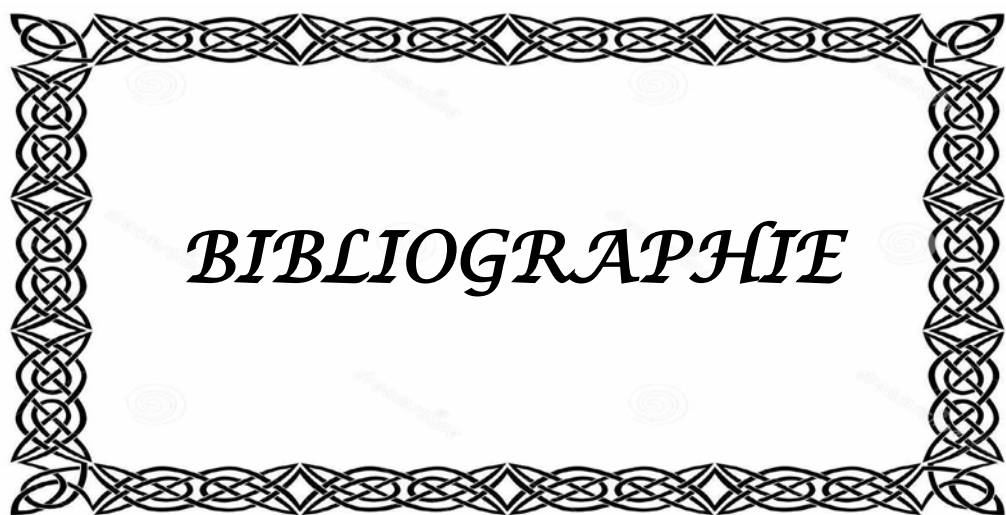
Serological prevalence of celiac disease in Moroccan patients with type 1 diabetes is estimated to be 9.1%. It is considered to be amongst the highest reported figures in the world. Our study showed that the CD-DT1 association is correlated to poor glycemic control, lower height and to the presence of other autoimmune diseases. Our findings are similar to other studies. Mass screening is to be recommended. However, controlled longitudinal studies with larger samples are needed to prove any potential benefit of a GFD in similar settings, especially in asymptomatic patients.

ملخص

دراسة الانتشار المصلي لحساسية الغلوتين عند مرضى السكري من النوع 1 و مقارنة الخصائص السريرية والبيولوجية بين المرضى.

هاته دراسة تمت في عدة مراكز استشفائية لمدينة مراكش و قد استمرت لمدة سنتين. وركز التقرير على الكبار و الأطفال من 276 من مرضى السكري نوع 1, بما في ذلك 144 من الإناث و 132 من الذكور (بنسبة مقدارها 1:1، مع متوسط عمر 14.1 ± 8 سنوات) وقد أجري الفحص بواسطة البحث عن مضادات الأجسام الذاتية ضد أنزيم الترانسغلوتاميناز النسيجي من نوع IgA باستعمال تقنية مناعية-أنزيمية (ELISA, ORGENTEC, Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) والمتبعة في حالة إيجابية هاته الأخيرة بالبحث عن مضادات الاجسام الذاتية ضد الاندوميزيوم. المرضى الذين لم يتم إيجاد مضادات الأجسام الذاتية ضد أنزيم الترانسغلوتاميناز النسيجي من نوع IgA وعندهم ضعف كمي في مضادات الأجسام من نوع IgA استفادوا من فحص حول المضادات الأجسام الذاتية من نوع IgG. تم إجراء البحث عن HLA-DQ2/DQ8 عند المرضى الذين كانوا ضعيفي الإيجابية. وكان جميع المرضى موضوع استبيان موجه مع استغلال السجلات الطبية. لقد تم الحصول على ترخيص كتابي من جميع المرضى قبل اشراكهم. تم العثور على 25 مريضا إيجابيا, من بين 276 مريض مشاركون, إذن نسبة الانتشار المصلية تصل إلى 9,1%. من بينهم مريض واحد إيجابي فقط في مضادات الأجسام ضد أنزيم الترانسغلوتاميناز النسيجي من نوع IgG فقط لأنه كان يعاني من نقص كمي في مضادات الأجسام نوع . IgA تم اقتراح دراسة جينية ل 5 مرضى ضعيفي الإيجابية وقد كانت إيجابية عند 3 مرضى للتحليل HLA-DQ2 ، عند مريض واحد للتحليل HLA-DQ8 ومريض وحيد تم فقدانه . مرضى السكري رقم 1 مصليي الإيجابية لحساسية الغلوتين كانت عندهم نسبة أكبر من أمراض المناعة الذاتية الأخرى (16% مقابل 2.4%، $p = 0.008$ ، متوسط أدنى Z-Score للطول (-0.90 - 3.93) مقابل -0.51 - (-4.54) $p = 0.029$)، و متوسط أعلى من نسبة خزان الهيموغلوبين السكري (11,30%) (-7,31 - 16,00) مقابل 9,30% (17,31-4,40) $p=0,022$). لم نلاحظ ارتباطا إحصائيا مع إيجابية المصلية لامن حيث متوسط العمر، و لا الجنس، أو التاريخ العائلي لأمراض المناعة الذاتية، أو التاريخ الشخصي لكسر العظم، أو درجة متوسط الوزن ومؤشر كتلة الجسم والمتوسطة، أو فرق الأقدمية أو عمر ظهور مرض السكري، أو جرعة الأنسولين، أو المضاعفات الحادة أو المزمنة و لا نسبة التوازن السكري في الدم.

نسبة الانتشار المصلية لمرض حساسية الغلوتين في المغرب عند مرضى السكري نوع 1 هي 9.1% و هي واحدة من بين أعلى النسب في العالم. دراستنا مكنت من تبيان علاقة تزامن مرض السكري رقم 1 و مصلية حساسية الغلوتين زيادة خطر عدم السيطرة على توازن السكر الدم.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al.** European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2012;54(1):136–60.
2. **Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al.** Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care.* 2015;38(10):1964–74.
3. **Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS.** Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports.* 2014;14(8):1–8.
4. **Iafusco D, Rea F, Prisco F, Fitzgerald JE.** Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM/Response to Iafusco et al. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1379.
5. **Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS.** High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158–63.
6. **Bakker SF, Tushuizen ME, Blomberg BM, Bontkes HJ, Mulder CJ, Simsek S.** Screening for coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus: myths, facts and controversy. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2016;8(1):51.
7. **Mollazadegan K, Fored M, Lundberg S, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM, et al.** Risk of renal disease in patients with both type 1 diabetes and coeliac disease. *Diabetologia.* 2014;57(7):1339–45.
8. **Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF.** A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316–21.
9. **Mollazadegan K, Sanders D, Ludvigsson J, Ludvigsson J.** Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes. *Journal of internal medicine.* 2013;274(3):273–80.
10. **Hogg-Kollars S, Al Dulaimi D, Tait K, Rostami K.** Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench.* 2014;7(4):189.

11. **Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Ide LM, Taki I, et al.** Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a two-year follow-up. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2):276–81. e1.
12. **Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al.** Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012.
13. **Bourhanbour AD, Ouadghiri S, Benseffaj N, Essakalli M.** Dépistage sérologique de la maladie coeliaque chez des patients marocains atteints de diabète type 1. *Pan African Medical Journal*. 2016;24(1).
14. **KH. Azzi HI, S. Maniar, Z. Imane, MH. Gharbi, A. Chraibi, A. Balafrej.** Association diabète de type 1 et maladie coeliaque. A propos de 22 cas marocains. *Médecine du Maghreb*. 2011;184:28–32.
15. **Admou B, Sbihi M, Bienvenu F, Chabaa L.** Diagnostic immunologique de la maladie coeliaque chez l'enfant. Mise au point. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(4):217–22.
16. **Dowd B, Walker-Smith J.** Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *British medical journal*. 1974;2(5909):45.
17. **Paveley WF.** From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ: British Medical Journal*. 1988;297(6664):1646.
18. **Sakula J, Shiner M.** Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *The Lancet*. 1957;270(7001):876–7.
19. **Catassi C, Gatti S, Lionetti E.** World perspective and celiac disease epidemiology. *Digestive diseases*. 2015;33(2):141–6.
20. **Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE.** The prevalence of celiac disease in the United States. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(10):1538–44.
21. **Catassi C, Doloretta Macis M, Räscht IM, De Virgiliis S, Cucca F.** The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens*. 2001;58(6):402–6.

22. **Alarida K, Harown J, Ahmaida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, et al.** Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43(9):688–91.
23. **Hariz MB, Kallel–Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, et al.** Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass–screening study in schoolchildren. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007;19(8):687–94.
24. **Abu–Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A.** Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east–west agriculture–dependent spread of the disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(2):136–40.
25. **Tatar G, Elsurer R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al.** Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(9):1479–84.
26. **Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Zahedi MJ, Shahbazkhani B, Nouraie M, et al.** Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue–transglutaminase antibody and anti–endomysial antibody tests. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18(11):1181–6.
27. **Saberi–Firouzi M, Omrani GR, Nejabat M, Mehrabani D, Khademolhosseini F.** Prevalence of celiac disease in Shiraz, southern Iran. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2008;14(3):135.
28. **Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C.** Celiac disease in the developing world. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2012;22(4):773–96.
29. **Ibrahima D, Thierry C.** Celiac disease: a challenging disease uneasy to diagnose in Sub-Saharan Africa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2013;2(8):753–6.
30. **Mohammed I, Karrar Z, El–Safi S.** Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2006;12(5):582.
31. **Julio C. Bai, Carolina Ciacci , Gino Roberto Corazza, Michael Fried, Carolina Olano, Mohammad Rostami–Nejad, et al.** celiac disease. *World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease*. 2016.
32. **Remes–Troche JM, Ramírez–Iglesias MT, Rubio–Tapia A, Alonso–Ramos A, Velazquez A, Uscanga LF.** Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(8):697–700.

33. **Pratesi R, Gandolfi L, Garcia S, Modelli I, Lopes de Almeida P, Bocca A, et al.** Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009.
34. **Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, La Motta G, De Barrio S, et al.** Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(9):2700-4.
35. **Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, Bhatnagar S, Das P, Goswami A, et al.** Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(5):894-900.
36. **Lionetti E, Catassi C.** Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and-DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(12):1057-63.
37. **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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(9):983-7.
38. **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*. 2002;50(5):624-8.
39. **Hadithi M, Von Blomberg BME, Crusius JBA, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, et al.** Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Annals of internal medicine*. 2007;147(5):294-302.
40. **Mearin M, Biemond I, Pena A, Polanco I, Vazquez C, Schreuder G, et al.** HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut*. 1983;24(6):532-7.
41. **Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al.** Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1304-15.
42. **Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJ.** Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(3):315-9.

43. **Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M, et al.** Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nature genetics*. 2008;40(4):395–402.
44. **Wolters VM, Wijmenga C.** Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(1):190–5.
45. **van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C.** Genetics in coeliac disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(3):323–39.
46. **Tjon JM–L, van Bergen J, Koning F.** Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010;62(10):641–51.
47. **Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al.** Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010;42(4):295–302.
48. **Zhernakova A, Elbers CC, Ferwerda B, Romanos J, Trynka G, Dubois PC, et al.** Evolutionary and functional analysis of celiac risk loci reveals SH2B3 as a protective factor against bacterial infection. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(6):970–7.
49. **Gutierrez–Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al.** Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nature genetics*. 2015;47(6):577–8.
50. **Armand Boudreau, Menard G.** *Le blé : fondamentaux et transformation*. Laval Presse Univers. 2000.
51. **Nikulina M, Habich C, Flohé SB, Scott FW, Kolb H.** Wheat gluten causes dendritic cell maturation and chemokine secretion. *The Journal of Immunology*. 2004;173(3):1925–33.
52. **Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al.** A prospective, double–blind, placebo–controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):160–6.
53. **Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al.** Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275–9.
54. **Camarca A, Del Mastro A, Gianfrani C.** Repertoire of gluten peptides active in celiac disease patients: perspectives for translational therapeutic applications. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2012;12(2):207–19.

55. **de Ritis G, Auricchio S, Jones HW, Lew EJ, Bernardin JE, Kasarda DD.** In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology*. 1988;94(1):41–9.
56. **Barone MV, Gimigliano A, Castoria G, Paoella G, Maurano F, Paparo F, et al.** Growth factor-like activity of gliadin, an alimentary protein: implications for coeliac disease. *Gut*. 2007;56(4):480–8.
57. **Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al.** Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Advances in food and nutrition research*. 2009;57:235–85.
58. **Lundin K, Nilsen E, Scott H, Løberg E, Gjøen A, Bratlie J, et al.** Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut*. 2003;52(11):1649–52.
59. **Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Scott H, Koning F, Jung G, et al.** The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med*. 2004;1(1):e1.
60. **Vassiliou A.** Commission regulation (EC) No. 41/2009 of 20 January 2009 concerning the composition and labelling of foodstuffs suitable for people intolerant to gluten. *Off J Eur Union*. 2009;52:3–5.
61. **Comino I, Real A, de Lorenzo L, Cornell H, Lopez-Casado MA, Barro F, et al.** Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2011;60(7):915–22.
62. **Ballabio C, Uberti F, Manferdelli S, Vacca E, Boggini G, Redaelli R, et al.** Molecular characterisation of 36 oat varieties and in vitro assessment of their suitability for coeliacs' diet. *Journal of Cereal Science*. 2011;54(1):110–5.
63. **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. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1295–303.
64. **Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al.** Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(3):507–13.

65. **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. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2333–40.
66. **Sarno M, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R.** Risk factors for celiac disease. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41:57.
67. **Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D.** Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity. *Current gastroenterology reports*. 2016;18(7):1–11.
68. **Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al.** Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of medicine*. 2010;42(7):530–8.
69. **Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al.** The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43–52.
70. **Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al.** Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(2):229–41.
71. **Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al.** The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4):S38–S46.
72. **Leffler DA, Schuppan D.** Update on serologic testing in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2520–4.
73. **Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al.** Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3144–52.
74. **Bufler P, Heilig G, Ossiander G, Freudenberg F, Grote V, Koletzko S.** Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015;53(02):108–14.
75. **Godat S, Velin D, Aubert V, Nydegger A, Schoepfer A, Maillard M.** An update on celiac disease. *Revue medicale suisse*. 2013;9(396):1584–9.

76. **De Beaufort C.** Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2006;23(8):857–66.
77. **Stanescu DE, Lord K, Lipman TH.** The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2012;41(4):679–94.
78. **Majaliwa ES, Elusiyan B, Adesiyun OO, Laigong P, Adeniran AK, Kandi CM, et al.** Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. *Acta Biomed.* 2008;79(3):255–9.
79. **Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri JE, et al.** Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco: results of a National Survey, 2000. *Journal of hypertension.* 2003;21(5):897–903.
80. **Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J.** Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *The Lancet.* 2008;371(9626):1777–82.
81. **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet.* 2009;373(9680):2027–33.
82. **Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al.** The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia.* 2004;47(3):377–84.
83. **Bruno G, Gruden G, Songini M.** Incidence of type 1 diabetes in age groups above 15 years: facts, hypothesis and prospects for future epidemiologic research. *Acta diabetologica.* 2016;53(3):339–47.
84. **Couper J.** Environmental triggers of type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health.* 2001;37(3):218–20.
85. **Knip M, Kukko M, Kulmala P, Veijola R, Simell O, Åkerblom HK, et al.** Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes. *American journal of medical genetics.* 2002;115(1):48–54.
86. **Pociot F, Lernmark A.** Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet (London, England).* 2016;387(10035):2331–9.
87. **Clayton DG.** Prediction and interaction in complex disease genetics: experience in type 1 diabetes. *PLoS Genet.* 2009;5(7):e1000540.

88. **Zhao LP, Alshiekh S, Carlsson A, Elding-Larsson H, Forsander G, Ivarsson SA, et al.** Next generation sequencing reveals that HLA-DRB3,-DRB4 and-DRB5 may be associated with islet autoantibodies and risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;db151115.
89. **Onengut-Gumuscu S, Chen W-M, Burren O, Cooper NJ, Quinlan AR, Mychaleckyj JC, et al.** Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nature genetics*. 2015;47(4):381-6.
90. **Groop L, Pociot F.** Genetics of diabetes-Are we missing the genes or the disease? *Molecular and cellular endocrinology*. 2014;382(1):726-39.
91. **Rewers M, Ludvigsson J.** Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10035):2340-8.
92. **Coppieters K, Wiberg A, Tracy S, von Herrath M.** Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a difficult dilemma. *Clinical & Experimental Immunology*. 2012;168(1):5-11.
93. **Stene L, Rewers M.** Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clinical & Experimental Immunology*. 2012;168(1):12-23.
94. **Yoon J-W, Austin M, Onodera T, Notkins AL.** Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(21):1173-9.
95. **Morgan NG, Leete P, Foulis AK, Richardson SJ.** Islet inflammation in human type 1 diabetes mellitus. *IUBMB life*. 2014;66(11):723-34.
96. **Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW.** Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9911):69-82.
97. **Atkinson MA.** The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(11):a007641.
98. **Roep BO.** The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia*. 2003;46(3):305-21.
99. **Bingley PJ.** Clinical applications of diabetes antibody testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(1):25-33.

100. **Walker-Smith J, Grigor W.** Coeliac disease in a diabetic child. *The Lancet*. 1969;293(7603):1021.
101. **Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR.** Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(22):1390-8.
102. **Noble J, Erlich H.** Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a007732. Up-to-date review of genetic discoveries in type 1 diabetes.
103. **Hermann R, Turpeinen H, Laine A, Veijola R, Knip M, Simell O, et al.** HLA DR-DQ-encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: An analysis of 622 nuclear families. *Tissue antigens*. 2003;62(2):162-9.
104. **Sollid LM, Jabri B.** Is celiac disease an autoimmune disorder? *Current opinion in immunology*. 2005;17(6):595-600.
105. **van Lummel M, van Veelen PA, Zaldumbide A, de Ru A, Janssen GM, Moustakas AK, et al.** Type 1 diabetes-associated HLA-DQ8 transdimer accommodates a unique peptide repertoire. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(12):9514-24.
106. **Antvorskov JC, Josefsen K, Engkilde K, Funda DP, Buschard K.** Dietary gluten and the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1770-80.
107. **Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalova-Hogenova H, Buschard K.** Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15(5):323-7.
108. **Szaflarska-Popławska A.** Coexistence of coeliac disease and type 1 diabetes. *Children*. 2013;12(4.6):10.8.
109. **Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME.** Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170-e6.
110. **Elfström P, Sundström J, Ludvigsson J.** Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(10):1123-32.
111. **Crone J, Rami B, Huber W, Granditsch G, Schober E.** Prevalence of Celiac Disease and Follow-up of EMA in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(1):67-71.

112. **Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, et al.** Clinical Benefit of a Gluten-Free Diet in Type 1 Diabetic Children With Screening-Detected Celiac Disease A population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes care.* 2006;29(11):2452-6.
113. **Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al.** Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics.* 2002;109(5):833-8.
114. **Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al.** Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2008;46(5):612-4.
115. **Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al.** Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes.* 2008;9(4pt2):354-9.
116. **Aktay AN, Lee P, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL.** The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2001;33(4):462-5.
117. **Gillett P, Gillett H, Israel D, Metzger D, Stewart L, Chanoine J, et al.** High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2001;15(5):297-301.
118. **Boudraa G, Hachlaf W, Benbouabdellah M, Belkadi M, Benmansour F, Touhami M.** Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: screening with serological markers. *Acta paediatrica.* 1996;85(s412):58-60.
119. **Al-Hussaini A, Sulaiman N, Al-Zahrani M, Alenizi A, El Haj I.** High prevalence of celiac disease among Saudi children with type 1 diabetes: a prospective cross-sectional study. *BMC gastroenterology.* 2012;12(1):1.
120. **Mansour AA, Najeeb AA.** Coeliac disease in Iraqi type 1 diabetic patients. *Arab Journal of Gastroenterology.* 2011;12(2):103-5.
121. **Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H.** The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2003;19(1):69-75.

122. **Mankaï A, Hamouda HB, Amri F, Ghedira-Besbes L, Harbi A, Sfar MT, et al.** Screening by anti-endomysium antibodies for celiac disease in Tunisian children with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2007;31(5):462-6.
123. **Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RM, Kupfer R.** Diabetes e doenças auto-imunes: prevalência de doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. *Arq bras endocrinol metab*. 2008;52(9):1461-5.
124. **Ribeiro-Cabral VL, da-Silva-Patricio FR, Ambrogini-Junior O, Jankiel-Miszputen S.** Anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA and IgG) in both Crohn's disease and autoimmune diabetes. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(9):453-7.
125. **Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Bechtold-Dalla Pozza S, et al.** Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(4):589-93. e2.
126. **Djurić Z, Stamenković H, Stanković T, Milićević R, Branković L, Ćirić V, et al.** Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia. *Pediatrics international*. 2010;52(4):579-83.
127. **Aralica M, Matica J, Barbarić I, Severinski S, Štifter S.** Serological screening for celiac disease in Croatian children with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(7):521.
128. **Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al.** Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric diabetes*. 2008;9(6):546-53.
129. **Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A, et al.** The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;90(2):202-8.
130. **Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari M, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, et al.** Coeliac disease in Iranian type 1 diabetic patients. *Digestive and liver disease*. 2004;36(3):191-4.
131. **Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C.** Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes an Italian multicenter study. *Diabetes care*. 2004;27(6):1294-8.

132. **Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al.** Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;71(4):201–6.
133. **Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N.** Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes & metabolism*. 2007;33(6):453–8.
134. **Uiibo O, Heilman K, Rägo T, Shor R, Paal M, Metsküla K, et al.** Symptomless celiac disease in type 1 diabetes: 12-year experience in Estonia. *Pediatrics International*. 2010;52(2):230–3.
135. **Agrawal RP, Rathore A, Joshi A, Chngal H, Kochar D.** Prevalence of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in North West Rajasthan, India. *diabetes research and clinical practice*. 2008;79(1):e15–e6.
136. **Pham-Short A, Donaghue K, Ambler G, Chan A, Craig M.** Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Medicine*. 2012;29(9):e286–e9.
137. **Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC.** The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2170–5.
138. **Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocco M, Tortul C, et al.** Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44(2):151–5.
139. **Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Åkerblom H.** Coeliac Disease: Frequent Occurrence After Clinical Onset of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 1996;13(5):464–70.
140. **Rich SS.** Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes*. 1990;39(11):1315–9.
141. **Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, Vries L, Shamir R, Shalitin S.** Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study. *Pediatric diabetes*. 2012;13(8):597–606.
142. **Telega G, Bennet TR, Werlin S.** Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(2):164–8.

143. **Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, Bao F, Taylor J, Eisenbarth GS, et al.** Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics*. 2004;113(5):1254-9.
144. **Dagdelen S, Hascelik G, Bayraktar M.** Simultaneous triple organ specific autoantibody profiling in adult patients with type 1 diabetes mellitus and their first-degree relatives. *International journal of clinical practice*. 2009;63(3):449-56.
145. **Goh C, Banerjee K.** Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgraduate medical journal*. 2007;83(976):132-6.
146. **Bouguerra R, Salem LB, Chaabouni H, Laadhar L, Essais O, Zitouni M, et al.** Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes & metabolism*. 2005;31(1):83-6.
147. **Elamin A, Hussein O, Tuvemo T.** Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*.20(4):252-6.
148. **Bhadada SK, Kochhar R, Bhansali A, Dutta U, Kumar PR, Poornachandra KS, et al.** Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(2):378-81.
149. **Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K.** Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;100(1):25-34.
150. **Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK.** Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabetic Medicine*. 2015;32(9):1134-42.
151. **Lunt H, Florkowski CM, Cook HB, Whitehead MR.** Bone mineral density, type 1 diabetes, and celiac disease. *Diabetes Care*. 2001;24(4):791-2.
152. **Valerio G, Spadaro R, Iafusco D, Lombardi F, del Puente A, Esposito A, et al.** The influence of gluten free diet on quantitative ultrasound of proximal phalanxes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *Bone*. 2008;43(2):322-6.
153. **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). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(3):317-21.

154. **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*. 2002;45(12):1719–22.
155. **Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis–Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, et al.** Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *European journal of internal medicine*. 2013;24(5):456–60.
156. **Warncke K, Fröhlich–Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al.** Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(9).
157. **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*. 2006;29(11):2483–8.
158. **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 diabetologica*. 2015;52(6):1167–74.
159. **IDF I.** Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. IDF available at: https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf. 2011.
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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(1):37–40.
161. **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. *Pediatric Diabetes*. 2011;12(4pt1):322–5.
162. **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*. 2013;50(3):319–24.
163. **Skovbjerg H, Tarnow L, Locht H, Parving HH.** The prevalence of coeliac disease in adult Danish patients with type 1 diabetes with and without nephropathy. *Diabetologia*. 2005;48(7):1416–7.

164. **Abou-Raya A, Abou-Raya S.** Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(5):331–7.
165. **Pitocco D, Giubilato S, Martini F, Zaccardi F, Pazzano V, Manto A, et al.** Combined atherogenic effects of celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):531–5.
166. **Control D, Group CTR.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;1993(329):977–86.
167. **Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA.** Dietary treatment of gluten ataxia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(9):1221–4.
168. **Schmid S, Schnell O, Bonifacio E, Ziegler AG, Hummel M.** Silent coeliac disease is not a cause of autonomic neuropathy in patients with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(8):686–7.
169. **Standards of Medical Care in Diabetes—2016**: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 1):S4–S5.
170. **Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G, Dunger DB.** Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabetic Medicine*. 1998;15(1):38–44.
171. **Gabriel S, Mihaela I, Angela B, Doru D.** Prevalence of IgA antitissue transglutaminase antibodies in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2011;25(3):156–61.
172. **Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB.** A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1117–22.
173. **Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al.** Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28.
174. **Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA.** ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–76; quiz 77.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعائتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دراسة الانتشار المصلي لحساسية الغلوتين عند مرضى السكري من النوع 1 و مقارنة الخصائص السريرية والبيولوجية بين المرضى

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 21 / 03 / 2017

من طرف

السيد ايدار أوجامع

المزاداد في 23 مارس 1989 بورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مرض حساسية الغلوتين - السكري نوع 1 - دراسة انتشار مصلية- أطفال- بالغون - عينة مغربية - قياس كمي ل IgA - مضادات الأجسام الذاتية ضد أنزيم الترانسغلوتاميناز - مضادات الأجسام الذاتية ضد الأندوميزيوم - تحليل DQ2 - تحليل DQ8.

اللجنة

الرئيس	م. صبيحي	السيد
	أستاذ في طب الأطفال	
المشرف	ب. أدمو	السيد
	أستاذ في أمراض المناعة	
	م. أمين	السيد
	أستاذ في الوبائيات السريرية	
الحكام	ن. الأنصاري	السيدة
	أستاذة مبرزة في أمراض الغدد والأمراض الاستقلابية	
	هـ. بيزري	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض الغدد والأمراض الاستقلابية	

