

Année 2023

N° : MS086/23

Mémoire de fin d'études

Diplôme National de Spécialité Médicale

En : **ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES**

Intitulé



MALADIE COELIAQUE ET ENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES (A PROPOS DE 18 CAS)



Présenté par :

Docteur LAMYA ECHHAD

Sous la direction du :

Professeur KAOUTAR RIFAI



REMERCIEMENTS



I would like to express my sincere gratitude to all the professors who have contributed to my academic journey. Your guidance, support, and encouragement have been invaluable in shaping my knowledge and skills in this field. I have been fortunate to have such knowledgeable and dedicated professors who have challenged me to push my limits and strive for excellence. Thank you for sharing your expertise and wisdom with me and for being such outstanding mentors. Your dedication to teaching and your passion for this subject have inspired me to pursue further education and to contribute to this field in my own way. I will always be grateful for your impact on my life and career.

LISTES DES ABREVIATIONS :

MC : Maladie cœliaque

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

HLA : Antigène leucocytaire humain

GWAS : Genome-Wide Association Study

TG2 : Transglutaminsae 2

NICE : The National Institute For Health and Care Excellence

FOGD : Fibroscopie œsogastroduodénale

CBP : Cholangite biliaire primitive

AMA : Anticorps anti-mitochondriaux

CSP : Cholangite sclérosante primitive

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

DT1 : Diabète type 1

ADA : American Diabetes Association

ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

DCA : Décompensation céto-acidosique

ATS : Antithyroïdiens de synthèse

PEA : Polyendocrinopathies auto-immunes

APECED: Auto-immune polyendocrinopathy- candidiasis ectodermal dystrophy

APA: Anti-pituitary-antibodies

Anti-TPO: Anticorps anti-thyroperoxydase

MTAI : Maladies thyroïdiennes auto-immunes

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les facteurs impliqués dans la survenue de la MC.....	5
Figure 2 : Les mécanismes physiopathologiques de la MC	6
Figure 3 : Aspect endoscopique de la MC	9
Figure 4 : Prévalence des endocrinopathies auto-immunes dans l'étude.....	31
Figure 5 : Répartition selon le sexe	32
Figure 6 : Distribution des maladies endocriniennes auto-immunes associées à la MC.....	33
Figure 7 : Répartition des TAI d'Hashimoto selon le statut hormonal	34
Figure 8 : Chronologie de survenue de la MC par rapport à la TAI d'Hashimoto	35
Figure 9 : Chronologie de survenue de la MC par rapport au DT1	36
Figure 10 : Prévalence des polyendocrinopathies auto-immunes	37

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les manifestations extradigestives de la MC	8
Tableau 2 : La classification Marsh modifiée par Oberhube et classification simplifiée de Corazza.....	10
Tableau 3 : Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie.....	22
Tableau 4 : Les critères diagnostiques de la thyroïdite d'Hashimoto	23
Tableau 5 : Les manifestations cliniques de la MB	24
Tableau 6 : Les manifestations cliniques de l'insuffisance surrénalienne primaire.....	26



SOMMAIRE



INTRODUCTION :	1
I. DEFINITION -HISTORIQUE :	2
II. ETIOPATHOGENIE :	3
III. PHYSIOPATHOLOGIE :	5
IV. DIAGNOSTIC POSITIF :	7
1. PRESENTATION CLINIQUE :	7
2. EROLOGIE :	8
3. HISTOLOGIE :	9
4. GENOTYPAGE :	11
V. TRAITEMENT :	11
MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES A LA MALADIE COELIAQUE :	12
PATIENTS ET METHODES :	30
RESULTATS :	31
DISCUSSION :	38
CONCLUSION :	45
RESUME.....	46

INTRODUCTION :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune en rapport avec l'ingestion du gluten survenant chez les sujets génétiquement prédisposés. Son expression clinique est polymorphe faisant d'elle une véritable maladie de système et sa prise en charge est basée sur le RSG.

Les endocrinopathies auto-immunes sont des maladies qui affectent les glandes endocrines, telles que la thyroïde ou les glandes surrénales, et sont également causées par une réaction auto-immune et dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes englobant ainsi des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.

Bien que l'impact de la maladie cœliaque sur le système digestif soit bien connu, on en sait moins sur les liens entre la maladie cœliaque et les endocrinopathies auto-immunes.

Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence des endocrinopathies auto-immunes chez des patients suivis pour maladie cœliaque et de mieux identifier les mécanismes sous-jacents communs.

I. DEFINITION -HISTORIQUE :

La maladie cœliaque (MC) est définie comme étant une maladie inflammatoire de l'intestin grêle à médiation immunitaire provoqué par le gluten qui constitue la principale fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, l'avoine et les prolamines qui y sont liées chez des individus génétiquement prédisposés(1).Elle est caractérisée par la présence d'une combinaison variable de manifestations cliniques dépendantes du gluten, d'anticorps spécifiques de la MC, d'haplotypes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 et d'entéropathie (2).

La maladie cœliaque est une maladie ancienne, remontant à l'introduction du blé dans l'alimentation, et dont la première description de ses symptômes et signes cliniques remontant à l'an 250 après J.-C. La plus ancienne description de cette maladie est attribuée à un médecin grec " Aretaeus le Cappadocien " sous l'appellation de « Coeliac Diathesis » avec sa référence à des aliments non digérés, des selles molles, de nature chronique" (3-4-5).

Les origines de l'histoire moderne de la maladie cœliaque sont attribuées à Samuel Gee, qui en 1988 a décrit en détail les symptômes de la maladie à partir de ses observations chez les enfants, caractérisés par une diarrhée chronique, une cachexie et un retard de croissance, prédisant ainsi que le seul traitement devrait être un régime alimentaire approprié (4).La cause de la maladie a été identifiée en 1950 par le pédiatre néerlandais Willem-Karel Dicke, qui a démontré que les enfants atteints de la maladie s'amélioraient après un régime strict excluant le blé, le seigle, l'orge et l'avoine (3). Par la suite, Anderson a prouvé la toxicité du gluten (6).

Les caractéristiques histologiques des lésions intestinales chez les patients atteints de maladie cœliaque ont été rapportées pour la première fois par Paullery en 1954, ce qui a conduit à l'introduction de la biopsie intestinale, qui constitue un test de confirmation de cette pathologie. La susceptibilité génétique a été proposée en 1970 (3) puis démontrée dans les années 1980 par Howell et Solid (7). Par ailleurs, la mise en évidence d'anticorps et d'antigènes sériques spécifiques notamment anti-transglutaminase a permis la mise en place de nouveaux outils diagnostiques et a marqué un tournant dans la compréhension de la physiopathologie de la MC (8).

II. ETIOPATHOGENIE :

La maladie cœliaque est une pathologie complexe et multifactorielle associant à la fois des facteurs environnementaux, génétiques et non génétiques. **(Figure n°1)**

A. Facteurs environnementaux :

I. Le gluten :

Le gluten a été identifié il y a plus de 50 ans comme un facteur environnemental majeur associé à la maladie cœliaque (9). Fait référence à la protéine de stockage du blé, du seigle et de l'orge. Ces protéines contiennent une forte proportion de résidus de proline et de glutamine et sont appelées prolamines(10).

Les prolamines du blé comprennent les gliadines (gliadines α , γ et ω) et les gluténines, tandis que les prolamines du seigle sont appelées hordéines et les prolamines de l'orge sont appelées sécalines (10).

Les protéines de gluten dirigent les réponses immunitaires adaptatives dans la maladie cœliaque. Les enzymes gastriques et pancréatiques ne décomposent pas complètement ces protéines, en partie parce que leur composition inhabituelle de séquences répétées est un facteur clé de leur immunogénicité et de leur toxicité(11).

II. Autres facteurs environnementaux

D'autres facteurs environnementaux *tels que les* infections intestinales, *y compris* le Rotavirus, Campylobacter jejuni, Giardia et la quantité de gluten introduite à un moment de l'enfance, l'allaitement artificiel, les modifications quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal, le traitement par l'interféron α (13) sont susceptibles de jouer un rôle dans le développement de la maladie, et font actuellement l'objet de plusieurs études (10).

B. Facteurs génétiques :

Bien que la susceptibilité à la MC soit largement déterminée par le gluten, la composante génétique joue clairement un rôle important dans le développement de la maladie. Les résultats de recherches menées auprès de jumeaux ont révélé que la concordance entre les jumeaux monozygotes s'élève à 86 %, tandis que celle des jumeaux dizygotes n'est que de 20 %. Ces résultats témoignent d'un niveau élevé d'héritabilité de la maladie (12-14).

Parmi les facteurs génétiques les plus déterminants dans l'étiopathogénie de la MC, figurent les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, connus également sous le nom d'antigène leucocytaire humain (HLA), dont la localisation se situe sur le bras court du chromosome 6 (12).

Plus de 90 % des patients atteints de la maladie cœliaque présentent une expression de l'hétérodimère HLA-DQ2, tandis que les autres présentent une expression des molécules HLA-DQ8. L'hétérodimère HLA-DQ2 est généré par la combinaison de deux allèles, HLA-DQA1*05 (*chaîne α*) et HLA-DQB102 (*chaîne β*), qui sont souvent présents dans la conformation cis sur l'haplotype DR3. Cette conformation cis est également commune à de nombreuses autres maladies auto-immunes (15).

Il convient de noter que la petite proportion de patients atteints de la maladie cœliaque qui n'expriment pas les molécules HLA-DQ2 sont HLA-DQ8 positifs. Les chaînes α et β de la molécule HLA-DQ8 sont codées par les molécules HLA-DQA1*03 et HLA-DQB1*0302, respectivement (16).

Bien que le rôle des molécules HLA et l'association à certains génotypes particuliers ont été bien établis, les études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié 41 loci non-HLA associées à un risque accru de survenu de la MC. On outre, ces loci sont impliqués dans la régulation de divers aspects du système immunitaire et de la fonction barrière, et pourraient moduler la présentation et le phénotype de la maladie (10).

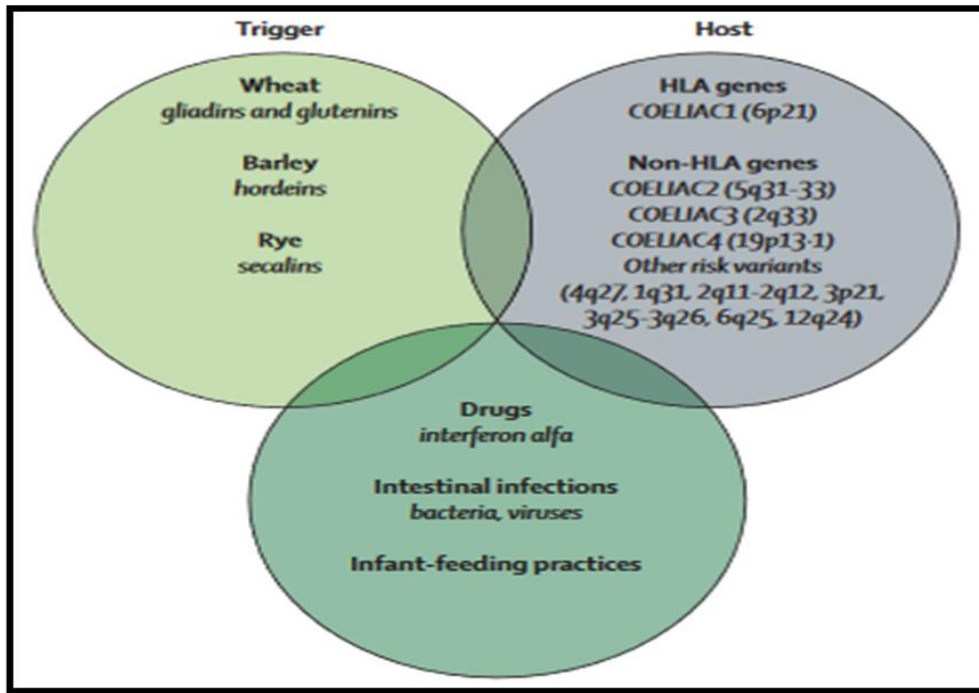


Figure 1 : Les facteurs impliqués dans la survenue de la MC (13)

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'événement clé de la pathogenèse de la MC est l'activation d'une réponse immunitaire spécifique au gluten qui est déclenchée par des interactions moléculaires entre le gluten, HLA-DQ2/8, et la transglutaminase 2 (17) .

Le gluten ingéré est partiellement digéré par une combinaison d'enzymes de l'hôte (digestif) et microbiennes (microbiote de l'intestin grêle), puis transporté principalement par des voies transcellulaires, et éventuellement paracellulaires, jusqu'à la lamina propria. La transglutaminase 2 (TG2) activée, également connue sous le nom de transglutaminase tissulaire, va assurer la désamidation des résidus de glutamine du gluten (10). Ces résidus sont ensuite présentés par les cellules présentatrices d'antigène DQ2+ ou DQ8+ aux lymphocytes T CD4+ pathogènes. Une fois activées, les cellules T CD4+ sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interféron (IFN) γ , l'interleukine (IL)-12 et le facteur de nécrose tumorale, provoquant ainsi une réponse inflammatoire de type TH1. Cette réponse inflammatoire conduit au

développement des lésions cœliaques, notamment l'infiltration intraépithéliale de la lamina propria par des cellules inflammatoires, l'hyperplasie des cryptes et l'atrophie villositaire. Il convient de noter que la TG2 assure également la réticulation, ce qui conduit à la formation des complexes TG2-gluten qui peuvent activer les cellules lymphocytaires B pour produire des auto-anticorps, utilisés comme un outil diagnostique sensible et spécifique (10). (Figure n°2)

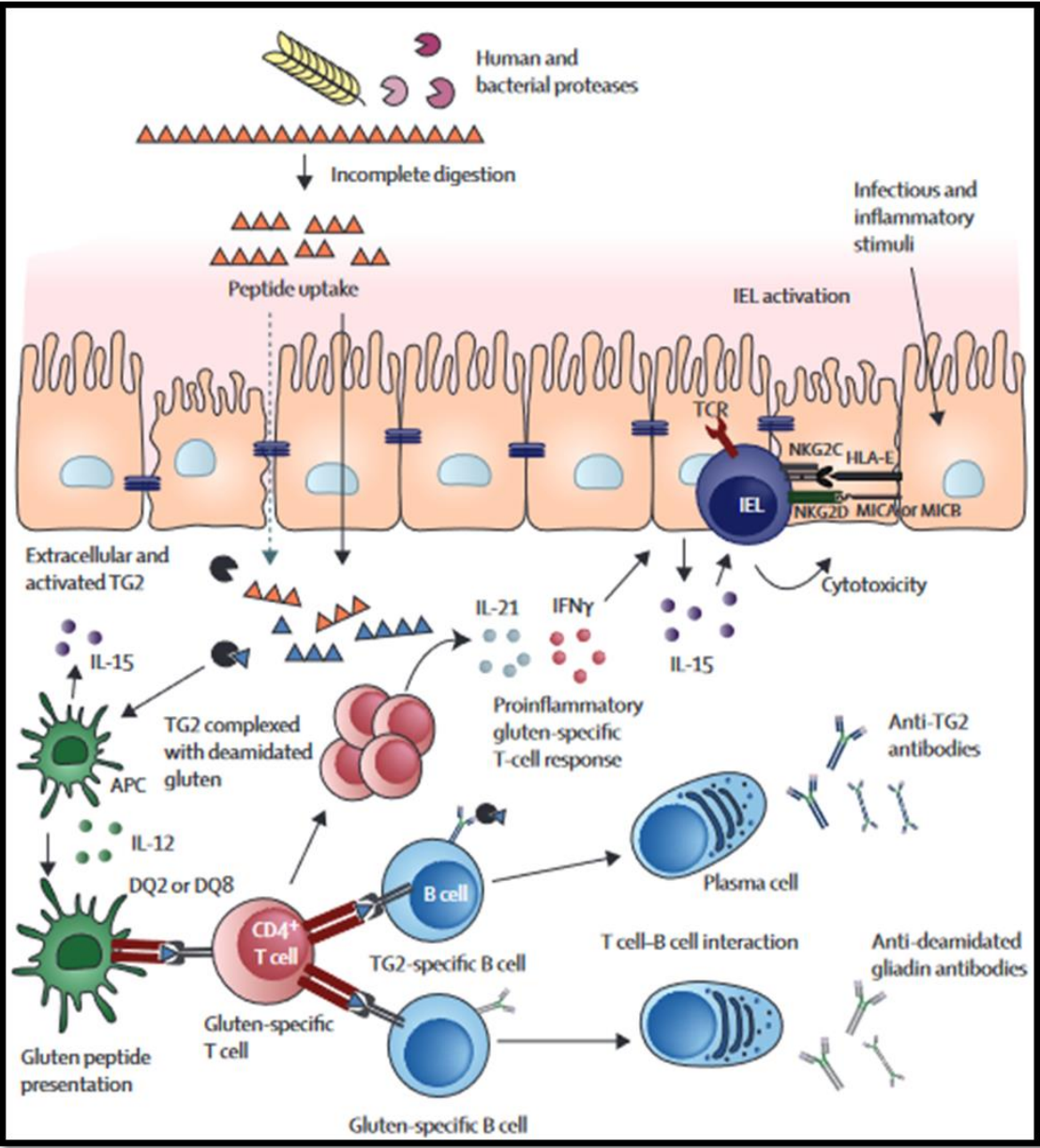


Figure 2 : Les mécanismes physiopathologiques de la MC (10)

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. PRESENTATION CLINIQUE :

La maladie cœliaque est une maladie caractérisée par un caméléon clinique, ce qui signifie qu'elle peut se présenter à tout âge avec des manifestations diverses. En fonction des manifestations cliniques au moment du diagnostic, la maladie cœliaque peut se présenter sous trois formes différentes : classique, non classique et subclinique (10).

La forme classique, qui est plus fréquente chez les enfants, se caractérise par un syndrome de malabsorption qui associe des diarrhées chroniques de malabsorption, des douleurs abdominales, un ballonnement abdominal, des vomissements, un manque d'appétit, une perte de poids, voire un retard de croissance staturo-pondéral (12). Il est important de noter qu'un retard de diagnostic peut rarement conduire à une crise cœliaque (18).

La forme non classique est la présentation la plus fréquente et se caractérise par :

- Des symptômes digestifs mineurs similaires à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux.
- Des manifestations extradigestives en rapport avec les complications DE la malabsorption ou indépendantes de celle-ci (**Tableau 1**).

La forme subclinique (asymptomatique) est identifiée soit par des programmes de dépistage dans la population générale, soit par le dépistage chez les individus à risque, tels que les parents des sujets atteints de la MC ou les patients porteurs de maladies auto-immunes endocriniennes ou non endocriniennes (19).

Tableau 1 : Les manifestations extradigestives de la MC (10)

Manifestations neurologiques	SNC : épilepsie, céphalées, ataxie cérébelleuse, AVC ischémique, thrombophlébite cérébrale, encéphalopathie, troubles neuropsychiques, troubles du sommeil. SNP : Neuropathie périphérique, myopathie, atteintes des nerfs crâniens (vestibulaire, oculomoteurs, faciale et l'optique).
Manifestations ostéoarticulaires	Ostéoporose, ostéopénie, ostéomalacie, arthrite, arthralgie.
Manifestations dermatologiques	Dermatite herpétiforme, urticaire chronique.
Manifestations bucco-dentaires	Dysplasie, hypoplasie, déminéralisation de l'émail, stomatites aphteuses récidivantes.
Manifestations gyneco-obtétricaux	Retard pubertaire, aménorrhée secondaire, troubles de la reproduction, infertilité, fausses couches à répétition, ménopause précoce, RCIU, accouchement prématuré.
Manifestations hématologiques	Anémie ferriprive, leucopénie, thrombocytose.
Manifestations hépatiques	Hypertension portale, hépatopathie, foie cœliaque.
Manifestations générales	Retard staturo-pondéral, amaigrissement isolé, surcharge pondérale, asthénie chronique.

2. EROLOGIE :

La MC est caractérisée par l'apparition d'auto-anticorps sériques, qui jouent aujourd'hui un rôle central dans le processus du dépistage et du suivi. L'American College of Gastroenterology, la société britannique de gastroentérologie ainsi que les lignes directrices de NICE recommandent de dépister les sujets prédisposés en effectuant le dosage des anticorps anti-transglutaminase de type IgA qui constitue le test de dépistage de première intention en raison de sa grande sensibilité, spécificité et son coût relativement moins cher par rapport au dosage des anticorps anti-endomysium (12).

Cependant, les patients présentant un déficit en IgA ne produisent pas d'anticorps anti-transglutaminases ou d'anticorps anti-endomysium, ce qui peut entraîner un résultat faussement négatif. Dans ce cas, le dosage des anticorps anti-peptide déamidé de la gliadine de type IgG peut être utile (12-20).

Bien que la sérologie soit la méthode de référence pour le dépistage, une sérologie négative ne devrait pas exclure la réalisation d'une FOGD avec biopsie chez les sujets présentant une forte suspicion clinique, définissant ainsi la MC séronégative (13).

3. HISTOLOGIE :

L'examen histologique constitue le Gold Standard pour confirmer le diagnostic de la MC. Il est réalisé par le biais d'une FOGD avec prélèvement de quatre biopsies des quatre quadrants du duodénum descendant et d'une à deux autres biopsies du bulbe duodénal, afin d'obtenir une précision diagnostique optimale(13-22).

L'endoscopie permet généralement de visualiser des anomalies macroscopiques au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, telles qu'un festonnement des plis duodénaux, une mosaïque de la muqueuse et une atrophie de la muqueuse (20). **(Figure n°3)**

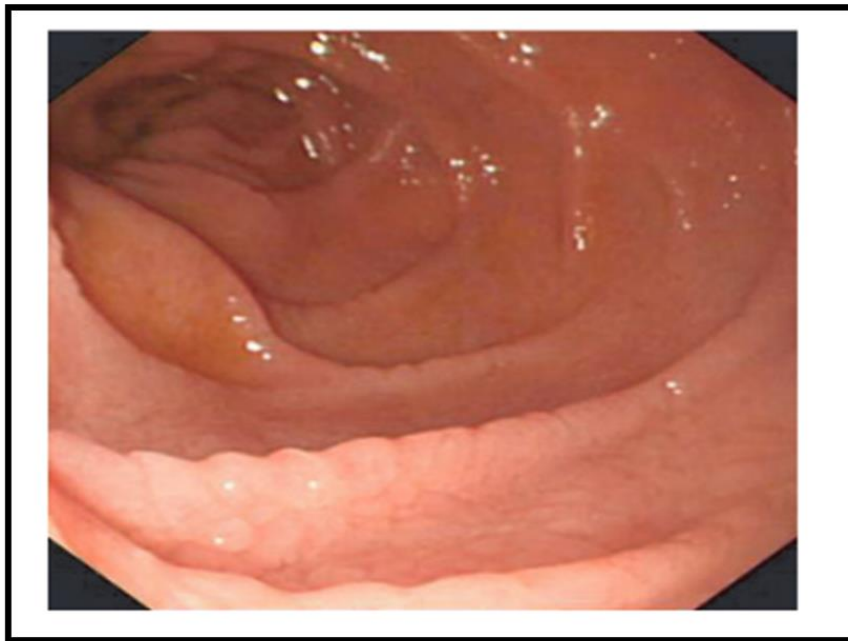


Figure 3 : Aspect endoscopique de la MC (23)

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de la maladie cœliaque associent :

- Une atrophie des villosités intestinales de degré variable. Cette atrophie est évaluée en mesurant la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). La classification de Marsh, modifiée par Oberhuber et simplifiée par Corazza (**Tableau n°2**), permet d'évaluer l'étendue de cette atrophie (24-25). En plus de cette atrophie, on observe une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre de mitoses.
- Une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) qui constitue un critère majeur et indispensable pour le diagnostic de la MC. Le nombre normal des LIE est en moyenne inférieure à 30%.
- Une inflammation du chorion qui se traduit par l'augmentation de la densité cellulaire de l'infiltrat lymphoplasmocytaire normalement présent.

Il convient également de noter que l'infiltration par les lymphocytes intraépithéliaux peut affecter d'autres segments du tube digestif, ce qui peut entraîner l'apparition de lésions telles que la gastrite lymphocytaire et/ou la colite lymphocytaire (28).

Tableau 2 : La classification Marsh modifiée par Oberhuber et classification simplifiée de Corazza (26-27)

Classification de Marsh*	Classification simplifiée**
0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : $V/C > 2$ à 3
I : augmentation isolée des LIE	
II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie	
IIIa : AV partielle	AV partielle : $2 < V/C < 1$
IIIb : AV subtotale	AV subtotale : $V/C < 1$
IIIc : AV totale	AV totale : disparition totale des villosités

4. GENOTYPAGE :

Le typage HLA-DQ2/DQ8 n'est pas considéré comme un test de dépistage de référence pour la maladie cœliaque, mais il peut être intéressant dans certains cas. Sa valeur prédictive négative est pratiquement absolue, ce qui le rend utile pour exclure la maladie chez les personnes prédisposées. Les résultats négatifs permettent d'éviter toute inquiétude future liée à la maladie et réduisent les coûts des autres tests sérologiques (29). De plus, ce test est justifié chez les personnes suivant un régime sans gluten dont le diagnostic est incertain (10).

V. TRAITEMENT :

Le traitement éprouvé de la maladie cœliaque consiste en l'observance stricte et continue d'un régime alimentaire sans gluten (RSG). Le régime doit exclure tous les aliments et médicaments contenant du gluten de blé, de seigle, d'orge et de leurs dérivés, car même de petites quantités de gluten peuvent être nocives pour les personnes atteintes de cette maladie. Dans le cadre d'un RSG, les céréales sans gluten, telles que le riz, le maïs, le sarrasin, le millet, le teff, l'amarante et le quinoa, sont autorisées (13-30).

Selon les directives des organisations internationales, il est impératif que les produits dépourvus de gluten qui sont mis à disposition sur le marché contiennent moins de 20 mg/kg de gluten afin de garantir un niveau de sécurité optimal (31-32).

Par ailleurs, le régime sans gluten est généralement pauvre en fibres. Dans ce contexte, il est crucial de mettre l'accent sur une alimentation riche en légumes, en maïs et en pomme de terre, tout en prenant soin de pallier les éventuelles carences en fer, en acide folique, en calcium et en vitamine B12 (33).

MALADIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES A LA MALADIE COELIAQUE :

Les pathologies auto-immunes qui sont liées à la maladie cœliaque (MC) peuvent se manifester sous forme de maladies spécifiques à un organe, dans lesquelles les auto-anticorps ciblent spécifiquement les antigènes situés dans un organe particulier et sont souvent détectés dans la circulation (endocrinopathies auto-immunes). Alternativement, elles peuvent se présenter sous la forme de maladies auto-immunes non spécifiques à un organe, caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes ubiquitaires (34). Il est également important de noter que la MC peut faire partie d'un ensemble de polyendocrinopathies auto-immunes.

A. MALADIES AUTO-IMMUNES NON ENDOCRINIENNES ASSOCIEES A LA MALADIE COELIAQUE :

a) MALADIES AUTO-IMMUNES DU SYSTEME DIGESTIVE

1. CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE :

La cholangite biliaire primitive (CBP), connue auparavant sous le nom de cirrhose biliaire primaire (35) est la maladie auto-immune la plus répandue du foie qui touche principalement les femmes. Elle se caractérise par une cholangite lymphocytaire granulomateuse chronique et destructrice, intéressant le petit canal biliaire, accompagnée à une séroréactivité typique envers les anticorps anti-mitochondriaux (AMA). Dans certains cas, la maladie évolue vers une cirrhose hépatique qui nécessite une transplantation hépatique. Cette maladie se caractérise par une perte de tolérance immunitaire liée au système HLA-DR pour le composant E2 du complexe pyruvate déshydrogénase (PDC-E2) qui est une enzyme cruciale de la phosphorylation oxydative (35-36-37-38-39).

Bien que la CBP ne soit pas associée à HLA DQ2 ou 8 comme la MC, ces deux maladies partagent quelques polymorphismes communs, notamment STAT4, HLADQB1 et IL18R1 qui ont des rôles dans la différenciation des cellules T et la production d'IFN γ (40-41).

2. HEPATITE AUTO-IMMUNE :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie dont l'origine est inconnue. Sa physiopathologie est le résultat de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux chez les individus génétiquement prédisposés. Les caractéristiques de la maladie incluent une augmentation des aminotransférases, la présence d'anticorps anti-nucléaires ou d'anticorps anti-muscle lisse, une augmentation de l'immunoglobuline G (IgG), et une interface hépatite/inflammation plasmatique-lymphocytaire sur l'histologie (42).

Les patients atteints d'HAI sont considérés comme une population à haut risque de développer une maladie cœliaque (MC). Pour cette raison, le dépistage de la MC doit être inclus dans la routine diagnostique de tous les patients atteints d'HAI, avec ou sans manifestations gastro-intestinales, avant de commencer les traitements immunosuppresseurs (43).

3. CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE :

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie hépatique chronique cholestatique rare, dont la cause est probablement dysimmunitaire et résulte de facteurs génétiques et environnementaux. Cette maladie est caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, souvent associée à une colite inflammatoire (MICI). L'évolution de la maladie est très variable mais potentiellement grave. Le diagnostic de la CSP est établi en présence d'une cholestase biologique chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (44).

4. AUTRES PATHOLOGIES DIGESTIVES AUTO-IMMUNES :

Les autres pathologies digestives auto-immunes décrites en association à la MC sont la pancréatite auto-immune avec ses 2 sous types et les colites microscopiques, maladie de Crohn, maladie de Biermer,

b) MALADIES DERMATOLOGIQUES AUTO-IMMUNES :

1.DERMATITE HERPETIFORME :

La dermatite herpétiforme, également connue sous le nom de maladie de Dühring, est la manifestation extra-intestinale la plus courante de la MC, en particulier chez les individus porteurs des allèles HLA-DQ2 ou HLA-DQ8. Cette maladie se caractérise par l'apparition de petites vésicules et de papules prurigineuses symétriques sur les surfaces d'extension des membres, telles que les coudes, les genoux et les fesses. Le traitement optimal consiste à suivre un régime sans gluten à vie (45).

2.LA PELADE :

La pelade, également appelée Alopecia areata, est une maladie auto-immune qui se caractérise par une perte de cheveux ou de poils brutale et non cicatricielle dans des zones spécifiques du corps. Les cheveux qui restent autour de la zone touchée peuvent être courts et cassants, donnant l'apparence de points d'exclamation. Le diagnostic fait appel à la trichoscopie, mais une biopsie cutanée peut parfois être nécessaire (44).

3.PSORIASIS :

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des plaques rouges, infiltrées et bien marquées, recouvertes d'écailles grossières et argentées généralement localisées dans les coudes, les genoux, le cuir chevelu, et les régions péri-ombilicale et lombaire évoluant en poussées et rémissions (46).

4.AUTRES PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES AUTO-IMMUNES :

Les autres manifestations cutanées auto-immunes décrites en association avec la MC sont le pemphigus, vitiligo, la dermatomyosite et la vascularite cutanée.

c) MALADIES NEUROLOGIQUES AUTO-IMMUNES :

1. ATAXIE AU GLUTEN :

L'ataxie au gluten est une maladie auto-immune causée par la consommation de gluten chez les personnes génétiquement prédisposées. Cette maladie entraîne une réponse inflammatoire dans le système nerveux, qui touche le cervelet en rapport avec des dépôts généralisés d'anticorps anti-transglutaminase et anti-gliadine autour des vaisseaux du cerveau. La présentation clinique typique est marquée par un syndrome cérébelleux pur plus rarement une présentation clinique mimant un syndrome paranéoplasique. Un diagnostic précoce ainsi qu'un traitement bien conduit par un régime sans gluten peut améliorer l'ataxie et prévenir sa progression (47).

2. NEUROPATHIE PERIPHERIQUE AU GLUTEN :

La neuropathie périphérique au gluten constitue la deuxième manifestation neurologique la plus fréquente chez les patients atteints de la MC, de type sporadique et de progression lente, associée à des marqueurs sérologiques de la MC. Le tableau clinique typique se caractérise par une atteinte sensitivomotrice axonale symétrique. Autres présentations sont possibles à savoir : ganglionopathie sensitive, neuropathie asymétrique, neuropathie des petites fibres et plus rarement, neuropathie motrice pure ou dysautonomique (48-49) .

En l'absence de symptômes caractéristiques, une biopsie cutanée ou nerveuse est nécessaire pour confirmer le diagnostic. L'examen histologique de la biopsie révèle une perte de fibres nerveuses myélinisées (50).

3. AUTRES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES AUTO-IMMUNES :

Les autres manifestations neurologiques auto-immunes décrites en association avec la MC sont l'épilepsie, la myélopathie, la sclérose en plaque et l'encéphalopathie au gluten.

d) AUTRES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES NON ENDOCRINIENNES ASSOCIEES A LA MALADIE COELIAQUE :

Les autres pathologies auto-immunes non endocriniennes qui sont décrites en association avec la maladie cœliaque sont :

- Les connectivites et les maladies rhumatismales : le lupus, sarcoïdose, le syndrome de Gougerot Sjörgeren , sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde
- Les maladies rénales à savoir la néphropathie à Ig A
- Les maladies cardiaques auto-immunes à savoir la cardiomyopathie dilatée, péricardite auto-immune.
- Les maladies hématologiques à savoir le purpura thrombopénique auto-immun (PTI).

B. LES MALADIES AUTO-IMMUNES ENDOCRIENNES ASSOCIEES A LA MALADIE COELIAQUE :

1. LE DIABETE DE TYPE 1 (DT1) :

1.1 . DEFINITION -CLASSIFICATION :

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante résultant d'une carence partielle ou absolue en insuline due à une destruction chronique à médiation immunitaire des cellules β du pancréas (51-52). Selon l'Association américaine du diabète (ADA) et la Société internationale du diabète pédiatrique et de l'adolescence (ISPAD), le DT1 est divisée en 2 types étiologique : le DT1 à médiation immunitaire et le DT idiopathique (53).

Le DT1 auto-immun se caractérise par une destruction auto-immune des cellules β productrices d'insuline dans le pancréas, entraînant une carence relative puis absolue en insuline, ce qui peut aboutir à la cétoacidose. Des auto-anticorps spécifiques témoignant l'origine auto-immune sont présents lors de la manifestation de la maladie. Cette forme de diabète peut se manifester à tout âge, mais elle est surtout fréquente chez les enfants et les adolescents (3).

En revanche, le diabète idiopathique n'a aucune étiologie connue, les anticorps sont absents mais la présentation clinique est caractéristique du DT1. Ce type de diabète se rencontre principalement en Asie et en Afrique (51-53).

1.2. ETIOPATHOGENIE :

Le diabète de type 1 est une maladie qui résulte de la conjonction de multiples facteurs, incluant des influences génétiques, environnementales et immunologiques. L'exacte contribution de chacun de ces facteurs demeure incomplètement élucidée. Les données actuelles suggèrent que, chez les individus présentant une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux peuvent engendrer une réaction auto-immune, qui se caractérise par une infiltration de cellules T et une destruction progressive des cellules β productrices d'insuline. Cette cascade pathologique conduit ainsi à une altération graduelle de la sécrétion d'insuline (54).

1.2.1. FACTEURS GENETIQUES :

Le diabète de type 1 est généralement présent chez les personnes sans d'antécédents familiaux. Seuls 10 à 15% des patients ont un parent au premier ou au second degré atteint de la maladie (55-56).

Les études d'association pangénomique ont identifié plus de soixante loci prédisposant au DT1 (représentant environ 40% à 50% de la prédisposition génétique) sur plusieurs gènes. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) situé sur le chromosome 6 abrite les gènes les plus couramment impliqués dans le développement du DT1 (57).

Les polymorphismes du gène de l'insuline (VNTR de l'insuline, IDDM2) sur le chromosome 11 et du gène de l'antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques-4 (CTLA-4) sur le chromosome 2, sont responsables d'environ 15% des prédispositions génétiques. De nombreux autres loci, tels que le gène de la protéine tyrosine phosphatase non réceptrice de type 22 (PTPN22), la protéine AIRE (régulateur auto-immun) et le gène du facteur de transcription FoxP3, le transducteur et activateur de signal de transcription 3 (STAT3), le domaine 1 de l'hélicase C induite par l'interféron (IFIH1), la protéine 14 interagissant avec la

Huntingtine (HIP14) et le récepteur tyrosine kinase Erbb2 3 (ERBB3) ont été associés au DT1 (57-58-59).

Par ailleurs, le CMH, le CTLA-4 et le PTPN22 ont été liés à la maladie thyroïdienne auto-immune et à d'autres maladies auto-immunes ce qui étaye la preuve que les personnes souffrant de DT1 développent souvent d'autres maladies auto-immunes (60).

1.2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Il convient de souligner que les facteurs environnementaux jouent également un rôle crucial dans la pathogenèse du diabète sucré de type 1 (DT1). Ces facteurs incluent notamment les virus tels que la rubéole, le coxsackie virus B et les entérovirus, les toxines ainsi que les nutriments tels que le lait de vache, les céréales, le nitrate, le nitrite et la carence en vitamine D. L'effet exact de ces facteurs sur la pathogenèse du DT1 reste encore à élucider. Néanmoins, il est important de les identifier pour pouvoir les modifier, ce qui pourrait ouvrir des perspectives intéressantes en matière de prévention et de traitement de cette maladie (55-56).

1.2.3. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

Les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire, mais chez certains individus, l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux peut entraîner une activation atypique de ces cellules, entraînant ainsi la formation d'auto-anticorps dirigés contre les cellules β . Cette réaction immunitaire anormale conduit à la destruction des cellules β et à l'apparition du diabète sucré de type 1 (DT1). Les auto-anticorps spécifiques dirigés contre les cellules β peuvent servir de marqueurs sérologiques pour la maladie et comprennent notamment les auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase 65 (anti GAD65), les anticorps anti-tyrosine kinase (IA2), les anticorps anti-ilots de Langerhans (ICA), les anticorps anti-insuline (IAA) et les auto-anticorps anti-transporteur de zinc 8 spécifique des cellules β (Znt8) (61).

1.3. PRESENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC :

En raison de l'hyperglycémie et la carence insulinique, le DT1 présente classiquement des symptômes tels que la polyurie, polydipsie, l'amaigrissement énurésie, nycturie, léthargie et polyphagie, susceptibilité accrue aux infections voir même la survenue de la décompensation cétoacidotique (DCA) qui constitue ainsi une urgence métabolique menaçante le pronostic vital L'American Diabetes Association (ADA) définit les critères permettant de retenir le diagnostic du diabète et qui comprennent : (62)

- Glycémie à jeun (8H de jeun) ≥ 126 mg /dl (7 mmol /l) ou
- Glycémie veineuse 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose (HGPO) ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ou
- HbA1c ≥ 6.5 % ou
- Signes cliniques de diabète et glycémie à n'importe quel moment de la journée ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)

Le dosage des anticorps déjà cité ci-dessus permettent d'étayer le diagnostic du DT1.

Le DT1 peut être subdivisé en trois stades : le stade 1 est caractérisé par la présence d'auto-anticorps et l'absence de dysglycémie ; le stade 2 est caractérisé par la présence à la fois d'auto-anticorps et de dysglycémie ; et les symptômes n'apparaissent qu'au stade 3, qui correspond au DT1 symptomatique (63) .

1.4. TRAITEMENT :

Le DT1 est une pathologie lourde et chronique et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire axée sur le patient et son entourage.

Les six pierres angulaires du traitement du DT1 sont : l'insulinothérapie, alimentation saine équilibrée, l'autosurveillance glycémique, l'éducation thérapeutique, le soutien psychologique ainsi que le dépistage régulier des complications.

L'insulinothérapie doit être démarrée le plus tôt possible après le diagnostic et vise à optimiser le contrôle glycémique et mimer la physiologie en couvrant les besoins en insuline

tout au long de la journée et de la nuit (insuline basale) et au moment des repas (insuline rapide). Une gamme de l'insuline est disponible dans le marché, y compris l'insuline humaine rapide et intermédiaire, les analogues à action rapide et prolongée. La délivrance de l'insuline se fait soit par l'intermédiaire d'injection sous cutanée au niveau de l'abdomen, fessier, cuisses et bras soit via la pompe à insuline. La dose journalière dépend de l'âge, du poids, des habitudes quotidiennes et de nombreux autres facteurs et doit être adaptée à chaque patient. Généralement on administre une dose de 0,5-1,0 UI/kg/jour d'insuline totale et qui sera ajustée en fonction des contrôles glycémiques (64).

2. LES MALADIES THYROIDIENNES AUTO-IMMUNES :

2.1. DEFINITION :

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) sont définies par une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien, entraînant une production d'autoanticorps, des lésions tissulaires et par conséquent une altération de la fonction de la glande. Cette définition inclut la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow dont la présentation clinique varie de l'hypothyroïdie à l'hyperthyroïdie, respectivement (65-66).

2.2. ETIOPATHOGENIE :

Les MTAI ont une pathogenèse multifactorielle qui résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux conduisant à la perte de la tolérance immunitaire de la thyroïde et par conséquent le début d'une réaction immunitaire dirigée par les anticorps thyroïdiens (67). Bien que la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow aient des présentations cliniques différentes, les deux pathologies partagent des facteurs étiologiques et des mécanismes immunologiques communs (66).

2.2.1. FACTEURS GENETIQUES :

Les gènes HLA de classe II, en particulier HLA DR, sont les plus connus pour être liés aux MTAI. Dans le cas de la maladie de Basedow, HLA-DR3 est présent chez jusqu'à 55 % des patients, contre 30 % dans la population générale. En outre, la présence de HLA-DR3 et de HLA-DR5 a été associée à un risque plus élevé de développer une thyroïdite d'Hashimoto (65).

Le gène CTLA-4, situé sur le chromosome 2q33, est impliqué dans la pathogenèse des MTAI en codant pour une molécule de surface des cellules lymphocytaires T qui est importante pour contrôler la tolérance de ces cellules. Certains allèles de ce gène présentent des polymorphismes qui se retrouvent à la fois dans la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto. En outre, des gènes spécifiques de la thyroïde ainsi que des gènes immunorégulateurs comme CD40 et PTPN22 semblent jouer un rôle dans la pathogenèse des MTAI en interagissant avec les loci mentionnés ci-dessus, ce qui peut influencer la gravité et le phénotype de ces maladies (68-69).

2.2.2 . MECANISMES IMMUNOLOGIQUES :

Les MTAI sont caractérisées par une infiltration de cellules T et B dans la glande thyroïde, ce qui entraîne une réponse auto-immune. Dans la maladie de Basedow, les lymphocytes T CD4+ spécifiques de la glande thyroïde sont activés, entraînant le recrutement des lymphocytes B et la production d'anticorps anti-récepteur de la TSH. Ces anticorps peuvent soit stimuler la croissance des cellules thyroïdiennes et conduire à une hyperthyroïdie, soit les bloquer et entraîner une atrophie de la thyroïde et une hypothyroïdie. Dans la thyroïdite d'Hashimoto, l'interféron gamma (IFN-g) renforce l'expression des molécules du CMH de classe II sur les cellules thyroïdiennes, conduisant à l'expansion des lymphocytes T autoréactifs et à l'apoptose des cellules thyroïdiennes, entraînant une hypothyroïdie (69-70).

2.2.3 . FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Les facteurs environnementaux jouent un rôle crucial dans le développement des MTAI chez les personnes prédisposées. Certains de ces facteurs incluent une consommation excessive d'iode, une carence en sélénium et en vitamine D, une dysbiose intestinale, ainsi que l'exposition aux radiations médicales et nucléaires. Le tabagisme est un facteur de risque pour l'ophtalmopathie basedowidienne, mais diminue le risque d'hypothyroïdie et d'auto-immunité thyroïdienne. Les infections virales telles que le parvovirus humain B19 (EVB19) et le virus de l'hépatite C sont également des facteurs importants. Les pesticides et les produits chimiques halogénés ont également été associés à une perturbation variable de la fonction thyroïdienne, tout comme certains médicaments tels que l'interféron et les médicaments riches en iode. Ces

facteurs environnementaux peuvent agir en augmentant la production d'anticorps et la réponse inflammatoire, contribuant ainsi au développement des MTAI (71-72).

2.3. THYROIDITE D'HASHIMOTO :

2.3.1. LA CLINIQUE :

Au cours de la thyroïdite d'Hashimoto, la présentation clinique se développe très lentement et progressivement. La phase précoce de la maladie est marquée par une hypertrophie de la glande thyroïdienne en rapport avec l'infiltration lymphocytaire. Au fil du temps, l'inflammation chronique va conduire à la destruction des thyrocytes et par conséquent l'atrophie de la glande thyroïdienne. Cliniquement, la symptomatologie typique de l'hypothyroïdie se traduit par un ensemble de manifestations qui sont décrits dans le tableau ci-dessous et dont la complication mortelle est le coma myxœdémateux (Tableau n°2).

Tableau 3 : Les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie (73)

Manifestations métaboliques	Prise de poids, hypothermie
Manifestations neurologiques	Déclin cognitif, paresthésies des mains et des pieds
Manifestations psychiatriques	Labilité de l'humeur, psychose franche
Manifestations dermatologiques	Gonflement du visage, myxœdème, cheveux secs, épais et clairsemés, peau sèche, squameuse et épaisse, macroglossie, caroténémie au niveau des plantes et paumes
Manifestations oculaires	Gonflement périorbitaire, paupières tombantes
Manifestations gastro-intestinale	Constipation
Manifestations gynécologiques	Ménorragie, aménorrhée secondaire
Manifestations cardio-vasculaires	Bradycardie, épanchement péricardique
Autres manifestations	Épanchements pleuraux et abdominaux, voix rauque, élocution lente

2.3.2. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic est basé sur le dosage de T4, de la TSH, et des auto-anticorps anti-thyroïdiens. Au début de la maladie, les concentrations de T4 et de TSH sont normales et il y a des titres élevés d'anticorps antithyroperoxydase et moins fréquemment des anticorps antihyroglobuline. Les paramètres de laboratoire utilisés pour le diagnostic sont présentés dans le tableau ci-dessous (73).

Tableau 4 : Les critères diagnostiques de la thyroïdite d'Hashimoto (73)

	Hypothyroïdie fruste	HYPOTHYROIDIE PATENTE
tsh	↑	↑
ft4	Normale	Basses
ANTITPO	Présents chez 80-90% des patients	
anti tg	Présents chez 60-70% des patients	
les 2	Présents chez 98% des patients	

L'échographie cervicale est souvent en faveur d'une image hypoéchogène hétérogène avec des cloisons qui forment des micronodules hypoéchogènes. Au début de la maladie, la glande thyroïde peut être augmentée en taille, plus tard, en cas d'hypothyroïdie manifeste, l'imagerie échographique peut montrer une atrophie de la glande. Au doppler, il peut y avoir une vascularisation réduite de la glande (73-74).

2.3.3. TRAITEMENT :

En cas de thyroïdite d'Hashimoto en hypothyroïdie fruste, lorsque la décision d'initier le traitement est établie, des doses de lévothyroxine (LT4) allant de 25 à 75 µg par jour sont habituellement suffisantes pour atteindre l'euthyroïdie. En revanche, l'hypothyroïdie patente impose l'instauration d'un traitement substitutif, la dose requise de LT4 se situe entre 1,4 et 1,8 µg/kg/jour (75).

2.4. MALADIE DE BASEDOW (MB) :

2.4.1. CLINIQUE :

La Maladie de Basedow se caractérise par la survenue d'une hyperthyroïdie associée à un goitre homogène et parfois une ophtalmopathie qui apparaît chez 50% des patients et qui associe l'exophtalmie, le chémosis et la fibrose des muscles extra-oculaires (76).

Les manifestations cliniques de la maladie sont présentées dans le tableau ci - dessous (**Tableau n°4**) .

Tableau 5 : Les manifestations cliniques de la MB (76)

<p>Symptômes</p> <ul style="list-style-type: none">• Perte de poids• Palpitations, dyspnée• Intolérance à la chaleur, thermophobie, sudation• Faiblesse musculaire, fatigabilité• Nervosité, irritabilité, labilité émotionnelle, dépression, difficultés de sommeil• Dysfonction érectile, diminution de la libido, dysménorrhée• Perte de cheveux, ongles cassants• Boulimie, diarrhées, selles liquides• Irritation oculaire, larmoiement, œdème périorbitaire, diplopie
<p>Signes physiques</p> <ul style="list-style-type: none">• Tachycardie• Troubles du rythme cardiaque• Hypertension systolique• Erythème palmaire, onycholyse, aplatissement et amincissement des ongles (ongles de Plummer), myxœdème pré tibial, clubbing• Goitre thyroïdien homogène, frémissement à la palpation, souffle thyroïdien systolodiastolique• Brilliance du regard, retard oculo-palpébral, exophtalmie, irritation de la conjonctive, œdème palpébral• Hyperréflexie avec décontraction musculaire raccourcie, tremblements, force musculaire proximale diminuée• Gynécomastie• Hyperactivité motrice, nervosité

2.4.2. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie est établi en se basant sur une TSH réduite accompagnée ou non d'une augmentation des FT4 et /ou FT3, qui correspond respectivement à la forme subclinique et la forme patente de la maladie. Le diagnostic de la maladie de Basedow est confirmé par la présence d'anticorps anti-R-TSH. L'échographie doppler thyroïdienne peut montrer une glande thyroïdienne hypoéchogène et hypervascularisée. La scintigraphie est utile pour le diagnostic différentiel en cas de MB à anticorps négatifs (74-76).

2.4.3. TRAITEMENT :

Trois options thérapeutiques sont disponibles à l'heure actuelle pour la MB à savoir :

- Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) : Au Maroc, deux ATS qui sont commercialisés : le Methimazole et le Carbimazole qui ne guérissent pas au sens propre la maladie, mais permettent une rémission spontanée en réduisant la synthèse des hormones thyroïdiennes pour une durée de 12 à 18 mois.
- La chirurgie qui consiste à une thyroïdectomie totale ou quasi-totale, précédée d'une préparation médicale pour obtenir l'euthyroïdie.
- Totalisation isotopique par l'iode 131 dans certains cas.

Le choix du schéma thérapeutique est laissé à la libre appréciation du clinicien en fonction de ses pratiques habituelles après avoir pris en compte les préférences du patients et son terrain.

3.LA MALADIE D'ADDISON :

3.1. DEFINITION :

La maladie d'Addison est une maladie auto-immune caractérisée par un déficit de production des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes et d'androgènes surrénaliens. Ce dysfonctionnement est en rapport avec la destruction auto-immune du cortex surrénalien par les anticorps anti-21 hydroxylase ainsi que les lymphocytes T autoréactives. Par ailleurs, cette maladie peut s'intégrer dans la cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou 2 .

3.2. ETIOPATHOGENIE :

La destruction auto-immune du cortex surrénalien reste à ce jour déclenchée par des facteurs environnementaux inconnus chez les individus présentant une susceptibilité génétique. Plusieurs gènes ont été identifiés, notamment les haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité DR3-DQ2 et DR4-DQ8, qui sont les plus fortement associés. En outre, d'autres gènes, déjà impliqués dans d'autres pathologies auto-immunes, tels que CTLA-4, PTPN22, CIITA, CLEC16A, VDR, CYP27B1, PD-L1, ont été identifiés comme des gènes contribuant également à la maladie d'Addison (78-79).

Les réactions immunitaires à médiation cellulaire et humorale semblent jouer un rôle crucial dans la pathogenèse de cette maladie. Les lymphocytes T spécifiques des peptides 21OH sont considérés comme les acteurs clés de l'immunopathologie de cette affection. En effet, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, qui reconnaissent les peptides 21OH, sécrètent l'IFN- γ , qui contribue à la destruction du cortex surrénalien. Il a également été démontré que les T CD8+ spécifiques des peptides 21OH sont capables de détruire le cortex surrénalien in vitro, de manière spécifique à l'antigène, par le biais de la cytolysse médiée par la perforine et le granzyme B (80-81-82).

3.3. CLINIQUE :

La présentation clinique de la maladie d'Addison est rapport avec les déficits des différentes hormones cortico-surréaliennes. L'absence de traitement va conduire à la survenue de l'insuffisance surrénalienne aiguë qui constitue une urgence vitale. (**Tableau n°5**)

Tableau 6 : Les manifestations cliniques de l'insuffisance surrénalienne primaire (83)

Carence en minéralocorticoïdes	Hypotension, hypotension orthostatique, Tachycardie, Appétence pour le sel, déshydratation
Carence en glucocorticoïdes	Asthénie physique et psychique, perte de poids, perte d'appétit, mélanodermie, hypoglycémie Nausées, vomissements, douleurs abdominale
Carence en androgènes	Régression de la pilosité, baisse de la libido, dépression, peau sèche et rugueuse.

3.4. PARACLINIQUE :

En présence d'un tableau clinique évocateur, la biologie peut fournir des indices diagnostiques en termes d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie ainsi qu'une glycémie basse. Le bilan hormonal sera en faveur d'une cortisolémie basse confirmant ainsi le diagnostic. L'ACTH sera augmentée témoignant l'atteinte primitive de la surrénale. La positivité des anticorps anti 21OH atteste l'origine auto-immune de l'insuffisance surrénalienne primitive.

3.5. TRAITEMENT :

Le traitement de la maladie d'Addison requiert une prise en charge à vie avec des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes. Il est essentiel que les patients soient informés de manière continue sur la gestion des crises potentielles. L'hydrocortisone est le médicament de choix pour les glucocorticoïdes et est généralement administré à une dose de 15 à 25 mg par jour, répartie en 2 à 3 doses. Quant aux minéralocorticoïdes, une dose quotidienne de fludrocortisone comprise entre 50 et 300 µg est généralement suffisante pour la plupart des adultes (84-150).

4. POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES :

4.1. DEFINITION :

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) sont un groupe de maladies auto-immunes caractérisées par la présence de plusieurs atteintes endocriniennes. Les PEA peuvent également être associées à d'autres maladies auto-immunes, telles que la maladie cœliaque, le vitiligo, la dermatite atopique, la polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite auto-immune, la maladie de Crohn et le lupus érythémateux systémique ainsi que d'autres pathologies auto-immunes (133-134).

4.2. CLASSIFICATION :

La classification des polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) a évolué au fil du temps et est toujours en cours de développement. En 2021, l'European Reference Network on Rare Endocrine a publié une nouvelle classification des PEA, qui repose sur une combinaison de

critères cliniques, biologiques, génétiques et immunologiques. Selon cette classification, les PEA sont divisées en six catégories principales (135-136) :

- Les PEA de type 1 connu sous le nom de syndrome de polyendocrinopathie-autoimmune-candidose-ectodermique (APECED) : caractérisées par une triade classique d'atteintes auto-immunes : candidose chronique muco-cutanée, hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne.
- Les PEA de type 2 : caractérisées par une association d'une maladie d'Addison et d'une thyroïdite auto-immune avec ou sans autres affections auto-immunes.
- Les PEA de type 3 également connu sous le nom de variante 3 du syndrome polyendocrinien auto-immun (PEA -3v) : caractérisées par la présence de la maladie thyroïdienne auto-immune, du diabète sucré de type 1 et d'autres affections auto-immunes.
- Les PEA de type 4 : caractérisées par la présence de maladies auto-immunes qui ne rentrent pas dans les autres catégories de PEA
- Le syndrome IPEX : caractérisé par une entéropathie auto-immune, une endocrinopathie (telle que le diabète de type 1 et la thyroïdite) et une dermatite.
- Le syndrome POEMS connu également sous le nom du syndrome de Crow-Fukase : caractérisé par la présence de polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et des modifications cutanées.

4.3. ETHIOPATHOGENIE :

L'étiopathogénie des PEA est complexe et multifactorielle. Plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques sont impliqués dans leur développement.

4.3.1.FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans le déclenchement et l'aggravation des PEA. Les infections virales sont considérées comme des facteurs déclenchants potentiels des PEA à savoir le virus de l'hépatite C et le virus d'Epstein-Barr (137-138). Une

exposition à long terme aux agents toxiques tels que le plomb, le mercure ainsi que d'autres métaux lourds ainsi que certains médicaments, tels que l'interféron alpha, ont également été associés à la survenue de PEA et peuvent causer des dommages aux cellules endocrines, entraînant ainsi une dysfonction glandulaire et la survenue de PEA (139-140). Le stress physique et psychologique en plus de l'exposition au gluten a également été impliqué dans la survenue des PEA et peut déclencher une réponse auto-immune anormale, conduisant ainsi au développement de PEA (141-142).

4.3.2. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

Les mécanismes immunologiques impliqués dans le développement des PEA sont complexes et impliquent plusieurs facteurs. Il s'agit notamment d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes endocriniens (143). La régulation anormale des cellules T et des cytokines ainsi que le dysfonctionnement des cellules présentatrices d'antigènes jouent également un rôle important dans la survenue des PEA conduisant à une réponse immunitaire inappropriée contre les tissus endocriniens (144-145).

4.3.3. FACTEURS GÉNÉTIQUES :

Plusieurs gènes ont été associés au développement de PEA, notamment le gène AIRE (autoimmune regulator) impliqué dans le PEA-1 et le gène CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) impliqué dans le PEA-3. Les mutations dans ces gènes ainsi que certains allèles HLA spécifiques sont associées à une dysfonction des cellules immunitaires, conduisant à la production d'autoanticorps qui attaquent les tissus endocrines (146-147-148).

PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive, réalisée au sein du service de Médecine C du CHU IBN SINA de Rabat, portant sur 18 cas de Maladie Cœliaque qui présentent des endocrinopathies auto-immunes dont le suivi est assuré par le service d'endocrinologie et maladies métaboliques, cette étude s'étale sur une période de 4 ans allant du mois d'octobre 2018 au mois d'octobre 2022.

L'objectif de ce travail est de rapporter la prévalence des endocrinopathies auto-immunes au cours de la MC et d'étudier le lien entre cette dernière et les endocrinopathies auto-immunes.

Le diagnostic de Maladie Cœliaque a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, histologiques, sérologiques, et par l'évolution des patients sous traitement par Régime Sans Gluten.

Le diagnostic des maladies endocriniennes a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, sérologiques ainsi que sur les données de l'imagerie.

Les critères d'inclusion sont représentés par l'ensemble des patients ayant une MC confirmée associée à des pathologies endocriniennes auto-immunes.

Les critères d'exclusion sont les dossiers incomplets.

L'ensemble des données collectées ont été rassemblées dans des fiches d'exploitation, individuelles, regroupant les données anamnestiques, les éléments de l'examen clinique initial et des explorations biologiques, radiologiques, fibroscopiques, sérologiques, et éventuellement génétiques, ainsi que les comptes rendus des consultations de suivi dans le cadre de la surveillance de la maladie cœliaque

Les données collectées ont été recueillies sur une base de données et exploitées en utilisant l'Excel.

RESULTATS :

I. Caractéristiques de l'échantillon

1. La population totale :

Sur un total de 42 dossiers inclus, 18 malades présentaient au moins une endocrinopathie auto-immune associée soit une prévalence de 43%.

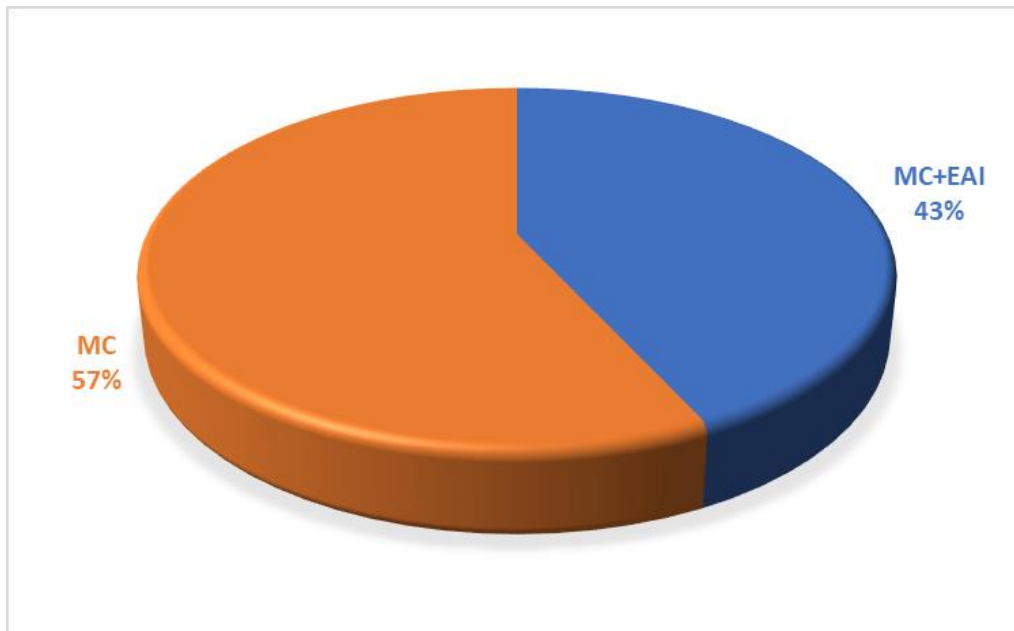


Figure 4 : Prévalence des endocrinopathies auto-immunes dans l'étude

2. Répartition selon le sexe :

Il s'agissait de 12 femmes soit 67% et 6 hommes soit 33 %. Le sexe ratio F /H est de 2 .

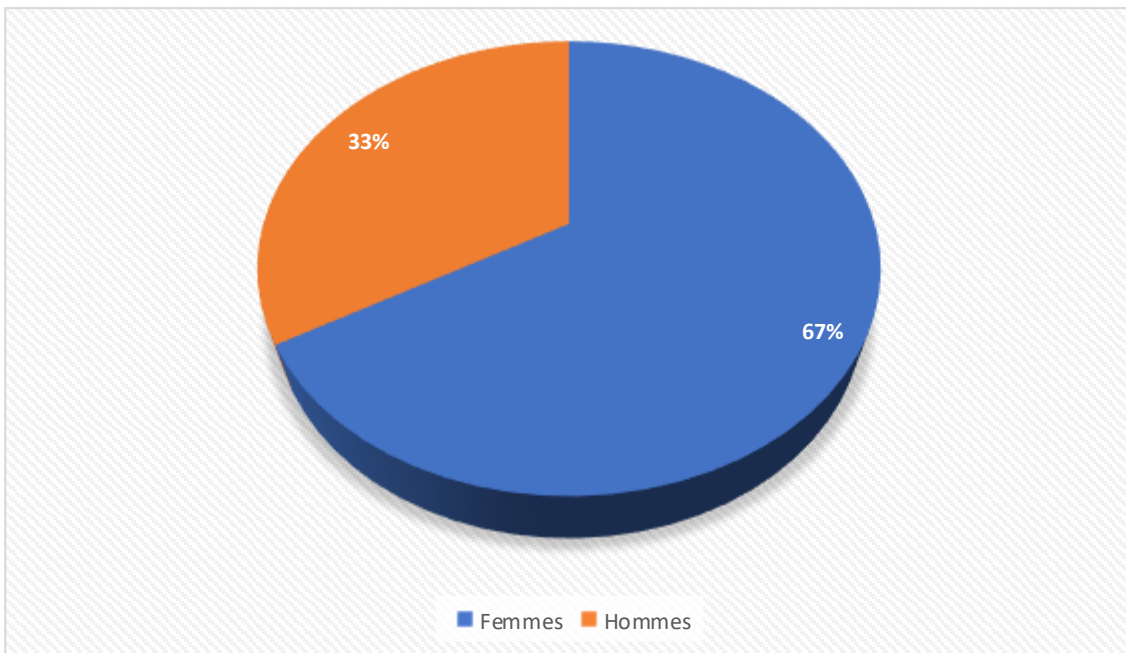


Figure 5 : Répartition selon le sexe

3. L'âge :

a. L'âge moyen de l'échantillon :

L'âge moyen de nos de patient était de 30.6 ans \pm 12.6 [Extrêmes : 17-58 ans].

b. L'âge moyen du diagnostic de la MC :

L'âge moyen du diagnostic de la MC était de 27.72 ans [Extrêmes : 1-58 ans].

II. Maladies endocriniennes auto-immunes associées à la MC :

1. Distribution des maladie endocriniennes auto-immunes associées à la MC

Il s'agissait d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto dans 16 cas soit 89 %. D'un diabète de type 1 dans 4 cas soit 22%. Une insuffisance corticotrope dans le cadre d'une hypophysite auto-immune dans 1 seul cas soit 5.56%.

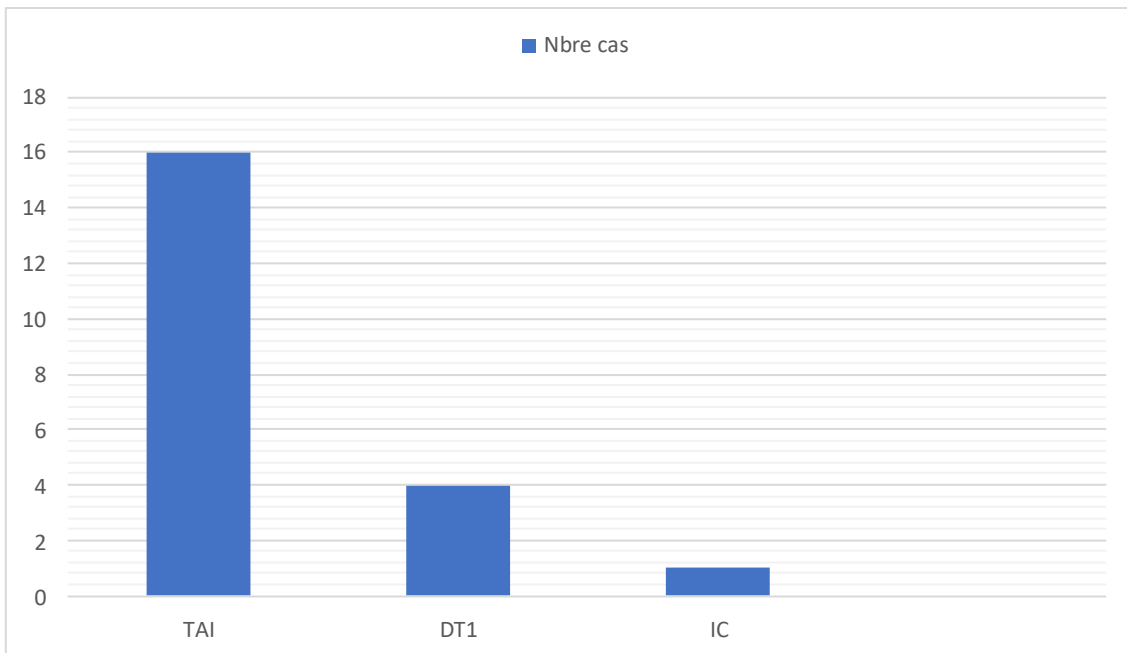


Figure 6 : Distribution des maladies endocriniennes auto-immunes associées à la MC

2. Thyroïdite auto-immune d'Hashimoto et MC

16 patients soit 89% présentaient une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto (**figure n°7**).

L'âge moyen de diagnostic était de 29.75 ans [Extrêmes : 17-58 ans].

11 patients présentaient initialement au moment du diagnostic une TAI d'Hashimoto en euthyroïdie soit 68.75% et 5 patients présentaient une hypothyroïdie soit 31.25% .

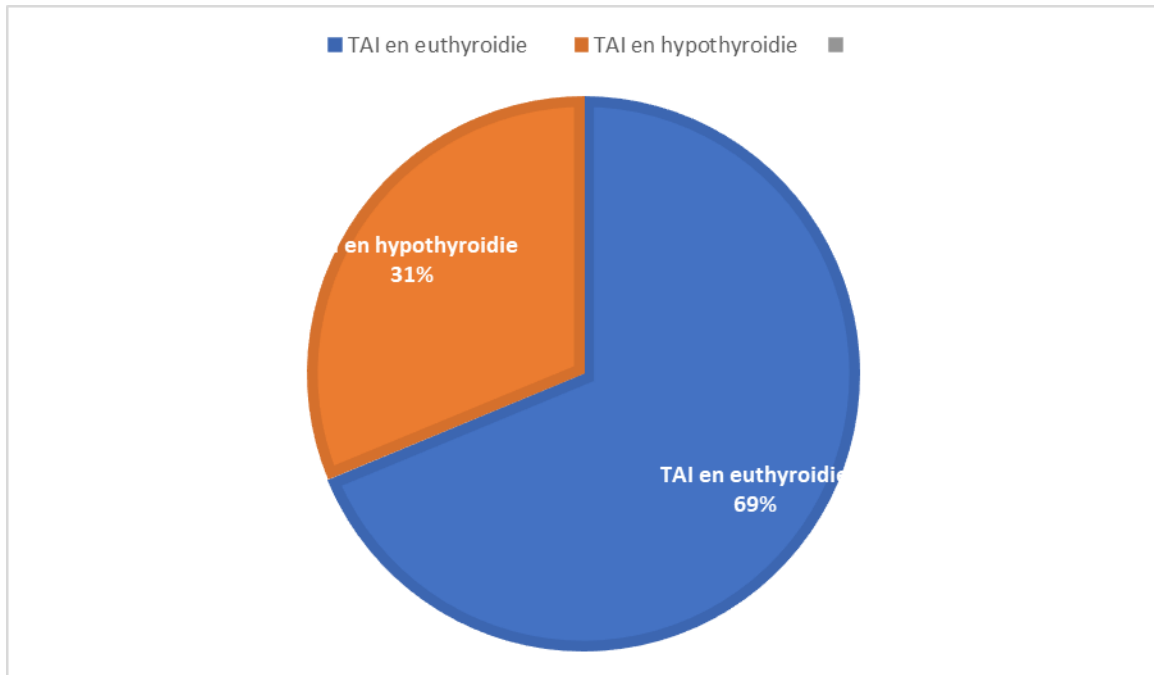


Figure 7 : Répartition des TAI d'Hashimoto selon le statut hormonal

Le diagnostic de la MC précédait la TAI d'Hashimoto dans 14 cas soit 87% et lui succédait dans 2 cas soit 13% (**Figure n°8**).

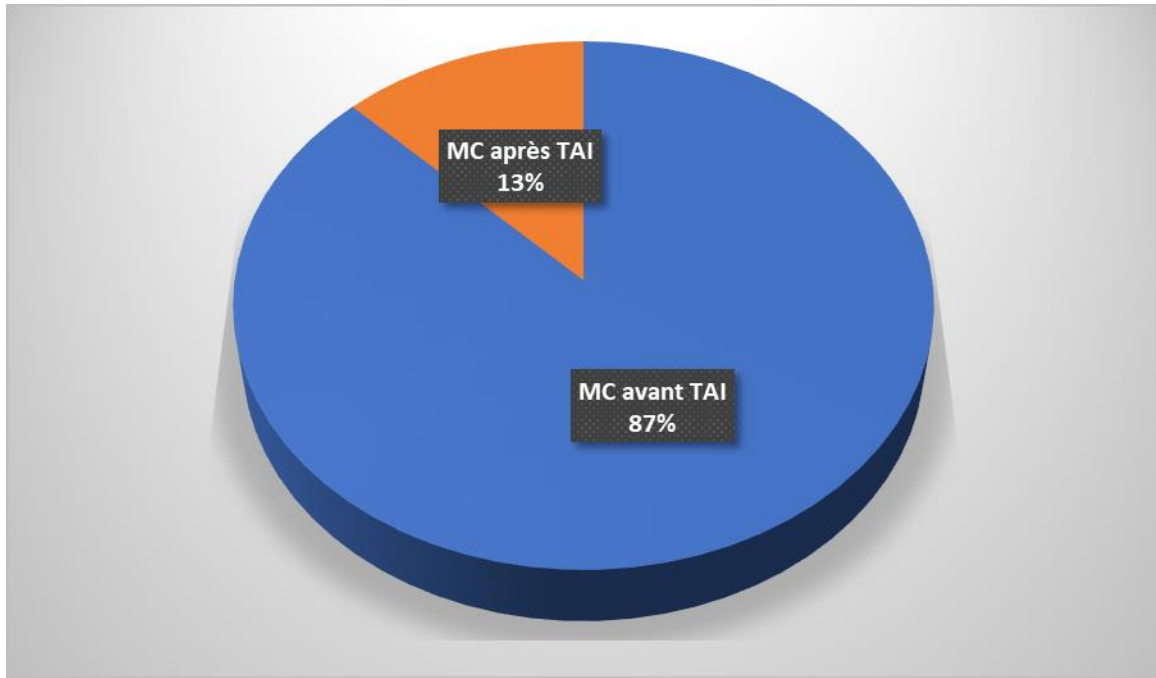


Figure 8 : Chronologie de survenue de la MC par rapport à la TAI d'Hashimoto

La dose moyenne de lévothyroxine était 26.56 µg /jour [Extrêmes : 0-150 µg /jour].

L'évolution sous traitement était bonne chez tous les cas.

3. Diabète type 1 et MC :

4 patients soit 22% présentaient un diabète de type 1 (**Figure n°9**).

L'âge moyen de diagnostic était de 26 ans [Extrêmes : 22 -34 ans]

La MC précédait le DT1 dans 2 cas soit 50% cas et lui succédait dans 2 cas soit 50% (**Figure n°10**).

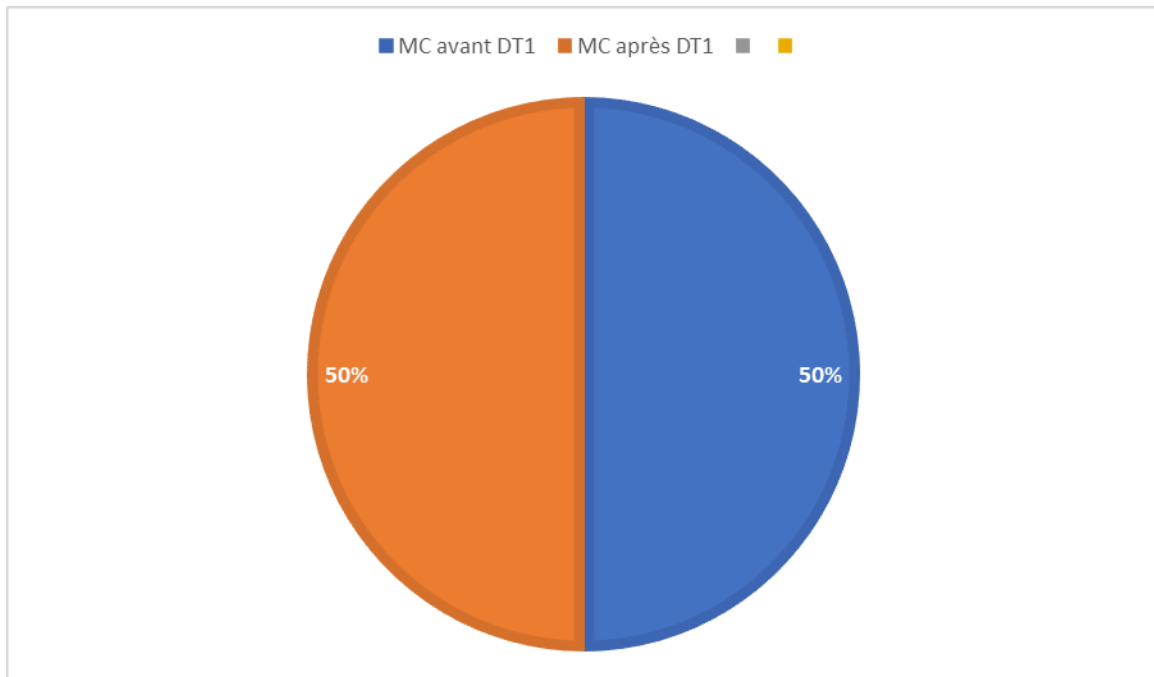


Figure 9 : Chronologie de survenue de la MC par rapport au DT1

4 Insuffisance corticotrope et MC :

L'insuffisance corticotrope isolée qui s'intègre dans le cadre d'une hypophysite auto-immune a été rapportée dans 1 seul cas soit 5.56%

L'âge de diagnostic était de 20 ans.

La MC précédait l'apparition de l'insuffisance corticotrope

5 Association de plusieurs maladies auto-immunes : PEA

Il y avait 6 patients qui ont 2 à 3 pathologies auto-immunes en association avec la MC soit 33% (Figure n°10).

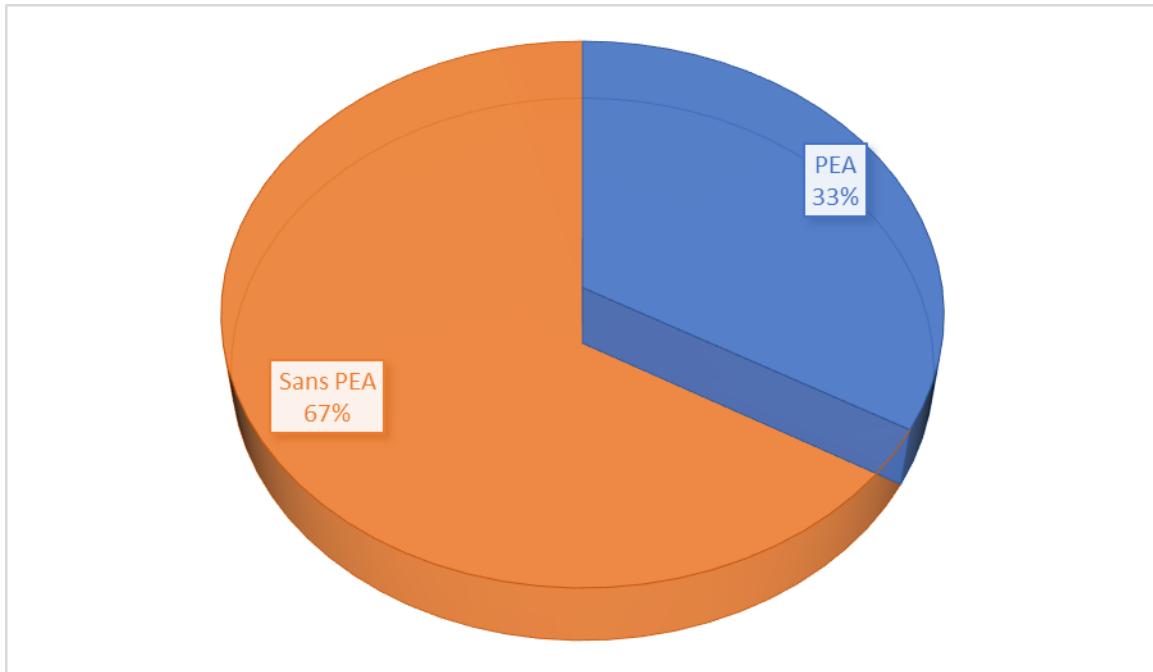


Figure 10 : Prévalence des polyendocrinopathies auto-immunes

DISCUSSION :

La maladie cœliaque est associée à un certain nombre de pathologies auto-immunes en particulier les endocrinopathies auto-immunes. Ceci est expliqué par la présence de nombreuses caractéristiques communes avec les maladies auto-immunes en général à savoir un mode d'hérédité polygénique, une forte association avec les antigènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8, infiltration lymphocytaire et production de cytokines, la présence d'auto-anticorps dans la circulation ainsi que la prédominance féminine (85).

Dans notre travail, la prévalence des endocrinopathies auto-immunes chez les malades cœliaques était de 43%, une prévalence plus élevée que celle observée dans la série de S.Elmamouni et al (86) qui a été de 11.47%.

L'âge moyen de notre série était de 30.56 ans avec une nette prédominance féminine, résultat qui était proche de l'étude de Vipin Gupta et al (87) menée en Inde dont l'âge moyen de l'échantillon étudié était de 29.2 ans.

1. THYROIDITE AUTO-IMMUNE D'HASHIMOTO ET MALADIE COELIAQUE :

Plusieurs études ont démontré une augmentation de la fréquence des affections thyroïdiennes auto-immunes chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque (87). De même, notre série a mis en évidence une prévalence de 89% de la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, avec une prédominance de la forme asymptomatique, ce qui représente un taux supérieur à celui observé dans l'étude menée par Midhagen et al (88), qui était de 5,8%. Ceci pourrait être expliqué par un effet screening.

Les troubles thyroïdiens ont souvent un impact sur le tractus gastro-intestinal et les troubles intestinaux peuvent affecter les fonctions thyroïdiennes (89). En effet, de multiples aspects épidémiologiques, cliniques, sérologiques, pathologiques, physiopathologiques, génétiques et immunologiques sont partagés entre la MC et TAI d'Hashimoto (89-90).

Le développement de la TAI dans la MC peut être attribué aux dommages intestinaux occasionnés par cette dernière. Plusieurs mécanismes potentiels ont été suggérés dans ce sens à savoir (91-92) :

- La dysbiose intestinale constitue un acteur majeur de l'auto-immunité intestinale et thyroïdienne qui pourrait perturber l'équilibre immunitaire finement ajusté et rompre la tolérance aux auto-antigènes et aux non-antigènes non pathogènes, par modification post-traductionnelle des protéines, induisant l'auto-immunité.
- L'association de l'activation des récepteurs Toll-like (TLR) induite par le lipopolysaccharide avec le développement de la TAI et la production d'anticorps anti-thyroglobuline chez la souris a été suggérée.
- Le rôle de la rupture de l'intégrité de la jonction serrée dans l'auto-immunogènes

De point de vue immunologique, il a été démontré que les anticorps anti-transglutaminases ont la capacité de se lier aux follicules thyroïdiens et à la matrice extracellulaire chez les patients atteints de la MC, ainsi que l'existence d'une corrélation entre le titre des anticorps anti-transglutaminases et les anti-TPO. Ces résultats suggèrent que les auto-anticorps associés à la MC pourraient contribuer au dysfonctionnement thyroïdien (94) .

De point de vue génétique, une prédisposition génétique commune a été proposée comme explication possible de l'association positive entre la MC et les TAI. Les gènes qui prédisposent aux maladies endocriniennes auto-immunes, à savoir DR3-DQ2 et DR4-DQ8, sont également les principaux déterminants génétiques de la MC (93). Les gènes immunorégulateurs qui prédisposent aux maladies thyroïdiennes auto-immunes (FOXP3, CD25, CD40, CTLA-4, les gènes HLA, PTPN22) jouent un rôle essentiel dans le développement d'une réponse immunitaire efficace, y compris l'autotolérance, sont partagé par les pathologies intestinales en particulier la MC et les pathologies thyroïdienne auto-immunes ce qui renforce les liens croisés génétiques dans l'axe intestin-thyroïde (95).

Dans notre série, les patients symptomatiques ont eu une bonne évolution sous traitement substitutif. Par ailleurs, Les données longitudinales concernant l'effet du RSG sur la fonction thyroïdienne sont limitées (96-97). Cooper et al (98) ont estimé que le RSG n'empêchait pas le

développement de troubles auto-immunes et avait peu d'effet sur leur évolution. En revanche, Sategna-Guidetti et al (100) ont noté que dans certains cas, l'hypothyroïdie infraclinique peut être inversée par le RSG seule.

Vu l'association fréquente de la TAI et la maladie cœliaque, il faut penser à cette dernière en cas d'hypothyroïdie réfractaire à L – thyroxine.

2. DIABETE TYPE 1 ET MALADIE COELIAQUE :

La coexistence du diabète type 1 et la MC a été décrite pour la première fois en 1969 par Walker-Smith (100). Dans notre série, la prévalence du DT1 était de 22%, soit une prévalence plus élevée que celle observé en Finlande (2,4%) et en Algérie (16,4%) (101-102).

La pathogénie de ces deux pathologies est complexe et résulte d'interactions entre des déterminants génétiques et environnementaux multifactoriels.

De point de vue génétique, le facteur de risque génétique commun lié au développement DT1 et de la MC a été bien identifié, principalement par la présence gènes HLA de classe II qui se trouve sur le chromosome 6p21 comprenant 3 loci DR, DQ et DP. Les haplotypes les plus impliqués dans le DT1 sont DR et DQ notamment DQ2 et DQ8 qui sont présents chez 95 % des patients atteints de DT1 et chez près de 99 % des patients cœliaques (contre 40 % de la population non affectée) (103-104). Étant donné que la prédisposition génétique attribuée au système HLA n'est pas absolue, il est possible que d'autres loci contribuent de manière significative au développement des 2 pathologies. Récemment, plusieurs polymorphismes nucléotidiques communément associés à plusieurs maladies auto-immunes en particulier le DT1 et la MC ont été identifiés à savoir (105) :

- Des gènes qui jouent un rôle dans la différenciation, la survie, la migration ou l'activation des lymphocytes T notamment le facteur de transcription RUNX1T3, la protéine C-ets-2, ligand Fas , superfamille du facteur de nécrose tumorale ,membre 18, régulateur de la signalisation de la protéine G 1 , CD28, CD247 ,ect.
- Des gènes impliqués dans l'activation ou la maturation des cellules B
- Des gènes des cytokines (IL18R1, IL1R1, IL1RL2)

De point de vue immunologique, il a été démontré qu'au cours de la MC, les anticorps anti-transglutaminases peuvent désaminer ou réticuler des agents externes, tels que les bactéries, les virus, les protéines alimentaires, ou les antigènes propres, tels que les protéines intracellulaires ou matricielles, créant ainsi des antigènes ou des néoépitopes antigéniques encore plus puissants qui peuvent être reconnus par le système immunitaire dans un contexte génétique particulier. Ce mécanisme pourrait en partie expliquer la prévalence accrue d'autres maladies auto-immunes, comme la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, les maladies du collagène, l'alopecie auto-immune, etc, chez les patients atteints de la MC.

Il existe également des preuves de l'activité immunologique dans l'intestin grêle des patients atteints de DT1. Des échantillons jéjunaux de patients atteints de DT1 contiennent des concentrations significativement plus élevées d'interféron gamma (IFN γ) et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) que celles des témoins sains, ce qui exacerbe une réponse inflammatoire et immunitaire (21).

Bien que de nombreuses études aient suggéré un rôle potentiellement pathogène du gluten dans le DT1, les mécanismes exacts par lesquels il peut jouer un rôle dans l'apparition et le développement du DT1 ne sont pas encore compris. (106-107). L'introduction précoce des céréales contenant la gliadine a récemment été signalée comme augmentant le risque d'auto-immunité des cellules des îlots de Langerhans chez les humains (108-109). Il est intéressant également de noter qu'un groupe suédois (110) a démontré que l'introduction du gluten après l'âge de six mois augmentait le risque de positivité des anti-GAD et des anti-IA2 presque six fois chez les enfants qui avaient également reçu des préparations à base de lait de vache avant l'âge de deux mois. Cette découverte suggère un effet synergique de l'exposition précoce aux préparations à base de lait de vache et de l'exposition tardive au gluten sur le développement du DT1.

Il a été également démontré que l'augmentation de la perméabilité intestinale due à l'altération de jonction serrée joue un rôle dans la pathogénèse du DT1. Cette altération est due à la libération excessive de zonuline (protéine produite au niveau hépatique et de la surface apicale des entérocytes de la muqueuse intestinale), médié par la gliadine ce qui a abouti à une

cascade immunitaire et inflammatoire qui constitue la base de destruction des cellules β de Langerhans(111).

3.HYPOPHYSITE AUTO-IMMUNE ET MALADIE COELIAQUE :

L'hypophysite lymphocytaire est une maladie auto-immune, caractérisée par la destruction immunitaire de certaines cellules hypophysaires sécrétrices d'hormones, avec comme conséquence des déficits isolés ou combinés en hormones hypophysaires (112). L'association de la maladie cœliaque et l'hypophysite auto-immune a été décrite la première fois par P.Colli et al(113). Dans notre série, un seul cas d'insuffisance corticotrope isolée s'intégrant dans le cadre d'une hypophysite auto-immune a été rapporté. Plusieurs études ont rapporté une association entre l'hypophysite auto-immune et la maladie cœliaque. Les patients atteints de l'hypophysite auto-immune ont un risque plus élevé de développer la maladie cœliaque, et vice versa. Il a été suggéré que ces deux maladies auto-immunes pourraient être liées par des mécanismes immunologiques communs. En effet, les APA circulants ont été détectées chez des enfants nouvellement diagnostiqués avec la MC suggérant ainsi le rôle de l'exposition chronique au gluten dans le développement des pathologies auto-immunes (114).

De point de vue immunologique, il est possible que les deux maladies partagent certains haplotypes de l'antigène leucocytaire humain, à savoir DQ2 et DQ8, ce qui peut conduire à une réponse auto-immune croisée. Les antigènes de la gliadine, la protéine du gluten, ont été identifiés comme ayant une similitude avec certains antigènes de l'hypophyse, ce qui pourrait conduire à une réaction auto-immune croisée. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les patients atteints de la maladie cœliaque ont un risque plus élevé de développer des anticorps dirigés contre l'hypophyse (115-117).

De point de vue génétique, des études d'association pangénomique ont identifié plusieurs loci de susceptibilité génétique partagée entre la maladie cœliaque et l'hypophysite auto-immune. Par exemple, une étude menée par Hadj-Kacem et al(118) a identifié une association entre les variants génétiques du gène CTLA4 et l'hypophysite auto-immune chez une population tunisienne. Le gène CTLA4 code pour une protéine impliquée dans la régulation de l'activation des cellules T, et des variants de ce gène ont été associés à plusieurs maladies auto-immunes, dont la maladie cœliaque. D'autres études ont également identifié des associations génétiques

communes entre la maladie cœliaque et l'hypophysite auto-immune avec des variants génétiques situées sur les gènes PTPN22, IL-2RA, SH2B3, UBASH3A, CCR6, et TNFAIP3 (119-120-121).

4. MALADIE D'ADDISON ET MALADIE COELIAQUE :

Il n'y a pas de prévalence spécifique de la maladie d'Addison chez les patients atteints de la maladie cœliaque. Cependant, les deux maladies peuvent être associées car elles ont toutes deux une base auto-immune. Des études ont montré que les patients atteints de la maladie cœliaque ont un risque plus élevé de développer d'autres maladies auto-immunes, y compris la maladie d'Addison (116-122). Aucun cas de cette association n'a été rapporté dans notre étude. Shahbazkhani et al (125) a révélé que la prévalence de la maladie d'Addison chez les patients atteints de la maladie cœliaque était d'environ 0,7%, ce qui est légèrement plus élevé que la prévalence dans la population générale contrairement à l'étude danoise de Haderslev KV et al (124) qui a montré que 6,7% des patients atteints de la maladie d'Addison avaient également une maladie cœliaque. Une prévalence encore plus élevée de 12,5% chez les patients atteints de la maladie d'Addison a été rapportée par Ganjloo J, et al (125).

De point de vue immunologique, plusieurs études ont démontré que cette association peut s'expliquer par des réactions immunitaires croisées, où les cellules immunitaires qui attaquent l'intestin grêle dans la maladie cœliaque reconnaissent également les tissus des glandes surrénales comme étrangers et déclenchent une réponse auto-immune. Par ailleurs, des études ont montré la présence d'anticorps contre les glandes surrénales chez les patients atteints de la maladie cœliaque (126). De même, les lymphocytes T jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque et la maladie d'Addison. Des études ont montré la présence de lymphocytes T spécifiques aux glandes surrénales chez les patients atteints de la maladie cœliaque et la présence de lymphocytes T spécifiques au gluten chez les patients atteints de la maladie d'Addison (127-128).

De point de vue génétique, les variantes génétiques du gène HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ont été identifiés comme étant associés à un risque accru de développer les deux maladies (129-130). Des études ont également identifié d'autres variants génétiques associées à la fois à la maladie cœliaque et à la maladie d'Addison, en dehors de la région du CMH, tels que le gène

PTPN22, qui code pour une protéine tyrosine phosphatase impliquée dans la régulation de la signalisation des lymphocytes T. Bien que ces variants génétiques soient moins forts que ceux du CMH, leur rôle dans le développement de cette association nécessite une étude plus approfondie pour être mieux compris (131).

5.POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES ET MALADIE COELIAQUE :

Plusieurs études ont examiné la prévalence des PEA chez les patients atteints de MC. Dans notre série, la prévalence des PEA en association avec la MC était de l'ordre de 33 %, une incidence plus élevée que celle rapportée par Ventura et al(21) et qui était de l'ordre de 6.4%.

Comme déjà évoqué dans les précédents chapitres de cette discussion, il existe une corrélation environnementale entre la maladie cœliaque (MC) et les pathologies endocriniennes auto-immunes (PEA). Cette association peut être expliquée par divers facteurs tels que l'exposition de la flore intestinale au gluten, qui entraîne une perturbation de sa composition, l'exposition à des infections virales et bactériennes, l'utilisation de certains médicaments ainsi que l'exposition à certaines toxines qui peuvent altérer l'immunité et la tolérance immunitaires (148). De plus, la MC et les PEA partagent des similitudes en termes de liens génétiques et immunitaires, comme discuté dans les chapitres précédents (148).

Il convient de souligner que tous les patients atteints de PEAI ne développent pas forcément la MC et inversement. Cependant, plusieurs études suggèrent que les patients atteints de PEA devraient être surveillés pour détecter la présence de la maladie cœliaque, en particulier ceux ayant des antécédents familiaux de la maladie cœliaque et vice versa (149).

CONCLUSION :

La maladie cœliaque et la maladie endocrinienne auto-immune sont deux conditions médicales étroitement liées. En effet, les patients atteints de la maladie cœliaque ont une susceptibilité accrue au développement de troubles endocriniens, tels que la thyroïdite auto-immune, le diabète de type 1 et la maladie d'Addison.

Au terme de notre étude, nous avons mis en évidence cette association à travers une série de 18 cas des patients atteints de la maladie cœliaque en association à des endocrinopathies auto-immunes

Les mécanismes de cette association complexe n'ont pas encore été élucidés, bien qu'il ait été suggéré que des facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux puissent jouer un rôle important. Il a été rapporté que l'ingestion de gluten dans la maladie cœliaque peut induire une réponse inflammatoire qui perturbe l'équilibre immunitaire de l'organisme, entraînant ainsi un dysfonctionnement endocrinien.

Cette association souligne l'importance d'une évaluation systématique de la fonction endocrinienne chez les patients atteints de la MC. De même, les patients atteints d'une maladie endocrinienne auto-immune doivent faire l'objet d'un dépistage de la possibilité d'une MC, afin de permettre une prise en charge précoce et efficace.

En conclusion, la compréhension de l'association entre la MC et les endocrinopathies auto-immune est essentielle pour optimiser la prise en charge clinique de ces patients. Ces connaissances aideront également à identifier les facteurs de risque potentiels et à orienter la mise en œuvre de stratégies de prévention pour réduire le fardeau de santé publique de ces conditions.

RESUME

Titre : Maladie cœliaque et endocrinopathies auto-immunes (à propos de 18 cas)

Auteur : Dr. LAMYA ECHCHAD

Mots clés : maladie cœliaque, endocrinopathies auto-immunes, prévalence, lien

La maladie cœliaque et la maladie endocrinienne auto-immune sont deux conditions médicales étroitement liées. L'objectif de notre travail est de rapporter la prévalence des endocrinopathies auto-immunes au cours de la MC et d'étudier le lien entre cette dernière et les endocrinopathies auto-immunes à travers une série de 18 cas présentant cette association colligée sur une période de 4 ans allant du mois d'octobre 2018 au mois d'octobre 2022. Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies pour tous nos patients. L'âge moyen de nos patients était de 30.6 ans \pm 12.6 avec une prédominance féminine. Il s'agissait d'une thyroïdite auto-immune d'Hashimoto dans 16 cas soit 89 %. D'un diabète de type 1 dans 4 cas soit 22%. Une insuffisance corticotrope dans le cadre d'une hypophysite auto-immune dans 1 seul cas soit 5.56%. Il y avait 6 patients qui ont 2 à 3 pathologies auto-immunes en association avec la MC soit 33% . Bien que le mécanisme précis de l'association entre la MC et les endocrinopathies auto-immunes ne soit pas entièrement compris, il est probable qu'il existe des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux communs et que l'inflammation chronique de l'intestin dans la MC puisse jouer un rôle dans le développement des endocrinopathies auto-immunes.

ABSTRACT

Title: Celiac Disease and Autoimmune Endocrinopathies (About 18 Cases)

Author:Dr LAMYA ECHCHAD

Key words: Celiac Disease, Autoimmune Endocrinopathies, Prevalence, Link

Celiac disease and autoimmune endocrine disorders are two closely related medical conditions. The aim of our work is to report the prevalence of autoimmune endocrinopathies in patients with celiac disease and to study the link between the two through a series of 18 cases presenting this association, collected over a period of 4 years from October 2018 to October 2022. Epidemiological, clinical, and laboratory data were collected for all our patients. The mean age of our patients was 30.6 ± 12.6 years, with a female predominance. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's) was present in 16 cases (89%), while type 1 diabetes was present in 4 cases (22%). One case (5.56%) had corticotropin deficiency due to autoimmune hypophysitis. Six patients had 2 to 3 autoimmune pathologies associated with celiac disease, representing 33%. Although the precise mechanism of the association between celiac disease and autoimmune endocrine disorders is not fully understood, it is likely that there are common genetic, immunological, and environmental factors, and that the chronic inflammation of the intestine in celiac disease may play a role in the development of autoimmune endocrine disorders.

العنوان: التهاب الأمعاء الدقيقة الحلالي والاضطرابات الهرمونية المناعية الذاتية (حول 18 حالة)

من طرف: لمياء الشاد

الكلمات الأساسية: مرض السيلياك ، والاضطرابات الهرمونية الذاتية المناعية ، والانتشار ، والرابطة

المرض السيلياكي واضطرابات الغدد الصماء المناعية هما حالتان طبية مرتبطتان بشكل وثيق. يهدف عملنا إلى تقرير انتشار اضطرابات الغدد الصماء المناعية في مرضى السيلياك ودراسة الرابطة بينهما من خلال سلسلة من 18 حالة تعرضت لهذا الارتباط، وجمعت خلال فترة 4 سنوات من أكتوبر 2018 إلى أكتوبر 2022. تم جمع البيانات الوبائية والسرييرية والمخبرية لجميع مرضانا. كانت الفئة العمرية لمرضانا متوسطها 30.6 ± 12.6 عامًا، مع سيادة للإناث. وجد أن التهاب الغدة الدرقية المناعي (هاشيموتو (موجود في 16 حالة 89) %، في حين وجد داء السكري من النوع 1 في 4 حالات 22) %). وجدت حالة واحدة (5.56) % (لديها نقص في هرمون الكورتيكوتروبين بسبب التهاب النخامية المناعي. وكان هناك 6 مرضى يعانون من 2 إلى 3 أمراض مناعية مصاحبة لمرض السيلياك، ممثلين 33 %). على الرغم من عدم فهم الآلية الدقيقة للارتباط بين مرض السيلياك واضطرابات الغدد الصماء المناعية بشكل كامل، فمن المرجح أن هناك عوامل وراثية ومناعية وبيئية مشتركة، وأن الالتهاب المزمن في الأمعاء في مرض السيلياك قد يلعب دورًا في تطوير اضطرابات الغدد الصماء المناعية.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–56
2. Hania Szajewska and al Systematic review: early feeding practices and the risk of coeliac disease. A 2022 update and revision *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57:8–22.
3. Giovanni Battista Gasbarrini • Francesca Mangiola &al . Coeliac disease: an old or a new disease? History of a pathology. *Intern Emerg Med*
4. M.S. Losowsky . A History of Coeliac Disease. *Digestive disease* 2008;26:112–120
5. Adams F: Extant Works of Aretaeus the Cappadocian. London, The Sydenham Society, 1856.
6. Anderson C.M., Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease: *Arch.Dis. Child.*, 1960. 35: 419-523.
7. Anne-Laure Weber. La maladie coéliquie : physiopathologie et traitement. "Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine.. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733878
8. Alexandre Pointcheval. Maladie de cœliquie : de la clinique à la prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02412959
9. David Dewar , Stephen P. Pereira , Paul J. Ciclitira. The pathogenesis of coeliac disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 17–24
10. Carlo Catassi, Elena F Verdu, Julio Cesar Bai, Elena Lionetti. Coeliac disease. *Lancet* 2022; 399: 2413–26
11. Sollid LM, Qiao S-W, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. *Immunogenetics* 2012;64: 455–60.
12. Benjamin Lebwohl, David S Sanders, Peter H R Green. Coeliac disease. *Lancet* 2018; 391: 70–81
13. Antonio Di Sabatino, Gino Roberto Corazza. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480–93

14. Begon a Diosdado, Erica van Oort and Cisca Wijmenga. Coelionomics'': towards understanding the molecular pathology of coeliac disease. *Clin Chem Lab Med* 2005;43(7):685–695 2005 by Walter de Gruyter • Berlin • New York
15. Price, P. et al. (1999) The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol. Rev.* 167, 257–274
16. Gosia Trynka , Cisca Wijmenga , and David A. van Heel. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends in Molecular Medicine*, November 2010, Vol. 16, No. 11
17. Levescot A, et al . Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut* 2022;71:2337
18. Catassi GN, Vallorani M, Cerioni F, Lionetti E, Catassi C. A negative fallout of COVID-19 lockdown in Italy: life-threatening delay in the diagnosis of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 1092–93
19. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, et al. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. *Nutrients* 2015; 7: 8733–51
20. Leffler DA, Schuppan D: Update on serologic testing in celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105: 2520–4.
21. Ventura A, Magazzu G, Greco L: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303
22. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M, German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic P: Empfehlungen zur Zöliakie-/Spruediagnostik (Arbeitsgemeinschaft für gastroenterologische Pathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie).[Diagnosis of celiac disease and sprue. Recommendations of the German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology]. *Der Pathologe* 2001; 22: 72–81.
23. Marjorie M Walker & Joseph A Murray, An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology* 2011, 59, 166–179.

24. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 368–72.
25. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J. Clin. Pathol.* 2005;58; 573–574
26. Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V et al. Enteropathy associated-T cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34(11):590-605.
27. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-4.
28. Virginie Verkarre, Nicole Brouss .Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications . *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* . Vol. XV - n° 6 - novembre-décembre 2012
29. Rashtak S, Murray JA. Tailored testing for celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 339–41.
30. Lionetti E, Gatti S, Galeazzi T, et al. Safety of oats in children with celiac disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2018; 194: 116–22.
31. Wieser H, Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Comino I. Food safety and crosscontamination of gluten-free products: a narrative review. *Nutrients* 2021; 13: 2244.
32. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160–66.
33. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines . *Maladie coeliaque* .Avril 2012
34. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:678–685.
35. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology*. 2015;62(5):1620–2

36. Ana Lleo, Giu-Qiang Wang, Merrill Eric Gershwin, Gideon M Hirschfield. Primary biliary cholangitis . *Lancet* 2020; 396: 1915–26
37. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145–72
38. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, et al. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145–72
39. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69: 394–419
40. Volta U, Caio G, Tovoli F, et al. Gut-liver axis: An immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(3):253–61.
41. Hardy MY, Tye-Din JA. Coeliac disease: A unique model for investigating broken tolerance in autoimmunity. *Clin Transl Immunol*
42. Atsushi Tanaka , Autoimmune Hepatitis: 2019 Update, Gut Liver. 2020 Jul 15; 14(4): 430–438.
43. Fabio Panneta et al , Celiac Disease in Pediatric Patients with Autoimmune Hepatitis,Etiology, Diagnosis, and Management, *Pediatr Drugs* 2012; 14 (1): 35-41
44. Rodrigo, L.; Beteta-Gorriti, V.; Alvarez, N.; Gómez de Castro, C.; de Dios, A.; Palacios, L.; Santos-Juanes, J. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients* 2018, 10, 800.
45. Reunala, T.; Salmi, T.; Hervonen, K.; Kaukinen, K.; Collin, P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients* 2018, 10, 602
46. Abenavoli, L.; Dastoli, S.; Bennardo, L.; Boccuto, L.; Passante, M.; Silvestri, M.; Proietti, I.; Potenza, C.; Luzza, F.; Nisticò, S.P. The Skin in Celiac Disease Patients: The Other Side of the Coin. *Medicina* 2019, 55, 578.

47. Vishwa Rawat , Ritu Tyagi , Inder Singh , Prasenjit Das , Achal Kumar Srivastava , Govind K. Makharia and Uma Sharma. Cerebellar Abnormalities on Proton MR Spectroscopy and Imaging in Patients With Gluten Ataxia: A Pilot Study. *Frontiers in Human Neuroscience*. ORIGINAL RESEARCH . May 2022 , Volume 16 , Article 782579
48. Cooke, W.T.; Smith, W.T. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966, 89, 683–722.
49. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60(10):1581-5
50. Casella, G.; Bordo, B.M.; Schalling, R.; Villanacci, V.; Salemme, M.; Di Bella, C.; Baldini, V.; Bassotti, G. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2016, 62, 197–206.
51. Craig Prof. ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(SUPPL.20):4–17
52. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Diabetes mellitus im Kindes-und Jugendalter. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Apr 6;128(S2):119–23.
53. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1).
54. Fröhlich-Reiterer E. Typ 1- Diabetes Mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Österreichische Ärztezeitung*. 2017
55. Beyan H, Riese H, Hawa MI, Beretta G, Davidson HW, Hutton JC, Burger H, Schlosser M, Snieder H, Boehm BO, et al. Glycotoxin and autoantibodies are additive environmentally determined predictors of type 1 diabetes: a twin and population study. *Diabetes* 2012 61 1192–1198
56. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB & Eisenbarth GS. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999 318 698.

57. Størling J & Pociot F. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes* 2017 8 E72.
58. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, Yu L, Miao D, Erlich HA, Fain PR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *PNAS* 2006 103 14074
59. S A Paschou et al. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections* (2018) 7, R38–R46
60. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Can Med Assoc J.* 2006 Jul 18;175(2):165–70
61. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(s12):71-81
62. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2023;46(SUPPL. 1) : S19-S40
63. Anastasia Katsarou ,et al. Type 1 diabetes mellitus. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS.* VOLUME 3 ARTICLE NUMBER 17016
64. Malik FS, Taplin CE. Insulin Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Pediatr Drugs.* 2014 Apr 24;16(2):141–50.
65. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A. Autoimmunity: From Bench to Bedside. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013. Chapter 30:Thyroid disease and autoimmune disease
66. Caturegli P, Kimura H, Rocchi R, Rose NR. Autoimmune thyroid diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Jan;19(1):44–8.
67. Sanjeev Kumar Shukla . et al . Infections, genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microbial Pathogenesis .* Volume 116, March 2018, Pages 279-288
68. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion E, Davis TF, Greenberg DA, the International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. Linkage analysis of candidate genes and autoimmune thyroid disease: I, selected immunoregulatory genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1580-4.

69. Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders—An update. *Indian J Clin Biochem.* 2005 Jan;20(1):9
70. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis. *Endotext.* MDText.com, Inc.;2000.
71. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Mar;27(1):73–89.
72. Silvia Martina Ferrari.et al. Environmental Issues in Thyroid Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 50.
73. Fink H, Hintze G. Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis):aktuelle Diagnostik Therapie. *Med Klin.* 2010 Jul 30;105(7):485–93
74. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2001 Nov 11;24(10):763–9
75. Udaya M. Kabadi, MD; Tad Jackson, MD. Serum Thyrotropin in Primary Hypothyroidism A Possible Predictor of Optimal Daily Levothyroxine Dose in Primary Hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1995;155(10):1046-1048
76. Jacques Philippe. La maladie de Basedow en 2009 . *Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 764-8
77. Houlston, R. S., I. P. M. Tomlinson, D. Ford, S. Seal, A. M. Marossy, A. Ferguson, G. K. Holmes, K. B. Hosie, P. D. Howdle, D. P. Jewell, A. Godkin, G. D. Kerr, P. Kumar, R. F. Logan, A. H. Love, S. Johnston, M. N. Marsh, S. Mitton, D. O'Donoghue, A. Roberts, J. A. Walter-Smith, and M. F. Stratton. 1997. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum. Mol. Genet.* 6:1335–1339.
78. Eysteine Husebye, MD ,et al . Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23 (2009) 147–157
79. Saverino S, Falorni A, Autoimmune Addison's Disease, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020
80. Hellesen A, Edvardsen K, Breivik L, Husebye ES, Bratland E. The effect of types I and III interferons on adrenocortical cells and its possible implications for autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol* 2014; 176:351–62

81. Bratland E, Skinningsrud B, Undlien DE, Mozes E, Husebye ES. T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:5117–24.
82. Dawoodji A, Chen JL, Shepherd D et al. High frequency of cytolytic 21-hydroxylase-specific CD8+ T cells in autoimmune Addison's disease patients. *J Immunol* 2014; 193:2118–26
83. M. Quinklert, S. Diederich, J. Lepenies. Diagnostic et traitement de l'insuffisance surrénale. *Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition*, Volume VI, n° 5, septembre-octobre 2002
84. Catherine Napier ,Simon H.S. Pearce. Autoimmune Addison's disease . *Presse Med.* 2012; 41: e626–e635
85. VIJAY KUMAR, MANOJ RAJADHYAKSHA, AND JACOBO WORTSMAN. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, July 2001, p. 678–685
86. Vipin Gupta et al .The spectrum of clinical and subclinical endocrinopathies in treatment-naïve patients with celiac disease. *Indian Journal of Gastroenterology*
87. Chin Lye Ch'ng, et al. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine & Research* Volume 5, Number 3: 184-192 ©2007 Marshfield Clinic
88. Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1000-1004.
89. Kyriacou A, McLaughlin J, Akheel A. Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 563-571.
90. Toscano V, Conti FG, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1742-8.
91. Mori K, Nakagawa Y & Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discovery Medicine* 2012 14 321–326.

92. Duntas LH. Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis? *Nature Reviews Endocrinology* 2009 5 190–191.
93. Ban Y & Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. *Clinical and Developmental Immunology* 2005 12 47–58.
94. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, Kim SY, Ciaccio EJ, Cheng J, Manavalan S, Bhagat G & Green PH. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid* 2008 18 1171–1178.
95. Li YR, Li J, Zhao SD, Bradfield JP, Mentch FD, Maggadottir SM, Hou C, Abrams DJ, Chang D, Gao F, et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nature Medicine* 2015 21 1018–1027
96. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96 (3):751–757
97. Metso S, Hyytia-Ilmonen H, Kaukinen K, et al. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A Prospective Controlled Study. *Scand J Gastroenterol*
98. Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J* 1978;1:537-539.
99. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502-505
100. Walker-Smith J, Grigor W: Coeliac disease in a diabetic child. *Lancet* 1969; 293: 1021
101. Denham JM, Hill ID: Celiac disease and auto-immunity: Review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 347–353.
102. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H, Ilonen J, Tuomilehto-Wolf E, Akerblom HK, et al: Coeliac disease: Frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood diabetes in finland study group. *Diabet Med* 1996; 13: 464–470

103. Steck AK, Rewers MJ: Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011, 57:176-85.
104. Sahin Y: Celiac disease in children: a review of the literature . *World J Clin Pediatr.* 2021, 10:53-71
105. Navchetan Kaur et al . Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment. *Dig Dis* 2018;36:399–408
106. Mojibian, M.; Chakir, H.; Lefebvre, D.E.; Crookshank, J.A.; Sonier, B.; Keely, E.; Scott, F.W. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009, 58,1789–1796.
107. Troncone, R.; Franzese, A.; Mazzarella, G.; Paparo, F.; Auricchio, R.; Coto, I.; Mayer, M.; Greco, L. Gluten sensitivity in a subset of children with insulin dependent diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 2003, 98, 590–595
108. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721–1728.
109. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713–1720
110. Wahlberg, J.; Vaarala, O.; Ludvigsson, J.; ABIS-Study Group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br. J. Nutr.* 2006, 95, 603–608
111. Wood Heckman, L. K., DeBoer, M. D., & Fasano, A. (2020). Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(5), e3309.
112. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of auto- immune hypophysitis: knowledge and uncertainties on patho physiological and clinical aspects. *Pituitary.* 2016;19(6):625–642
113. P. Collin, M. Hakanen, J. Salmi, M. Mäki, K. Kaukinen (2001) Autoimmune Hypopituitarism in Patients with Coeliac Disease: Symptoms Confusingly Similar, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36:5, 558-56

114. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989; 169:345–350.
115. Lerner A, Aminov R, Matthias T. Transglutaminases in Dysbiosis As Potential Environmental Drivers of Autoimmunity. *Front Microbiol.* 2017;8:66
116. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev.* 2011;20:161-172.
117. Betterle C, Volpato M, Pedini B, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(2):177-18
118. Hadj-Kacem H, Rebuffat SA, Mnif-Feki M, et al. Association of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene with autoimmune hypophysitis in the Tunisian population. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):417-424
119. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2012;366(7): 610-617
120. Ikeuchi H, Fujimoto W, Hirota T, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for primary sclerosing cholangitis and suggests sharing of genetic risk with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2015;47(12): 1436-1441
121. Ueda H, Howson JM, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003;423(6939):506-511
122. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):600-602.
123. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, Nikkhoo B, Rostami K. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(5):475-478
124. Haderslev KV, et al. High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90(11):1238-43.
125. Ganjloo J, et al. Frequency of celiac disease in patients with Addison's disease. *Caspian J Intern Med.* 2016;7(1):34-8.

126. Ganji A, Esmaeilzadeh A, Goshayeshi L, et al. Autoimmune diseases in patients with celiac disease: a cross-sectional population-based study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019;28(3):301-308
127. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(6):757-761
128. Dieli-Crimi R, Núñez C, Aróstegui JI, et al. Shared genetic background between coeliac disease and autoimmune diseases associated with the extended HLA-DQ locus: a systematic review. *J Autoimmun.* 2018;93:109-123
129. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet.* 2008;40(4):395-402
130. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23(3):327-364.
131. Kawamura K, Nagata M, Takahashi M, Iwakoshi M, Morita H, et al. Association of the PTPN22/LYP gene with susceptibility to autoimmune Addison's disease in the Japanese population. *(2009) Autoimmunity* 42: 63–70
132. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23(3):327-364.
133. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *The New England Journal of Medicine.* 2004;350(20):2068-2079
134. Husebye, E. S., Anderson, M. S., & Kämpe, O. (2021). Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1920-1933.
135. Betterle, C., Garelli, S., Coco, G., & Zanchetta, R. (2013). Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmunity reviews*, 12(2), 121-126
136. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA.* 2015;313(17):1784-1785

137. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. Infections and autoimmune endocrine disorders: new insights from animal models. *Autoimmun Rev.* 2008;8(8):696-700.
138. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(3):472-482.
139. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med.* 2015;15(3):277-285.
140. Qin B, Wang J, Ma N, et al. Major life events as potential triggers of autoimmune diseases in women. *Autoimmune Rev.* 2020;19(2):102448.
141. Lontiris MI, Mazokopakis EE. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell J Nucl Med.* 2017;20(1):51-56
142. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):644-648
143. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. doi:10.1530/EJE-09-0118
144. Hwang JL. Autoimmune Pancreatitis: An Update on Diagnosis and Management. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):1790-1799
145. Meloni A, Perniola R, Fiorillo E, et al. AIRE gene mutations and autoantibodies to insulin in Italian patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008 Sep;159(3):347-52.
146. Wolff AS, Mitchell AL, Cordell HJ, et al. CTLA-4 as a genetic determinant in autoimmune Addison's disease. *Genes Immun.* 2008 Mar;9(2):137-44
147. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):231-9
148. Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):20-23.

149. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55(1):349-365.
150. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):525-534