

La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ? Une revue de la littérature

Marie-Anne Bigare

▶ **To cite this version:**

Marie-Anne Bigare. La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ? Une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01508657

HAL Id: dumas-01508657

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01508657

Submitted on 14 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016 N° 88

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ?
Une revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement
le 22 juin 2016

Par

Marie-Anne BIGARE
Née le 29 mars 1989 à Saint Maurice (94)

Dirigée par Mme Le Docteur Virginie Personne, Médecin généraliste

Jury :

Mme Le Professeur Brigitte Ranque, PU-PH ..... Président
M. Le Professeur Jacques Cosnes, PU-PH
M. Le Professeur Henri Partouche, PU

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements :

A Madame le Professeur Brigitte Ranque

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à ce sujet de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude

A Monsieur le Professeur Jacques Cosnes

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. J'en suis d'autant plus honorée que je connais votre investissement tout particulier dans la recherche et la prise en charge de la maladie cœliaque. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Henri Partouche

Je vous remercie de juger ce travail et de votre enseignement universitaire. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Virginie Personne

Un grand merci pour tes qualités de directeur de thèse et de tutrice durant le DES de médecine générale. Merci de m'avoir toujours guidée et soutenue durant ces trois ans, du premier jour d'internat à la soutenance de thèse. Tes conseils et ton énergie positive m'ont été précieux.

Merci aux médecins qui m'ont formée durant mes stages hospitaliers, tout particulièrement le Dr Barnabas Guellen (pour votre humanité exemplaire), le Dr Thierry Billebaud, le Dr Denis Bardou, le Dr Christine Orzechowski, le Dr Jacques Humeau, le Pr Bertrand Godeau, le Dr Corinne Bergeron, le Dr Harold Auger, le Dr Hassina Rami, le Dr Pupin Alexandre, le Dr Marie Bornes.

Merci à mes maîtres de stages de médecine ambulatoire, le Dr Denis Smila, le Dr Danielle Torchin, le Docteur Brigitte Surget, le Docteur Laurent Delesalle et le Docteur Joël Blanche. Vos conseils et votre manière d'exercer m'ont confortée dans l'idée que la médecine générale était ma vocation.

Merci aux équipes paramédicales des urgences de Villeneuve-Saint-Georges et des urgences gynécologiques de Tenon pour leur soutien surtout dans les situations les plus difficiles. Merci pour vos précieux conseils et merci d'avoir rendu les gardes un peu moins stressantes…

Merci aux équipes enseignantes du département de médecine générale de Paris Descartes pour ces trois ans de formation.

Un grand merci à mes parents, pour votre amour et votre soutien sans faille. J'ai toujours pu lire dans vos yeux beaucoup de fierté et cela a été particulièrement porteur. Vous avez grandement contribué à ces réussites et à mon bonheur.

Merci à mon grand frère, tu as été, et es toujours, un formidable modèle dans la vie. Tu m'as fait découvrir et aimer ce métier et je t'en serai toujours reconnaissante.

Merci à Simon, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour ton soutien, ta protection, nos projets réalistes, nos rêves et fous rires. Parce que tout est simple… Et un grand merci pour tes capacités impressionnantes de relecteur.

Merci à Pauline, pour cette si belle amitié qui nous unit depuis presque toujours, pour nos échanges, nos délires, nos gadins dont on s'est toujours relevées plus fortes.

Merci aux amies de toujours Steph, Manu, Delphine, mes piliers, je crois qu'on peut être fières de nous.

Merci à Julie et Elo pour cette belle amitié qui a tenu bon malgré ces longues années d'études. Il est bien loin le temps des sous-colles, j'en garderai un souvenir amusé…

Merci à Dalin, parce que refaire le monde avec toi autour d'un verre c'est que du bonheur.

Merci aux amis Bertholiens : Julie, Martin, Steph, Jérome, Manu, Olivier, Delphine L, Delphine B, Cyndie, Laeti, Yann, Laurie, Ben, Nelly… Que de bons souvenirs…

Merci à Maria-Teresa et François De Luca pour votre soutien de toujours.

Merci à Elo et Caro, parce que sans vous tout aurait été tellement plus compliqué. Votre joie de vivre a été et est toujours incroyablement communicative…

Merci à Vincent, Zunilde, Gino, Irène et Zunimar, vous avez été une deuxième famille durant des années parfois difficiles et je ne l'oublierai pas.

Merci à John, parce que je me souviendrai de ce jour de résultats de P1 comme de l'un des plus beaux moments de ces études.

Merci à Hélène et Evelyne, pour nos bons moments en tutorat, j'espère garder contact avec vous.

Merci aux co-internes, unis pour le meilleur comme pour le pire : Thibaut, Doris, Bénédicte, Pauline, Afshan, Mythilie, Auriane, Florent, Emma, Mathilde, Elsa, Johanna, Léonisse…

A tous mes proches, pour votre bienveillance MERCI.

Table des matières

Lexique des abréviations…….. p 7

Index des figures, tableaux et annexes……..... p 8

Introduction…….....p 9

Partie 1 : La maladie cœliaque : généralités…….....p 10

Chapitre 1 Etats des connaissances……..... p 10

1.1 Epidémiologie……..... p 10
1.2 Physiopathologie……..... p 11
1.3 Présentation clinique…….....…… p 13
1.4 Maladies associées……..... p 14
1.5 Complications……...…… p 15
1.6 Dépistage / Recommandations……..…….....…….. p 17
1.7 Critères diagnostiques……..... p 19
1.8 Prise en charge thérapeutique……...……p 20

Chapitre 2 Problématiques liées au dépistage……..... p 23

2.1 Sous-diagnostic : modèle de l'iceberg……..... p 23
2.2 Bénéfices d'un dépistage précoce ?..... p 24
2.3 Autres pathologies liées au gluten ou au blé……..……...p 25
2.4 Rôle du médecin généraliste dans l'amélioration du dépistage…… p 26

Partie 2 : Matériel et Méthode…….……...…..... p 28

Chapitre 1 Questions / Objectifs…… p 28

Chapitre 2 Schéma de l'étude……..... p 28

Chapitre 3 Recherche bibliographique…… p 28

3.1 Bases de données…….....p 28
3.2 Equation de recherche……... p 29
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion……..... p 29

Chapitre 4 Sélection des articles …… p 30

Chapitre 5 Tri des articles inclus sélectionnés…… p 31

Partie 3 : Résultats…… p 32

Chapitre 1 Diagramme de flux…… p 32

Chapitre 2 Dépistage de masse……..……p 33

Chapitre 3 Dépistage ciblé…….. p 37

3.1 Groupes à risque…….....…….. p 37
3.2 Cliniques atypiques……... p 46

Partie 4 : Discussion…….. p 68

Chapitre 1 Synthèse des résultats et algorithmes décisionnels…….... p 68

1.1 Le dépistage de masse……...p 68
1.2 Les groupes à risque…….....p 69
1.2.1 Les apparentés de premier degré…… p 70
1.2.2 Les pathologies auto-immunes……... p 71
1.3 Les cliniques atypiques……..……... p 72
1.3.1 L'anémie ferriprive……. p 72
1.3.2 L'augmentation chronique des transaminases…… p 77
1.3.3 La diminution de la densité minérale osseuse…… p 80
1.3.4 Les troubles de la réproduction…….. p 81
1.3.5 Les troubles fonctionnels intestinaux……. p 84

Chapitre 2 Forces et limites méthodologiques…… p 87

2.1 Biais méthodologiques des études incluses dans la revue……..……...p 87
2.2 Hétérogénéité du contenu des études analysées……p 88
2.3 Forces et limites de la revue……...……...p 88

Conclusion ……p 90

Bibliographie…… p 92

Tableaux récapitulatifs des résultats…….....p 99

Annexes…….....p 117

Lexique des abréviations :

- ACG : American College of GastroEnterology
- AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten
- ALD : Affection de Longue Durée
- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- DT1 : Diabète de type 1
- ESPGHAN : The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
- FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- HR : Hazard Ratio
- Ig : Immunoglobuline
- Ig anti tTG ou TG2 : Immunoglobuline anti Transglutaminase Tissulaire
- Ig anti EmA : Immunoglobuline anti Endomysium
- IMC : Indice de Masse Corporel
- Stades M1/M2/M3 : Stades histologiques Marsh 1-2-3
- MC : Maladie Cœliaque
- MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
- NAFLD : Non-alcoholic Fatty Liver Disease
- NASH : Stéato-hépatite non alcoolique
- NCGS : Non Celiac Gluten Sensitivity
- NICE : National Institute of health and Care Excellence
- OR : Odd Ratio
- RCH : Rectocolite Hémorragique
- RR : Risque Relatif
- RSG : Régime sans Gluten
- SIR : Standardized Incidence Ratio
- TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux

Index des figures et tableaux

Figure 1 : Immunogénétique de la maladie cœliaque par Roujon et al, Pathol Biol, 2013

Figure 2 : Les manifestations intestinales et extraintestinales de la maladie cœliaque par Volta et al, the changing clinical profile of celiac disease a 15 year experience in an Italian center BMC Gastroenterol 2014

Figures 3 : Le modèle de l'iceberg d'après Lamireau et Clouzeau, épidémiologie de la maladie cœliaque, Pathol Biol, 2013

Figure 4 : Recommandations de prise en charge d'une anémie ferriprive par Goddard et al, par la Birtish Society of Gastroenterology, 2011

Figure 5 : Prise en charge d'une anémie ferriprive

Figure 6 : Prise en charge d'une augmentation modérée des transaminases en médecine générale

Figure 7 : Les troubles de la reproduction et la maladie cœliaque

Figure 8 : Projection de coût d'un dépistage de la maladie cœliaque chez les patients TFI

Figure 9 : TFI, maladie cœliaque, NCGS : les formes frontières

Tableau 1 : Les principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque

Tableau 2 : Les stades cliniques, biologiques et histologiques de la maladie cœliaque

Annexe 1 : Recommandations HAS 2008

Annexe 2 : Recommandations NICE 2015

Annexe 3 : Recommandations ACG 2013

Annexe 4 : Recommandations ESPGHAN 2012

Annexe 5 : Bien diagnostiquer l'intolérance au gluten. Comité médical de l'AFDIAG

Annexe 6 : Grille d'analyse ANAES pour les revues de synthèse

Annexe 7 : Grille d'analyse PRISMA Checklist

Annexe 8 : Grille d'analyse ANAES pour les revues de cohorte

Annexe 9 : Grille d'analyse STROBE

Introduction

La maladie cœliaque est une pathologie digestive auto-immune, caractérisée histologiquement par une atrophie villositaire totale ou subtotale prédominante au niveau de l'intestin grêle secondaire à l'ingestion de gluten.

Elle se manifeste dans sa forme classique par un tableau de malabsorption avec diarrhées chroniques et douleurs abdominales. Cependant la majorité des sujets atteints sont peu symptomatiques ou présentent une symptomatologie atypique extradigestive.

Le dépistage se fait par la recherche d'anticorps anti-transglutaminase dans le sang.

La confirmation diagnostique nécessite la réalisation de biopsies du grêle objectivant l'atrophie villositaire.

Une fois la maladie diagnostiquée, un régime alimentaire sans gluten strict à vie est à ce jour la seule prise en charge thérapeutique possible. Ce régime permet de corriger en quelques semaines la symptomatologie digestive et de prévenir la majorité des complications (ostéoporotiques, néoplasiques) qui font toute la gravité de la maladie.

L'importance du polymorphisme clinique de la maladie cœliaque place le médecin généraliste en première ligne de ce dépistage complexe.

Cependant la majorité des patients atteints de maladie cœliaque n'étant pas diagnostiquée ou diagnostiquée tardivement il est important pour le médecin d'être informé des situations clinico-biologiques motivant le dépistage de cette maladie.

De plus, le nouvel effet de mode du régime sans gluten pousse les patients à s'informer de plus en plus, à demander un dépistage parfois de manière abusive, voire même à s'auto-traiter en excluant le gluten de leur alimentation.

Notre objectif a été d'évaluer la pertinence du dépistage de la maladie cœliaque, que ce soit en termes de dépistage de masse ou de dépistage ciblé, en mettant en avant les symptomes et critères clinico-biologiques devant amener le médecin généraliste à prescrire le dosage des anticorps anti-transglutaminase.

Nos objectifs secondaires ont été d'analyser la prévalence de la maladie cœliaque dans les situations cliniques atyiques mais fréquemment rencontrées en médecine générale, afin d'intégrer son dépistage dans une démarche diagnostique faisable en premier recours et réaliste en terme de coût.

Pour ce faire nous avons réalisé une synthèse des données de la littérature internationale puis une analyse d'après un schéma qualitatif narratif.

Partie 1 : Généralités

Chapitre 1 : Etat des lieux

1.1 Epidémiologie

Le tableau de manifestations gastro-intestinales de la maladie cœliaque a été décrit par Samuel Gee dès 1888, mais l'existence d'une atrophie villositaire et le rôle du gluten n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XXème siècle. C'est dans les décennies suivantes que l'on a pu reconnaitre le caractère auto-immun de la maladie et mettre en évidence les auto-anticorps spécifiques.

La vision épidémiologique de la maladie cœliaque a ainsi énormément évolué, passant du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente dans toutes les tranches d'âge.

La prévalence de la maladie dépend des critères diagnostiques utilisés. Elle n'est que de 1/1000 à 1/2000 si l'on considère uniquement la forme classique, mais en prenant en compte la séroprevalence globale, elle est bien plus fréquente. Elle est estimée à environ 1/100 en Europe et aux Etats-Unis(1) (2) (3). Elle augmente avec l'âge, dépassant 2% après 50 ans(4).

La prévalence de la maladie cœliaque active est très variable dans les différentes populations et la majorité des formes atypiques ou silencieuses reste non diagnostiquées(4).

Moins de 30% des personnes atteintes en Europe seraient actuellement diagnostiquées.(5)

Des incidences proches de celle de l'Europe ou des Etats-Unis sont retrouvées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique Noire.(6)

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte entre 20 et 40 ans(7).

Par ailleurs la maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme(1).

La majorité des diagnostics se fait actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation.

L'incidence de la maladie cœliaque a été multipliée par 5 au cours des 25 dernières années, probablement lié à une meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques de dépistage.(4) (8) Un changement dans la qualité et la quantité de blé ingéré, l'alimentation des nourrissons, les infections digestives pourraient également expliquer cette augmentation.(5)

1.2 Physiopathologie

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale de nature auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten survenant chez des patients génétiquement prédisposés.

La maladie résulte donc de l'interaction de facteurs génétiques, immunologiques mais également environnementaux.

- La génétique

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Elle est associée chez les sujets atteints à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité, qui sont des variants des gènes d'histocompatibilité de classe II codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8(5).

Il est nécessaire d'être porteur de cette susceptibilité génétique pour être malade cœliaque, mais pas suffisant. En effet les HLA DQ2 ou DQ8 sont présents chez 20 à 30% des personnes en Europe(7). Par ailleurs des études génétiques récentes dites « d'association pangénomique » ont associé à la maladie cœliaque un certain nombre d'autres facteurs génétiques communs non HLA. La découverte de ces nouvelles voies impliquées dans la pathogenèse de la maladie est un grand potentiel pour les recherches futures.(9)

- L'environnement

Le « déclencheur » de la maladie cœliaque est l'ingestion de gluten. Le gluten est la masse protéique restante après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres céréales (orge, seigle). La fraction protéique toxique du gluten est l'alpha gliadine de la famille des prolamines(7).

Le gluten a été progressivement modifié pour répondre aux besoins d'une agriculture de plus en plus intensive et productiviste. Ainsi les blés actuels contiennent plus de gliadines immunogènes que les blés sauvages ancestraux(10).

Par ailleurs une étude de 2012 a objectivé que des molécules n'appartenant pas à la famille du gluten (alpha amylase trypsin inhibitors) stimulent le système inné à produire des médiateurs inflammatoires. Ces molécules jouent un rôle dans la défense du blé contre les animaux nuisibles. Il est possible que la culture sélective ait conduit à une augmentation de la teneur en molécules pro-inflammatoires(9).

D'autres facteurs environnementaux rentreraient en jeu dans le développement de la maladie cœliaque. Les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus altèreraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression d'HLA DQ et une augmentation de la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie(4). Les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten joueraient également un rôle (4). Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faibles quantités pendant une « fenêtre de tolérance » entre 4 et 6 mois tout en poursuivant l'allaitement maternel.

Un autre facteur environnemental en cours d'étude dans de multiples domaines est le microbiote (variété importante de micro-organismes commensaux de l'intestin humain, complexes et dynamiques). Son rôle dans les maladies à médiation immunitaire gastro-intestinales comme la maladie cœliaque ou d'autres maladies inflammatoires chroniques intestinales est en voie d'exploration.(11)

- Le dérèglement immunitaire

La maladie cœliaque nécessite donc une susceptibilité génétique (HLA DQ2 ou 8) ainsi que des composantes environnementales (principalement l'ingestion de gluten) mais ces deux conditions sont insuffisantes pour déclencher l'inflammation intestinale propre à la maladie. La dysrégulation du système immunitaire intervient ici.

La gliadine du gluten (fragment peptidique non digéré) pénétrerait à l'intérieur du chorion, du fait d'une perméabilité intestinale accrue. La gliadine serait ensuite modifiée par une enzyme, la transglutaminase tissulaire qui catalyse la désamidation et la transamidation. Les peptides désamidés de la gliadine ont une forte affinité pour les molécules HLA- DQ2 et DQ8 et seraient présentés par l'intermédiaire des CPA aux lymphocytes T4 du chorion. Il en résulterait une réaction inflammatoire de type Th1 avec production d'interféron gamma et d'antiTNF alpha, et une réaction humorale avec production d'anticorps antitransglutaminase tissulaire, anti gliadine et anti endomysium(7).

En parallèle, la physiopathologie de la maladie cœliaque met en jeu une réponse innée avec production d'interleukine 15 par les cellules épithéliales intestinales. Cette production est à l'origine de l'hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux et de l'activation de leur activité cytotoxique(7).

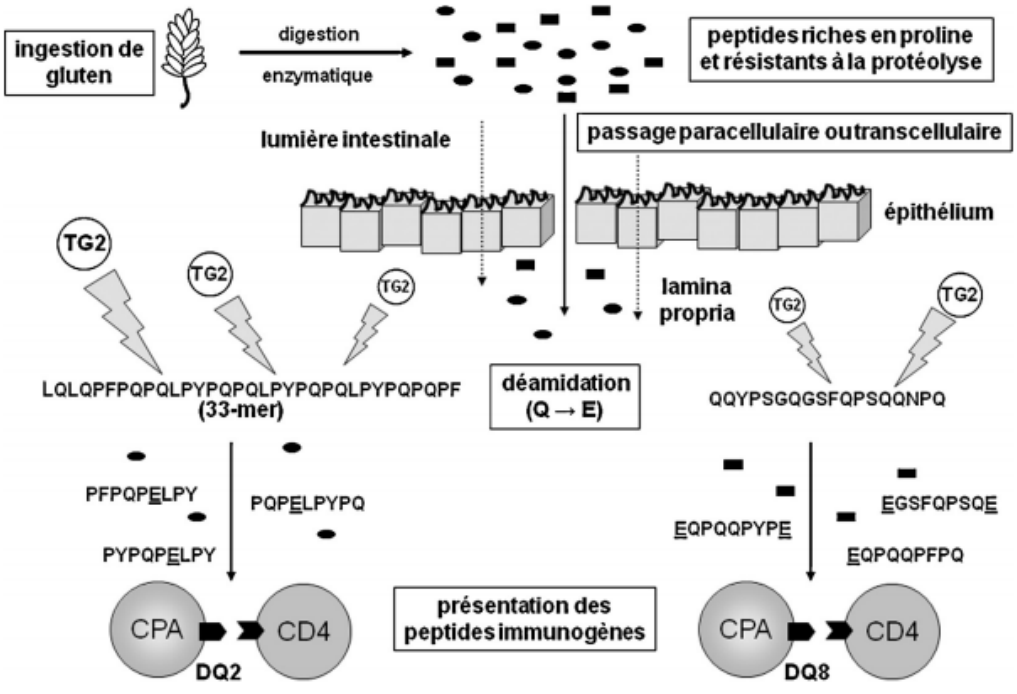


Figure 1 Immunogénétique de la maladie cœliaque. Par Roujon et al. Immunogenetics of celiac diseases. Pathol Biol (Paris). 2013 (12)

1.3 Présentation clinique

Initialement maladie digestive rare touchant les enfants, le spectre de la maladie cœliaque s'est progressivement élargi. On sait désormais que c'est une maladie de système et qu'elle peut toucher toutes les classes d'âge.

Les signes classiques de la maladie cœliaque sont liés à une malabsorption au niveau de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, douleurs abdominales, asthénie(7).

Les anomalies biologiques classiquement retrouvées sont une anémie par carence en fer, folates et vitamine B12, un déficit en facteurs vitamino K dépendant (II, VII, IX et X), une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc(7).

Cette forme classique est actuellement minoritaire et les formes atypiques, paucisymptomatiques ou silencieuses représentent désormais la majorité des cas diagnostiqués à l'âge adulte (86% des patients diagnostiqués).(13)

Les atteintes extradigestives et atypiques décrites sont : une perturbation du bilan hépatique, une déminéralisation osseuse diffuse, des arthralgies, des troubles neurologiques (épilepsie, neuropathies périphériques, migraines), une aphtose buccale récidivante, des troubles de la reproduction(6).

Manifestations	Signes cliniques
Générales	Asthénie Amaigrissement
Digestives	Diarrhée avec stéatorrhée Douleurs abdominales
Cutanéomuqueuses	Alopécie Aphtose buccale Dermatite herpétiforme
Génitales	Infertilité
Neuromusculaires	Neuropathies périphériques Epilepsie Migraines Ataxie
Ostéoarticulaires	Ostéopénie / Ostéoporose Arthralgie
Biologiques	Anémie avec déficit en fer, folates, B12 Déficit en facteurs vit K dépendants Hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, déficit en zinc Augmentation des transaminases

Tableau 1 : Principales manifestations cliniques et paracliniques de la maladie cœliaque.

Dans l'étude de Volta portant sur l'évolution du profil clinique de la maladie cœliaque durant les 15 dernières années, 34 % des patients symptomatiques présentent des formes gastro-intestinales avec en majorité des diarrhées (à noter que 13% des patients présentant des troubles gastro-intestinaux présentaint une constipation). Les formes symptomatiques extra-intestinales sont majoritaires et représentent 66% des cas.(13)

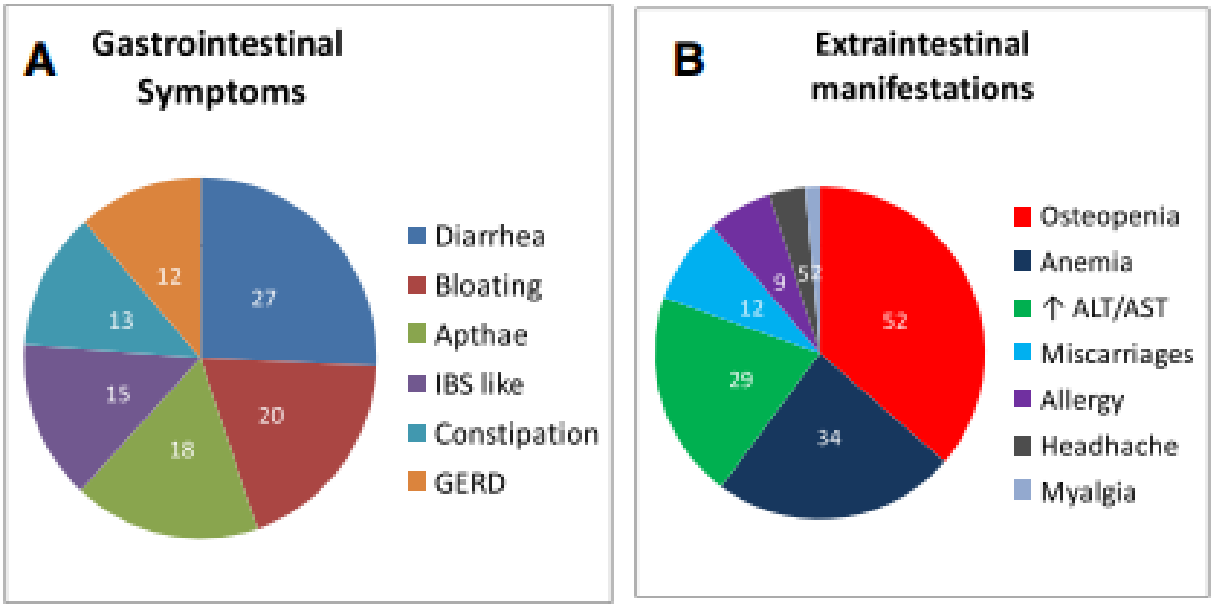


Figure 2 : Les manifestations intestinales et extraintestinales de la maladie cœliaque par Volta et al, the changing clinical profile of celiac disease a 15 year experience in an Italian center BMC Gastroenterol 2014 : (13)

1.4 Les maladies associées

Il est admis l'existence de groupes à risque parmi lesquels la fréquence de la maladie cœliaque est plus élevée que dans la population générale : les apparentés de premier degré de sujet présentant une maladie cœliaque, les sujets présentant une co-morbidité auto-immune notamment les patients diabétiques de type 1, les sujets présentant une trisomie 21, un syndrome de Turner ou un syndrome de Williams et enfin les sujets avec un déficit en IgA.(7)

Une association particulière est celle de la dermatite herpétiforme. C'est une dermatose bulleuse auto-immune. Les signes cutanés sont caractérisés par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses localisées de façon symétrique au niveau des bras, des jambes, du tronc et du cuir chevelu. Ces lésions doivent faire réaliser des biopsies duodénales objectivant des lésions histologiques de maladie cœliaque d'intensité variable. La dermatite herpétiforme répond au régime sans gluten et aux corticoides locaux et touche environ 2% des malades cœliaques(14) (15)

1.5 Les complications

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque est dépendant du développement de complications en particulier l'ostéoporose et les affections malignes(16).

Ces complications peuvent être révélatrices de la maladie mais également apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée.

Dans la plupart des cas elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten.

Les complications nutritionnelles

- La dénutrition : rarement observée aujourd'hui, cette complication est liée à un état de malabsorption avancée. Une telle présentation de l'adulte doit faire rechercher une complication (affection maligne, sprue réfractaire) (16).
- Le retard de croissance et la petite taille. Parfois révélateur de la maladie cœliaque de l'enfant, la croissance se normalise rapidement après l'instauration d'un régime sans gluten et les patients cœliaques ayant suivi le régime pendant l'enfance ont une taille adulte normale(17). Les patients cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte ayant présentés des symptômes dans l'enfance ont une taille diminuée par rapport à une population contrôle(18).
- Les carences vitaminiques notamment en fer, folates et vitamines des groupes B, D et E.

Les complications hématologiques

- L'anémie : la moitié des patients a une carence en vitamine B12 et les ¾ ont une carence en folates retentissant sur l'hématopoïèse avec anémie, neutropénie, thrombopénie. Par ailleurs la maladie cœliaque expose à une carence martiale par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire(16).
- L'hyposplénisme : retrouvé chez 30% des patients cœliaques, il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque(16).

Les complications osseuses

- L'ostéoporose : définie par la diminution de la densité minérale osseuse, elle est plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport à la population générale. Il existe une augmentation du risque fracturaire qui persiste toute la vie(19).

Les complications indirectes:

- Les troubles de la fécondité avec infertilité, fausses couches et retard de croissance intra-utérin. (16).
- Les complications auto-immunes : les malades cœliaques présentent un sur-risque de développer une co-morbidité auto-immune : diabète de type 1, thyroïdite, MICI, connectivites, cirrhose biliaire primitive.(16)
- Les hépatopathies : Il existe deux formes d'atteinte hépatique : l'hypertransaminémie cryptogénétique qui prédomine et les hépatopathies auto-immunes, plus rares (Cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante).(16)

Les complications néoplasiques :

L'évolution cancéreuse de la maladie cœliaque a longtemps été considérée comme l'une des complications les plus graves de la maladie, survenant plus fréquemment chez les patients ne suivants pas le régime sans gluten. Cependant des études récentes viennent remettre en question la prévalence des pathologies néoplasiques d'une part et la sur-mortalité notamment chez les patients non diagnostiqués d'autre part.

- La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance d'une atrophie villositaire après un an de RSG bien conduit. Ce tableau serait observé dans 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte. Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif au pronostic sombre (16).
- Le sur-risque de lymphome non hodgkinien a longtemps été estimé chez les malades cœliaques à 10 fois supérieur à la population, il a été réévalué récemment à la baisse.(20)
- Des études récentes retrouvent des incidences de lymphome T non Hodgkinien faibles, de l'ordre de 0.016 à 0.10 /100.000 individus (21).
- Une mauvaise compliance au régime sans gluten, une homozygotie HLA DQ2 et un retard diagnostic sont reconnus comme étant des facteurs de risque vers une évolution maligne de la maladie cœliaque (15).

Une étude de 2015 réalisée en Angleterre comparait la mortalité des malades cœliaques avec la population générale. Les malades cœliaques diagnostiqués, donc supposés traités, ont un taux de mortalité comparable à la population générale (HR 0.94 IC95% 0.84-1.01). Par ailleurs l'incidence des cancers, des pathologies respiratoires ou digestives n'est pas augmentée hormis l'existence d'un sur-risque de lymphome non hodgkinien, estimé à 0.15% (IC 95% 0.03-0.27) persistant plus de 10 ans après le diagnostic.(22)

1.6 Dépistage / Recommandations

- Qui dépister et comment dépister ?

L'incidence de la maladie cœliaque en forte augmentation depuis une vingtaine d'année est probablement liée à un meilleur dépistage des formes atypiques. Cependant l'important polymorphisme clinique rend cette démarche particulièrement complexe et la majorité des malades n'est, à l'heure actuelle, pas diagnostiquée.

Le dépistage se fait par le seul dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire de type IgA. Ils ont une sensibilité de 85 à 98%, une spécificité de 94 à 98% (23). Leur coût est de 16.20€ avec une base de remboursement par la Sécurité Sociale de 9.72€. (Source Laboratoire Biomnis).

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

Outre les EmA et les anticorps anti-tTG, des anticorps contre des formes désamidées de la gliadine sont également spécifiques de la maladie cœliaque. Les performances en termes de sensibilité et de spécificité de ces anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine (DPG) sont supérieures à celle des anticorps anti-gliadine. Leur sensibilité est évalué entre 76.7 et 86% et leur spécificité entre 97.3% 99.3%.(24)

- Les recommandations

En France, la HAS a produit des recommandations en 2008 concernant la prescription des anticorps de dépistage de la maladie cœliaque. Sur le plan international, trois grandes recommandations ont été publiées concernant le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de la maladie par le National Institut for health Care Excellence (NICE / UK), l'American College Gastroenterology (ACG / USA) et l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN / UK, pédiatrie).

Recommandations HAS 2008 cf annexe 1

Les dernières recommandations HAS mises à jour en juin 2008 (synthétisées sous forme d'un arbre diagnostique cf annexe 1) préconisent que devant toute « suspicion clinique » il faut prescrire en première intention un dosage des IgA anti-transglutaminase.

La définition de « suspicion clinique » n'est pas explicitée. Il n'y a pas de description de critères durs imposant la réalisation du dépistage.

En France jusqu'en 2008 les anticorps anti-gliadine et anti-reticuline, de type IgA et IgG, ont été largement utilisés pour son dépistage. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés.

Après les mises à jour de 2008, les deux seuls examens préconisés et remboursés sont le dosage des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium pour le diagnostic et le suivi de la maladie.

La positivité des Ac anti-tTG impose toujours la réalisation de biopsies du duodénum chez l'adulte.

Leur négativité doit faire « réévaluer le tableau clinique et s'assurer de la présence de gluten dans l'alimentation ». Il faut alors évoquer un déficit en IgA et pratiquer un dosage pondéral des immunoglobulines. En effet un déficit est retrouvé chez 2% des patients atteints de maladie cœliaque, soit 10 fois plus que dans la population générale (14).

En cas de déficit en IgA avéré on dosera les IgG anti transglutaminase ou IgG anti endomysium.

En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de pratiquer des biopsies du grêle.

Actuellement le typage HLA n'a pas sa place en première intention dans le dépistage de la maladie cœliaque. L'intérêt majeur de l'association du génotypage HLA avec le dosage des anticorps serait la valeur prédictive négative lorsque le sujet a des anticorps négatifs et ne présente pas de gène de susceptibilité.(25)

Recommandations NICE (National Institute for health and Care Excellence) revisées en 2015 UK (cf annexe 2) (26) *:*

Il est recommandé de pratiquer un dépistage de la maladie cœliaque pour les patients présentant :

- Des douleurs abdominales persistantes ou un trouble fonctionnel intestinal
- Une fatigue prolongée
- Une perte de poids inexpliquée
- Une aphtose buccale sévère
- Une carence inexpliquée en fer, B12 ou folates
- Au moment du diagnostic de diabète de type 1 et de pathologie auto-immune thyroïdienne ainsi qu'aux apparentés de premier degré de malades cœliaques.

Le praticien peut envisager un dépistage de la maladie cœliaque en cas de diminution de la minéralisation osseuse, de symptômes neurologiques inexpliqués (surtout en cas de neuropathies périphériques ou d'ataxie), d'une infertilité inexpliquée ou de fausses couches à répétition, d'une augmentation des enzymes hépatiques inexpliquée, d'un syndrome de Down ou de Turner.

Recommandations ACG (American College Gastroenterology) 2013 USA (cf annexe 3) (27):

Groupes de patients pour lesquels un dépistage doit être envisagé :

- Patients présentant des symptômes, des signes ou preuves biologiques de malabsorption (diarrhée chronique avec perte de poids, stéatorrhée, douleurs

abdominales postprandiales, ballonnements). (Recommandation forte, haut niveau de preuve)

- Patients présentant des symptômes, des signes ou preuves biologiques pour lesquels la maladie cœliaque est une cause curable. (Recommandation forte, haut niveau de preuve).
- Patients ayant un apparenté de premier degré diagnostiqué malade cœliaque, s'il présente des signes, symptômes ou preuves biologiques de maladie cœliaque. (Recommandation forte, haut niveau de preuve).
- Patients asymptomatiques ayant un apparenté de premier degré avec un diagnostic confirmé de maladie cœliaque. (Recommandation conditionnelle, haut niveau de preuve).
- La maladie cœliaque devrait être recherchée comme cause d'une élévation des transaminases quand aucune autre cause n'a été retrouvée (Recommandation forte, haut niveau de preuve).
- Patients avec un diabète de type 1 s'il présente un symptôme digestif ou un autre signe ou preuve biologique suggestif de maladie cœliaque. (Recommandation forte, haut niveau de preuve)

1.7 Critères diagnostiques

- Comment diagnostiquer

Le diagnostic doit encore être systématiquement confirmé chez l'adulte par la réalisation de biopsies duodénales via une endoscopie œso-gastro-duodénale avant la prescription du régime sans gluten. Il est recommandé de prélever un minimum de quatre biopsies, si possible dans le troisieme duodénum(14).

Sur le plan histologique on recherche quatre anomalies caractéristiques de la maladie cœliaque :

- une atrophie villositaire
- une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux
- une hyperplasie des cryptes
- un infiltrat inflammatoire du chorion(14).

L'atrophie prédomine au niveau de l'intestin grêle proximale mais peut toucher tout l'intestin(7).

Il faut cependant noter que l'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies (Crohn, HIV, tuberculose, pullulation microbienne, giardiase …)

La classification histologique de Marsh modifiée par Oberhuber et al. reconnait désormais à coté des lésions sévères classiques d'atrophie villositaire totale (Marsh IIIc) des lésions d'atrophie villositaire subtotale (IIIb), partielle (IIIa), voire chez certains patients des lésions minimes se résumant à une augmentation de la taille des cryptes et du nombre de lymphocytes intraépithéliaux (Marsh II), celle-ci pouvant même être isolée (Marsh I).

Cette classification de Marsh a été prise en compte dans la définition des différentes formes de maladie cœliaque.

Ainsi les formes latentes détectées chez des sujets à risque par les tests sérologiques sont des formes asymptomatiques et sans atrophie villositaire mais souvent associées à une augmentation des lymphocytes intra épithéliaux(1).

Cependant l'hypothèse d'une corrélation entre sévérité des lésions muqueuses et intensité du syndrome de malabsorption ne semble pas étayée par des études récentes(1).

- Recommandations

Les recommandations actuelles préconisent encore systématiquement une confirmation histologique après un dépistage par les anticorps.

Concernant le diagnostic de la maladie cœliaque en pédiatrie, l'évolution actuelle va vers une simplification des procédures.

Les nouvelles recommandations de l'ESPGHAN sont les suivantes : devant des enfants ou adolescents avec des symptômes évocateurs de maladie cœliaque, des IgA antitransglutaminase supérieurs à 10 fois la normale, une positivité sur un second dosage des IgA anti-endomysium et un test HLA DQ2 ou DQ8 positif, la maladie cœliaque est confirmée sans nécessité de pratiquer une fibroscopie œso-gastro duodénale avec biopsies(28). (Cf annexe 2)

1.8 Prise en charge thérapeutique

Actuellement le seul traitement de la maladie cœliaque est un régime alimentaire sans gluten strict à vie. Il consiste en l'exclusion des aliments contenant du blé de l'orge et du seigle.

- Un régime complexe

Ce régime est contraignant et complexe dans sa mise en œuvre et son suivi. Une consultation avec une diététicienne spécialisée est fortement préconisée au moment du diagnostic. Il existe une structure associative : l'AFDIAG (Association Francaise Des Intolérants Au Gluten) qui pourra fournir des informations sur la présence ou non de gluten dans les aliments, médicaments et cosmétiques.

La complexité du régime réside en outre dans l'exclusion du gluten « caché » des aliments ou présent sous forme de « traces » par exemple dans le chocolat, les soupes industrielles, les bouillons etc…

De nombreux produits de substitution sont en vente en France, on les reconnait par la présence d'un épi de blé barré. Par ce contrat, les fabricants s'engagent à respecter la teneur maximale fixée à 20 mg de gluten par kg dans chaque produit tel que vendu au consommateur. Les fabricants s'engagent aussi à réaliser l'analyse dans le produit fini du gluten résiduel et à remettre ces résultats à l'AFDIAG, avant toute nouvelle commercialisation et au minimum une fois par an. À réception, ces analyses font l'objet d'un contrôle de l'AFDIAG qui a missionné une société experte en gestion de la sécurité alimentaire à cet effet.

- Un régime coûteux / procédure Affection Longue Durée

Les produits sans gluten sont chers et un malade cœliaque peut prétendre à un remboursement partiel des produits dans la mesure où les biopsies réalisées ont objectivées une atrophie villositaire. La demande d'ALD est initiée par le médecin traitant sur un formulaire S3501 et est soumise à accord du médecin conseil de la Sécurité Sociale. Une fois l'accord obtenu, un imprimé CERFA sera envoyé au patient et il pourra y coller les vignettes des produits sans gluten achetés ainsi que la facture des achats. La prise en charge est assurée selon les dépenses dans la limite de 45.73 euros TTC par mois. Le plus souvent la maladie cœliaque est considérée comme une ALD non exonérante.

- Prise en charge globale

Une supplémentation vitaminique (B9, B12, A, D, E, K) ainsi que d'une correction des éventuelles carences associées (fer, calcium, phosphore) pourront être entreprises au début du régime. Par ailleurs un bilan auto-immun ainsi qu'une évaluation de la densité minérale osseuse seront entrepris au moment du diagnostic.

- Une maladie chronique

Par ailleurs comme pour toute maladie chronique l'annonce diagnostic peut induire des réactions de défense variables. Il ne faudra pas sous-estimer l'impact psychologique et émotionnel de cette maladie, imposant une modification profonde du quotidien et pouvant être à l'origine d'un sentiment de différence et d'exclusion. L'AFDIAG, en plus de son rôle informatif, offre un soutien psychologique notamment au début du régime. Elle a également été à l'origine d'une opération nationale de sensibilisation et d'information à destination des professionnels de la restauration collective. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) peut désormais être mis en place pour que les enfants cœliaques bénéficient de repas sans gluten en restaurant scolaire.

- Evolution et suivi sous régime

L'efficacité et la surveillance du régime sans gluten sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après 1 à 3 mois de régime, puis par l'amélioration de l'aspect histologique et la négativation des anticorps après 12 mois de régime(14). Si le régime sans gluten est strictement suivi, il permet chez 70% des patients une amélioration clinique dans

les deux semaines.(14) La principale cause d'échec du RSG est sa mauvaise observance. En France un malade sur deux suivrait le régime de façon stricte et prolongée (29). C'est après avoir revu les conditions du RSG qu'on évoquera une résistance primitive (absence d'amélioration à l'introduction) ou secondaire (rechute après une amélioration initiale).

- Perspectives thérapeutiques

Devant la difficulté pour les patients de maintenir ce régime restrictif de façon optimale et durable, des nouvelles perspectives thérapeutiques émergent. Les pistes actuellement analysées sont le développement d'un blé modifié non immunostimulant, la digestion intraluminale du gluten en fragment non immunogène et le blocage du site des liaisons des peptides toxiques aux molécules HLA(30).

Un espoir important repose sur la thérapie enzymatique orale, qui a pour avantage une probable innocuité. Sans pour autant remplacer le régime sans gluten, elle pourrait cependant permettre des écarts alimentaires, améliorant ainsi le confort de vie du malade(30).

Chapitre 2 : Problématiques liée au dépistage

2.1 Sous-diagnostic : modèle de l'iceberg

Le modèle de l'iceberg a été proposé par Della Morte et Anne Ferguson il y a une quinzaine d'années afin d'illustrer la difficulté à estimer la prévalence de la maladie cœliaque.

Comme dit plus haut on estimerait à moins de 30% le taux de diagnostic des malades cœliaques.(5) Actuellement on considère qu'au début de son évolution, la maladie cœliaque s'exprime peu, voire pas du tout sur le plan clinique.

En dehors des formes cliniquement actives avec atteinte muqueuse, il faut individualiser au moins deux autres entités : d'une part la MC dite « latente » et d'autre part la MC dite « silencieuse »(23).

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

Pendant cette phase l'histologie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale (Marsh 0-1) et les anticorps spécifiques sont présents dans le sang(23).

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

Entre les deux, la maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques chez des sujets HLA Q2 ou DQ8, mais asymptomatique(4). Cependant un interrogatoire minutieux révèle souvent déjà des signes cliniques frustres(4).

Il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se déclencher à tout âge.

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

Tableau 2 : Les stades cliniques, biologiques et histologiques de la maladie cœliaque

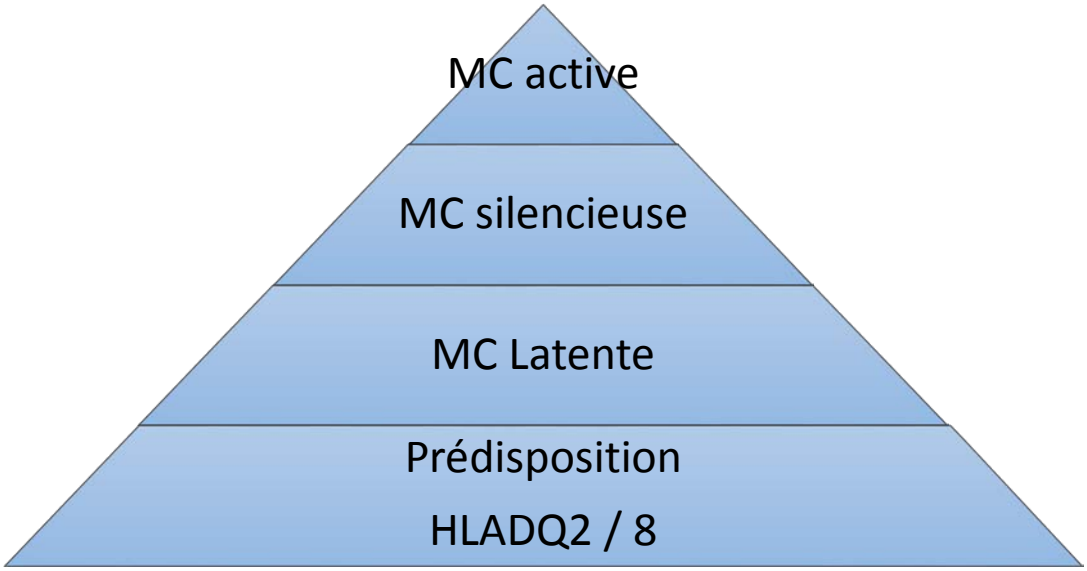


Figure 1 : Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque. D'après Lamireau et Clouzeau, Epidemiology of celiac disease. Pathol Biol (Paris). 2013 (4)

2.2 Bénéfices d'un dépistage précoce ?

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

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

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

Bien que le risque de fractures, de complications auto-immunes ou malignes chez les patients présentant une maladie cœliaque silencieuse ne soit pas établi précisément, la prescription d'un RSG est actuellement considérée comme nécessaire en cas d'atrophie villositaire pour en réduire le risque(1).

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

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

2.3 Autres pathologies liées au gluten ou au blé

La maladie cœliaque n'est pas la seule pathologie nécessitant une exclusion du gluten et du blé de l'alimentation. L'allergie au blé et plus récemment la notion d'hypersensibilité au gluten imposent ou motivent certains patients, (qui de plus en plus souvent s'auto-médiquent) à une restriction de leur régime alimentaire.

- *L'allergie au blé* : Deux types de réactions sont majoritairement décrites. La première est un asthme réactionnel à l'inhalation de farine dit « asthme du boulanger », la seconde est une réaction d'hypersensibilité immédiation avec manifestations cutanées, œdème de Quincke, choc anaphylactique dans les formes les plus graves. Dans ce cas la réaction est IgE dépendante et n'induit pas d'atrophie villositaire.(31)

- *L'hypersensibilité au gluten non cœliaque* (Non- celiac gluten sensitivity : NCGS) est une entité clinique décrite dans la littérature pour la première fois dans les années 1980. Elle implique des symptômes cliniques digestifs (douleurs abdominales, ballonements) et extra-digestifs (fatigue, maux de tête, eczéma) secondaire à la consommation de gluten en l'absence d'anticorps spécifique de la maladie cœliaque et d'atrophie villositaire(32).

Contrairement à la maladie cœliaque et à l'allergie au blé il n'y a pas de test diagnostic ou de critère histologique établis pour poser le diagnostic de NCGS. C'est un diagnostic d'exclusion.

Dans une récente étude anglaise la prévalence des patients s'étant auto-déclarés « NCGS » était de 13%(33). Dans une étude de 2015 portant sur une cohorte de sportifs pratiquant en compétition 41% déclaraient manger sans gluten.(34)

Cependant il semblerait que ces patients auto-déclarés NCGS seraient significativement améliorés par un régime sans gluten mais également par un régime pauvre en « FODMAP » (fermentable, oligo, di-, monosaccharides and polyols)(23) Cela suggérerait que des composés du blé autre que le gluten pourraient être en cause dans la symptomatologie des NCGS.(32).

Des études sont actuellement en cours pour approfondir les connaissances de ce syndrome.

2.4 Le rôle du médecin généraliste dans l'amélioration du dépistage

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

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

La majorité des formes de maladie cœliaque de l'adulte est atypique et extradigestive et rend le dépistage de la maladie complexe. En effet, actuellement moins de 30% des patients sont diagnostiqués.(5)

Par ailleurs, le délai moyen entre la première consultation médicale et le diagnostic de maladie cœliaque, quand il est posé, est de 5.8 ans(35).

Durant l'année précédant le diagnostic le score QALY (Quality Adjusted Life Year) évaluant la qualité de vie diminue nettement à 0.66, et il remonte rapidement à 0.86 après traitement $p<0.01$ (meilleur que la population générale= 0.79 $p<0.01$)(35)

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

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

Les recommandations françaises émisent par la HAS sont claires concernant la prise en charge diagnostique mais manquent de précision concernant le sous-entendu de « suspicion clinique » devant motiver le dépistage.

A l'inverse les recommandations internationales du NICE et de l'ACG énumèrent des critères multiples et variés qui conduiraient à l'extrême à pratiquer un dépistage chez presque tous les patients vus en consultation de médecine générale. Il n'y a pas de repère de prévalence pour les symptômes cités permettant au médecin d'integrer le dépistage dans une démarche raisonnée.

Une thèse de médecine générale soutenue à Rennes en 2015, portant sur la connaissance des médecins généralistes français du dépistage de la maladie cœliaque, objectivait que 82% ne connaissaient pas les recommandations, environ la moitié ne pratiquait aucun dépistage, et 32% prescrivaient un régime comme traitement d'épreuve.(36)

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

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

Pour tenter de répondre à cette problématique une campagne d'information a été menée par l'AFDIAG en 2014 afin d'aider le médecin généraliste à se repérer dans la prise en charge de cette pathologie mais aussi afin d'inciter le patient à consulter avant de s'auto-médiquer par un régime sans gluten qui fausserait les résultats des tests de dépistage. cf Annexe 4

Par ailleurs à l'occasion de la nouvelle Loi santé, l'AFDIAG a également voulu sensibiliser le gouvernement aux difficultés de prises en charge de la maladie cœliaque dans notre pays.

Elle a demandé aux adhérents d'envoyer à leurs parlementaires (députés et sénateurs) un projet d'amendement demandant un rapport sur la prévalence, la prévention, le dépistage et la prise en charge de la maladie cœliaque en France, et sur le niveau de connaissance des praticiens, et qu'il soit émis des recommandations de politique de santé publique en la matière.

Madame la Ministre Marisol Touraine s'est déclarée défavorable mais a affirmé comprendre l'importance du sujet. Elle a précisé recevoir de nombreux courriers de parlementaires sur la question. La ministre a déclaré saisir la Haute Autorité de Santé pour étudier comment mieux prendre en charge la maladie.

Partie 2 : Matériel et Méthode

Chapitre 1 : Questions / Objectifs

Notre questionnement a porté sur les possibilités d'amélioration du dépistage de la maladie cœliaque de l'adulte par le médecin généraliste et notamment sur la reconnaissance des cliniques atypiques et extradigestives.

Notre objectif principal a été d'évaluer la pertinence du dépistage de la maladie cœliaque que ce soit en termes de dépistage de masse ou de dépistage ciblé, en mettant en avant les symptômes et critères clinico-biologiques devant amener le médecin généraliste à prescrire le dosage des anticorps anti-transglutaminase.

Nos objectifs secondaires ont été de mieux connaître la prévalence de la maladie cœliaque dans ces situations cliniques atypiques (majoritaires) mais fréquemment rencontrées en médecine générale, afin d'intégrer son dépistage dans une démarche diagnostique faisable en premier recours et réaliste en termes de coût.

Enfin nous avions pour objectif de produire des arbres d'orientation diagnostique pour les symptômes prévalents en premier recours afin de permettre au médecin généraliste d'avoir une vision globale de ces situations cliniques.

Chapitre 2 : Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une synthèse des données de la littérature internationale concernant le dépistage et le diagnostic de la maladie cœliaque puis une analyse des données d'après un schéma qualitatif narratif.

Chapitre 3 : Recherche bibliographique

3.1 Bases de données

Les bases de données ci-dessous ont été explorées de janvier 2015 à novembre 2015 :

- MedLine (PubMed)
- EM Consulte
- Cochrane Library
- Sudoc

3.2 Equation de recherche

Afin de ne pas restreindre la recherche Pubmed et Cochrane Librairy avec une équation trop sélective, nous avons choisi de procéder à une pondération du terme Mesh « Celiac disease » comme suit :

("Celiac Disease/analysis"[Mesh] OR "Celiac Disease/complications"[Mesh] OR "Celiac Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Celiac Disease/diet therapy"[Mesh] OR "Celiac Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Celiac Disease/genetics"[Mesh] OR "Celiac Disease/prevention and control"[Mesh])

Pour la base de données Em Consulte le terme Mesh « celiac disease » n'a pas été pondéré.

BASE	Mots clés	Nombre de résultats
PubMed	« celiac disease » en pondération	12079
Em Consult	« celiac disease »	1123
Cochrane	« celiac disease » en pondération	139
Thèse	« maladie cœliaque »	291

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères de non inclusion initiale :

- Une date de parution antérieure à 2008 (dernière recommandations HAS)
- Les articles en langue autre que française ou anglaise
- Les articles ne disposant pas de résumé

Critères de non inclusion sur titre et sur résumé :

- Les articles ne décrivant pas d'intervention
- Les articles concernant : les techniques biologiques ou histologiques spécifiques de dépistage ou de diagnostic
- Les articles décrivant une intervention utilisant uniquement un dépistage par anticorps antigliadine
- Les articles étudiant des signes atypiques peu prévalents en médecine générale et nécessitant un avis spécialisé d'emblée (maladie de système, neuropathies, cardiopathies)
- Les articles traitant des stades avancés de la maladie
- La prise en charge thérapeutique de la maladie et de ses complications tardives

- Les articles concernant les pathologies liées au gluten autres que la maladie cœliaque
- Les études portant exclusivement sur une population pédiatrique (<16 ans)
- Les articles déjà inclus via une autre base de données (doublons).
- Les éditoriaux ou commentaires d'articles
- Les cases report

Critères d'inclusion après lecture complète

- Les études concernant le dépistage et le diagnostic de la maladie cœliaque
- Les études concernant les signes cliniques atypiques et extradigestifs de la maladie les plus prévalents en médecine générale
- Les études concernant les groupes à risque (apparentés, auto-immunité)
- Tout article original ou de synthèse, pertinent pour répondre à la question posée.

Critère d'exclusion pour la synthèse définitive

- Manque de validité scientifique des articles selon les grilles officielles d'analyse cf annexes.
- Les articles déjà étudiés dans une méta-analyse incluse sauf en cas d'autres informations exploitables.

Chapitre 4 : La sélection des articles

Une première lecture sur titre, puis sur résumé, a permis de ne pas inclure les articles repondant aux critères mentionnés ci-dessus.

Les articles restants et retenus ont été lus en entier afin de statuer sur leur inclusion. Certains ont été exclus car finalement trop éloignés du sujet ou présentant une méthodologie non satisfaisante.

Outre les articles inclus dans notre analyse spécifique, qui présentaient tous les critères d'inclusion, d'autres articles ont permis de constituer la bibliographie car ils étaient pertinents pour enrichir l'état des connaissances et la discussion. Ils n'ont pas été analysés mais ont été utilisés comme sources de données utiles.

Les articles inclus ont été analysés avec les grilles dédiées

- Pour les revues systématiques et les méta-analyses, nous avons utilisé la liste d'items de la déclaration PRISMA (PRISMA Statement : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ainsi que la grille du guide d'analyse de la littérature de l'ANAES pour les revues de synthèse.
- Pour analyser la qualité du rapport et la qualité méthodologique des études observationnelles, nous nous sommes appuyés sur la grille STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology), ainsi que sur la grille du guide d'analyse de la littérature de l'ANAES pour les études de cohorte.

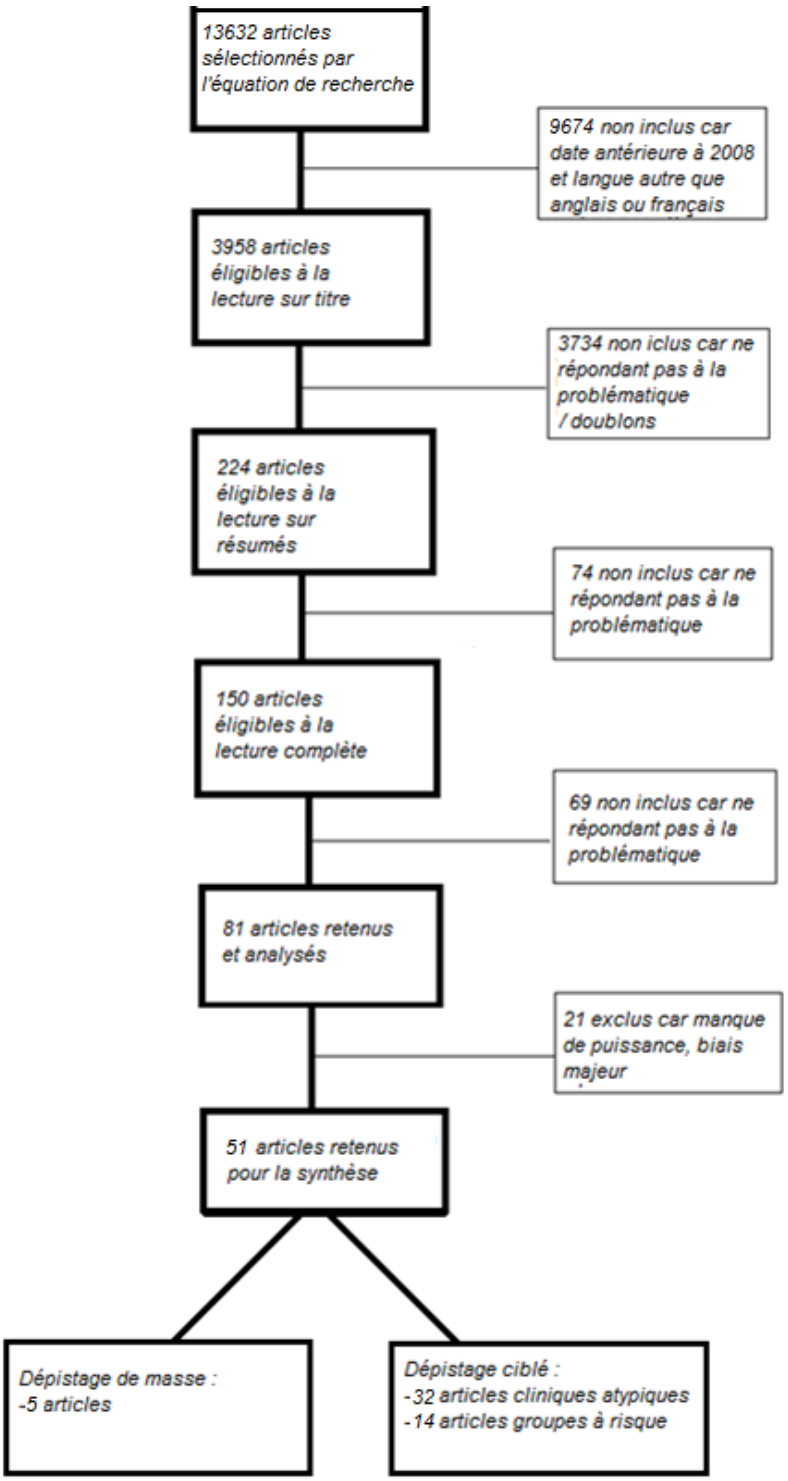
Chapitre 5 : Tris des articles inclus sélectionnés

Les articles sélectionnés pour l'analyse ont été triés pour être analysés selon deux axes, le dépistage de masse et le dépistage ciblé sur les groupes à risque (apparentés de premier degré et comorbidité auto-immune), et les cliniques atypiques.

Les signes atypiques de la maladie cœliaque ont été choisis a priori, en fonction de leur prévalence en consultation de médecine générale : l'anémie ferriprive, la diminution de la densité minérale osseuse, l'augmentation des transaminases, les troubles de la reproduction, les troubles fonctionnels intestinaux.

Partie 3 : Résultats

Chapitre 1 Diagramme de flux



Chapitre 2 Dépistage de masse

Nous avons, par le biais de l'équation de recherche, identifié 5 articles pertinents concernant la problématique du dépistage de masse de la maladie cœliaque.

❖ Article de Nachman et al 2008 (37)

Objectif : Evaluation de la qualité de vie des patients cœliaques nouvellement diagnostiqués en fonction de la forme d'expression de la maladie : classique (diarrhées, douleurs abdominales, malabsorption), atypique ou silencieuse.

Méthode : Etude prospective observationnelle.

Population : 132 malades cœliaques nouvellement diagnostiqués ont été inclus dont 97 avec une forme classique, 35 une forme atypique et 10 une forme silencieuse. Le dépistage a été pratiqué du fait d'un apparenté diagnostiqué malade cœliaque. Ont été exclus les patients dont les données histologiques n'étaient pas disponibles, ayant déjà commencé un RSG ou dont le suivi sur plusieurs mois n'était pas possible.

Intervention : Ont été recueillis par un interrogatoire trois questionnaires : le Short Form 36 Health Survey (Qualité de Vie), le Gastro-intestinal Symptoms Rating Scale (Symptomes gastro-intestinaux) et le Beck Depression Inventory Both (Score de dépression) lors du diagnostic puis à 3, 6, 9 et 12 mois.

Résultats :

Au diagnostic, les patients avec une forme classique avaient une altération plus prononcée de tous les items des 3 questionnaires (qualité de vie, symptômes gastro-intestinaux, et signes dépressifs) par rapport aux patients présentant une forme atypique et silencieuse ($p<0.01$ / $p< 0.00001$).

Le RSG a permis une amélioration rapide (dès 3 mois) de la plupart des mesures dans les formes classiques et atypiques mais pas dans les formes silencieuses.

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : L'étude montre que les malades cœliaques présentant une symptomatologie atyique ou silencieuse ont une meilleure qualité de vie que ceux présentant une forme classique. Par ailleurs l'altération des patients présentant une forme silencieuse semble minime. Le RSG permet une amélioration rapide et significative chez les patients symptomatiques.

❖ Article de Lohi et al. 2009 (38)

Objectif : Evaluation de la mortalité chez les patients malades cœliaques non diagnostiqués.

Méthode : Etude observationnelle de cohorte rétrospective

Population : Ont été inclus un échantillon représentatif de la population de 6987 individus âgés de 30 à 99 ans. Ont été exclus, en 2001, les malades cœliaques déjà diagnostiqués ou présentant une dermatite herpétiforme.

Intervention : Dosage des IgA anti-tTG + EMA sur des échantillons sanguins prélevés dans les années 1978-1980. Utilisation des dossiers médicaux et des registres nationaux de décès pour obtenir des informations sur la morbi-mortalité des patients inclus.

Résultats :

204/6987 soit 2.9 % étaient positifs aux anti-tTG et 74/6987 soit 1.1% positifs aux EMA.
Le risque relatif de mortalité ajusté sur l'âge et le sexe n'etait pas augmenté ni dans le groupe tTG positif : RR 1.19 (IC 95% 0.99-1.42), ni dans le groupe EMA positif : RR 0.78 (IC 95% 0.52-1.18).
En analyse multivariée avec ajustement sur le BMI, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'HTA, le taux de cholestérol, le diabète, les pathologies coronariennes, les AVC et les cancers, la mortalité n'était pas non plus augmentée.

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : Le bon pronostic retrouvé en termes de mortalité suggère que le dépistage des patients asymptomatiques par un dépistage de masse n'est pas recommandé. Cependant d'autres variables comme les risques fracturaires ou la qualité de vie doivent être mieux évaluées dans des études ultérieures.

- Article de Godfrey et al 2010(39)

Objectifs : Evaluation de la morbi-mortalité chez les patients cœliaques non diagnostiqués de plus de 50 ans.

Méthode : Etude observationnelle de cohorte rétrospective.

Population Une cohorte de 16847 individus de plus de 50 ans représentative de la population a été initialement recrutée pour une étude sur les NGUS. Ont été exclus les individus présentant une maladie cœliaque connue, ou dont l'échantillon sanguin n'était plus valide.

Intervention : Dosage des IgA anti- tTG +/- EMA. Utilisation des dossiers médicaux et des registres de décès pour obtenir des informations sur la morbi-mortalité.

Résultats : 129/16847 soit 0.8% étaient positifs aux IgA anti-tTG.

20/129 (15%) ont été diagnostiqués malade cœliaque. 109/129 (84%) sont restés non diagnostiqués.

Un groupe contrôle de 254 individus non malade cœliaque a été utilisé pour évaluer les facteurs de morbi-mortalité.
Chez les non diagnostiqués : le T score lombaire est diminué par rapport au groupe contrôle sain -1.7 vs -0.9 OR 0.64 (IC 0.48-0.85). On retrouve une augmentation du risque d'ostéoporose, d'hypothyroïdie, une diminution du BMI, du taux de cholestérol et du taux de ferritine. Le risque global de cancer n'est pas augmenté 31/127 vs 51/254 OR 1.29 (IC 95% 0.77-2.15). La mortalité toutes causes confondues n'est pas augmenté HR 0.80 (IC 95% 0.45-1.41).

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : L'étude objective une prévalence de malade cœliaque non diagnostiqué de 0.8% dans la population adulte de plus de 50 ans. Les non

diagnostiqués ne présentent pas d'augmentation de la mortalité mais sont associés à un sur-risque de diminution de la densité minérale osseuse et de la ferritine. L'existence d'un bénéfice net au dépistage des asymptomatiques n'est pas encore clairement établi.

A noter l'absence de confirmation histologique du diagnostic de maladie cœliaque et de test de déficit en IgA chez les séronégatifs.

- Article de Canavan et al. 2011(40)

Objectif : Etude de la mortalité chez les malades cœliaques non diagnostiqués.

Méthode : Etude observationnelle de cohorte rétrospective

Population : Ont été inclus une cohorte de 7527 individus de la région de Cambridge agés de 45 à 76 ans en 1990. Ont été exclus les individus présentant une maladie cœliaque déjà diagnostiquée traitée ou non, ou ayant exclus volontairement le gluten de leur alimentation, les individus dont l'échantillon sanguin n'était plus techniquable.

Intervention : Dosage rétrospectif des IgA EMA confirmé par un dosage des IgA anti-tTG en cas de positivité. Utilisation des données des registres de mortalité de l'Office National des Statistiques de mortalité du Royaume-Uni

Résultats :

87/7527 soit 1.15% étaient positifs aux IgA EMA.
La période de suivi moyen sur la cohorte a été de 16.8 ans.
Le taux de mortalité toutes causes confondues chez les EMA + était de 9.4/1000/an (IC 95% 5.4-16.1) comparé à 12.7/1000/an (IC 95% 12.1-13.1) chez les EMA- soit un HR : 0.73 (IC 95% 0.42-1.26).
La mortalité par cancer et maladie circulatoire n'était pas augmentée : HR respectifs 1.27 (IC 95% 0.57-2.85) et 1.39 (IC 95% 0.66-2.92).
Par ailleurs en analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, le tabagisme et le groupe socioéconomique les individus positifs aux EMA n'ont pas non plus d'augmentation de la mortalité, avec un HR 0.98 (IC 95% 0.57-1.69).

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : Les malades cœliaques non détectés de plus de 45 ans n'ont pas d'augmentation du risque de mortalité comparé à la population générale. Les causes de décès ne sont pas non plus différentes. Ces conclusions ne permettent pas d'approuver un dépistage de masse de la maladie chez les plus de 45 ans mais il n'est pas possible d'extrapoler ces interprétations aux plus jeunes. Par ailleurs il est possible qu'un dépistage de masse puisse être bénéfique en termes de morbidité et de qualité de vie.

A noter une définition de la maladie cœliaque uniquement par le test sérologique IgA EMA.
Pas de possibilité d'identifier si les malades ont été diagnostiqués après la période de recueil des échantillons et donc traités.
Possibilité d'existence d'autres facteurs confondant non utilisés lors de l'analyse multivariée.

- Article de Vilppulla et al 2011(41) :

Objectif : Evaluation du bénéfice du dépistage systématique et du traitement de la maladie cœliaque chez les patients de plus de 50 ans.

Méthode : Etude observationnelle prospective

Population : Ont été inclus 35 malades cœliaques nouvellement diagnostiqués par un dépistage de masse sur une cohorte de 2815 individus de plus de 50 ans représentatifs de la population générale. La moyenne d'âge est de 61 ans avec 57% de femmes. Ont été inclus les individus positifs aux IgA anti-tTG chez qui une FOGD avec biopsies duodénales confirme une atrophie villositaire. Ont été exclus les individus ayant commencé un RSG avant l'inclusion ou ayant refusé la FOGD.

Intervention : Recueil des antécédents, évaluation clinique, évaluation de la qualité de vie par un questionnaire dédié (PGWB : Test Psychological General Well Being), bilan biologique avec bilan ferrique et vitaminique, réalisation d'une ostéodensitométrie pour évaluation de la DMO, évaluation de l'observance du régime sans gluten. Les données ont été recueillies au diagnostic et après un à deux ans de régime sans gluten.

Résultats :

-Au diagnostic :

10/35 (39%) ont un antécédent familial de maladie cœliaque, 10/35 (39%) une comorbidité auto-immune.
14/35 (40%) présentent de l'ostéopénie et 8/35 (23%) de l'ostéoporose. 8/35 (23%) avaient un antécédent de fracture après un traumatisme à faible intensité, contre 4% pour le reste de la cohorte ($p<0.001$).
Les scores de qualité de vie n'étaient pas différents entre les deux groupes.
32/35 (91%) ont accepté un RSG

-Après un à deux an de RSG

27/32 ont maintenu strictement le RSG.
Les signes fonctionnels ont disparu chez 14/15 des patients symptomatiques.
Le taux de ferritine, vit B12, D et E a augmenté de manière significative chez ces 32 patients.
Le Zscore fémoral a augmenté significativement (pas d'augmentation significative en vertébral). Le T-score chez les osteopéniques et ostéoporotiques a augmenté de -2 à -1.7 en fémoral (p0.03), et de -2.2 à -2.1 en vertébral ($p=0.20$).
La qualité de vie ne s'est pas modifiée.

En pratique 29/35 soit 83% faisaient partie d'un groupe à risque ou présentaient un symptôme extradigestif : antécédent familial de maladie cœliaque, comorbidité auto-immune ou antécédent de pathologie fracturaire avec traumatisme de faible intensité.

Conclusion des auteurs / Biais : Les patients cœliaques dépistés par un dépistage de masse à priori asymptomatiques peuvent souffrir de signes de malabsorption infra clinique, de signes gastro-intestinaux ou de diminution de la minéralisation osseuse, qui peuvent être améliorés par un traitement par RSG. Par ailleurs le régime n'entraîne pas d'altération de la qualité de vie, et son observance est bonne. Malgré cela il manque encore des données concernant les

coûts et les bénéfices pour recommander un dépistage de masse de la maladie cœliaque. Par ailleurs la majorité des patients faisait partie d'un groupe à risque ce qui permet de recommander le dépistage actif des patients de plus de 50 ans dans ces groupes cibles.

A noter l'absence d'ostéodensitométrie dans le groupe contrôle

Chapitre 3 Dépistage ciblé

Nous avons identifié 46 articles qui traitent d'un dépistage ciblé de la maladie cœliaque. Nous avons divisé cette section entre les études portant sur les patients faisant partie d'un groupe à risque, et ceux présentant une symptomatologie atypique ou extradigestive.

3.1 Les groupes à risque

Les apparentés de premier degré

- Article de Almeida et al (42) 2008:

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez leurs apparentés de premier degré.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective transversale.

Population :188 apparentés de premiers degré de 72 malades cœliaques ont été recrutés (102 parents, 76 frères et sœurs et 10 enfants), leur moyenne d'âge était de 29.9 ans (1 – 75 ans), 60% de femmes, 40% d'hommes. Tous les apparentés mangeaient du gluten.

Intervention : Dosage des IgA EMA + tTG +/- FOGD avec biopsies duodénales. Le diagnostic de maladie cœliaque était posé en cas de positivé d'un anticorps et de l'existence d'une lésion histologique (Marsh I à III).

Résultats : 9/188 soit 4.8% étaient positifs aux IgA EMA + tTG et tous avaient une histologie compatible avec le diagnostic de maladie cœliaque (Marsh 1/2/3). Les malades cœliaques dépistés étaient 5 sœurs, 1 frère et 3 mères (8 Marsh 3 et 1 Marsh 1). Sur les 9 dépistés, 1 seul présentait des symptômes typiques de maladie cœliaque.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les apparentés sont à haut risque de développer une maladie cœliaque, une démarche active de dépistage doit être appliquée spécialement dans les familles où plusieurs membres sont atteints.

- Article de Biagi et al (43) 2008:

Objectif : Evaluer la prévalence et l'incidence de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective.

Population : 158 apparentés de premier degré de 73 malades cœliaques avec confirmation histologique. 85 femmes, moyenne d'âge 46.2 ans +/- 16.6.

Intervention : Ils ont bénéficié d'un dépistage sérologique par IgA EMA +/- FOGD avec biopsies duodénales. Chez les séronégatifs les tests ont été réalisés à nouveau au moins 1 an après.

Résultats : 28/158 apparentés de premier degré étaient positifs aux Ig EMA avec confirmation histologique soit 17.7% de malades cœliaques dépistés. (IC 95% 12.1-24.6). (20 femmes, moyenne d'âge 46.4 ans +/-16.9).

Concernant les 130 séronégatifs, 64 ont acceptés de refaire les tests : 1/64 a développé une maladie cœliaque en 51 mois, diagnostiquée sur des plaintes fonctionnelles et non sur le dépistage de l'étude ; soit une incidence annuelle de 0.437% (IC 95% 0.05-2.62).

Conclusion / biais identifiés par leurs auteurs : Une stratégie proposée récemment était de faire un dépistage HLA à tous les apparentés de premier degré puis un dosage des Ig tous les 2 ans aux DQ2 et DQ8. Si cette stratégie avait été suivie dans l'étude elle aurait couté 30 000€ euros au lieu de 1400€ et n'aurait permis de dépister qu'un seul patient durant le suivi (qui de toute façon aurait probablement été diagnostiqué sur une base de plaintes fonctionnelles). Il n'y a pas encore de preuve suffisante dans la littérature pour appliquer une telle stratégie. L'incidence annuelle de la maladie cœliaque est évaluée dans cette étude à 0.4% chez les apparentés de premier degré adultes, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la nécessité d'un suivi et sa fréquence.

- Article de Oliveira et al (44) 2012:

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés d'enfants malades cœliaques.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective transversale.

Population : 268 apparentés de premier degré de 163 enfants cœliaques diagnostiqués sur les critères de l'ESPGHAN. Aucun apparenté ne suivait de régime sans gluten lors de l'inclusion dans l'étude. Répartition : 232 parents (143 mères, 89 pères, âge médian : 38 ans), 11 sœurs et 25 frères (âge médian 10 ans).

Intervention : Ils ont bénéficié d'un dépistage rapide par un test capillaire « biocard » et en cas de positivité une confirmation par dosage sanguin des IgA anti-tTG et d'une FOGD avec biopsies duodénales. Un diagnostic de maladie cœliaque a été établi en cas de positivité des anticorps et d'une histologie typique au stade Marsh 3. Les sujets ont été interrogés sur leurs antécédents médicaux et sur la présence de plainte fonctionnelle digestive et extradigestive.

Résultats : 12/268 apparentés soit 4.5% étaient positifs au test rapide (9 mères, 2 pères, 1 frère) et 3/268 présentaient un test suggérant un déficit en IgA.

1 mère a refusé de poursuivre les investigations.

7/268 apparentés avait des IgA anti tTG positifs et une histologie au stade Marsh 3 soit 2.6% : 5 mères, 2 pères avec une moyenne d'âge de 39 ans. 2 présentaient des diarrhées fréquentes, 1 de la constipation, 1 un RGO, et 1 des douleurs épigastriques.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : le risque de maladie cœliaque est élevé chez les apparentés de premier degré et ils devraient être dépistés. L'utilisation d'un test de dépistage rapide devrait être effectuée par un observateur expérimenté pour limiter le risque de mauvaise interprétation. La présence ou l'absence de symptômes ne devrait pas influencer la décision de dépister. Les faux positifs de cette étude étaient probablement liés à une coloration très peu prononcée du test considéré comme positif.

- Article de Uenishi et al (45) 2014

Objectif : Evaluer l'incidence de la séroconversion des anticorps de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré avec un dépistage initial négatif.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Population / Intervention : Une première cohorte de 450 apparentés de premier degré de 186 malades cœliaques a bénéficié d'un dépistage par IgA anti-tTG + EMA +/- FOGD avec biopsies duodénales. Les apparentés étaient : 236 parents (moyenne d'age 45.9 +/-14.3), 147 frères et sœurs et 67 enfants.

Puis 205 apparentés initialement séronégatifs ont été retestés dans un intervalle de temps moyen entre deux tests de 51.1 mois +/- 28.7.

Résultats 19/450 soit 4.2% apparentés présentaient une maladie cœliaque avec confirmation histologique.

Puis 8/205 présentaient une séroconversion pendant la période de suivi soit 4% et 5/205 ont eu une confirmation histologique.

L'incidence annuelle calculée de la séroconversion est de 0.141 (IC 95% 0.7-1) et l'incidence annuelle de la maladie cœliaque avec confirmation histologique est de 0.098 (IC 0.7-1.0).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les données confirment que les apparentés de malades cœliaques sont à risque de développer la maladie. D'autres études concernant l'incidence sont nécessaires. Actuellement dans la région (Brésil) les apparentés bénéficient d'un typage HLA et d'une sérologie tous les 2 ans ou plus si apparition de signes évocateurs.

- Article de Singh et al. 2015 (46)

Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré

Type d'étude : Méta-analyse d'études observationnelles.

Population : 54 articles soit 10252 apparentés de premier degré

Résultats : La prévalence groupée de la maladie cœliaque est de 7.5% (IC 95% 6.3-8.8).

La prévalence groupée la plus haute est retrouvée chez les frères et sœurs 8.9%, puis chez les enfants 7.9% puis les parents 3.0%. Les apparentés de premier degré feminin ont une prévalence plus élevée : 8.4% vs 5.2% (p=0.047). La probabilité d'être malade pour la sœur du cas index est de 1/7 contre 1/16 pour le frère

Les comorbidités auto-immunes

❖ Article de Elfstrom (1) 2008 et (2) 2014 (47)(48)

1) Objectif : Evaluer le risque de développer une pathologie thyroïdienne chez les malades cœliaques en comparant les registres nationaux de malades.

Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective cas-témoins.

Population : 14021 malades cœliaques ont été inclus ainsi qu'un groupe contrôle de 68068 individus représentatifs de la population. Ont été exclus les patients ayant présenté une maladie thyroïdienne avant le diagnostic de maladie cœliaque.

Intervention : Analyse rétrospective des registres Nationaux Suédois pour identifier les patients ayant un diagnostic de maladie cœliaque et les patients présentant une pathologie thyroïdienne.

Résultats :La maladie cœliaque est associée à un sur-risque de développer :

- Une hypothyroïdie HR 4.4 (IC 95% 3.4-5.6) p<0.001
- Une thyroidite HR 3.6 (IC 95% 1.9-6.7) p< 0.001
- Une hyperthyroïdie HR 2.9 (IC 95% 2.0-4.2) p<0.001

L'incidence (pour 100 000 personnes par an) d'une pathologie thyroïdienne chez les malades cœliaques est très augmentée :

- Hypothyroidie : 67 vs 20
- Thyroidite : 9 vs 3
- Hyperthyroidie 25 vs 10

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : cette étude conclue que la maladie cœliaque est associée à l'hypothyroïdie, la thyroïdite et l'hyperthyroidie. Les auteurs suggérent que cette augmentation du risque de pathologie thyroïdienne est l'expression plus générale d'un sur-risque auto-immun.

2) Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients diabétiques type 1.

Type d'étude : Revue de littérature avec méta-analyse d'études observationnelles

Résultats : La prévalence groupée de la maladie cœliaque confirmée histologiquement chez les patients DT1 est de 6% (IC 95% 5.0-6.9%)

❖ Article de Neuhausen et al (49) 2008

Objectif : Evaluer la prévalence des comorbidités auto-immune (DT1, polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite rhumatoïde juvénile, hypothyroïdie et alopécie) chez les malades cœliaques et leurs apparentés de premier degré.

Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective

Population / Intervention : 408 malades cœliaques et 1272 apparentés de premier degré ont répondu à un auto-questionnaire sur leurs antécédents médicaux. Les informations médicales collectées ont été vérifiées par un entretien téléphonique.

Résultats :

Dans le groupe malades cœliaques 59 pathologies auto-immunes chez 54 patients /408 ont été déclarés soit 13% des individus qui présentaient une comorbidité.

On retrouvait une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie avec un SR à 2.3 (IC 1.6-3.0) et du diabète de type 1 avec un SR à 10 (IC 5.3-16.7).

On ne retrouvait pas de différence pour la PR, la PRH et l'alopécie.

Dans le groupe apparentés, 62 pathologies auto-immunes chez 58 individus /1272 ont été déclarées soit chez 4.6% des individus. On retrouvait une augmentation significative du DT1 à tous les âges avec un SR à 3.2 (IC 1.7-5.3). Il n'y avait pas d'augmentation de la prévalence des autres pathologies.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Cette étude soutient l'hypothèse d'une augmentation des pathologies auto-immunes dans les familles de malades cœliaques par rapport à la population générale. 13.2% des malades cœliaques et 4.6% de leur apparentés de premiers degré ont une comorbidité auto-immune.

Les SR estimés sont peu précis en raison des faibles prévalences des pathologies, les données ont été recueillies par des auto-questionnaires et non sur des comptes rendus médicaux (même si lorsque cela a été possible les données étaient concordantes), certains diagnostics pouvaient être manquants ou erronés en raison du schéma du questionnaire.

- Article de Spadaccino et al 2008 (50)

Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Intervention : Mesure du taux d'IgA anti tTG et dosage pondéral des Ig, en cas de déficit dosage des IgG AGA. En cas de positivité à l'un des anticorps, réalisation d'une FOGD avec biopsies duodénales

Population : 276 patients affectés d'une pathologie auto-immune thyroïdienne ont été inclus : 235 femmes et 41 hommes. 186 avaient une thyroïdite chronique et 90 une maladie de Basedow. La moyenne d'âge de la population était de 42.6 ans (12 – 89 ans).

Résultats : 5/276 avaient une maladie cœliaque déjà identifiée au début de l'étude soit 1.8%.

Sur les 271 restants 10 avaient une sérologie positive pour la MC (9 tTG et 1 AGA car déficit IgA). 5 avaient une lésion histologique et les 5 autres avaient une FOGD normales et étaient considérés comme MC latents.

15/276 soit 5.4% des patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne ont une maladie cœliaque (tous les stades compris).

13/186 dans le sous groupe thyroïdite chronique soit 7% et 2/90 dans le groupe Basedow soit 2.2% présentent une maladie cœliaque.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune est plus importante que dans la population générale motivant la nécessité d'un dépistage.

- Article de Elli et al (51) 2012

Objectif : Evaluer les comorbidités auto-immunes associées à la maladie cœliaque, leur période d'apparition et leur relation avec le suivi d'un régime sans gluten ou non.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte prospective.

Population : 1015 malades cœliaques (confirmation histologique stade Marsh 3) et un groupe contrôle de non cœliaques de 848606 individus de la même région.

Intervention : Les malades cœliaques ont été cliniquement et biologiquement évalués tous les ans, un interrogatoire initial concernant les antécédent personnels et familiaux a été recueilli, chaque diagnostic de pathologie auto-immune était recensé, le suivi du régime sans gluten était notifié. L'âge du diagnostic était réparti entre les différentes sous catégories : <2ans, 2-14 ans, 14-60 ans, >60 ans. La présentation était répartie entre classique / mono-paucisymptomatique / associée à une dermatite herpétiforme / liée à un programme de dépistage. Le suivi du RSG était réparti entre strict / partiel / incorrect. Le groupe contrôle était suivi via l'utilisation des registres médicaux.

Résultats : La prévalence des pathologies auto-immunes chez les malades cœliaques est de 23% (235/1015) contre 0.4% dans le groupe contrôle ($p<0.001$).

85% ont une seule comorbidité auto-immune.
40.5% des maladies auto-immunes étaient présentes au moment du diagnostic de maladie cœliaque, 12% diagnostiquées de manière contemporaine et 47.5% après.
Le malade cœliaque a un risque de développer une comorbidité auto-immune plus élevée que dans le groupe contrôle avec un OR à 73.19 (IC 95% 63.02-85) $p<0.0001$.

La répartition des pathologies auto-immune comprend :
44.2% de pathologie thyroïdienne (87.5% d'Hashimoto, 12.5% de Basedow)
40.8% d'atteinte cutanée (dermatite herpétiforme, psoriasis, vitiligo, alopécie, lupus érythémateux, sclérodermie)
4.6% de diabète de type 1.

Les patients de plus de 35 ans au moment du recueil de données ont un risque doublé de contracter une pathologie auto-immune.

Le diagnostic pendant l'enfance (avant 14 ans) de la maladie cœliaque est un facteur de risque de développer une comorbidité auto-immune HR 1.62 (IC 1.15-2.29 $p=0.0061$).
Concernant le régime sans gluten : 78% suivaient un regimé strict, 13.6% un partiel et 8.4% de manière incorrecte. La prévalence des pathologies auto-immunes n'était pas statistiquement différente dans les différents groupes. 97% des patients développant une

comorbidité auto-immune après le diagnostic de maladie cœliaque suivaient correctement leur RSG.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les malades cœliaques ont une susceptibilité génétique à développer une pathologie auto-immune indépendamment d'autres facteurs. Les malades cœliaques devraient bénéficier d'un programme de dépistage des comorbidités auto-immunes surtout s'ils ont plus de 35 ans. Ainsi même les enfants diagnostiqués pendant l'enfance ont un risque plus important de développer une pathologie auto-immune.

- ❖ Article de Bakker et al (52) 2013

Objectif : Evaluer les caractéristiques cliniques et génétiques des patients présentant une maladie cœliaque et un diabète de type 1.

Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective de cohorte.

Population / Intervention : 118 patients ont été inclus et leurs données médicales ont été recueillies par un investigateur (âge de début du diabète, âge au moment du diagnostic de maladie cœliaque, plaintes fonctionnelles, durée de ces plaintes, comorbidités, antécédents familiaux). La cohorte a été divisée entre un groupe A : diagnostic de maladie cœliaque avant 18 ans ; et un groupe B : diagnostic après 18 ans. Moyenne d'âge du groupe : 36 ans (17-53 ans), 64% de femmes.

Résultats : La majorité des patients a d'abord été diagnostiquée diabétique type 1 (91.5%). Une répartition bimodale de l'âge du diagnostic de la maladie cœliaque chez les diabétiques type 1 a été observée (pic d'incidence à 10 et 45 ans).

42% des diabétiques ont eu un diagnostic de maladie cœliaque au moins 10 ans après le diagnostic de diabète.

Les femmes ont été diagnostiquées malades cœliaques plus jeunes que les hommes (25 ans vs 39 ans $p<0.05$).

Chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte, 48% rapportaient des plaintes fonctionnelles digestives au moins 5 ans avant le diagnostic. Pour les malades cœliaques diagnostiqués dans l'enfance, les plaintes digestives ont duré moins de 6 mois.

38% des patients n'ont rapporté aucune plainte et ont été diagnostiqué par dépistage systématique (55% avant 18 ans et 45% après 18 ans).

28% présentent une 3eme comorbidité auto-immune majoritairement thyroïdienne puis lupus, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, et rectocolite.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Un délai dans le diagnostic de la maladie cœliaque chez les diabétique surtout chez l'adulte a été mis en évidence ainsi qu'une répartition binomale de ce diagnostic. Est suggéré de dépister la maladie cœliaque chez les patients DT1, même plus de 10 ans après le diagnostic avec un intervalle régulier, par exemple de 5 ans. Cette proposition est appuyée par le fait qu'un diagnostic précoce de maladie cœliaque et un traitement par RSG protège de la diminution de densité minérale osseuse, prévient les carences martiales, améliore la qualité de vie et joue un rôle dans la

prévention des développements des pathologies malignes. Par ailleurs ¼ des patients de l'étude étaient asymptomatiques.

L'aspect rétrospectif de l'étude est limitant. Par ailleurs la distribution de l'âge de diagnostic de MC est très variable et dépendante des pratiques du clinicien, ainsi la répartition binomale peut être biaisée. Un biais de mémorisation existe avec un temps de plainte avant le diagnostic pouvant être sur-estimé.

- Article de Joshi et al (53) 2014

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les diabétiques de type 1 ainsi que son retentissement sur les paramètres nutritionnels, glycémiques, endocriniens et osseux.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective de cohorte.

Population : Ont été inclus 86 adultes diabétiques de type 1.

Intervention : Ils ont bénéficié d'un dépistage de la maladie cœliaque par dosage des IgA anti-tTG, ainsi qu'un dosage pondéral des Ig pour rechercher un déficit en IgA +/- FOGD avec biopsies et d'un bilan biologique complet et une ostéodensitométrie. L'équilibre glycémique a été évalué sur l'HbA1c. Les épisodes hypoglycémiques sévères (ayant requis l'assistance d'une autre personne ou une hospitalisation) ont été quantifiés par l'interrogatoire ou au moyen de compte rendu hospitalier.

Résultats : 11/86 soit 12.75% avaient des anti-tTG positifs, seulement 7/11 ont bénéficiés de la FOGD et tous avaient une histologie compatible (Marsh 1,2,3).

En moyenne les malades cœliaques ont des HbA1c plus élevées 10.7 +/- 1.8 vs 8.4 +/- 1.0 $p<0.01$.

Font en moyenne plus d'épisodes d'hypoglycémies sévères 5 vs 2 $p<0.005$.

Ont une diminution de la DMO avec un Zscore en corps entier à -1.91 +/- 1.05 vs -0.63 +/- 0.73 $p<0.05$.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La maladie cœliaque est fortement associée au diabète de type 1. L'association des 2 maladies engendre de moins bon contrôles glycémiques et une diminution de la densité minérale osseuse par addition des carences nutritionnelles. Malgré les recommandations répétées, le dépistage n'est pas encore optimal. Cette étude réitère la nécessité d'un dépistage de la maladie cœliaque chez les diabétique de type 1.

A noter l'absence de biopsie chez tous les positifs aux anticorps et l'absence de dosage des marqueurs de remodelage osseux.

- Article de Teixera et al 2014 (54)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque dans une cohorte de patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective transversale.

Population : 254 patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune (143 Basedow et 111 Hashimoto) ont été inclus. La moyenne d'âge était de 45.4 +/- 13.43, le groupe était composé de 87.4% de femmes. Un groupe contrôle de 100 donneurs de sang a priori en bonne santé a été utilisé.

Intervention : Ils ont bénéficié d'un dépistage de la maladie cœliaque par anticorps IgA EMA+/- FOGD avec biopsies. Ils ont été invités à remplir un questionnaire concernant leurs antécédents médicaux ainsi que la présence de symptômes gastro-intestinaux.

Résultats : 7/254 avaient des EMA positifs soit 2.7% mais seulement 5/7 ont accepté la réalisation de la FOGD (un refus, un patient avec thrombocytopénie). 4 avaient une thyroïdite d'Hashimoto et 3 un Basedow.

3/7 soit 1.2% avaient une histologie compatible avec une maladie cœliaque, un avait des biopsies normales, un autre avait une gastrite auto-immune.

Aucun des patients positifs aux anticorps n'avait d'antécédent de diarrhée.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La prévalence de la maladie cœliaque confirmée chez les patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne était de 1.2%.

Pas de biopsie duodénale chez tous les patients avec une sérologie positive. Absence de données concernant la densitomètrie osseuse. Difficultés dans le suivi des patients.

- Article de Ventura et al 2014 (55)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne.

Type d'étude : Etude observationnelle transversale

Population : 53 patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune caractérisée par la positivité des Ac anti-thyroglobuline ou anti-TPO et une altération de la TSH ont été inclus. La moyenne d'âge était de 49.0+/- 13.5, la cohorte était composée de 92.5% de femmes, 87.8% de Caucasiens.

Intervention : Ils ont bénéficié d'un dépistage de la maladie cœliaque par dosage des IgA anti tTG et EMA +/- FOGD avec biopsies. Les données médicales concernant les antécédents médicaux et familiaux, les plaintes fonctionnelles, les bilans biologiques ont été recueillis.

Résultats : 5/53 ont des anticorps anti EMA (3) ou tTG (2) soit 9.3%. 1 individu avait rapporté des épisodes de diarrhées, aucun ne présentait d'anémie.

Seulement 3/5 ont accepté la FOGD.

Comparé au groupe sérologie négative, les individus positifs avaient une moyenne d'âge plus basse (21 vs 53 ans p=0.03), il y avait une plus faible proportion de femmes (60% vs 95.8% p=0.007), et aucune différence n'a été observée au regard de l'ethnie, des antécédents familiaux, des symptômes de diarrhées, du BMI, du fer, ferritine, CST, TSH, et T4.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : la séro-prévalence de la maladie cœliaque chez des patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne était de 9.3%.

3.2 Les cliniques atypiques

L'anémie

- Article de Carter et al. 2008(56)

Objectif : Evaluation de la prévalence des atteintes gastro-intestinales chez les femmes non ménopausées présentant une anémie ferriprive.

Type d'étude : Etude observationnelle transversale rétrospective.

Population : 116 femmes de 18 à 45 ans consultant pour un bilan gastroentérologique dans un contexte d'anémie ferriprive (définie par une Hg<11.5 g/dl et une saturation de la transferrine inférieure à 10% ou une ferritine inférieure à 20 ng/ml) ont été inclus.

Ont été exclues les femmes ayant présenté une longue période d'alimentation végétarienne, un alcoolisme, une addiction aux drogues, un antécédent d'hémorragie digestive, une pathologie hématologique ou chronique (rénale, hépatique, cardiopulmonaire sévère), un antécédent familial de cancer du côlon, un accouchement dans les 12 mois précédents.

Intervention : Ont été recueillies les données de l'examen clinique complet, du bilan biologique : dosage IgA anti tTG + EMA et de la FOGD avec biopsies duodénales + coloscopie.

Résultats : 35 de ces 116 femmes soit 30% présentaient une lésion gastro-intestinale en majorité du tractus digestif supérieur.

47% de ces lésions étaient dues à une gastrite à Hélicobacter Pylori, 17% à une MC et 10% à une maladie de Crohn.
7/116 soit 6% présentaient une MC

En analyse multivariée le RGO, une hémoglobine inférieure à 10, un VGM inférieur à 72 étaient des facteurs prédictifs de lésions gastro-intestinales avec des OR respectivement à 3.67 (IC 95% 5.03-2.14 p=0.002), 1.71 (IC 95% 4.07-1.07 p=0.05) et 1.88 (IC 95% 3.91-1.07 p=0.04).

A l'inverse les patientes présentant des ménométrorragies avaient moins de lésions gastro-intestinales que les autres (OR : 0.46 IC 95% 0.69-0.29 p=0.002).

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : Les lésions gastro-intestinales sont fréquentes chez les patientes non ménopausées présentant une anémie ferriprive. La majorité de ces lésions est détectée dans le tractus supérieur et pourrait être dépistée par un simple test à l'urée pour la gastrite à HP et par une sérologie pour la maladie cœliaque.

A noter un biais de sélection car ont été inclues les femmes adressées pour un avis gastro-entérologique. L'aspect rétrospectif du recueil des données notamment endoscopiques peut être également un biais. Par ailleurs il n'y a pas eu de comparaison avec un groupe contrôle sain. Manque de précision quant à l'évaluation des méno-métrorragies (auto estimation)
Pas de suivi de la correction de l'anémie après notamment éradication d'HP donc le lien de causalité est uniquement suggéré.

- Article de Zamani et al. 2008(57)

Objectif : Etude de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une anémie ferriprive inexpliquée.

Type d'étude : Etude observationnelle transversale prospective

Population : 206 patients présentant une anémie ferriprive inexpliquée (Hg inférieure à 13.5 chez les hommes et 11.5 chez les femmes, associée à un VGM inférieur à 80 ou une ferritine inférieure à 30 ng/ml) sur une cohorte totale de 4120 patients avec anémie ferriprive.

Ont été exclus les individus présentant une étiologie à l'anémie ferriprive : une pathologie maligne, hématologique, rénale, hépatique, infectieuse sévère, une grossesse, des méno-métrorragies, un alcoolisme, une chirurgie bariatrique, des hémorragies répétées (méléna, hématurie, épistaxis), une découverte d'une lésion macroscopique à la fibro-colo (masse, polype de plus de 5 cm, MICI, varice œsophagienne, ulcère, gastrite érosive).

La population était composée de 95 hommes dont la moyenne d'âge était de 37.6 +/- 19.8 ans et de 111 femmes dont la moyenne d'âge était de 39.1 +/- 14.4 ans.

Intervention : Dosage des IgA EMA et anti tTG et réalisation d'une FOGD avec biopsies duodénales. Evaluation des antécédents, examen clinique initial et suivi des paramètres clinico-biologiques après au moins 6 mois de RSG

Résultats : 30/206 soit 14.6% présentaient une double sérologie tTG + EMA positive et une histologie compatible avec le diagnostic de maladie cœliaque (Marsh 1 à 3).

22/30 (73.3%) ne présentaient aucun symptôme gastro-intestinal.
La durée moyenne de l'anémie avant le diagnostic était de 3.6 +/- 1.4 ans.
Tous ces patients avaient été traités par supplémentation en fer pendant en moyenne 1 an et neuf mois, l'anémie ne s'était améliorée que chez 8 de ces patients (26.8%).
La sévérité de l'anémie est associée à la sévérité des lésions histologiques : la moyenne de l'Hg en M1 était de 11.2 +/- 1.6, en M2 de 10.9 +/- 1.2 et en M3 de 8.68+/- 1.5 g/dl.

14/30 ont accepté le suivi et ont adhéré au RSG : après 1 an la moyenne de l'hémoglobine a augmenté de 9.9 +/- 1.6 à 12.8 +/- 1.0 g/dl ($p<0.001$) et la moyenne de la ferritine a augmenté de 12 +/- 6 à 22.1 +/- 7.9 ng/ml.
Chez les patients au stade M1 et 2 l'hémoglobine a augmenté de 11.0 +/- 1.1 à 13.1 +/- 1.0 g/dl ($p=0.002$) et la ferritine de 16.5 +/-4.3 à 25.9+/-6.2 ng/ml ($p= 0.014$).

Conclusion biais identifiés par les auteurs : La maladie cœliaque devrait être envisagée chez les patients présentant une anémie inexpliquée, même en l'absence de symptôme

gastrointestinal. Par ailleurs le RSG améliore l'anémie et le taux de ferritine même chez les patients au stade M1 et M2.

Etude des patients présentant une anémie inexpliquée mais possibilité que des patients initialement exclus car un autre facteur expliquant l'anémie a été retrouvé soient également malades cœliaques.

- Article de Ucardag et al. 2009(58)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une anémie par carence martiale inexpliquée.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Population : Les cas étaient composés de 77 individus de 16 à 80 ans présentant une Hg inférieure à 13.5 chez les hommes et 12 chez les femmes avec un taux de ferritine inférieur à 15 ng/ml, une saturation de la transferrine inférieure à 15% et un VGM inférieur à 80.

Etaient exclus ceux dont une maladie cœliaque avait déjà été diagnostiquée, présentant des hémorragies chroniques, antécédents de traitement pour anémie par carence martiale, des pathologies chroniques ou malignes, une grossesse, des ménométrorragies, un alcoolisme, une chirurgie bariatrique. Les témoins étaient constitués de 119 donneurs de sang, à priori sains et non anémiés.

Intervention : Dosage des IgA et des IgG anti tTG, d'une FOGD avec biopsies duodénales et d'une coloscopie à tous les cas et aux témoins positifs aux anticorps.

Résultats : 6/77 cas étaient positifs au IgA TTG soit 7.8% contre 1/119 témoins soit 0.8% (p=0.02)

6/6 avaient une histologie compatible avec le diagnostic de maladie cœliaque : 5 M3 / 2 M1 (1 cas + 1 témoin)

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La prévalence de la maladie cœliaque est significativement plus élevée dans le groupe anémie inexpliquée par rapport au groupe contrôle. Ainsi il est recommandé de pratiquer un dépistage sérologique précoce à ces patients.

Population de petite taille. Etude de plus grande ampleur nécessaire.

- Article de Cekin et al. 2012(59)

Objectifs : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une anémie inexpliquée.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte prospective.

Population : 84 individus inclus avaient entre 16 et 80 ans et consultaient pour un bilan d'une Hg < 13.5 g/dl chez les hommes et 11.5 g/dl chez les femmes,avec un VGM< 80% et une ferritine inférieure à 30 ng/ml. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'une pathologie pouvant expliquer l'anémie ferriprive : antécédent d'hémorragie (méléna, hémoptysie,

épistaxis récurrents, hématurie), de traumatisme, une grossesse, des ménométrorragie (cycles de plus de 7 jours), un alcoolisme, une chirurgie bariatrique, une maladie chronique (hématique, rénale, cardiovasculaire) maladie hématologique, une pathologie gastro-intestinale connue (ulcère, cancer, malformation artério veineuse).

Intervention : Dépistage de la maladie cœliaque par le dosage des Ig EMA + AGA, d'une FOGD avec biopsies duodénales et d'une coloscopie. Suivi biologique après au moins 6 mois de RSG

Résultats : 7/84 (8.33%) avaient un dosage positif au EMA. 6/7 soit 7.1% de la population initiale avaient une histologie typique de maladie cœliaque. (Stades histologiques de Marsh non détaillés). 6/7 patients étaient des femmes non ménopausées

Le taux moyen d'hémoglobine a augmenté de 10.31 +/- 0.64 g/dl à 12.94 +/- 1.48 g/dl (p=0.002) après au moins 6 mois de RSG.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les cliniciens doivent considérer la maladie cœliaque comme une possible cause d'anémie chez tous les patients présentant une anémie ferriprive inexpliquée même chez les femmes non ménopausées. Ainsi le dépistage de la maladie cœliaque devrait être entrepris chez les femmes non ménopausées présentant une anémie ferriprive inexpliquée d'autant plus si elle résiste au traitement martial. Des biopsies duodénales doivent être réalisées lors d'une FOGD.

- Article de Murray et al. 2013 (60)

Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les hommes (25ans et plus) et les femmes ménopausées présentant une carence martiale. Par ailleurs deux sous groupes ont été créés pour comparer la fréquence de la maladie cœliaque entre caucasien et non caucasien.

Type d'étude : Observationnelle rétrospective type cas-témoin

Population : 364 caucasiens + 207 non caucasiens présentant une carence martiale définie par une ferritine inférieure à 12 ont été comparés à un groupe témoin de 736 individus caucasiens + 406 non caucasiens sans carence martiale (ferritine>100 chez les hommes et >50 chez les femmes).

Intervention : Les données biologiques recueillies étaient les IgA anti-tTG, puis si positivité les IgA EMA + génotypage HLA

Résultats : 14/571 des cas soit 2.5% avaient la double sérologie de la MC positive contre 1/1136 témoin soit un OR à 28 (IC 95% 3.7-212.8).

La totalité des 14 cas avec les sérologies positives était caucasienne.
14/363 du groupe caucasien avec carence ont une double sérologie positive soit une prévalence dans ce sous-groupe à 3.9% (IC 95% 2.1-6.4). (1/736 témoin)
13/14 ont un génotypage HLA DQ 2.5

Conclusion et biais identifiés par les auteurs : La maladie cœliaque a été retrouvée chez 4% des caucasiens présentant un déficit en fer contre 1% dans le groupe témoin. Il n'y aucun cas

de maladie cœliaque chez les non caucasiens. Il faut envisager de dépister la maladie cœliaque chez les patients présentant une carence martiale même en l'absence d'anémie

A noter le faible nombre de cas avec une carence martiale.

L'augmentation des transaminases

- Article de Rahimi et al. 2010(61)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients initialement diagnostiqués porteur d'une NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) par une échographie hépatique.

Type d'étude : Observationnelle prospective transversale.

Population : 316 patients initialement diagnostiqués NAFLD.

Ont été exclus les patients porteurs du VHB, VHC, VIH, consommant plus de 20g d'alcool par jour, avec un antécédent ou une consommation actuelle de drogue, avec un bilan auto-immun perturbé (ANA, AMA, SMA, LKM), des taux de céruléoplasmine ou d'alpha antitripsine anormaux, ou une exposition professionnelle à des substances hépatotoxiques.

Intervention : Dosage des Ig anti-tTG et EMA +/- réalisation d'une FOGD avec biopsies.

Résultats : 7/316 soit 2.2% ont une MC histologique (Marsh 1 à 3).

Par ailleurs a été retrouvée une différence significative entre les valeurs d'IMC chez les patients présentant une maladie cœliaque (22.98 +/- 2.93 kg/m2) et les patients ne présentant pas de maladie cœliaque (27.91 +/- 2.97 kg/m2) $p<0.001$.

En considérant le sous-groupe des patients avec un IMC< à 27kg/m2 la prévalence de la maladie cœliaque augmente à 5.8%.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La fréquence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une NAFLD est plus élevée que dans la population générale. Il est suggéré un dépistage de la maladie cœliaque dans cette population surtout si l'IMC est inférieur à 27 kg/m2

- Article de Sainsburry et al. 2011 (62)

Objectifs : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients avec une augmentation des transaminases cryptogénétique et de la prévalence de l'augmentation des transaminases chez les MC nouvellement diagnostiquées.

Type d'étude : Revue de la littérature avec méta-analyse

Population : 6 études soit 919 patients concernant la prévalence de la MC chez les patients présentant une augmentation des transaminases. 5 études soit 1136 concernant la prévalence de l'augmentation des transaminases chez les malades cœliaques.

Résultats : La séroprévalence groupée de la MC chez les patients présentant une augmentation des transaminases inexpliquée est de 6% IC 95% 3-10 p<0.001.

La prévalence groupée de la confirmation histologique de la MC est de 4%

La prévalence de l'augmentation des transaminases chez les MC est de 27% (IC 95% 13-44% p<0.001)

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les données suggéreraient que les cliniciens devraient inclure la sérologie de la maladie cœliaque dans le bilan initial non invasif d'une augmentation des transaminases. Cependant la rentabilité économique de cette approche n'a pas été analysée jusqu'à présent.

8/12 études étaient basées sur un recrutement hospitalier ce qui peut réduire l'application des résultats à la population générale. La population italienne était sur-représentée avec 7/12 études conduites en Italie. Dans les 6 études concernant l'augmentation cryptogénétique des transaminases, l'IMC n'a pas été pris en compte.

- Article de Casella et al 2013(63)

Objectif : Evaluer la prévalence et les causes des anomalies du bilan hépatique chez les malades cœliaques au moment du diagnostic et après un an de régime sans gluten.

Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective transversale

Population : 245 malades cœliaques non traités ont été recrutés au diagnostic et suivis après un an de RSG. Ont été inclus les malades dont les données biologiques du bilan hépatique étaient disponibles lors du diagnostic et du suivi. 196 femmes, 49 hommes, moyenne d'âge : 49 ans.

Résultats : 43/245 soit 17.5% présentaient au diagnostic une élévation des ASAT et / ou ALAT. L'augmentation était modérée (<5 fois la normale) chez 95% des individus.

La totalité des malades présentant une atteinte hépatique avait des signes de stéatose hépatique à l'échographie.

Après un an de RSG les transaminases se sont normalisées chez 39/43 patients (91%). Les 4 autres présentaient une comorbidité hépatique (infection par le VHC ou Cirrhose biliaire primitive).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : L'étude confirme que la présence d'une augmentation des transaminases au diagnostic de maladie cœliaque et l'absence de normalisation après 12 mois de RSG doivent faire suggérer l'existence d'une comorbidité hépatique. Dans ce contexte, d'autres examens doivent être pratiqués notamment sérologiques, radiologiques voire une biopsie hépatique. Le dépistage précoce de la maladie cœliaque et son traitement est recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique pour l'améliorer et éviter d'autres complications.

- Article de Bakhishipour et al 2013(64)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque parmi les patients présentant une NAFLD (Non Alcoolic Fatty Liver Disease)

Méthode : Etude observationnelle transversale

Population : 403 patients chez qui une échographie ou un scanner abdominale objectivait des signes de stéatose hépatique en l'absence de consommation alcoolique ou d'une pathologie hépatique virale, auto-immune ou métabolique.

Intervention : Dépistage de la maladie cœliaque par dosage des IgA anti-tTG +/- d'une FOGD avec biopsies duodénales.

Résultats : 13/403 soit 3.2% avaient une maladie cœliaque confirmée histologiquement.

58/403 avaient un BMI inférieur à 25.
9/58 avaient une maladie cœliaque soit 15.51% du sous-groupe BMI inférieur à 25 (contre seulement 4/345 soit 1.15% du sous groupe BMI supérieur à 25).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La fréquence de la maladie cœliaque dans la NAFLD est plus élevée que dans la population générale. Il est ainsi recommandé de pratiquer un dépistage de la maladie cœliaque chez les patients présentant une NAFLD, particulièrement si l'IMC est inférieur à 25 kg/m2.

A noter l'absence de groupe contrôle sain, l'absence de mesure du périmètre abdominal pour le calcul de l'obésité abdominale et l'absence de confirmation de la normalisation histologique à 1 an de RSG.

- Article de Zanini et al 2014(65)

Objectifs : Evaluer les facteurs associés à l'élévation des transaminases chez les malades cœliaques.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte rétrospective

Population : La cohorte A était composée de 683 patients de plus de 18 ans avec un diagnostic de maladie cœliaque confirmés histologiquement. La cohorte B était composée de 304 patients de plus de 18 ans présentant un trouble fonctionnel intestinal selon les critères de Rome II ou III. Etaient exclus les patients porteur du VHB, VHC avec une comorbidité auto-immune hépatique une pathologie du métabolisme du fer connue ou un alcoolisme.

Résultats : 138/683 de la cohorte A soit 20% présentaient une augmentation des transaminases. Cette augmentation est associée à la clinique typique de malabsorption (OR 2.22 p=0.004), à l'existence d'une diarrhée (OR 1.72 p=0.005), et à la sévérité des lésions histologique / stades Mash (OR 1.46 p=0.001). Il n'y a pas d'association avec l'IMC.

Dans la cohorte B l'augmentation des transaminases est retrouvé chez 22/304 soit 7.2% et est associée avec un IMC augmenté (OR 7.9 p<0.001).

Le taux des transaminases est significativement plus élevé chez les malades cœliaques non traités que chez les patients présentant un TFI.

Après RSG, 89% des patients malades cœliaques ont obtenu une négativation des Ig tTG

Le niveau de transaminase est revenu à la normale chez 86% des patients qui présentaient une augmentation initiale.

Conclusion / biais identifiés par leurs auteurs : L'étude montre une plus forte prévalence d'hypertransaminémie cryptogénétique chez les malades cœliaques par rapport aux malades présentant un TFI. Cette augmentation est corrélée à la clinique de malabsorption et à la sévérité des lésions histologiques mais pas à l'IMC.

Inclusion uniquement des patients avec une augmentation des transaminases inexpliquée. La nature rétrospective de l'étude n'a pas permis de distinguer des normales différentes de transaminases pour les hommes et les femmes. Par ailleurs la prévalence de l'augmentation des transaminases est probablement sous estimée avec une norme de laboratoire trop haute.

La diminution de la densité minérale osseuse

- ### Article de Jafri et al 2008(66)

Objectif : Evaluer le risque fracturaire avant et après le diagnostic de maladie cœliaque.

Type d'étude : Etude observationnelle cas-témoin avec analyse retrospective et prospective

Population : Les cas étaient composés de 83 malades cœliaques confirmés histologiquement dont 76% de femmes avec une moyenne d'âge de 46 ans. Les témoins de 166 individus à priori sains.

Intervention : Utilisation des données du dossier médical avec recherche des comorbidités, du diagnostic de maladie cœliaque et de la notification d'évènements fracturaires.

Résultats : 39/83 des cas ont eu au moins une fracture soit 46% dont 40% avant la date du diagnostic de maladie cœliaque.

45/166 témoins soit 27% ont eu au moins une fracture dont 32% avant une date index attribuée lors de l'inclusion.

La maladie cœliaque est liée à une augmentation du risque fracturaire avant et après le diagnostic avec respectivement un OR = 2 (IC 95% 1.0 – 3.9 p0.045) et un RR = 2.5 (IC 95% 1.1-5.6 p 0.026)

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les résultats de cette étude montre la nécessité d'un dépistage et d'un traitement plus précoce de la maladie cœliaque. L'âge avancé au moment du diagnostic des malades cœliaques dans cette cohorte et son évidente association avec un risque fracturaire augmenté suggère que des stratégies visant à détecter les sujets asymptomatiques sont peut-être nécessaires.

Le schéma rétrospectif et le peu de cas inclus limitent le pouvoir de l'analyse. La mesure de la densité minérale osseuse n'a pas été systématique et son lien avec les évènements fracturaires n'a pas pu être mis en évidence. Absence de prise en compte du statut de tabagique ou du faible IMC.

- Article de Olmos et al 2008 (67)

Objectif : Evaluer la prévalence des fractures chez les malades cœliaques.

Type d'étude : Méta-analyse d'études observationnelles

Population : 8 études incluses, au total 20955 sujets malades cœliaques / 96777 controles sains.

Résultats : 1819 / 20955 malades cœliaques ont eu une fracture soit 8.7% contre 5955 / 96777 du groupe contrôle soit 6.1%.

L'OR du risque fracturaire est de 1.43 (IC 95% 1.15-1.78).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Cette méta-analyse confirme l'association significative entre fracture et maladie cœliaque.

A noter une importante hétérogénéité dans les études analysées.

- Article de Kurppa et al 2010 (68)

Objectif : Evaluation des signes gastro-intestinaux, de la qualité de vie et de la densité minérale osseuse chez les patients présentant une histologie au stade Marsh 1 2 et 3

Type d'étude : Etude observationnelle prospective de cohorte

Population : 73 malades cœliaques de 16 à 70 ans avec histologies caractéristiques : pour 27 d'un stade Marsh 1 ou 2 et pour 46 d'un Marsh 3. 110 volontaires a priori sains pour constituer le groupe contrôle. Ont été exclus les patients sous immunosuppresseurs, antidépresseurs, supplémentation vitaminique ou ayant reçu un traitement de l'ostéoporose.

Intervention : Recueil de données cliniques concernant les symptômes gastro-intestinaux, la qualité de vie (Test Psychological General Well Being), réalisation d'une ostéodensitométrie pour évaluer la densité minérale osseuse au col du fémur et en vertébral lombaire. Réévaluation après un an de régime sans gluten.

Résultats :

58% des patients Marsh 1 ou 2 ont une osteopénie (47%) ou une ostéoporose (11%)

72% des patients Marsh 3 ont une ostéopénie (51%) ou une ostéoporose (21%)

La moyenne des Z-score pour le groupe M1 et 2 est de -0.1 (IC 95% -0.5 à 0.4) en vertébral et de 0.1 (IC 95% -0.4 à 1) en fémoral.

La moyenne des Zscore pour le groupe M3 est de -0.6 (IC 95% -1.0 à -0.1) en vertébral et de -0.3(IC -0.6 à -0.1) en fémoral.

Après un an de RSG l'augmentation de la densité minérale osseuse n'est pas significative dans les groupes M1 et 2 mais elle l'est dans le groupe M3 (données non chiffrées)

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Cette étude suggère que la maladie cœliaque prédispose à l'ostéoporose avant même le stade d'atrophie villositaire. Un dépistage et un traitement précoce permettrait de freiner l'évolution de la diminution de la densité minérale osseuse. Ainsi il ne semble pas raisonnable d'attendre le développement d'une entéropathie plus sévère pour commencer à préconiser un RSG.

- Article de Garcia et al 2012(69)

Objectif : Evaluer la prévalence de la diminution de la DMO chez les patients adultes cœliaques nouvellement diagnostiqués

Type d'étude : Etude observationnelle prospective transversale

Population : 40 patients nouvellement diagnostiqués malades cœliaques avec confirmation histologique (Marsh 1 à 3) ont été inclus pour bénéficier d'une ostéodensitométrie. Ont été exclus les femmes enceintes, et les patients présentant une autre pathologie pouvant être à l'origine d'une diminution de la DMO (drogues, toxiques, pathologie hormonale métabolique ou hématologique). 36 femmes, 4 hommes, moyenne d'âge : 44.25 ans (18 à 67 ans).

Intervention : Réalisation d'une ostéodensitométrie pour évaluation des Tscore en vertébral lombaire et en fémoral

Résultats : Au diagnostic 45% des patients présentaient une diminution de la DMO en vertébral et / ou en lombaire au moment du diagnostic.

En fémoral : 17.5% osteopéniques et 2.5% ostéoporotiques.
En vertébral 30% osteopeniques et 12.5% d'ostéoporose.
La diminution de la DMO en vertèbre lombaire est directement corrélée au stade de Marsh : Tscore en M1 0.38 +/- 1.84 ; M2 -0.65 +/- 0.50 ; M3 -1.30+/-1.89.

Le sur-risque fracturaire vertébral était 3.5 fois plus élevé en M3 par rapport aux stades M1 et M2 : M3 (0.7 +/- 0.8%), M1 et 2 (0.3 +/- 0.2%) p0.011.

Le sur-risque fracturaire général en M3 était de 3.1 +/- 2% et en M1/2 de 2.0+/-0.9% (p 0.014).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La présence d'atrophie villositaire constitue l'un des principaux facteurs de risque associés à la diminution de la densité minérale osseuse chez les patients cœliaques. Le risque de fracture ostéoporotique est plus élevé mais reste modéré.

- Article de Szymczak et al 2012 (70)

Objectif : Evaluer la prévalence de la DMO et du déficit en calcium chez les malades cœliaques ainsi que l'efficacité du RSG.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte prospective

Population : 35 malades cœliaques (6 hommes et 29 femmes non ménopausées) avec confirmation histologique (Marsh 3), moyenne d'age 41.5 +/- 13.6 ans, BMI moyen 20.07 +/- 2.53 kg/m2 ainsi qu'un groupe contrôle de 36 volontaires sains.

Intervention : Réalisation d'une ostéodensitométrie et d'un bilan biologique phosphocalcique au diagnostic et à un an de RSG. Ont été exclus les patients présentant une pathologie ou ayant pris un traitement pouvant influencer la DMO notamment vitaminique ou minéral dans l'année précédant l'étude.

Résultats : La DMO des patients malades cœliaques est significativement plus faible que dans le groupe contrôle sur tous les sites mais plus particulièrement en vertèbre lombaire $p<0.001$.

La moyenne de la calcémie, de la calciurie et de la vitamine D est plus basse que dans le groupe contrôle.
Après un an de RSG la moyenne de la DMO a significativement augmenté particulièrement en vertébral lombaire en moyenne de +7.3% ($p<0.05$). Par ailleurs les paramètres biologiques phosphocalciques se sont normalisés.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Le déficit en calcium et vitamine D est fréquent chez les malades cœliaques ce qui conduit à une hyperparathyroïdie secondaire et à une diminution de la densité minérale osseuse. Un RSG permet d'améliorer l'absorption calcique et de la vitamine D, diminue l'hyperparathyroïdie secondaire et augmente la DMO mais sans garantir une totale normalisation. Une supplémentation vitaminocalcique est recommandée surtout au début du traitement. Les patients avec une diminution de la densité minérale osseuse inexpliquée, une hypocalcémie ou une hyperparathyroïdie secondaire devraient bénéficier d'un dépistage de la maladie cœliaque même en l'absence de signe gastro-intestinal.

- Article de Pantaleoni et al. 2014(71)

Objectif : Evaluer la prévalence de la diminution de la DMO chez les patients nouvellement diagnostiqués malades cœliaques et après un an de RSG.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective transversale

Population : 169 malades cœliaques de 17 à 75 ans avec confirmation histologique typique de diagnostic (Marsh 3). Ont été exclus les patients présentant une pathologie thyroïdienne, rénale ou hépatique chronique, une pathologie hormonale ou métabolique à l'origine d'une diminution de la DMO, la prise de médicament immunosuppresseur, antidepresseur ou d'héparine. La cohorte est constituée de 23 hommes et de 146 femmes ; moyenne d'âge : 38.9 ans.

Intervention : Réalisation d'une ostéodensitométrie pour évaluation du T-Score au col fémoral et en vertèbre lombaire et réévaluation après un an de RSG.

Résultats :

Au diagnostic :

-en vertébral, 62/169 malades cœliaques (37%) étaient ostéopéniques et 36 (21%) ostéoporotiques
-en fémoral, 75 (44%) étaient ostéopéniques et 22 (13%) ostéoporotiques.
-Pas de différence significative entre les hommes et les femmes
-L'ajustement sur l'âge et le sexe montre une plus grande prévalence de la diminution de la DMO en vertébral lombaire chez les hommes de plus de 30 ans et chez les femmes de tout âge.
-Il y a une différence significative des Tscores en lombaire et fémoral chez les femmes de plus de 50ans et le groupe des moins de 30ans.

Après un an de RSG :
Amélioration de la densité minérale osseuse chez les 76 individus ayant recontrôlé la DMO avec une moyenne des T scores en vertébral passée de -1.9 +/-1.2 à -1.7+/-1.3 (p 0.015) et en fémoral de -1.8 +/- 1 à -1.6 +/-1 ($p<0.001$).

Dans le sous groupe des femmes non ménopausée le RSG induit une amélioration significative du Tscore en fémoral ($p=0.02$) mais pas en lombaire ($p=0.064$). Les même résultats ont été retrouvés chez les femmes ménopausées en fémoral ($p=0.01$), et en vertébral ($p=0.22$).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Il est proposé de réaliser une ostéodensitométrie au moment du diagnostic de maladie cœliaque chez toutes les femmes et les hommes de plus de 30 ans considérant chez chacun tous les facteurs de risques potentiels (âge, antécédent de fracture ostéoporotique, antécédents familiaux, IMC bas, utilisation de drogues ou de médicaments type corticoïdes, tabac, prise d'alcool en excès). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de ces facteurs sur le risque de fractures des malades cœliaques.

A noter l'aspect rétrospectif de l'étude ne permettant un contrôle biopsique à un an de RSG

- Article de Heikkila et al 2015 (72)

Objectif : Evaluer l'incidence et la prévalence fracturaire chez les malades cœliaques.

Type d'étude : Revue de la littérature et méta-analyse d'études observationnelles avec comparaison à un groupe témoins.

Population : 12 études incluses dans la méta-analyse

Résultats :

La maladie cœliaque est associée avec une augmentation modérée du risque fracturaire globale avec un OR à 1.30 (IC 95% 1.14-1.50).

Concernant les fractures vertébrales l'OR est de 1.69 (IC 95% 1.10-2.59) et de 2.09 (IC 95% 1.42-3.08) pour les fractures périphériques

Du fait du faible nombre d'études, l'association entre maladie cœliaque non diagnostiquée et risque fracturaire reste peu claire.

Conclusion des auteurs : La méta-analyse conclue à une augmentation modérée de la prévalence et de l'incidence du risque fracturaire globale chez les malades cœliaques diagnostiqués. D'autres études sont nécessaires pour évaluer ce risque chez les malades non diagnostiqués.

Les troubles de la fertilité

- ### Article de Zugna 1 : 2010 et 2 : 2011(73)(74)

Objectif : Comparer la fertilité des hommes malades cœliaques avec celle d'un groupe contrôle sain.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte

Population. Ont été inclus 7121 malades cœliaques de 18 à 54 ans recrutés sur résultats de biopsies duodénales (Marsh 3). Chaque malade cœliaque a été apparié à 5 individus de référence (sexe, âge, période, pays de résidence).

Intervention Les registres de naissances ont été utilisés pour évaluer le nombre de naissance déclars par les hommes inclus

Résultats Il n'y a pas de différence de fertilité chez les hommes malades cœliaques :
HR : 1.02 (IC 95% 0.99-1.04).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les hommes malades cœliaques semblent avoir des taux de fertilité normaux avant, au moment et après le diagnostic.

Absence de donnée concernant le tabagisme et le BMI des patients inclus (facteur de confusion).

Le même schéma d'étude a été réalisé pour la fertilité féminine.

11495 femmes ont été incluses, les femmes malades cœliaques étaient âgées de 18 à 45 ans et recrutées sur les résultats des biopsies duodénales (Marsh 3). Chaque femme a également été appariée à 5 témoins.

Il n'y a pas de diminution de la fertilité chez les femmes malades cœliaques avec un HR 1.03 (IC 95% 1.01-1.05).

Mais a été objectivée une diminution de la fertilité jusqu'à 2 ans avant le diagnostic : HR 0.63 (IC 95% 0.57-0.70)

Le HR revient aux alentours de 1 dans les 5 ans après le diagnostic puis augmente à 1.12 (IC 95% 1.03-1.21).

La fertilité prise en compte ici via les registres est donc le nombre de naissance et non le nombre de grossesses.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les femmes malades cœliaques ont une fertilité globalement normale, elle diminue cependant dans les 2 ans précédant le diagnostic

- Article de Sharshiner et al 2013 (75)

Objectif : Comparer la présence de marqueurs sérologiques de maladie cœliaques chez des femmes ayant présenté des fausses couches à répétition inexpliquées par rapport aux femmes sans antécédent gynéco-obstétricaux

Type d'étude Etude observationnelle cas-témoins rétrospective.

Population : 116 femmes présentant des fausses couches à répétition (au moins 2 fausses couches successives avant 20 semaines de gestation) et 116 femmes sans antécédent gyneco-obstétricaux (au moins 2 naissances à terme et maximum un antécédent de fausse couche avant 20 semaines). Pas de différence entre les groupes sur le plan de l'âge, de l'éthnie et du BMI.

Intervention : Dosage des IgA et IgG anti-tTG et EMA sur un échantillon sanguin recueilli au moment du diagnostic de fausse couche.

Résultats : 1 cas et 1 témoin ont été positifs aux IgA anti-tTG avec des taux similaires. Aucune n'était positive aux IgG tTG.

Il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les 2 groupes. Cependant les cas avaient des taux d' Ig tTG plus élevés que les contrôles (4.0+/-2.40 vs 3.3+/-1.30) p=0.0064

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Les taux d'anticorps anti-tTG étaient plus élevés chez les femmes ayant présenté des FCR par rapports aux témoins. Cette observation mérite plus d'investigation sur le mécanisme physiopathologique des FCR. Cependant la proportion de femmes avec une sérologie positive de maladie cœliaque était similaire dans les deux groupes. Ces données ne sont pas en faveur d'un dépistage de la maladie cœliaque chez les patientes présentant des FCR.

- Article de Machado et al 2013 (76)

Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les femmes infertiles

Type d'étude : Observationnelle transversale prospective

Population : 170 patientes infertiles

Intervention : Dosage des IgA anti-tTG, et anti EMA + dosage pondéral des Ig. +/- FOGD avec biopsies duodénales (confirmation du diagnostic de maladie cœliaque si sérologie positive et atrophie villositaire, en l'absence d'atrophie mais sérologie positive : maladie cœliaque latente). Toutes les femmes ont eu un typage HLA DQ2 et DQ8.

Résultats :

La prévalence de la maladie cœliaque dans le groupe est de 2/170 (1.2%). En prenant en compte les formes latentes la prévalence augmente à 5/170 (2.9%).

Dans le sous groupe infertilité inexpliquée la prévalence était de 10.3% (3/29 IC 95% 2.2-27.4).

- Article de Lasa(77) 2014

Objectif : Evaluer le risque d'infertilité chez les malades cœliaques et évaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les sujets infertiles.

Type d'étude : Méta-analyse d'études observationnelles

Population : Ont été incluses 12 études soit 4471 femmes et 2054 hommes infertiles et 33636 malades cœliaque. La définition de l'infertilité utilisée a été l'impossibilité à concevoir après 12 mois de rapports sexuels non protégés.

Résultats : A été retrouvée une association statistique entre infertilité féminine et maladie cœliaque non diagnostiquée avec un OR à 3.09 (IC 95% 1.74-5.49).

Par contre pas d'association pour l'infertilité masculine : OR 1.63 IC 95% (0.6-4.46).

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe des malades cœliaques diagnostiqués et le groupe contrôle pour l'infertilité (OR 0.99 IC 95% 0.86-1.13)

Conclusion / Biais identifiés par les auteurs Cette méta-analyse montre qu'une maladie cœliaque non diagnostiquée est un facteur de risque d'infertilité. Cela pourrait avoir un impact significatif sur la prise en charge de l'infertilité. Par ailleurs le RSG pourrait avoir un impact positif chez ces patientes

Hétérogénéité dans la définition de la maladie cœliaque et des tests sérologiques utilisés. Impossibilité d'évaluer l'impact direct du RSG sur la fertilité.

- Article de Tersigni et al 2014 (78)

Objectif : Evaluer le risque de maladie cœliaque chez les patients présentant un trouble de la reproduction et inversement le risque de développer des troubles de la reproduction chez les malades cœliaques.

Type d'étude : Revue de la littérature et méta-analyse d'études observationnelles.

Population : 24 études incluses dans l'analyse concernant l'infertilité inexpliquée, les fausses couches à répétition, le RCIU, la prématurité.

Résultats :

Risque de maladie cœliaque chez les patients présentant :

- Une infertilité inexpliquée OR 5.06 (IC 95% 2.13-11.35)

- Des fausses couches à répétition OR 5.82 (IC 95% 2.30-14.74)
- Un RCIU : OR 8.73 (IC 95% 3.23-23.58)

Pas d'augmentation du risque de prématurité ou de petit poids de naissance.

Risque pour les malades cœliaques de présenter :

- Une fausse couche RR 1.39 (IC 95% 1.15-1.67)
- Une RCIU RR 1.54 (IC 1.22-1.95)
- Petit poids de naissance RR 1.75 (1.23-2.49)
- Prématurité RR 1.37 (IC 95% 1.19-1.57)

Le risque de RCIU est plus élevé chez les malades cœliaques non traités. Il n'y a pas d'augmentation du risque de FCR, de MFIU et de prééclampsie.

Conclusion : Cette méta-analyse objective que les patients présentant une infertilité inexpliquée, des FCR ou un RCIU ont respectivement 5, 6 et 8 fois plus de chance d'être affecté par la maladie cœliaque par rapport à la population générale. Le plus souvent les patients n'ont pas d'autres symptômes que ces troubles de la reproduction. Ainsi un dépistage de la maladie cœliaque est fortement suggéré dans ces conditions. Par ailleurs les malades cœliaques ont plus de risque de présenter une fausse couche, un RCIU ou d'accoucher prématurément. Le risque de RCIU, de petit poids de naissance et de prématurité est significativement réduit par un RSG.

- ❖ Article de Moleski et al 2015 (79)

Objectif : Evaluation de la fertilité et du risque de fausse couche chez les malades cœliaques.

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte rétrospective

Population : 970 femmes ont été incluses : 329 malades cœliaques avec confirmation histologique et 641 femmes dans le groupe contrôle.

Intervention : Elles ont été invitées à remplir un questionnaire anonyme en ligne concernant leurs antécédents gyneco-obstetricaux : âge des premières règles, âge de la ménopause, désir de grossesse, grossesse, accouchement, complications type fausse couche, prématurité, poids de naissance de l'enfant.

Résultats :

733 / 970 (75.6%) ont été enceintes et il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (74.5% dans le groupe cœliaque et 76.1% dans le groupe contrôle, p=0.57).

Cependant les femmes cœliaques ont un plus haut taux de fausse couche (50.6% contre 40.6% p=0.01), de prématurité (23.6% contre 15.9% p=0.02) et une moyenne d'âge d'apparition des règles plus tardive (12.7 contre 12.4 p=0.01). Concernant la ménopause, aucune différence significative n'a été observée.

84.7% des femmes qui ont reporté une fausse couche l'ont datée avant le diagnostic de maladie cœliaque.

Moins de femmes cœliaques qui souhaitaient concevoir ont donné naissance à un enfant (79.6%) par rapport au groupe contrôle (84.8%) p=0.03.

Conclusion biais identifiés par les auteurs : Comparées à la population générale les femmes malades cœliaques font plus de fausses couches, accouchent prématurément et ont moins de chance de tomber enceinte. Malgré certaines données contradictoires concernant le risque d'infertilité et des autres troubles de la reproduction, la maladie cœliaque devrait être considérée comme une étiologie chez les patients présentant des troubles de la reproduction récurrents.

A noter un questionnaire en ligne avec possible biais de mémorisation, pas de détail concernant les scores Marsh, pas d'analyse multivariée concernant les facteurs de comorbidités notamment des fausses couches.

Les troubles fonctionnels intestinaux

❖ Article de Ford et al 2009 (80)

Objectif : Evaluer la séroprévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant des TFI.

Type d'étude : Méta-analyse d'études observationnelles.

Population : 16 études ont été analysées représentant 4204 individus dont 2278 avaient les critères diagnostiques de TFI selon les échelles de Manning, Rome I, II ou III

Résultats :

La prévalence groupée dans le groupe TFI pour les :

- Ig AGA 4.0% IC 1.7-7.2 soit un OR 3.40 (1.62-7.13)
- Ig EMA ou tTG 1.63% (IC 0.7-3.0) OR 2.94 (1.36-6.35)
- Positivités des biopsies duodénales 4.1% OR 4.34 (1.78-10.6)

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Cette méta-analyse objective qu'une maladie cœliaque est plus de 4 fois plus fréquente dans un groupe de TFI par rapport à un groupe contrôle sain.

❖ Article de Jadallah et al (81) 2009

Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque dans une cohorte de patient présentant un TFI selon les critères de ROME II

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Population : 742 patients présentant un TFI selon les critères de Rome II, de plus de 18 ans. Ont été exclus les patients présentant une intolérance au lactose, une giardiase, des signes d'alarmes.

Intervention : Dosage des Iga anti tTG +/- FOGD avec biopsies duodénales. Bilan biologique, hémocult. Tous les patients de plus de 45 ans ou avec un antécédent familial de cancer colorectal ou avec un hémocult positif ont bénéficié d'une coloscopie. Les patients présentant des diarrhées ont été mis pendant 3 semaines sous un régime d'exclusion du lactose à la recherche d'une intolérance au lactose.

Résultats :

24/742 patients ont des IgA anti tTG positifs et tous ont une histologie compatible avec le diagnostic de maladie cœliaque soit une prévalence estimée à 3.2%, moyenne d'âge des patients 33.5 ans.

La prévalence de la maladie cœliaque dans le sous-type TFI diarrhée est de 6.80% (IC 95% 3.36-10.23) statistiquement plus élevée que dans le sous groupe constipé (1.68% IC 95% 0.35-3.01).

32/742 avaient une pathologie organique autre qu'une maladie cœliaque : 14 hypothyroïdies, 3 colites microscopiques, 6 intolérances au lactose, 3 rectocolite hémorragique et 6 maladies de Crohn.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La prévalence de la maladie cœliaque dans une population de supposés TFI est élevée. Ainsi un dépistage de la maladie cœliaque devrait être envisagé pour tous les individus présentant des symptômes de TFI, cependant d'autres études plus étendues sont nécessaires.

- ❖ Article de Cash et al 2011 (82)

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque dans une population de patients présentant un TFI sous typé « non constipé ».

Type d'étude : Etude observationnelle de cohorte prospective

Population : Cohorte de 492 individus de 18 à 80 ans présentant un TFI de sous type « non constipé » selon les critères de Rome II. Ont été exclus les patients présentant une comorbidité pouvant expliquer la plainte digestive : maladie cœliaque déjà diagnostiquée, cancer du côlon, MICI, sclérodermie, pathologie thyroïdienne non contrôlée, diabète, antécédent de chirurgie abdominale sauf appendicectomie ou cholécystectomie ou les patientes étant enceintes ou allaitantes. Groupe contrôle sains de 458 volontaires.

Intervention : Dosage des IgA AGA + tTG + EMA +/- FOGD avec biopsies duodénales.

Résultats :

Dans le groupe TFI 36/492 individus soit 7.32% ont au moins une sérologie positive (4.88% AGA, 1.22% tTG, 0.61% EMA) contre 22/458 soit 4.80% dans le groupe contrôle (3.06% AGA, 0.44% tTG, 0.44% EMA) OR 1.49 (IC 0.76-2.90 p=0.25).

La maladie cœliaque a été confirmé histologiquement chez 0.41% des individus du groupe TFI contre 0.44% du groupe contrôle p>0.99.

Conclusion / biais identifiés par leurs auteurs : La prévalence de la maladie cœliaque dans une population de patients présentant un TFI sous typé non constipé est similaire au groupe contrôle sain. L'étude ne peut évaluer la rentabilité d'un dépistage à tous les patients avec un TFI sous typé D et il y a des situations ou le dépistage doit être poursuivi (groupe à risque, autres signes extradigestifs évocateurs). Par ailleurs l'importante prévalence des AGA chez les patients TFI doit conduire à la réalisation d'autres études pour analyser le concept de sensibilité au gluten.

Les patients avec un TFI « constipé » ont été exclus de l'analyse.

- Article de ElSalhy et al (83) 2011

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patientes présentant des TFI selon les critères de Rome III

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Population : Ont été inclus 968 patients âgés de 18 à 60 ans présentant un TFI selon les critères de Rome III, sans pathologie gastro-intestinale ou chronique connue. Les femmes enceintes ou allaitantes, les individus aux antécédents de chirurgie abdominale (sauf appendicectomie, césarienne ou hystérectomie) ou aux antécédents psychiatriques ont été exclus. La population comprenait 95% de femmes, moyenne d'âge : 32 ans.

Intervention : Réalisation d'une FOGD + biopsies duodénales d'emblée

Résultats : 7 /968 présentaient une atteinte histologique : 6 stade Marsh 1 et 1 au stade Marsh 3.

Les 6 patients au stade M1 ont bénéficié d'une seconde FOGD à 3 - 6 mois ainsi qu'un dosage des IgA anti tTG. 3 patients avaient une seconde FOGD normale et des anticorps négatifs, 3 autres avaient des lésions histologiques persistantes et des anticorps positifs.

4/968 soit 0.4% avaient une histologie compatible avec une maladie cœliaque (3 Marsh 1 / 1 Marsh 3). Les 4 patients présentaient des TFI de sous-type diarrhéique.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : La maladie cœliaque devrait être dépistée chez les patients présentant un TFI.

- Article de Card et al 2013 (84)

Objectif : Evaluer de la proportion de patients pour lesquels un diagnostic et un traitement de TFI ont été initialement posé avant le diagnostic de maladie cœliaque

Typé d'étude : Etude observationnelle rétrospective cas –témoin

Intervention : Recueil de données en utilisant le General Practice Research Database (base de données de consultations, diagnostics et prescriptions délivrées en soins primaires au Royaume Uni)

Population : 6826 malades cœliaques et 61850 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Une pseudo-date de diagnostic a été attribuée aux témoins.

Résultats : Un diagnostic de TFI a été posé 3 fois plus souvent dans le groupe MC par rapport au groupe contrôle (16% vs 4.9% OR 3.8 IC 95% 3.6-4.2).

La majorité de ces diagnostics a eu lieu durant l'année précédant le diagnostic de maladie cœliaque (3.5% des cas contre 0.4% des témoins) mais l'excès reste significatif dans les 10 ans avant.

28% des MC ont reçu des antispasmodiques contre 9% du groupe contrôle.

En analyse stratifiée sur le sexe, le diagnostic de TFI a été plus fréquemment posé chez les femmes cœliaques 31.8% (vs 11.4% des contrôles) contre 19.4% des hommes cœliaques (vs 5.2% des témoins).

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Dans l'hypothèse que l'excès de diagnostic de TFI représente bien une erreur diagnostique, cette étude suggère que 10% des malades cœliaques reçoivent un diagnostic incorrect de TFI. La majorité a un diagnostic correct de MC dans l'année suivant le diagnostic de TFI mais pour certains l'erreur diagnostique peut persister plusieurs années. Le dépistage de la maladie cœliaque devrait être systématique avant de poser un diagnostic de TFI.

- Article de Shayesteh et al (85) 2014

Objectif : Evaluer la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant un TFI selon les critères de Rome III.

Type d'étude : Etude observationnelle prospective

Population : 465 patients de plus de 18 ans présentant un TFI selon les critères de Rome III ont été inclus. Ont été exclus les patients avec un diabète, une pathologie rénale hépatique pulmonaire ou cardiaque chronique, un antécédent d'addiction à des toxiques, un antécédent de chirurgie abdominale, un cancer ou une comorbidité auto-immune.

Intervention : Les patients ont bénéficié d'un dépistage de la maladie cœliaque par dosage des IgA anti tTG + AGA +/- FOGD avec biopsies duodénales.

Résultats :

26/465 avaient des Ig AGA isolés, 5/465 des anti-tTG isolés, 16/465 des AGA + tTG.

Soit 47/465 avaient au moins un anticorps de dépistage positif.

13/47 (2.8%) avaient une atteinte histologique aux biopsies (2M1 / 7M2/ 4M3).

La maladie cœliaque est plus prévalente dans les TFI non sous typé 4.9% (IC 95% 1.1-8.7) puis dans les TFI sous typé mixte 4.7% (IC 95% 0.3-0.9%)

Conclusion / biais identifiés par leurs auteurs : Une maladie cœliaque peut être retrouvée assez fréquemment chez les patients présentant des caractéristiques cliniques de TFI indépendamment du sous type.

10 patients avec tTG positifs et quelques lésions infiltratives minimes à l'histologie n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, et il n'y a pas eu de génotypage HLA permettant d'éliminer formellement une maladie cœliaque. L'étude est monocentrique et ne permet d'élargir les résultats de prévalence.

- Article de Canavan et al 2014 (86)

Objectif : Evaluation de l'incidence de la maladie cœliaque, des maladies inflammatoires chroniques intestinales et des cancers colorectaux, en fonction de l'âge et du temps après un diagnostic initial de TFI.

Type d'étude : Etude observationnelle rétrospective cas témoin

Intervention : Utilisation des données médicales (UK Clinical Practice Research Dataset) pour identifier les patients avec un diagnostic de TFI et évaluer l'incidence des maladies cœliaques, MICI et cancers colorectaux à partir du moment du diagnostic.

Population : Ont été sélectionnés 112854 patients inclus dans les registres pour un diagnostic de TFI. Ont été exclus les patients de moins de 18 ans ou de plus de 75 ans. La population contrôle est composée de 546903 individus n'ayant pas eu de diagnostic de TFI ni de prescription d'antispasmodique, ils ont été appariés sur le sexe, l'âge, et une date de pseudo diagnostic leur a été attribuée. Les patients avec un diagnostic de maladie cœliaque, MICI ou cancer colorectal au moment du diagnostic de TFI ont été exclus de l'analyse.

La moyenne d'âge des cas au diagnostic de TFI était de 42.9 ans.

Résultats : Le suivi a été de plus de 5 ans pour 55% des cas, plus de 10 ans pour 25% et de plus de 15 ans pour 8%

Durant le suivi, 395 / 112854 des cas et 299/546903 du groupe contrôle ont développé une maladie cœliaque. Le temps médian du diagnostic de MC était de 2.6 ans après le diagnostic de TFI.

L'incidence de la MC était de 5.26 pour 10000 personnes par an contre 1.49/10000/an dans le groupe contrôle. L'incidence cumulée après 15 ans de suivi était de 0.7% chez les cas et de 0.25% chez les témoins.

Ainsi le ratio d'incidence globale de la maladie cœliaque était de 3.94 (IC 95% 3.04-4.11), descendant à 2.84 (IC 95% 3.38-3.38) quand on exclut la première année.

L'incidence cumulée pour les MICI était de 1.8% et de 1.2% pour les cancers colorectaux.

Ainsi l'incidence cumulée de développer une maladie cœliaque, une MICI ou un cancer colorectal 15 ans après le diagnostic de TFI est de 3.7% chez les patients TFI contre 1.7% du groupe contrôle soit un excès absolu de 2%.

Pour chaque pathologie le pic d'excès d'incidence était dans les 6 mois suivant le diagnostic. Après un an l'augmentation d'incidence de la maladie cœliaque reste constante sans variation avec l'âge, l'incidence des MICI diminue avec des taux qui restent élevés chez les moins de 30 ans. L'incidence des cancers colorectaux était augmentée uniquement chez les patients de 30 à 74 ans durant les 5 premières années.

Conclusion : La majorité des patients qui présentent une pathologie organique au décours d'un diagnostic de TFI est diagnostiquée dans l'année suivante. Cependant les patients jeunes, surtout les hommes, ont un sur-risque persistant d'avoir une MICI, et les patients de tous âges sont plus à risque d'avoir une maladie cœliaque. Plus de 5 ans après le diagnostic de TFI il n'y a par contre plus d'augmentation du risque de cancer colorectal comparé à la population générale.

- Article de Choung et al (87) 2015:

Objectif : Evaluation de l'association de la positivité des anticorps de la maladie cœliaque, des TFI et d'autres troubles gastro-intestinaux dans une population caucasienne américaine.

Type d'étude : Etude prospective observationnelle de cohorte

Intervention : Un autoquestionnaire concernant les troubles digestifs a été envoyé à un échantillon randomisé de la population du Minnesota. Dans un protocole séparé un échantillon sanguin a été collecté chez plus de 47 000 résidents n'ayant pas de diagnostic de maladie cœliaque. Le dosage des anticorps anti- tTG a été réalisé aux résidents ayant rempli le questionnaire +/- confirmation par un dosage des EMA. Ont été exclus les patients n'ayant pas un echantillon de sang utilisable, un questionnaire non analysable ou un diagnostic de maladie cœliaque déjà connu.

Population : 3202 sujets ont complété le questionnaire et avaient un échantillon valable pour le test. Moyenne d'âge 61 ans.

Résultats : 434 / 3202 (13.6%) ont eu un diagnostic de TFI identifié par le questionnaire et un symptôme gastro-intestinal était relaté chez 55.2% de la population.

La séroprévalence de la maladie cœliaque était de 31/3194 soit 1% (IC 95% 0.7-1.4%).

1/31 positif aux anticorps avait des signes rentrant dans le cadre du diagnostic de TFI.

Les TFI étaient moins prévalents chez les patients présentant une maladie cœliaque (3%) que chez les autres (14%) cependant la différence n'était pas significative (OR 0.2 IC95% 0.03-1.5). Les douleurs abdominales, la constipation, la perte de poids, la dyspepsie n'étaient pas significativement associées avec une sérologie positive de maladie cœliaque.

Conclusion / biais identifiés par les auteurs : Dépister une maladie cœliaque chez les patients présentant un TFI ne semble pas avoir un meilleur rendement que la dépister dans la population générale.

Partie IV : Discussion

Chapitre 1 : Synthèse des résultats et algorithmes décisionnels

1.1 Le dépistage de masse

L'Organisation Mondiale pour la Santé a défini sept critères amenant à pratiquer un dépistage de masse pour une maladie :

La maladie est connue et bien définie : La prévalence de la maladie cœliaque en Europe est de 1%. Cependant, la définition diagnostique reste encore débattue notamment concernant les stades histologiques (infiltrat lymphocytaire/ atrophie villositaire).

Il existe un test de dépistage simple, fiable et sans danger : Le dépistage de la maladie cœliaque se fait par le dosage des anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire sanguins. Les anticorps de type IgA anti-transglutaminase présentent une sensibilité et une spécificité élévée. Cependant, le déficit en IgA est 10 fois plus fréquent chez les malades cœliaques que dans la population générale, il impose un dosage pondéral des Ig en cas de forte suspicion diagnostique et de dépistage initial négatif.

Le test de dépistage est culturellement acceptable : C'est une analyse de sang classique. Par ailleurs, des tests de dépistage encore plus simples d'accès, par ponction au bout du doigt, sont déjà mis sur le marché mais encore non recommandés en routine pour le dépistage.

Il existe un traitement : Le régime sans gluten améliore les symptômes cliniques et biologiques à très court terme, permet une normalisation de la muqueuse digestive et prévient certaines complications de la maladie. Ce traitement a le bénéfice non négligeable de ne présenter aucun risque de iatrogénie. Cependant, ce régime est complexe et contraignant. Il doit être suivi de manière extremement rigoureuse et n'est pas anodin sur le quotidien du patient. Des pistes thérapeutiques médicamenteuses sont actuellement en cours d'étude.

La détection clinique est difficile : L'expression de la maladie cœliaque présente un polymorphisme important et la majorité des malades n'est pas diagnostiquée (70%). Le délai moyen entre les premiers signes cliniques et le diagnostic est de l'ordre de 5 à 10 ans.

A l'issue de ces cinq premiers points la maladie cœliaque semble pouvoir être candidate à un dépistage de masse, cependant plusieurs aspects restent à éclaircir concernant le bénéfice en terme de morbimortalité des sujets asymptomatiques, l'histoire naturelle de la maladie et la rentabilité d'une démarche de dépistage à grande échelle.

Notre revue de la littérature a identifié et analysé les études concernant *la morbimortalité des patients présentant une forme asymptomatique*.

En effet s'ils ne tirent pas de manière formelle un bénéfice en termes de mortalité, est-il éthique de prescrire un régime sans gluten coûteux tant sur le plan économique que psychologique et social à ces patients ?

L'étude de Vilppula portant sur l'évaluation du bénéfice du dépistage systématique chez les plus de 50 ans conclut à une amélioration des facteurs morbides même chez les asymptomatiques (amélioration du T-score fémoral, normalisation des paramètres

biologiques). Cependant 83% des patients dépistés de manière systématique rentraient dans une des catégories d'un éventuel dépistage ciblé (antécédent familiaux, comorbidité auto-immune, antécédent fracturaire à basse intensité). (41) Godfrey évaluait également la morbi-mortalité des patients cœliaques non diagnostiqués de plus de 50 ans et conclut, comme Vilppula, à une augmentation de la morbidité (T-score diminué, augmentation du risque d'hypothyroidie, diminution des taux de ferritine) mais pas à une augmentation de la mortalité avec un HR à 0.80. (39) Ces résultats sont confortés par l'étude de Canavan en 2011 qui conclut que la mortalité toutes causes confondues, chez les non diagnostiqués, n'est pas augmentée, avec un HR à 0.98, tout comme la mortalité par cancer et maladie circulatoire. (40) L'étude de Lohi a été réalisée sur sur une population âgée de 30 à 95 ans, 2.9% étaient positifs aux IgA anti-tTG. Le risque de mortalité chez ces patients n'était pas augmenté, que ce soit en analyse uni ou multivariée. Le suivi entre la date de prélèvement biologique et l'analyse a été au maximum de 28 ans.(38)

Par ailleurs, en termes de qualité de vie, l'étude de Nachman qui comparait les patients présentant une forme classique, atypique ou silencieuse concluait que le régime sans gluten permettait une amélioration rapide de la plupart des items des questionnaires (bien être, symptômes gastro-intestinaux, signes dépressifs) dans les formes classiques et atypiques mais pas dans les formes silencieuses. (37)

Ainsi les malades asymptomatiques, non diagnostiqués, donc non traités, semblent présenter une aggravation de la morbidité essentiellement ostéoporotique, auto-immune et carentielle mais pas une augmentation de la mortalité.

Concernant *la rentabilité d'un dépistage de masse,* aucune étude de grande ampleur en France n'a pu évaluer le coût d'une telle pratique.

Un dernier point à aborder est la connaissance de *l'histoire naturelle de la maladie*. En effet, la maladie cœliaque est un véritable iceberg. L'évolution entre une forme latente et une forme asymptomatique puis symptomatique n'est pas encore expliquée et semble totalement variable d'un individu à l'autre. Cela ne permet pas de trancher sur un âge ou une périodicité idéale de dépistage.

A l'heure actuelle, aucun pays ne pratique de dépistage de masse de la maladie cœliaque et même s'il a été débattu, il ne semble pas légitime.

Un dépistage ciblé reste préconisé, à la fois chez les individus faisant partie d'un groupe à risque et chez ceux présentant une symptomatologie typique mais aussi et surtout atypique extradigestive.

1.2 Les groupes à risque

Comme vu précédemment, la morbidité liée à la maladie cœliaque semble être augmentée, même chez les patients asymptomatiques. Le dépistage de masse n'étant pas recommandé à l'heure actuelle, il semble important de pouvoir tout de même dépister efficacement ces patients. Or, il existe des groupes à risques parmis lesquels la prévalence de la maladie cœliaque est plus importante.

Dans cette revue, nous avons analysé les études concernant les apparentés de premier degré et les patients présentant une comorbidité auto-immune, essentiellement les patients présentant un diabète de type 1 ou une pathologie auto-immune thyroidienne.

1.2.1 Les apparentés de premier degré

La méta-analyse de Singh de 2015 objectivait des prévalences groupées de la maladie cœliaque de 7.5% chez les apparentés de premier degré. Cependant, il montrait de fortes disparités entre les différents liens familiaux qui unissaient au cas index. Ainsi les plus à risque sont les frères et sœurs (8.9%), puis les enfants (7.9%) et enfin les parents (3.0%). Les apparentés de premier degré féminins ont également une prévalence plus élevée de développer la maladie 8.4% contre 5.2% (p=0.047). Ainsi la probabilité d'être atteinte de la maladie pour la sœur du cas index est évaluée à 1/7.(46)

Au regard du développement et de l'évolution de la maladie il est important de rappeler qu'une première sérologie de dépistage négative ne peut exclure une séroconversion ultérieure. L'incidence annuelle de développer une séroconversion chez les apparentés de premier degré initialement séronégatifs a été estimée à 0.141% par Uenishi(45) et à 0.437% par Biagi(43).

Dans l'article d'Almeida(42), la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré était estimée à 4.8% (confirmation histologique) et seulement 1 apparentés sur 9 présentaient une symptomatologie typique de la maladie.

Les recommandations NICE et de l'ACG préconisent un dépistage chez les apparentés de premier degré. La problématique rejoint celle concernant le dépistage de masse et notamment le diagnostic chez des patients totalement asymptomatiques. Par ailleurs la périodicité du dépistage n'est pas encore établie de manière consensuelle.

En tant que médecin généraliste, il semble licite de proposer un premier dépistage d'emblée lors de la découverte de la maladie chez le cas index. En cas de négativité, il est important de consigner dans le dossier médical la notion de facteur de risque, afin d'être d'autant plus vigilant en cas de plaintes fonctionnelles pouvant être compatibles avec une maladie cœliaque.

Par ailleurs, l'autre alternative actuellement non recommandée en routine est de proposer un dépistage génétique avec recherche des HLA DQ2 ou DQ8. Son intérêt est de pouvoir écarter le risque de développer une maladie cœliaque si l'apparenté n'est pas porteur du gène de susceptibilité. Cependant il faut rappeler que ces allèles sont positifs chez environ 20% de la population générale et que la majorité ne développera pas de maladie cœliaque. Cela peut être vécu par le patient comme une épée de Damoclès, source d'angoisse importante.

Notre place ici est d'apporter une information concernant les risques de développer la maladie, les complications, ce qu'elle implique en terme de traitement et l'existence d'un test génétique.

Un dernier point important est de préciser au patient apparenté de ne pas s'auto-traiter par un RSG avant de consulter en cas de plaintes fonctionnelles, afin de ne pas fausser l'interprétation sérologique des tests de dépistage.

1.2.2 Les pathologies auto-immunes

Il est admis que les patients présentant une pathologie auto-immune forment un groupe à risque de développer une maladie cœliaque. Parallèlement les malades cœliaques ont un sur-risque de développer une comorbidité auto-immune.

L'étude d'Elli retrouvait une prévalence des pathologies auto-immunes chez les malades cœliaques de 23% contre 0.4% dans le groupe contrôle ($p<0.001$). (51)

Concernant la répartition diagnostique, 40.5% des maladies auto-immunes étaient présentes au moment du diagnostic de maladie cœliaque, 12% diagnostiquées de manière contemporaine et 47.5% après(51). Par ailleurs, les patients de plus de 35 ans présentaient un risque doublé de contracter une pathologie auto-immune. Un diagnostic de maladie cœliaque avant 14 ans est un facteur de risque de développer une comorbidité auto-immune (HR 1.62, $p=0.006$)(51)

Concernant le régime sans gluten, 97% des patients développant une comorbidité auto-immune après le diagnostic de maladie cœliaque suivaient correctement leur RSG. Il ne semble pas y avoir d'effet protecteur direct du RSG sur le developpement de comorbidités auto-immunes.(51)

- Le diabète de type 1

L'association entre maladie cœliaque et diabète de type 1 a été étudiée, les deux maladies partagent en effet une même susceptibilité génétique.

La prévalence groupée de la maladie cœliaque chez les diabétiques de type 1 a été estimée à 6% dans la Méta-analyse de Elfstrom(47). La séroprévalence retrouvée par Joshi était de 12.75%.(53)

D'après l'étude de Bakker une grande majorité des patients (plus de 90%) est diagnostiquée diabétique avant d'être diagnostiquée cœliaque. Une répartition bimodale à 10 et 45 ans a été observée dans le développement de la maladie cœliaque chez les diabétiques.(52) Par ailleurs, 48% des adultes diabétiques souffraient de plaintes fonctionnelles digestives au moins 5 ans avant le diagnostic de maladie cœliaque. (52)

D'après l'étude de Joshi les patients diabétiques et malades cœliaques ont des HbA1c plus élevées (10.7% contre 8.4% $p<0.01$) et ont tendance à faire plus d'épisodes d'hypoglycémies sévères. Leur densité minérale osseuse est également statistiquement plus faible. (-1.91 contre -0.63 $p<0.05$).(53)

L'association des deux maladies semble donc engendrer de moins bons contrôles glycémiques et une aggravation du déficit de minéralisation osseuse probablement par addition de carences nutritionnelles.

Les critères d'ESPGHAN pour les enfants et adolescents préconisent un dépistage de la maladie cœliaque au moment du diagnostic de diabète. Chez les adultes, en l'absence de consensus international et au vu de la répartition bimodale du diagnostic de maladie cœliaque

un second dépistage pourrait être proposé à 45 ans de manière systématique ou en cas de mauvais contrôle glycémique inexpliqué.

- Les pathologies thyroidiennes

La maladie cœliaque est plus fréquente chez les patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne (Basedow, Hashimoto) et reciproquement les malades cœliaques présentent plus de risques de developper une comorbidité thyroidienne.

Ainsi la séroprévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une atteinte thyroïdienne auto-immune dans les études analysées était de 2.4% (54), 5.4%(50) et 9.3% (55).

La prévalence chez les malades cœliaques d'une comorbidité auto-immune thyroidienne est estimée selon Elfstrom par un HR d'hypothyroïdie de 4.4 et d'hyperthyroïdie de 2.9.

L'incidence (pour 100 000 personnes par an) de developper une pathologie thyroidienne chez les malades cœliaques est augmentée par rapport au groupe témoin : pour l'hypothyroidie : 67 contre 20, pour : l'hyperthyroidie 25 contre 10.(48)

Dans l'étude d'Elli 44.2% des comorbidités auto-immune des patients cœliaques étaient des atteintes thyroidiennes réparties en 87.5% d'Hashimoto et en 12.5% de Basedow.(51)

Ces associations de pathologies auto-immunes rendent le dépistage d'autant plus complexe qu'un symptôme peut être mis sur le compte d'un mauvais équilibre du diabète ou de la dysthyroidie et conduire à un allongement des temps de diagnostic. Par ailleurs, elles peuvent avoir un effet cumulatif métabolique et conduire à une altération plus marquée de la densité minérale osseuse, de la fertilité ou des anomalies biologiques comme l'anémie. Un dépistage précoce de la maladie cœliaque semble d'autant plus bénéfique à la fois en termes d'amélioration clinique, biologique et en termes de la qualité de vie, même si le traitement par RSG ne semble pas être protecteur vis-à-vis du developpement de comorbidité immunitaire ultérieure.

1.3 Les cliniques atypiques

1.3.1 L'anémie ferriprive

L'anémie ferriprive, définie par l'OMS par une concentration d'hémoglobine inférieure à 13g/dl chez l'homme, 12g/dl chez femme et 11g/dl chez la femme enceinte est une pathologie particulièrement prévalente en médecine générale et concerne 5 à 12% des femmes non ménopausées(88) et 2 à 5% des hommes et des femmes ménopausées (89). Concernant la carence martiale 13.5% des femmes en âge de procréer ont une ferritine inférieure à 15 µg/l et 25.5% une ferritine entre 15 et 30 µg/l. (Etude Nationale Nutrition Santé HAS 2006)

Il est recommandé de pratiquer d'emblée un examen gastroentérologique complet (FOGD + coloscopie) chez les hommes et les femmes ménopausées à la recherche d'un saignement occulte afin de rechercher une origine néoplasique au saignement.(90)

Chez la femme non ménopausée, l'anémie ferriprive est souvent attribuée à des ménométrorragies associées à la faible teneur en fer de l'alimentation, pour lesquelles une supplémentation martiale est entreprise et parfois répétée.

La prévalence de la maladie cœliaque dans les anémies ferriprives inexpliquée varie dans les études analysées entre 6% (56), 7.1% (59), 7.8% (58) et 14.6% (57).

Murray étudiait, lui, les anémies ferriprives toutes causes confondues chez les hommes et les femmes ménopausées et retrouvait une double sérologie positive dans 2.5% des cas(60).

Dans l'étude de Carter évaluant la prévalence des lésions gastro-intestinales chez les femmes non ménopausées présentant une anémie ferriprive inexpliquée, 30% présentent une atteinte digestive en majorité du tractus supérieur. Environ la moitié des patientes atteintes présente une gastrite à Helicobacter Pylori, 17% une maladie cœliaque et 10% une maladie de Crohn. La présence d'un reflux, d'une hémoglobine < 10 g/dl ou d'un VGM inférieur à 72 étaient des facteurs prédictifs d'une lésion gastro-intestinale.(56)

Dans l'étude de Zamani on constate que la durée moyenne de l'anémie avant le diagnostic de maladie cœliaque est de 3.6 +/- 1.4 ans. Les patients ont été traités en moyenne par supplémentation martiale pendant près de 2 ans sans amélioration dans plus de 70% des cas.(57)

L'une des particularités de l'anémie ferriprive liée à la maladie cœliaque semble être son absence d'amélioration après traitement martial.

Les études avec suivi retrouvent une amélioration significative des taux d'hémoglobine après 6 mois à 1 an de régime sans gluten.(57) (59)

Les recommandations britanniques concernant la prise en charge des anémies ferriprives de 2011 préconisent d'emblée une sérologie de la maladie cœliaque chez tous les patients présentant une anémie ferriprive, puis une prise en charge en fonction du sexe et de l'age :

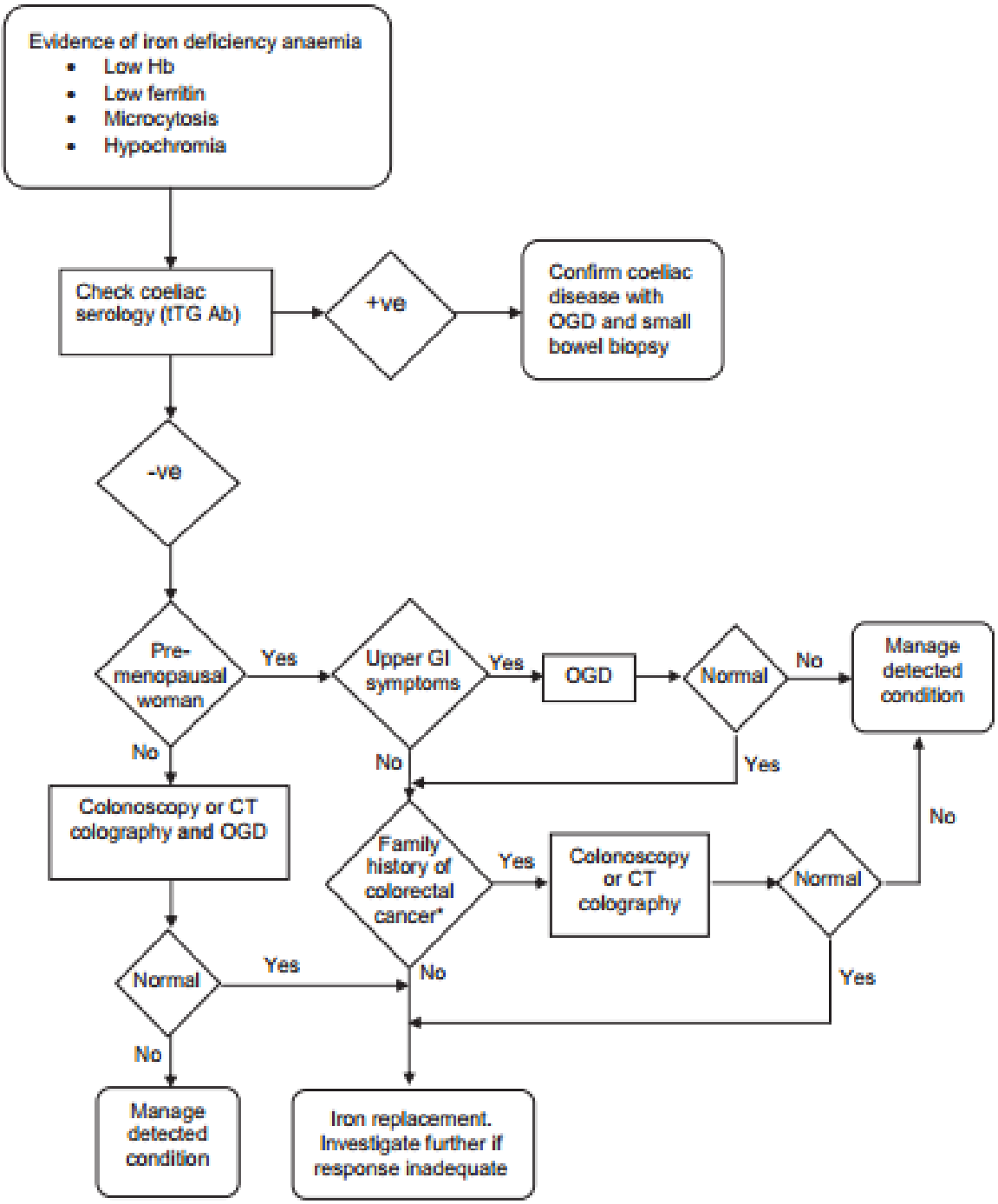


Figure 4 : Recommandations de prise en charge d'une anémie ferriprive par Goddard et al, par la Birtish Society of Gastroenterology, 2011(90)

Il semble complexe, au vu de la prévalence des anémies en médecine générale, que tous les patients bénéficent d'une sérologie de dépistage de la maladie cœliaque d'emblée. Cependant pour diminuer le temps de latence diagnostique et en prenant compte de l'absence de réponse au traitement martial, une prise en charge individualisée semble peut être plus faisable :

1) Les hommes et les femmes ménopausées pour lesquels des explorations digestives sont d'emblée nécessaires après un interrogatoire et un examen clinique bien conduit.

2) Les femmes dont les besoins sont physiologiquement augmentés (grossesse / allaitement) pour qui une supplémentation doit être entreprise d'emblée et poursuivie. Le suivi ultérieur reste nécessaire.

3) Chez les femmes non ménopausées, si la patiente présente des ménométrorragies une réévaluation clinique notamment de la contraception utilisée +/- un avis gynécologique sont à entreprendre en parrallèle de la supplémentation martiale. Une réévaluation de l'hémoglobine pourra être pratiquée après 4 à 6 semaines. L'anémie est considérée comme réfractaire au traitement si l'hémoglobine a augmenté de moins de 1g/dl malgré la prise d'au moins 100mg d'élément fer quotidien(91). Dans ce cas on pourrait prescrire le dépistage de la maladie cœliaque par le dosage de IgA anti tTG (+/- un test à l'urée pour évaluer le risque de gastrite à HP). Chez la femme non ménopausée qui ne présente pas de ménométrorragie un test de dépistage de la maladie cœliaque peut être proposé d'emblée.

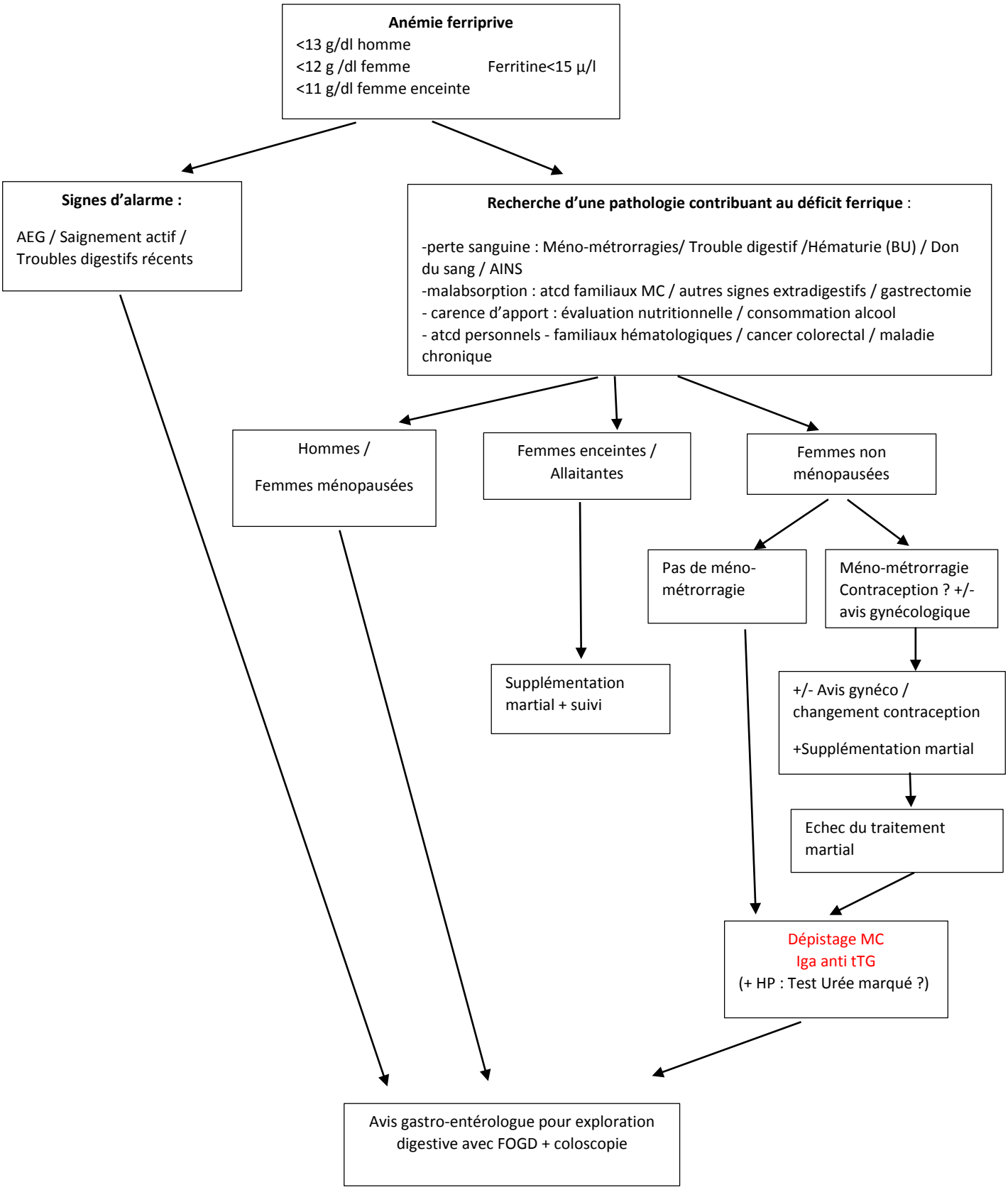


Figure 5: Prise en charge d'une anémie par carence martiale
(AEG : Altération de l'Etat Général, BU : Bandelette Urinaire, AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroidien, MC : Maladie Cœliaque, HP : Helicobacter Pylori, FOGD : Fibroscopie Oeso Gastro Duodénale)

1.3.2 L'augmentation des transaminases

La cytolyse hépatique chronique est définie comme une élévation du taux des transaminases sur au moins 2 prélèvements sanguins effectués durant une période de 6 mois. En effet plus d'un tiers des individus ayant présenté une augmentation des transaminases retrouve des taux normaux sur un dosage ultérieur.(92)

Les principales causes d'élévation modérée persistantes des transaminases sont l'alcool, le VHB et le VHC.

La prévalence d'une cytolyse hépatique chronique non alcoolique et non virale est de l'ordre de 3 à 5% de la population.(92)

La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) et la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis) sont considérées comme les plus fréquentes causes d'augmentation chronique des transaminases non virale, non alcoolique (45 à 90%). Ces termes avaient été introduits pour décrire des observations histologiques de stéatose en l'absence de consommation significative d'alcool étroitement associée à un IMC augmenté et à un syndrome métabolique. La stéatose seule a un bon pronostic, tandis que la stéatohépatite non alcoolique, peut évoluer vers la cirrhose. La biopsie hépatique demeure le seul examen pouvant différencier la stéatohépatite de la stéatose seule.

L'hémochromatose representerait 3 à 7% des patients présentant une augmentation des transaminases(93) (94). Le dépistage est établi par la mesure du CST>45%. Un diabète, un hypogonadisme, des arthralgies, une pigmentation de la peau ou un antécédent familial doivent faire penser à son diagnostic.

Les hépatites auto-immunes, (dont la prévalence n'est pas documentée précisement) sont caractérisées par la positivité des anticorps anti-nucléaire, anti LKM1, ou anti mucle lisse. L'augmentation des transaminases est souvent la seule expression initiale de la maladie.(92)

La maladie cœliaque peut également être à l'origine d'une élévation des transaminases isolée, en l'absence de signe digestif évocateur. L'étude de Zanini objective que 20% des malades cœliaques ont une augmentation des transaminases au moment du diagnostic et que cette augmentation est directement corrélée à la clinique de malabsorption, la diarrhée et les stades histologiques de Marsh. (65) Casella retrouve que 17.5% des malades cœliaques ont une augmentation des transaminases au moment du diagnostic, cette augmentation est modérée pour 95% d'entre eux (inférieur à 5 fois la normale). Par ailleurs, la totalité présentait des signes de stéatose hépatique à l'echographie. La normalisation des transaminases a été obtenue chez tous les malades cœliaques sauf les 9% présentant une comorbidité hépatique (VHC / CBP). (63) Dans la méta-analyse de Sainsburry, la prévalence groupée de l'augmentation des transaminases a été estimée à 27%.(62)

A l'inverse, la séroprévalence de la MC chez les patients présentant une augmentation des transaminases est de l'ordre de 4% d'après cette méta-analyse.(62)

Par ailleurs, dans l'étude de Bakhshipour, 3.2% des patients chez qui un diagnostic de NASH a été posé ont une maladie cœliaque. Ce chiffre monte à 15% dans le sous groupe des patients avec un IMC<25.(64) Les résultats sont concordants dans l'étude de Rahimi, qui retrouve 2.2% de maladie cœliaque chez les patients présentant une NAFLD et jusqu'à 5.8% dans le sous groupe IMC<27.(61)

La maladie cœliaque est donc fréquemment à l'origine d'une augmentation modérée des transaminases dont le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. L'une des hypothèses serait que l'altération de la barrière intestinale faciliterait l'entrée dans la circulation portale des toxines, antigènes, cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires.(95)

Le régime sans gluten permet dans la majorité des cas de faire régresser complètement l'atteinte hépatique (si ce n'est pas le cas il faut suspecter une autre comorbidité hépatique). (63) (65)

Par ailleurs la présence d'une stéatose à l'échographie peut prêter à confusion avec les diagnostics de NAFLD et de NASH. Ainsi dans cette population, la prévalence de la maladie cœliaque augmente nettement chez les individus ne présentant pas d'obésité. Un IMC normal pourrait être considéré comme un signe imposant de remettre en question le diagnostic de NAFLD.

L'arbre d'orientation diagnostique ci-dessous a été établi en fonction des études analysées dans la revue et d'après les recommandations pour le management des augmentations chroniques des transaminases produites en Italie en 2008. (92) Nous proposons un algorithme de prise en charge par le médecin généraliste. Il permettrait une orientation diagnostique dans plus de 85% des cas, pour ainsi faciliter l'orientation vers le gastro-entérologue et améliorer les délais diagnostics.

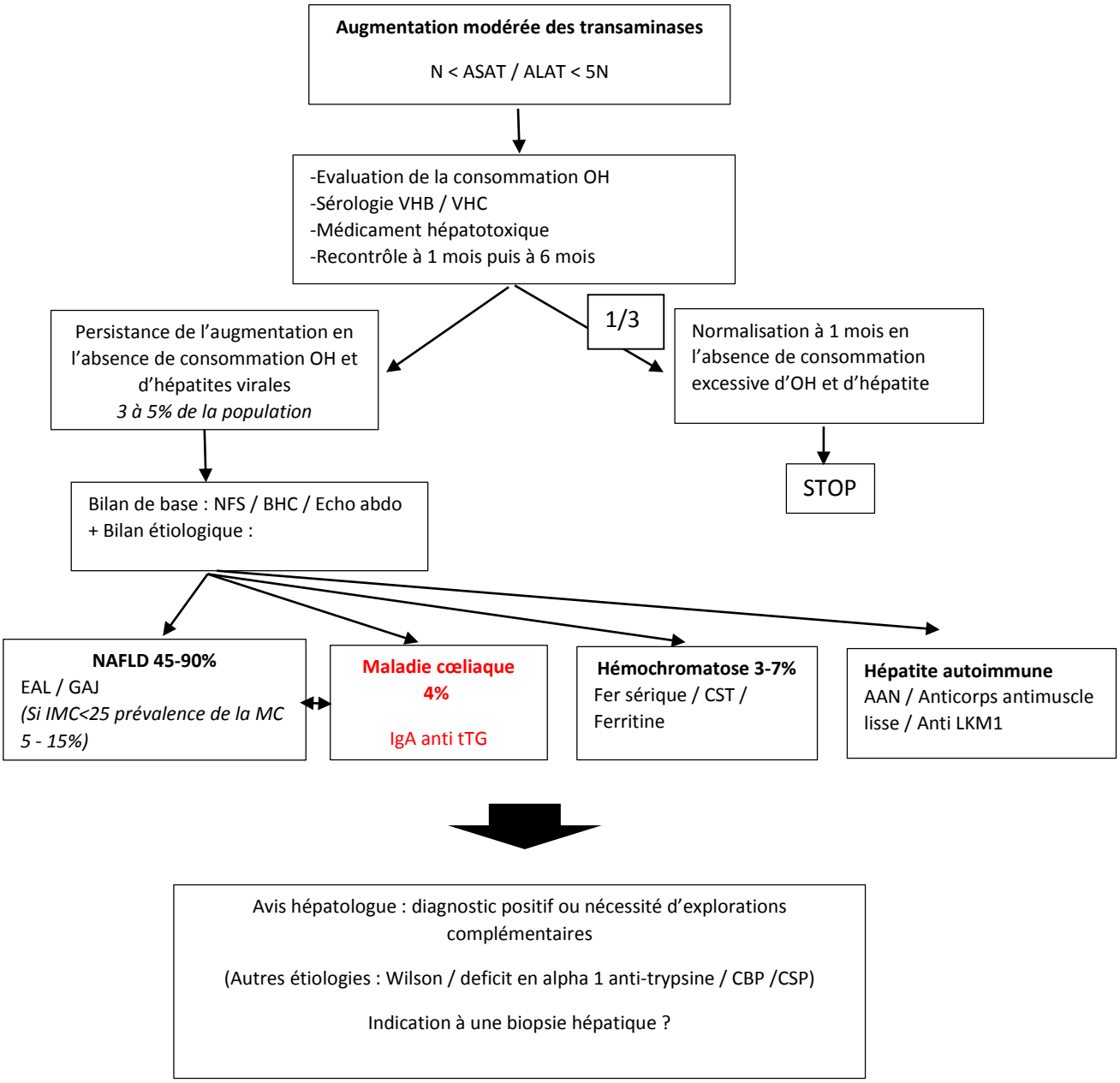


Figure 6 : Prise en charge d'une augmentation modérée des transaminases en médecine générale
(N : Normale, VHB : Virus de l'Hépatite B, VHC : Virus de l'Hépatite C, OH : Alcool, NFS : Numération Formule Sanguine, BHC : Bilan Hépatique Complet, NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease, EAL : Explorations des Anomalies Lipidiques, GAJ : Glycémie à Jeun, CST : Coefficient Saturation de la transférine, AAN : Anticorps anti-nucléaire, CBP : Cirrhose Biliaire Primitive, CSP : Cholangite Sclérosante Primitive)

1.3.3 La diminution de la densité minérale osseuse

Selon les études sur la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose touche 8 à 18 % des femmes de plus de 50 ans et 5 à 6 % des hommes de la même tranche d'âge. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes.(96) Concernant la femme non ménopausée, le faible nombre d'études et l'absence de consensus sur la définition de l'ostéoporose rendent difficile l'estimation de la prévalence de l'ostéoporose dans cette population.

La maladie cœliaque serait à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire à la malabsorption du calcium et de la vitamine D. Par ailleurs, l'inflammation chronique, avec une augmentation des taux de cytokine pro-inflammatoire, favoriseraient la perte osseuse.(97)

La prévalence de la diminution de densité osseuse chez les malades cœliaques varie de 45 à 72% en fonction des études analysées.(69) (68) (70) (71)

L'étude de Garcia comparait la DMO en fonction des stades histologiques. Il objectivait une diminution de la DMO directement corrélée au stade de Marsh. Le Tscore en M1 était de 0.38 +/- 1.84, en M2 de -0.65 +/- 0.50, et en M3 de -1.30 +/-1.89.(69) L'étude de Kurppa objectivait une diminution de la DMO chez 58% du groupe M1 et 2 et chez 72% du groupe M3. (68) La prédisposition à l'ostéopénie semble donc apparaitre avant même le stade d'atrophie villositaire.

Dans l'étude de Szymszak les paramètres biologiques : calcémie, calciurie et vitamine D sont significativement diminués au moment du diagnostic par rapport au groupe controle. (70)

D'après Jafri 46% des malades cœliaques ont déjà eu une fracture contre 27% des témoins. La maladie cœliaque est liée à une augmentation du risque fracturaire avec un OR avant le diagnostic à 2 (IC 95% 1.0-3.9 p0.045) et un RR à 2.5 après le diagnostic (IC 95% 1.1-5.6 p=0.026). (66) La méta-analyse de Olmos objectivait un risque fracturaire augmenté de 43% chez les malades cœliaques par rapport à la population générale (OR 1.43 IC95% 1.15-1.78).(67). Les résultats sont concordants dans la méta-analyse de Heikkila de 2015 qui retrouve une augmentation du risque fracturaire globale de 30% (OR 1.30 IC 95% 1.14-1.50).(72)

Le sur-risque fracturaire était 3.5 fois plus élevé en M3 par rapport au stade M1 et M2 p=0.014 dans l'étude de Garcia. (69)

Dans toutes les études la DMO augmente significativement après un an de RSG (68) (70) (71), et les paramètres phosphocalciques se normalisent. (70)

La dimution de la densité minérale osseuse apparait comme l'une des principales conséquences morbides partiellement réversible de la maladie cœliaque. Sa prévalence est forte (45 à 72%). Elle peut être la seule expression clinique de la maladie. De plus la gravité de la diminution osseuse et le risque fracturaire semblent liés au stade d'évolution de la maladie. Un dépistage précoce de la maladie permettrait donc une diminution du risque d'évolution vers l'ostéoporose.

Tous les malades présentant une diminution de la DMO doivent-ils être dépistés pour la maladie cœliaque ?

A l'heure actuelle il n'y a pas eu d'étude sur la rentabilité d'un dépistage de routine de la maladie cœliaque chez tous les patients présentant une diminution de la DMO.

La prévalence de la maladie cœliaque est estimée dans cette population à 2 à 3% par une analyse de 2005(2). Cependant au vu de l'importante morbidité et de l'évolution des lésions notamment chez les femmes non ménopausées, le dépistage précoce semble ici aussi particulièrement important.

Comment orienter le médecin généraliste face à un patient ayant une diminution de la DMO ?

En présence d'une diminution de la densité minérale osseuse objectivée à l'ostéodensitométrie, il n'y a pas de consensus sur les examens initiaux à effectuer systématiquement. En pratique le bilan initial comprend le plus souvent : un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, une CRP, une calcémie + phosphatémie, une créatininémie avec estimation de la clairance, une vitamine D. Sur les urines des 24 heures on recherche la calciurie et la créatininurie. On peut également doser la PTH, la TSH, le CST, et la cortisolurie des 24h. Les principales étiologies des ostéoporoses secondaire sont : une cause endocrinienne (dysthyroidie, hyperparathyroidie, hyperthyroidie, acromégalie, diabète), une insuffisance rénale, une maladie tumorale (myélome/métastases), une maladie de système (Paget), certains médicaments (corticoides, anti-epileptiques, hormones thyroidiennes…)

Le dépistage de la maladie cœliaque pourrait être demandé dans un second temps, en l'absence d'étiologie retrouvée, d'autant plus chez la femme jeune ou chez l'homme ayant présenté une fracture avec un traumatisme à faible intensité, avec un bilan phosphocalcique perturbé et/ou une augmentation de la PTH.

1.3.4 Les troubles de la reproduction

D'après l'Organisation Mondial pour la Santé, un couple est considéré comme infertile en l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés. D'après les chiffres de la société française d'endocrinologie, 70 % des grossesses souhaitées sont obtenues après 6 mois et 90 % après un an. En France, 1 couple sur 7 consulte pour désir d'enfants. La fertilité d'un couple dépend de la fécondité de l'un et de l'autre partenaire. La fécondabilité de la femme par cycle est au mieux de 25 % par cycle d'exposition. Dans un couple infertile, l'infécondité est d'origine féminine dans un tiers des cas, masculine dans un tiers des cas, elle est partagée dans le dernier tiers. Le rôle de la maladie cœliaque dans l'infertilité est controversé et actuellement son dépistage ne fait pas partie du bilan recommandé par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF).

Une méta-analyse de 2014 conduite par Lasa a objectivé une association significative entre infertilité féminine et maladie cœliaque non diagnostiquée (OR 3.09). Cependant dans le groupe malades cœliaques diagnostiqués (supposés traités) on ne retrouve plus cette association. (77) Par ailleurs, on ne retrouve pas non plus d'association entre la maladie cœliaque et l'infertilité masculine. (77) La méta-analyse de Tesigni objectivait un risque significatif de maladie cœliaque chez les patients présentant une infertilité inexpliqué avec un OR à 5.06.(78)

Zugna, dans son étude portant sur 11495 femmes malades cœliaques, n'objectivait pas de diminution de la fertilité chez la femme malade cœliaque (HR globale de la fertilité à 1.03). Il

notait cependant une diminution significative de la fertilité jusqu'à deux ans avant le diagnostic (HR 0.63). (74) Un même schéma d'étude a été conduit chez les hommes n'objectivant aucun lien statistique entre maladie cœliaque et infertilité. (HR 1.02 IC 95% 0.99-1.04).(73)

Machado en 2013 retrouvait une prévalence de la maladie cœliaque à 2.9% chez les femmes infertiles (en prenant compte des formes latentes), cette prévalence augmentait à 10.3% dans le groupe infertilité inexpliquée.(76)

Le lien physiopathologique entre la maladie cœliaque et l'infertilité n'est pas encore clair, probablement lié à un déficit en nutriments et au mécanisme auto-immun pro-inflammatoire. Une femme présentant une maladie cœliaque non traitée semble plus à risque d'infertilité, le diagnostic, donc probablement l'effet bénéfique du régime sans gluten, permet aux femmes cœliaques de retrouver une fertilité normale. Aucune étude n'a cependant fait directement le lien entre maladie cœliaque traitée et fertilité, l'imputabilité du RSG n'est ici que supposée. Le lien entre infertilité masculine et maladie cœliaque n'a pas été établi. La prévalence de la maladie cœliaque chez les couples infertiles est faible. Cependant, chez les couples présentant une infertilité inexpliquée après le bilan gynécologique et endocrinien recommandé, la séroprévalence augmente nettement (10% / OR entre 3 et 5).

D'autres troubles de la reproduction ont été décrits dans les articles analysés.

La méta-analyse de Tersigni de 2014 retrouvait un risque de maladie cœliaque augmenté chez les patientes présentant des fausses couches à répétition avec un OR à 5.82, ainsi que chez les patientes présentant un RCIU avec un OR à 8.73. Par ailleurs le RR de fausses couches chez les patientes cœliaques était de 1.39, le risque de prématurité de 1.37 et le risque de RCIU de 1.54. (78)

L'article de Moleski de 2015 objectivait que les femmes cœliaques avaient un plus haut taux de fausse couche (50.6% contre 40.6% du groupe contrôle p=0.01). A noter que 84.7% des femmes cœliaques ayant présenté un épisode de fausse couche l'ont daté avant le diagnostic de le MC, l'imputabilité d'un effet protecteur du RSG n'est ici que supposée. (79) Par ailleurs, l'âge des premières règles était plus tardif (12.7 contre 12.4 p=0.02) mais aucune différence concernant l'âge de ménopause n'a été objectivée. (79)

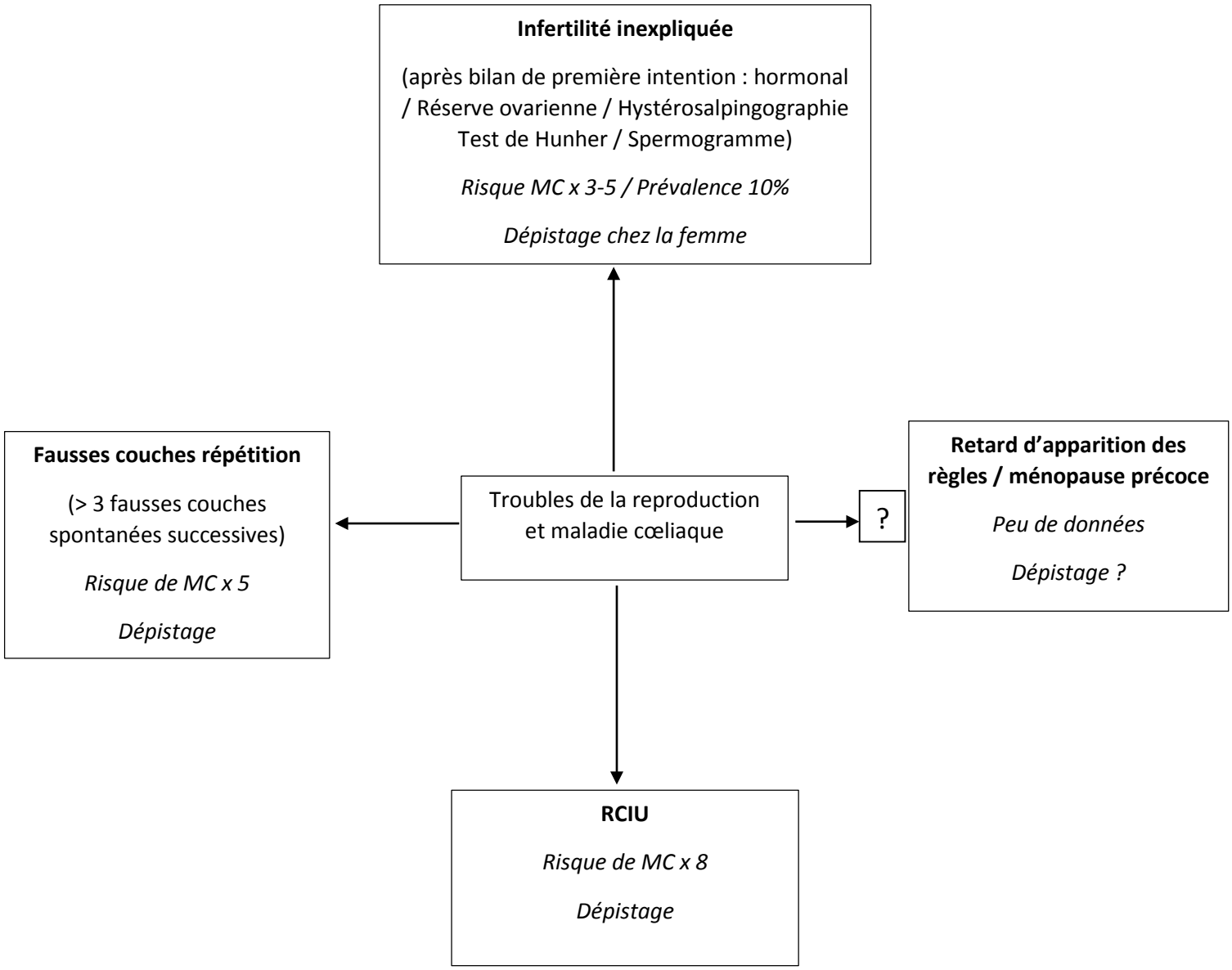


Figure 7 : Les troubles de la reproduction et la maladie cœliaque
(MC : Maladie Cœliaque, RCIU : Retard Croissance Intra Utérin)

1.3.5 Les troubles fonctionnels intestinaux

Les troubles fonctionnels intestinaux définis par les critères de ROME III concernent environ 5% de la population française, mais près de 70% des adultes se plaignent de symptômes digestifs fréquents (98). Les patients présentant des TFI ont une altération marquée de la qualité de vie (HRQOL) par rapport à la population générale (99).

Par ailleurs, les TFI représentent sur le plan économique un déficit non négligeable à la fois en termes de coûts médicaux et en termes de baisse de productivité et d'arrêts de travail. Une méta-analyse sur le retentissement économique des TFI aux USA et au Royaume-Uni estimait les coûts directs des TFI par patient par an entre 348 et 8750 dollars US (disparité en fonction du système de santé, de l'âge, de la réalisation d'examens complémentaires...). Les coûts indirects étaient estimés par le nombre de jours non travaillés en lien avec la pathologie, on en dénombrait de 8.5 à 21.6 par an.(100). Une étude française de 2003, estimait en moyenne les coûts annuels par malade à 112,4 € en visites de médecine de ville (généraliste et spécialiste), 99,2 € en examens techniques, 148,9 € en hospitalisations, 165 € en médicaments. Le total des coûts directs annuels moyen par malade était donc d'environ 525,5 €.(101) Une autre étude de 2007, basée sur un recueil de donnés chez les médecins généralistes retrouvait un coût moyen par patient et par an de 756 €.(102)

Les TFI restent actuellement un diagnostic d'élimination et il n'y a pas de recommandation concernant les examens complémentaires à pratiquer devant une symptomatologie répondant aux critères de ROME III (en l'absence de signe d'alarme imposant une prise en charge active). Cependant, il semble difficile de distinguer une maladie cœliaque dans sa forme digestive d'un trouble fonctionnel intestinal.

La méta-analyse de Ford de 2009 objectivait une prévalence de 4.1% de maladie cœliaque avec confirmation histologique chez les patients présentant une symptomatologie de TFI.(80) Les autres études analysées dans la revue retrouvent des prévalences plus faible qu'attendue, respctivement de 0.4% (82) (83), 2.8% (85) et 3.2% (81). Cependant cette prévalence pouvait atteindre 6.80% dans le sous-type de TFI « diarrhée ». (81)

L'étude de Card montrait qu'un diagnostic de TFI avait été posé 3 fois plus chez un malade cœliaque par rapport au groupe témoin sain, en majorité pendant l'année précédant le diagnostic. Cet excès restait tout de même significatif pendant les 10 ans suivants. 28% ont reçu des anti-spasmodiques contre 9% du groupe témoin. (84) Par ailleurs le diagnostic de TFI a été posé plus souvent chez la femme cœliaque 31.8% contre 19.4% des hommes.(84)

L'étude de Canavan montre que l'incidence cumulée de maladie cœliaque 15 ans après un diagnostic initial de TFI est de 0.7% et que le délai moyen entre le diagnostic de TFI et de maladie cœliaque est de 2.6 ans. (86)

Ainsi un diagnostic de TFI a été posé initialement chez presque 1/3 des femmes cœliaques or comme vu précédemment le délai moyen de diagnostic de maladie cœliaque est de l'ordre de 6 ans à partir de la première consultation médicale. La confusion avec un diagnostic de TFI peut être l'un des éléments expliquant ce retard diagnostique. Le NICE au Royaume-Uni préconise de dépister la maladie cœliaque chez tous les patients présentant un TFI,

l'American College of Gastroenterology propose un dépistage uniquement pour les sous types diarrhéique et mixte.

- Rentabilité d'un dépistage de la MC chez les patients présentant un TFI ?

Est-il légitime de préconiser un dépistage de la maladie cœliaque à tous les patients présentant un TFI vus en consultation de médecine générale comme préconisé par le NICE ?
A l'heure actuelle il n'y a pas eu d'étude conduite en France pour évaluer la rentabilité d'un tel dépistage. Ces questions se posent d'autant plus qu'une importante étude conduite par Choung vient activement remettre en question le dépistage systématique des TFI pour la maladie cœliaque. En effet l'étude portant sur 3202 sujets randomisés a objectivé que la prévalence de la symptomatologie de TFI était moins importante dans le groupe malades cœliaques non diagnostiqués que dans le groupe non-cœliaques. Par ailleurs, aucun lien n'a pu être établi entre douleurs abdominales, constipation, pertes de poids dyspepsie et seropositivé aux anticorps de la maladie cœliaque.(87) Cependant il faut noter l'âge moyen de recrutement élevé (61 ans) et l'absence de décompte des patients exclus car déjà diagnostiqué malades cœliaques pouvant biaiser ces résultats.

Nous avons réalisé une projection de coût afin de visualiser l'ordre de grandeur du coût d'un éventuel dépistage de la maladie cœliaque chez les patients présentant un TFI.
Le coût des anticorps anti transglutaminase type IgA (B60) est de 16.20€ avec une base de remboursement Sécurité Sociale de 9.72€ (source laboratoire Biomnis). D'après l'INSEE, 66% de la population Française est âgée de 20 à 75 ans, sur une population totale de 64 513 000 soit 42 578 000 individus. 5% des individus de cette tranche d'âge présenteraient des TFI soit 2.000.000. Le coût direct annuel des TFI a été estimé plus haut à 525€ par an soit un coût annuel national estimé à 1.118.000.000 €. Le dépistage de la maladie cœliaque à tous les patients présentant un TFI coûterait 20.000.000€ (2.000.000 x 9.72€). Si on considère que 4% des patients présentant un TFI ont une maladie cœliaque, soit environ 80 000 personnes, le coût évitable annuel lié à la prise en charge du TFI serait de 42 millions d'euros. (En fourchette basse si on considère que 1% des patients TFI ont une maladie cœliaque soit 20 000 le coût évitable annuel serait de 10.500.000)

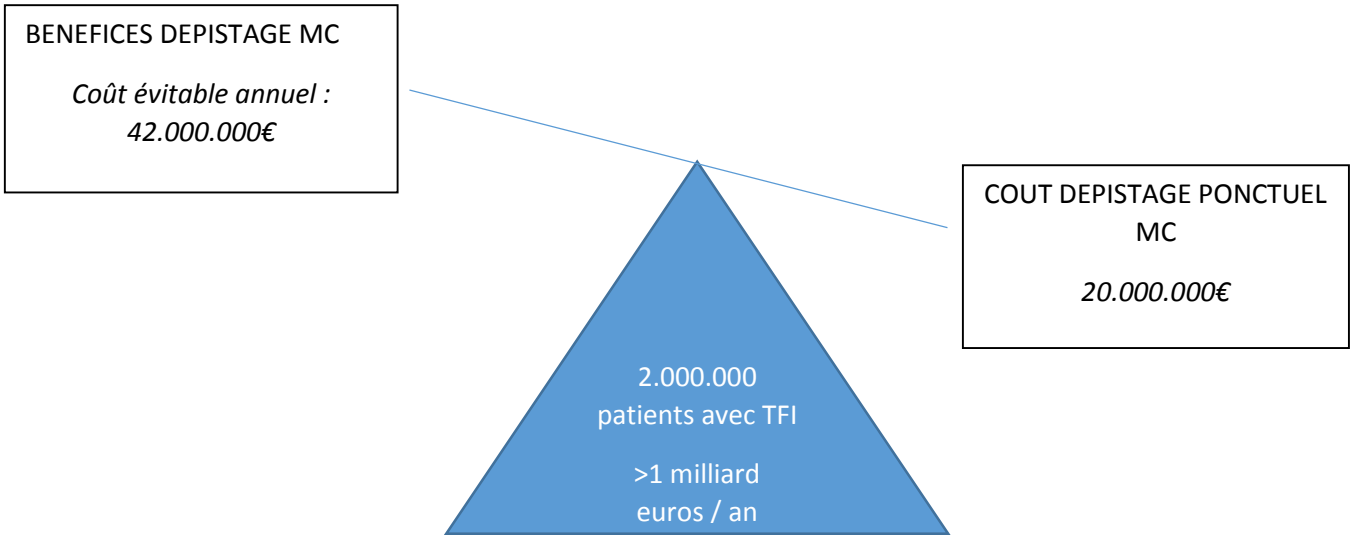


Figure 8: Projection de coût du dépistage de la maladie cœliaque chez les patients TFI(MC : Maladie Cœliaque, TFI : Trouble Fonctionnel Intestinaux)

- La « Non Celiac Gluten Sensitivity », une forme frontière ?

Un autre point à relever, dans les études analysées, est l'importante prévalence des anticorps anti-gliadine chez les patients présentant une symptomatologie de TFI malgré l'absence de lésion histologique.(80) (82) Les AGA sont sensibles mais peu spécifiques et sont présents chez 12 à 15% de la population générale. La question d'une forme frontière entre TFI, maladie cœliaque et sensibilité au gluten se pose.

La « NCGS » est actuellement très médiatisée du fait d'un message relayé par les célébrités et les sportifs de haut niveau. De plus en plus de patient décident seuls de supprimer le gluten de leur alimentation ou demandent des bilans complémentaires. Que leur répondre ?

D'abord que la NCGS, c'est avant tout une sensibilité au gluten « non cœliaque ». Donc qu'il est impossible d'en faire le diagnostic sans avoir exclu la maladie cœliaque par un dosage des anticorps anti-transglutaminase alors que l'alimentation du patient contenait du gluten. Ensuite il n'est pas clair, à l'heure actuelle, que le gluten soit à l'origine de la plainte fonctionnelle mais il se pourrait que les carbohydrates du blé soient incriminés. En effet ces chaînes courtes de plus de 10 sucres (appelés FODMAPs) sont indigestes et mal absorbées et auraient un effet osmotiques dans la lumière intestinale. Par ailleurs, ils fermenteraient rapidement avec pour conséquence une production accrue de gaz.(103)

Certains praticiens préconisent ce que l'on appelle le « gluten challenge ». Il consiste en une exclusion totale du gluten, puis une reintroduction partielle pour voir si les symptômes sont fluctuants au gré de l'ingestion de gluten. A l'heure actuelle il est très complexe de faire la part des choses entre une véritable atteinte organique du gluten ou l'effet placebo de cette pratique. De nombreuses études sont actuellement en cours pour améliorer la connaissance physiopathologique de cette entité.

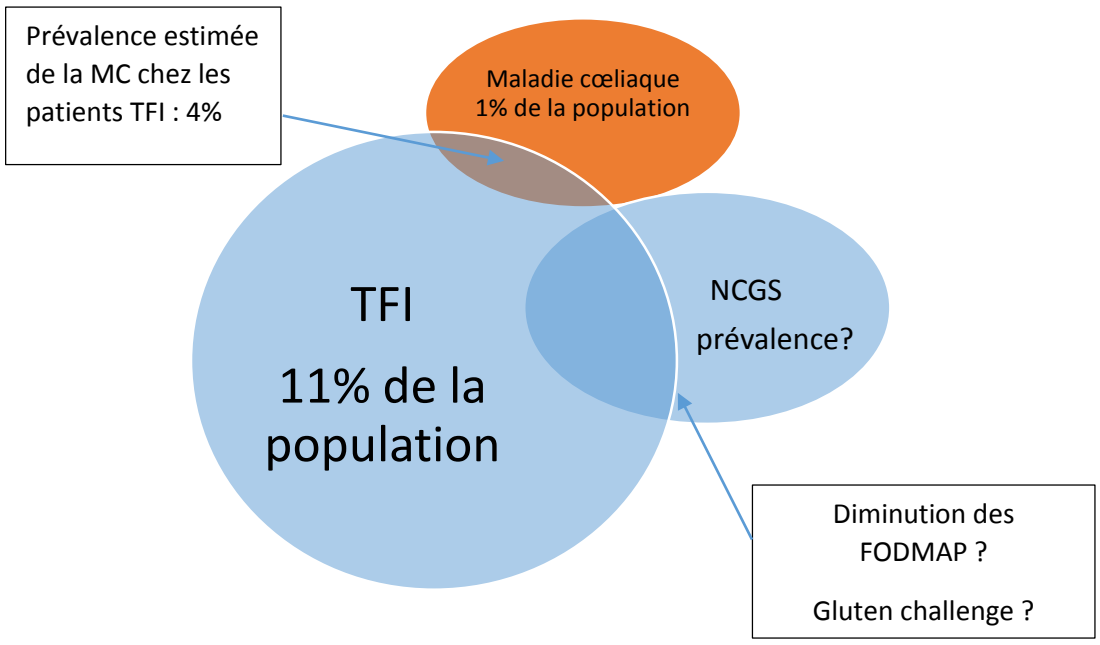


Figure 9 : TFI, maladie cœliaque, NCGS : les formes frontières
(MC : Maladie Cœliaque, TFI : Troubles Fonctionels Intestinaux, NCGS : Non Celiac Gluten Sensitivity)

Chapitre 2 : Forces et limites méthodologiques :

2.1 Biais méthodologiques des études incluses dans la revue

Biais de sélection :

L'aspect rétrospectif de certaines études, notamment celles concernant la mortalité des patients asymptomatiques, peut induire un biais de sélection. En effet, il n'a pas été possible d'identifier les malades diagnostiqués et donc supposés traités, entre la période de recueil du prélèvement sanguin et l'analyse des registres de décès. Cela a pu conduire à une sous-estimation des chiffres de mortalité chez les patients non diagnostiqués.

La majorité des études a porté sur un recrutement hospitalié ou sur des patients ayant été adressés chez un spécialiste d'organe. Par ailleurs, tous les patients n'ont pas été recrutés au même stade de la maladie (Score de Marsh). Ces deux facteurs ont pu induire un biais de recrutement. En effet, les patients recrutés pouvaient présenter une symptomatologie plus sévère que ceux vus en consultation de premier recours. De ce fait, les facteurs morbides associés à la maladie ont pu être surestimés.

Pour certaines études, il n'y a pas eu de suivi de la correction des symptômes analysés après 1 an de régime sans gluten. Dans ce cas, l'imputabilité de la maladie cœliaque pour ces symptômes ne peut être que supposée.

Par ailleurs, il y a eu dans certaines études beaucoup de perdus de vue. Cela peut s'expliquer par le fait que la réalisation d'une FOGD de contrôle est un examen potentiellement mal vécu par le patient, et ce d'autant plus en l'absence de plainte fonctionnelle.

Biais de classement / mesure :

Certaines études ont été établies selon un schéma rétrospectif avec utilisation d'auto ou d'hétéro-questionnaires. Cela a pu conduire à un biais de mémorisation, notamment pour les études portant sur l'analyse de symptômes gastro-intestinaux, cette donnée étant très subjective. Par ailleurs, l'auto-estimation des ménométrorragies, sans critère dur quantifiable, peut conduire à une surestimation du nombre de patientes atteintes.

Certaines études n'ont pas tenu compte de l'existence d'infiltrat lymphocytaire isolé comme étant un signe de maladie cœliaque latente (malgré la positivité des anticorps), ce qui peut tendre à estimer à la baisse les chiffres de prévalence de la maladie.

La majorité des études était monocentrique ce qui a pu biaiser l'extrapolation des résultats à la population générale.

Biais de confusion :

Les auteurs n'ont pas systématiquement procédé à une analyse multivariée pour limiter les facteurs confondant. C'est le cas notamment pour l'IMC, le tabac, l'alcool, la prise de médicaments (corticoides).

2.2 Hétérogénéité du contenu des études analysées

L'un des points complexes de cette revue de la littérature est l'importante hétérogénéité du contenu des études, au sein même des sous-catégories analysées.

Ainsi, tous les auteurs n'ont pas utilisé une définition consensuelle de la maladie cœliaque. En effet, certains utilisent une définition uniquement sérologique de la maladie, ils s'appuyent sur la concordance de positivité des anticorps IgA anti- tTG et EMA. D'autres utilisent une définition fondée sur des critères histologiques, mais là encore, les disparités sont nombreuses en fonction des différents stades de Marsh.

La définition des symptômes étudiés pouvait être également inhomogène et non consensuelle. Ainsi, la fertilité était définie, en fonction des études, comme l'absence de grossesse après 1 ou 2 ans de rapports sexuels non protégés. Pour les TFI, les critères diagnostics étaient fondés sur les scores de Manning, de ROME II ou de ROME III. Concernant l'anémie et l'augmentation des transaminases, les normes de laboratoires pour l'hémoglobine, la ferritine ou les transaminases étaient variables.

Il y avait également une disparité dans les caractéristiques des populations analysées entre les différentes études. C'est le cas essentiellement pour l'âge, le sexe, le statut de femme ménopausée ou non et l'ethnie.

2.3 Forces et limites de la revue

Nous avons voulu réaliser un état des lieux des connaissances concernant les situations nécessitant un dépistage de la maladie cœliaque par les médecins généralistes, tout en prenant en compte la faisabilité de la démarche en premier recours.

L'équation de recherche a été volontairement élargie et effectuée en pondération du mot clé Mesh « Celiac Diseases » et non en association de termes. En effet, nous avons essayé d'être le plus exhaustif possible concernant les pathologies prévalentes en médecine générale. Notre choix de restriction s'est plutôt orienté sur la date des articles. Ainsi, notre recherche a porté sur les publications parues à partir de l'année 2008, date des dernières recommandations HAS. Cette restriction se justifie également du fait du changement de mode de dépistage, avec le passage des anticorps anti-gliadine aux anticorps anti-transglutaminase.

Le choix des axes développés s'est porté sur les situations prévalentes en médecine générale. Nous n'avons pas sélectionné les articles concernant les symptômes cliniques nécessitant d'emblée l'avis d'un spécialiste d'organe ou très peu prévalents en médecine générale.

Ainsi, il faut préciser l'existence d'autres symptômes atypiques pouvant nécessiter également le dépistage de la maladie cœliaque, notamment certaines polyneuropathies, cardiomyopathies et atteintes rhumatologiques, une aphtose buccale récidivante, les pathologies auto-immunes de système, certains troubles neurologiques et psychiatriques (ataxie cérébelleuse, épilepsie, dépression).

Par ailleurs, notre recherche n'a porté que sur le dépistage de la maladie cœliaque de l'adulte. Chez l'enfant, la prise en charge concernant le dépistage et le diagnostic est différente et codifiée par les critères de l'ESPGHAN (cf annexe).

Sur le plan méthodologique, nous n'avons pas pondéré notre analyse en fonction des qualités méthodologiques des études incluses, malgré l'utilisation des grilles spécifiques (elles ont uniquement servi pour la sélection des articles). Nous avons fait le choix d'inclure également des études sans groupe contrôle. Nous avons également utilisé des articles sans restriction concernant le pays de réalisation de l'étude. Cependant, il faut noter certaines disparités de prévalence de la maladie cœliaque entre les pays pouvant biaiser l'extrapolation de nos résultats. Enfin, nous n'avons pas réalisé notre propre méta-analyse, cette revue est uniquement descriptive.

Conclusion

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune touchant 1% de la population. Elle engendre une morbi-mortalité non négligeable et altère la qualité de vie des malades. Un traitement par régime alimentaire sans gluten permet d'améliorer rapidement les symptômes et de prévenir certaines complications notamment carentielles, ostéoporotiques et néoplasiques.

Cependant, à l'heure actuelle, seule une minorité des patients est diagnostiquée, probablement du fait d'un polymorphisme clinique très important.

Cette revue de la littérature nous a permis d'évaluer la pertinence d'un dépistage de masse ou d'un dépistage ciblé de la maladie cœliaque de l'adulte, ainsi que les critères clinico-biologiques devant motiver à la prescription d'anticorps anti-transglutaminase.

A l'heure actuelle, le dépistage de masse n'est pas recommandé du fait de la persistance de zones d'ombres concernant le bénéfice en termes de mortalité des patients asymptomatiques, concernant l'histoire naturelle de la maladie et du coût d'une telle pratique. La réalisation d'un dépistage ciblé place le médecin généraliste au centre d'une démarche complexe.

Au vu des résultats, il semble justifier de proposer un dépistage par le dosage des anticorps anti-transglutaminase :

- Aux patients présentant une symptomatologie typique de malabsorption (cependant devenue minoritaire) : diarrhées avec stéatorrhées, douleurs abdominales, asthénie, amaigrissement.
- Aux apparentés de premier degré d'un malade cœliaque au moment du diagnostic du cas index et à tout moment en cas de signes cliniques évocateurs (prévalence : 5 à 10%)
- Aux patients présentant une comorbidité thyroïdienne auto-immune ou diabétique de type 1 au moment du diagnostic, à l'âge de 45 ans ou en cas de déséquilibre inexpliqué de la maladie.
- Aux patientes non ménopausées présentant une anémie ferriprive inexpliquée en l'absence de ménométrorragies, ou réfractaire au traitement martial entrepris en cas de ménométrorragies traitées, (prévalence : 6 à 15%). Pour les hommes et les femmes ménopausées des explorations digestives sont d'emblée nécessaires.
- Aux patients présentant une augmentation inexpliquée modérée des transaminases, après recontrôle à 1 et 6 mois, en l'absence de consommation alcoolique, de pathologie virale ou de prise de médicament hépatotoxique, (prévalence 4%). Le dépistage semble recommandé y compris chez les patients ayant un diagnostic de NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) d'autant plus si l'IMC du patient est inférieur à 25.
- Aux patientes présentant une infertilité inexpliquée après bilan gynécologique et endocrinien de première intention, en cas de fausses couches à répétition ou de RCIU inexpliqués.
- Aux femmes non ménopausées et aux hommes, présentant une diminution de la densité minérale osseuse inexpliquée, d'autant plus en cas de bilan phosphocalcique perturbé ou d'augmentation de la parathormone.

- Aux patients présentant un trouble fonctionnel intestinal y compris de sous-type constipé, (prévalence 1 à 4%).

Concernant les patients « sensibles au gluten », un dépistage négatif de la maladie cœliaque est nécessaire avant l'introduction d'un éventuel régime d'exclusion. De nombreuses études sont en cours pour mieux comprendre la physiopathologie de cette entité clinique émergente. La médiatisation importante de cette « sensibilité au gluten » est à l'origine d'un questionnement voire de réticences chez les professionnels de santé.

Afin de limiter la confusion entre ces pathologies et d'améliorer le dépistage de la maladie cœliaque, il est primordiale de donner des informations claires aux médecins généralistes. Pour ce faire, les formations médicales continues peuvent être bénéfiques. Cependant, la révision des recommandations nationales concernant ce dépistage, voire, une harmonisation consensuelle à l'échelle internationale, permettront peut être davantage d'optimiser la prise en charge de cette maladie.

Bibliographie :

1. Malamut G, Cellier C. [Clinical manifestations of adult celiac disease]. Pathol Biol (Paris). 2013 Jun;61(3):e47–51.

2. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S57–67.

3. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. Dig Dis Basel Switz. 2015;33(2):141–6.

4. Lamireau T, Clouzeau H. [Epidemiology of celiac disease]. Pathol Biol (Paris). 2013 Apr;61(2):e1–4.

5. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015 Jun;29(3):365–79.

6. Malamut G. La maladie cœliaque. Médecine Nutr. 2012;48(4):24–7.

7. Malamut G, Cellier C. [Celiac disease]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. 2010 Jun;31(6):428–33.

8. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jul;59 Suppl 1:S7–9.

9. Tilg H, Koch R, Moschen AR. Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players. Gastroenterology. 2013 Jun;144(7):1561–3; discussion 1563–4.

10. Heun M. Site of Einkorn Wheat Domestication Identified by DNA Fingerprinting. Science. 1997 Nov 14;278(5341):1312–4.

11. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, et al. Gut Microbiota and Celiac Disease. Dig Dis Sci. 2016 Jan 2;

12. Roujon P, Guidicelli G, Moreau J-F, Taupin J-L. [Immunogenetics of celiac disease]. Pathol Biol (Paris). 2013 Apr;61(2):e5–11.

13. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. BMC Gastroenterol. 2014;14:194.

14. Nion-Larmurier I, Cosnes J. [Celiac disease]. Gastroentérologie Clin Biol. 2009 Jul;33(6-7):508–17.

15. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. BioMed Res Int. 2013;2013:127589.

16. Cosnes J, Nion-Larmurier I. [Complications of celiac disease]. Pathol Biol (Paris). 2013 Apr;61(2):e21–6.

17. Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, Pascucci MG, Tacconi M, Cicognani A, et al. What will be the adult height of coeliac patients? Eur J Pediatr. 1991 Apr;150(6):407–9.

18. Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, Contou J-F, Reijasse D, Carbonnel F, et al. [Undiagnosed celiac disease in childhood]. Gastroentérologie Clin Biol. 2002 Jul;26(6-7):616–23.

19. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 1;25(3):273–85.

20. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ. 2015;351:h4347.

21. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015 Jun;29(3):451–8.

22. Abdul Sultan A, Crooks CJ, Card T, Tata LJ, Fleming KM, West J. Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis. Gut. 2015 Aug;64(8):1220–6.

23. Roujon P, Sarrat A, Contin-Bordes C, Pellegrin I, Guidicelli G, Taupin J-L, et al. [Serological diagnosis of celiac disease]. Pathol Biol (Paris). 2013 Jun;61(3):e39–46.

24. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, Hiele M, Bossuyt X. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 2010 Jul 4;411(13-14):931–5.

25. Olives J-P. [Should the whole population be screened for coeliac disease?]. Pathol Biol (Paris). 2013 Jun;61(3):e57–60.

26. Coeliac disease: recognition, assessment and management | Recommendations | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 24]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng20/chapter/Recommendations

27. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):656–76; quiz 677.

28. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):136–60.

29. Cosnes J. L'établissement du diagnostic de maladie cœliaque chez une femme jeune. Gastroentérologie Clin Biol. 2009 Jun;33(6-7):518–20.

30. Garnier-Lengliné H, Malamut G, Cerf-Bensussan N, Ruemmele FM. Les perspectives thérapeutiques. Pathol Biol. 2013 Jun;61(3):e61–4.

31. Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. Clin Exp Allergy. 2008 Nov;38(11):1712–26.

32. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol WJG. 2015 Jun 21;21(23):7110–9.

33. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;26(1):33–9.

34. Lis DM, Stellingwerff T, Shing CM, Ahuja KDK, Fell JW. Exploring the popularity, experiences, and beliefs surrounding gluten-free diets in nonceliac athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2015 Feb;25(1):37–45.

35. Norström F, Lindholm L, Sandström O, Nordyke K, Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life. BMC Gastroenterol. 2011;11:118.

36. Duzert T. Le dépistage de la Maladie Coeliaque de l'adulte en médecine générale [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.

37. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2010 Oct;42(10):685–91.

38. Lohi S, Mäki M, Rissanen H, Knekt P, Reunanen A, Kaukinen K. Prognosis of unrecognized coeliac disease as regards mortality: a population-based cohort study. Ann Med. 2009;41(7):508–15.

39. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, Christensen KN, Brogan DL, Van Dyke CT, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. Gastroenterology. 2010 Sep;139(3):763–9.

40. Canavan C, Logan RF, Khaw K-T, West J. No difference in mortality in undetected coeliac disease compared with the general population: a UK cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Oct;34(8):1012–9.

41. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, Krekelä I, Patrikainen H, Valve R, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. BMC Gastroenterol. 2011;11:136.

42. Almeida PL de, Gandolfi L, Modelli IC, Martins R de C, Almeida RC de, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. Arq Gastroenterol. 2008 Mar;45(1):69–72.

43. Biagi F, Corazza GR. First-degree relatives of celiac patients: are they at an increased risk of developing celiac disease? J Clin Gastroenterol. 2009 Jan;43(1):3–4.

44. Oliveira A, Trindade E, Tavares M, Lima R, Terra M, Dias JA. Celiac disease in first degree relatives of celiac children. Arq Gastroenterol. 2012 Sep;49(3):204–7.

45. Uenishi RH, Gandolfi L, Almeida LM, Fritsch PM, Almeida FC, Nóbrega YKM, et al. Screening for celiac disease in 1st degree relatives: a 10-year follow-up study. BMC Gastroenterol. 2014;14:36.

46. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2015 Nov;110(11):1539–48.

47. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Nov;40(10):1123–32.

48. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekbom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3915–21.

49. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. J Autoimmun. 2008 Sep;31(2):160–5.

50. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. Autoimmunity. 2008 Feb;41(1):116–21.

51. Elli L, Bonura A, Garavaglia D, Rulli E, Floriani I, Tagliabue G, et al. Immunological comorbity in coeliac disease: associations, risk factors and clinical implications. J Clin Immunol. 2012 Oct;32(5):984–90.

52. Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, van Setten PA, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. Eur J Intern Med. 2013 Jul;24(5):456–60.

53. Joshi AS, Varthakavi PK, Bhagwat NM, Chadha MD, Mittal SS. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol. 2014 Jun;15(2):53–7.

54. Teixeira LM, Nisihara R, Utiyama SR da R, Bem RS de, Marcatto C, Bertolazo M, et al. Screening of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease from Southern Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Aug;58(6):625–9.

55. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MBC, Dantas-Corrêa EB, Canalli MHB da S, Schiavon L de L, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. São Paulo Med J Rev Paul Med. 2014 Dec;132(6):364–71.

56. Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, Avidan B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. Dig Dis Sci. 2008 Dec;53(12):3138–44.

57. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, Amiri A, Najafi S, Alimohamadi S-M, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. World J Gastroenterol. 2008 Dec 28;14(48):7381–5.

58. Uçardağ D, Güliter S, Ceneli O, Yakaryilmaz F, Atasoy P, Cağlayan O. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia of obscure origin. Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol. 2009 Dec;20(4):266–70.

59. Çekın AH, Çekın Y, Sezer C. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia. Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol. 2012;23(5):490–5.

60. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, Eckfeldt JH, Garner CP, Vulpe CD, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2013 Jul;11(7):808–14.

61. Rahimi AR, Daryani NE, Ghofrani H, Taher M, Pashaei MR, Abdollahzade S, et al. The prevalence of celiac disease among patients with non-alcoholic fatty liver disease in Iran. Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol. 2011 Jun;22(3):300–4.

62. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Jul;34(1):33–40.

63. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, Villanacci V, Fanini L, Baldini V, et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2013 Aug;33(7):1128–31.

64. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol. 2013 Sep;14(3):113–5.

65. Zanini B, Baschè R, Ferraresi A, Pigozzi MG, Ricci C, Lanzarotto F, et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2014 May;12(5):804–10.e2.

66. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Dig Dis Sci. 2008 Apr;53(4):964–71.

67. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2008 Jan;40(1):46–53.

68. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):610–7.e1.

69. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. Scand J Gastroenterol. 2012 Sep;47(8-9):927–36.

70. Szymczak J, Bohdanowicz-Pawlak A, Waszczuk E, Jakubowska J. Low bone mineral density in adult patients with coeliac disease. Endokrynol Pol. 2012;63(4):270–6.

71. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. ScientificWorldJournal. 2014;2014:173082.

72. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jan;100(1):25–34.

73. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1709–13.e1–3.

74. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. Gut. 2010 Nov;59(11):1471–5.

75. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol. 2013 Dec;100(2):104–8.

76. Machado AP de SL, Silva LR, Zausner B, Oliveira J de A, Diniz DR, de Oliveira J. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. J Reprod Med. 2013 Feb;58(1-2):61–6.

77. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. Arq Gastroenterol. 2014 Jun;51(2):144–50.

78. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod Update. 2014 Aug;20(4):582–93.

79. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenberg D, et al. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2015 Jun;28(2):236–40.

80. Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BMR, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2009 Apr 13;169(7):651–8.

81. Jadallah KA, Khader YS. Celiac disease in patients with presumed irritable bowel syndrome: a case-finding study. World J Gastroenterol WJG. 2009 Nov 14;15(42):5321–5.

82. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1187–93.

83. El-Salhy M, Lomholt-Beck B, Gundersen D. The prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome. Mol Med Rep. 2011 Jun;4(3):403–5.

84. Card TR, Siffledeen J, West J, Fleming KM. An excess of prior irritable bowel syndrome diagnoses or treatments in Celiac disease: evidence of diagnostic delay. Scand J Gastroenterol. 2013 Jul;48(7):801–7.

85. Shayesteh AA, Hajiani E, Hashemi SJ, Masjedizadeh A, Latifi SM, Shayesteh M. Prevalence of celiac disease in Iranian patients with irritable bowel syndrome: a cross-sectional study. J Dig Dis. 2014 Jan;15(1):12–7.

86. Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. PloS One. 2014;9(9):e106478.

87. Choung RS, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Kyle RA, Camilleri MJ, Locke GR, et al. Evidence Against Routine Testing of Patients with Functional Gastrointestinal Disorders for Celiac Disease: A Population-based Study. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2015 May 15;

88. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA. 1997 Mar 26;277(12):973–6.

89. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009 Apr;12(4):444–54.

90. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011 Oct 1;60(10):1309–16.

91. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood. 2014 Jan 16;123(3):326–33.

92. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Sagliocca L, Fargion S, et al. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2008 Jul;40(7):585–98.

93. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol. 2003 May;98(5):960–7.

94. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. Hepatol Baltim Md. 1994 Dec;20(6):1442–9.

95. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. Minerva Med. 2008 Dec;99(6):595–604.

96. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse HAS. Juillet 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

97. Rios LP, Khan A, Sultan M, McAssey K, Fouda MA, Armstrong D. Approach to diagnosing celiac disease in patients with low bone mineral density or fragility fractures: multidisciplinary task force report. Can Fam Physician Médecin Fam Can. 2013 Oct;59(10):1055–61, e441–8.

98. Dapoigny M. Troubles fonctionnels intestinaux et impact en santé publique. Côlon Rectum. 2008 Jan 9;1(4):255–8.

99. Amouretti M, Le Pen C, Gaudin A-F, Bommelaer G, Frexinos J, Ruszniewski P, et al. Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). Gastroentérologie Clin Biol. 2006 Feb;30(2):241–6.

100. Maxion-Bergemann S, Thielecke F, Abel F, Bergemann R. Costs of irritable bowel syndrome in the UK and US. PharmacoEconomics. 2006;24(1):21–37.

101. Dapoigny M, Dyard F, Grimaud J-C, Guyot P, van Ganse E. [Irritable bowel syndrome and healthcare consumption. An observational study in private gastroenterology]. Gastroentérologie Clin Biol. 2003 Mar;27(3 Pt 1):265–71.

102. Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A, Wainsten JP, Fagnani F. Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;19(12):1097–103.

103. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. Nutr J. 2015;14:92.

Tableaux récapitulatifs des résultats

Résultats dépistage de masse

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Nachman et al (37) 2008 Argentine	Etude prospective observationnelle Période d'investigation : Décembre 2004-Décembre 2005	Taille : 132 97 MC formes classiques 35 MC formes atypiques 10 MC silencieuses diagnostiquées car apparentés MC. Inclusion : Patients nouvellement diagnostiqués MC Exclusion : absence de donnée histologique, individus ayant déjà commencé un RSG, individus ne pouvant être suivis sur plusieurs mois	Objectif : Evaluation de la qualité de vie des MC nouvellement diagnostiqués puis après l'instauration d'un RSG. Données recueillies : - Short Form 36 health survey - Gastrointestinal Symptoms Rating Scale -Beck Depression Inventory Both Evaluation au diagnostic et à 3 / 6 / 9 et 12 mois de traitement	Au diagnostic les patients avec une forme classique (97) ont une altération plus prononcée de tous les items des 3 questionnaires par rapport aux patients présentant une forme atypique et silencieuse ($p<0.01$ / $p<0.00001$) Le RSG permet une amélioration rapide (3 mois) de la plupart des mesures dans les formes classiques et atypiques mais pas dans les formes silencieuses (pas de différence par rapport au groupe sain)
Lohi et al (38) 2009 Finlande	Etude observationnelle de cohorte rétrospective Période de suivi après la date de collection des échantillons : 28 ans	Taille : 6987 individus (3766 femmes, 3221 hommes, moyenne d'âge 51 ans de 30 à 95 ans) Inclusion : échantillon représentatif de la population finlandaise âgée de 30 à 99 ans Exclusion en 2001: MC connue, dermatite herpétiforme.	Objectif : Evaluation de la mortalité chez les malades cœliaques non diagnostiqués non traités. Données recueillies : Iga anti tTG +/- EMA testé en 2001 recueillis en 1978-1980 Données médicale et utilisation des registres nationaux de mortalité.	204/6987 (2.9%) tTG + 74/6987 (1.1%) EMA+ Le risque de mortalité n'est pas augmenté ni dans le groupe EMA RR : 0.78 IC 0.52-1.18 ni dans le groupe tTG RR 1.19 IC 0.99-1.42 Le risque a été ajusté sur le BMI, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'HTA, le taux de cholestérol, le diabète, les pathologies coronariennes, AVC et cancers : pas d'augmentation du risque relatif non plus en analyse multivariée.
Godfrey et al (39) 2010 USA	Etude observationnelle de cohorte rétrospective Période de suivi moyenne 10.3 ans après la date de collection des échantillons sanguins	Taille : 16886 individus Inclusion : individus de plus de 50 ans initialement recrutés pour une étude NGUS représentatifs de la population générale. Exclusion : MC connue, échantillon sanguin non valable	Objectif : Evaluation de la morbi -mortalité chez les patients cœliaques non diagnostiqués de plus de 50 ans Données recueillies : IgA tTG +/- EMA Données médicales complètes avec utilisation des dossiers médicaux pour les informations concernant la DMO, le bilan biologique, les comorbidités auto-immunes et des registres de décès.	-129/16847 (0.8%) positifs aux TTG + EMA -20/129 ont été diagnostiqués MC donc 109/129 sont réstés non diagnostiqués. Groupe contrôle : 254 individus non MC. Chez les non diagnostiqués : -Tscore lombaire est diminué par rapport au groupe control -1.7 vs -0.9 OR 0.64 IC 0.48-0.85 - augmentation du risque d'ostéoporose - augmentation du risque d'hypothyroïdie - diminution du BMI - diminution des taux de ferritine

				- diminution des taux de cholestérol - pas d'augmentation du risque de cancer 31/127 vs 51/254 OR 1.29 (IC 0.77-2.15) -Pas d'augmentation de la mortalité toute cause confondue HR : 0.80 (IC 0.45-1.41)
Canavan et al (40) 2011 UK	Etude de cohorte rétrospective.	Taille : 87 MC / Cohorte de 7527 individus Inclusion : Individus de la Region de Cambridge de plus de 45 ans en 1990 positifs aux IgA EMA Exclusion : individus présentant une MC connue traitée ou non, individus ayant exclus volontairement le gluten de leur alimentation, Echantillon de sang non valable pour une analyse de bonne qualité.	Objectif : Etude de la mortalité chez les malades cœliaques non diagnostiqués caractérisés par une positivité aux Ig EMA comparé à la population générale Données recueillies Utilisation des données des registres de mortalité de l'Office National des Statistiques de mortalité. Taux de mortalité sont calculés sur 1000 personnes par an et ajusté sur l'âge, le sexe, le tabagisme et le groupe socio-économique	87 sont positifs aux IgA EMA. Leur taux de mortalité toute cause confondue était de 9.4/1000/an (IC 95% 5.4-16.1) comparé à 12.7 (IC 12.1-13.1) chez les EMA-. HR 0.98 (IC 94% 0.57-1.69) en analyse multivariée. La mortalité par cancer et maladie circulatoire n'était pas augmentée. (HR respectifs 1.27 (IC 0.57-2.85) et 1.39 (IC 0.66-2.92) Les individus de plus de 45 ans ayant des EMA +, non traités par un RSG n'ont pas d'augmentation du taux de mortalité comparé à la population générale (ajustement sur âge / sexe / tabagisme / groupe socio economique) Pas de confirmation histologique Pas de possibilité de confirmer l'absence de diagnostic ultérieur et donc d'instauration d'un RSG.
Vilppula et al (41) 2011 Finlande	Etude observationnelle de cohorte prospective	Taille : 35 MC nouvellement diagnostiqués par un dépistage de masse dans une cohorte de 2815 individus de plus de 50ans. Moyenne d'age : 61 ans, 57% de femmes Inclusion : Individus positifs aux IgA tTG + biopsies duodénales confirmant l'atrophie villositaire Exclusion : Individus ayant commencé un RSG avant l'inclusion dans l'étude, refus de la FOGD.	Objectif : Evaluation du bénéfice du dépistage systématique et du traitement de la MC chez les plus de 50ans. Données recueilies : Evaluation clinique Qualité de vie (PGWB) Bilan biologique DMO évaluée au début et après 1 à 2 ans de RSG	Au diagnostic : 10/35 (39%) ont un antécédent familial de MC 10/35 (39%) ont une comorbidité auto-immune 20/35 (57%) n'avaient aucun symptôme 14/35 (40%) avaient de l'ostéopénie 8/35 (23%) avaient de l'ostéoporose 8/35 (23%) avaient un antécédent de fracture à faible intensité contre 4% du reste de la cohorte $p<0.001$ Pas de différence des scores de qualité de vie 32/35 (91%) ont accepté un RSG 27 l'ont maintenu strictement Après un an de RSG : Les signes fonctionnels ont disparu chez les 14/15 symptomatiques Le taux de ferritine, vitB12, D et E a augmenté de manière significative chez les 32 ayant commencé le RSG Le Z-score fémoral a augmenté significativement (pas d'augmentation statistiquement significative pour le vertébral)

				Augmentation du T score chez les osteopéniques et ostéoporotiques de -2 à -1.7 en fémoral (p0.03) et de -2.2 à -2.1 en vertebral (p0.20) Qualité de vie non modifée 29/35 avait un antécédent familial, un antécédent de pathologie fracturaire / comorbidité auto-immune

Résultats apparentés

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Almeida et al (42) 2008 Brésil	Etude prospective observationnelle Période d'investigation Mars 2001 – Novembre 2004	Taille : 188 individus, moyenne d'âge 29.9 ans (1 à 75) Inclusion : Apparentés de premier degré d'enfants diagnostiqués cœliaques selon les critères d'ESPGHAN	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les apparentés de premier degré. Données recueillies : IgA EMA + tTG +/- FOGD + biopsies duodénales	9/188 (4.8%) positifs aux IgA EMA + tTG Tous avaient une histologie compatible M1/2/3 (5 sœurs / 1 frères / 3 mères)
Biagi et al (43) 2009 Italie	Etude prospective observationnelle Période d'investigation : Janvier 2009 et Juin 2006	Taille : 158 (Moyenne d'âge 46.2 +/-16.6) Inclusion : Apparentés de premier degré (plus de 18 ans) de MC confirmés histologiquement.	Objectif : Prévalence et incidence de la MC chez les apparentés de premier degré + suivi des séronégatifs. Données recueillies : IgA EMA +/- FOGD avec biopsies duodénales Chez les séronégatifs tests réalisés à nouveau au moins après 1 an.	-28/158 apparentés de 1er degré sont positifs aux IgA EMA + confirmation histologique de MC soit 17.7% Concernant les 130 séronégatifs 64 ont accepté de refaire les IgA EMA au moins un an après : 1/64 a developpé une MC en 51 mois soit une incidence annuelle de 0.437% (IC 95% 0.05-2.62) Dépistage avec les EMA 43.9% ont refusé la deuxième session de dépistage. Chiffre d'incidence difficilement interprétable
Oliveira et al (44) 2012 Portugal	Etude observationnelle prospective Période d'investigation : Janvier 2009 à juillet 2010	Taille : 268 -232 parents (143 mères / 89 pères moyenne d'âge 38 ans) -36 fratrie (11 sœurs / 25 frères moyenne d'âge 10 ans) Inclusion : Apparentés de premier degré d'un enfant diagnostiqué MC par les critères d'ESPGHAN consultant en Gastro-entérologie au centre Universitaire	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les apparentés d'enfant MC Données recueillies : Interrogatoire médical Test de détection rapide Biocard Celiac Test +/- IgA tTG / Dosage pondéral des Ig +/- FOGD avec biopsies duodénales	Positivité Biocard : 12/268 (4.5%) + 3/268 (1.1%) évocateur d'une déficience en IgA 1 individu + a refusé de continuer les tests Positivité IgA tTG + Histologie (M3) : 7/268 (2.6%)
Uenishi et al (45) 2014 Brésil	Etude prospective observationnelle	Taille : 450 puis 250	Objectif : Evaluation de l'incidence de la séroconversion pour les anticorps de la MC chez	19/450 (4.2%) présentent une MC avec confirmation histologique. 205 apparentés initialement séronégatifs

	Période d'investigation : Oct 2000-Oct 2010 Janvier 2010 – Octobre 2012	Inclusion : Apparentés de premier degré de malade cœliaque. Puis apparentés de premiers degrés initialement séronégatifs. Exclusion : Régime sans gluten dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude	les apparentés de premier degré avec dépistage initial négatif Données recueillies : IgA TTG+ EMA +/- FOGD + biopsies duodénales Typage HLA	Avec un intervale de temps moyen entre 2 tests de 51.1mois +/- 28.7 8/205 Ac + (4%) 5/205 Histologie + (2.4%) Incidence annuelle de séroconversion 0.141 (IC 95% 0.7-1) Incidence annuelle de MC avec confirmation histologique : 0.098 (IC 0.7-1.0)
Singh et al (46) 2015 USA	Méta-analyse d'études observationnelles	Taille : 54 articles concernant 10252 apparentés de premier degré.	Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré	Prévalence groupée de la maladie cœliaque est de 7.5% (IC 95% 6.3-8.8) Prévalence groupée la plus haute chez les frères et sœurs 8.9%, puis chez les enfants 7.9% puis les parents 3.0%. Les apparentés de premier degré femmes ont une prévalence plus élevée : 8.4% vs 5.2% p=0.047 La probabilité d'être malade pour la sœur du cas index est de 1/7 contre 1/16 pour le frère

Résultats auto-immunité

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Elfstrom et al (48) 2008 Suède	Etude observationnelle rétrospective de cohorte. Période d'investigation 1964-2003	Taille : 14021 MC + groupe contrôle de 68068 individus. Inclusion : Utilisation du registre National Suédois pour inclure les patients ayant un diagnostic de MC Exclusion : Manque de données, préexistence de pathologies thyroidiennes avant le diagnostic de MC.	Objective : Evaluation du risque de développer une pathologie thyroïdienne chez les MC. Données recueillies : Recherche d'une dysthyroïdie dans les registres nationaux de malades.	La MC est associée à –L'hypothyroidie: HR 4.4 (IC 95% 3.4-5.6) p< 0.001 -La Thyroidite HR 3.6 (IC 95% 1.9-6.7) p< 0.001 -L'Hyperthyroidie HR 2.9 IC 95% 2.0-4.2 p<0.001
Neuhausen et al (49) 2008 USA	Etude observationnelle rétrospective	Taille : 91 familles décomposées en deux groupes : MC : 408 Apparentés de premier degré : 1272 Inclusion : Famille inclue si composée d'au moins 2 membres présentant une sérologie ou une histologie de MC positive.	Objectif : Evaluation de la prévalence des comorbidités auto-immune (DT1, Polyarthrite Rhumatoïde, Polyarthrite Rhumatoïde Juvénile, Hypothyroïdie, Alopécie) chez les MC et leurs apparentés de premier degré. Données recueillies : Auto-questionnaire avec informations démographiques et médicales (diagnostic des maladies ci-dessus).	Groupe MC : -59 pathologies auto-immunes chez 54 patients / 408 (13%) Augmentation de la prévalence -hypothyroidie SR 2.3 (IC 1.6-3.0) -DT1 : SR 10 IC 5.3-16.7 Pas de différence pour la PR / PRJ et l'alopécie.

			Les informations médicales collectées ont été contrôlées par appel téléphonique.	Groupe apparentés : -62 pathologies auto-immunes chez 58 individus /1272 (4.6%) Augmentation significative du DT1 à tous les âges (SR 3.2 IC 1.7-5.3) Pas d'augmentation de la prévalence des autres pathologies.
Spadaccino et al (50) 2008 Italie	Etude prospective observationnelle transversale	Taille : 276 patients affectés d'une pathologie auto-immune thyroidienne. 235 femmes / 41 hommes. 186 avaient une thyroidite chronique et 90 une maladie de Basedow. La moyenne d'âge était de 42.6 ans (12 – 89 ans)	Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant une pathologie thyroidienne auto-immune Données recueillies : Mesure du taux d'IgA anti tTG, dosage pondéral des Ig, en cas de déficit IgG AGA. En cas de positivité FOGD avec biopsies duodénales	5/276 avaient une maladie cœliaque déjà identifiée au début de l'étude. 10/271 avaient une sérologie positive pour la MC (9 tTG et 1 AGA car déficit IgA). 5/10 avaient une maladie cœliaque histologique et 5 étaient considérés comme une MC latente. 15/276 soit 5.4% des patients présentant une pathologie auto-immune thyroidienne ont une maladie cœliaque (tous les stades compris) 13/186 dans le sous groupe thyroidite chronique soit 7% et 2/90 dans le groupe Basedow soit 2.2%.
Elli et al (51) 2012 Italie	Etude rétrospective de cohorte Période d'investigation : Novembre 2008 à janvier 2010	Taille : 1015 MC + 848 606 controles moyenne d'age 35ans (13-85 ans) Inclusion : Patients présentant une maladie cœliaque objectivée par la positivité aux Ig tTG ou EMA + histologie au stade Marsh 3.	Objectif : Evaluation des comorbidités auto-immune de la maladie cœliaque, le moment d'apparition et la relation avec le RSG Données recueillies : Evaluation clinique et biologique annuelle	Prévalence des pathologies auto-immunes chez les MC 23% vs 0.4% dans le groupe contrôle ($p<0.001$) 40.5% des maladies auto-immunes étaient déjà présentes au moment du diagnostic de MC 12.2 % diagnostiquées de manière contemporaine Et 47.5% diagnostiquées apres la MC Le MC ont un risque de développer une comorbidité auto-immune plus élevées que le groupe contrôle : OR 73.19 IC 95% 63.02-85.00 $p<0.0001$. Répartition des comorbidités auto-immunes : 44.2% pathologie thyroïdienne 40.8% atteinte cutanée (psoriasis / alopécie / vitiligo / dermatite herpétiforme / lupus érythémateux / sclérodermie) 4.6% de DT1 Le diagnostic pendant l'enfance (avant 14ans) de la MC présente un facteur de risque pour une comorbidité auto-immune HR 1.62 (IC 95% 1.15-2.29 $p=0.0061$).
Bakker et al (52) 2013 Pays Bas	Etude rétrospective transversale observationnelle Période d'investigation : Septembre 2010 – Septembre 2012	Taille : 118 patients (64% de femmes) Inclusion : Patients présentant un diabète type 1 et une maladie cœliaque.	Objectif : Evaluation des caractéristiques cliniques et génétiques des patients présentant une MC et un DT1. Donnés recueillies : Questionnaire (interview par un investigateur) concernant l'âge de diagnostic du DT1, de la MC,	La majorité des patients a été d'abord diagnostiquée DT1 (91.5%). Une distribution bimodale de l'âge du diagnostic de MC chez les DT1 a été observée (pic d'incidence à 10 et 45 ans).

			les plaintes fonctionnelles, le début du RSG, les autres antécédents médicaux personnels et familiaux.	42% des DT1 ont eu le diagnostic de MC 10 ans après le diagnostic de diabète. Les femmes ont été diagnostiquées MC plus jeunes que les hommes (25 ans vs 39 ans p<0.05) MC diagnostiqués à l'âge adulte : 48% reportent des plaintes fonctionnelles digestives au moins 5 ans avant le diagnostic. MC diagnostiqués dans l'enfance 59% reportent des plaintes de moins de 6 mois. 33% reportent des signes de MC au moins 5 ans avant le diagnostic 38% des patients n'ont rapporté aucune plainte et ont été diagnostiqués par dépistage systématique (55% avant 18 ans / 45% après 18ans) 28% des patients présentent une 3eme comorbidité auto-immune (majoritairement thyroïdienne puis lupus, vitiligo, PR, sarcoïdose, ulcerative colitis)
Elfstrom et al (47) 2014 Suède	Revue de la littérature avec méta-analyse	Taille : 26605 individus présentant un DT1	Objectif : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients DT1	La prévalence groupée de la maladie cœliaque confirmée histologiquement chez les patients DT1 est de 6% (IC 95% 5.0 – 6.9%).
Joshi et al (53) 2014 Inde	Etude observationnelle prospective	Taille : 86 Inclusion : Patients adultes DT1 suivis en consultation hospitalière. Exclusion : Existence d'une cause secondaire de diabète, DT2, pathologie pancréatique.	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les DT1 ainsi que son impact sur les paramètres nutritionnels, glycémiques, endocriniens et osseux. Données recueillies : Dosage des IgA tTG Dosage pondéral des Ig +/- FOGD avec biopsies duodénales Evaluation de l'HbA1c, NFS fer B12 TSH anticorps anti thyroidien, IGF, bilan phosphocalcique, ostéodensitométrie	-10/86 ont des IgA tTG positifs + 1 IgG tTG positifs (12.75%) -7/11 ont accepté le FOGD (2 M3, 3M2, 2 M1) Les MC : -Ont des HbA1c plus élevées 10.7 +/-1.8 vs 8.4 +/- 1.0 (p<0.01) -Font en moyenne plus d'hypoglycémies sévères : 5 vs 2 (p<0.005) sur la période d'étude. -Ont une diminution de le DMO avec un Zscore en corps entier -1.91 +/-1.05 vs -0.63 +/- 0.73 (p<0.05)
Teixeira et al (54) 2014 Brésil	Etude transversale observationnelle Période d'investigation : 2007 à 2011	Taille : 254 patients (143 Basedow / 111 Hashimoto) Inclusion : Patients de plus de 18 ans suivis dans un service d'endocrinologie hospitalier pour un diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto (TSH élevée, T4 basse, Anti Tg ou TPO+) ou de Basedow	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC dans une population de patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne. Données recueillies : IgA EMA +/- FOGD avec biopsies duodénales	-7/254 ont des Ig EMA + (2.7%) (4/111 Hashimoto et 3/143 Basedow) -5/7 ont accepté les biopsies : 3/5 histologie MC (M3) Prévalence biaisée par l'absence de FOGD avec confirmation histologique à tous les patients positifs aux Ac

		(TSH diminuée, T4 augmentée, associé à une orbithopathie ou TRAK+)		
Ventura et al (55) 2014 Brésil	Etude observationnelle transversale Période d'investigation : Aout 2010 – juillet 2011.	Taille : 53 (age médian 51) Inclusion : Patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune caractérisée par la positivité des Ac anti-thyroglobuline ou anti - TPO et une altération de la TSH Exclusion : individus avec données cliniques ou biologiques manquantes	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne Données recueillies : Dosage des IgA tTG et EMA Dosage pondéral des Ig FOGD avec biopsies duodénales	-5/53 ont des IgA EMA (3) ou TTG (2) soit 9.3% Seulement 3 patients /5 ont bénéficié d'une biopsie.

Résultats anémie

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques de l'étude : type / période	Population : taille / inclusion /exclusion	Méthode : Objectifs / Données collectées	Résultats
Carter et al. (56) 2008 Israël	Etude observationnelle transversale rétrospective Période d'investigation : Janvier 95 / Février 2006	Taille : 116 patients. Critères d'inclusion : Femmes non ménopausées de 18 à 45 ans référées au Sheba Medical Center pour bilan gastro-intestinal dans un contexte d'anémie ferriprive (Hg<11.5g/dl / sat transferrine< 10% ou ferritine< 20 nm/ml) Critères d'exclusion : longue période d'alimentation végétarienne, alcoolisme, addiction drogues, antécédent d'hémorragie digestive, pathologie hématologique ou chronique (rénale, hépatique, cardiopulmonaire sévères), atcd familial cancer colon, accouchement dans les 12 mois précédents.	Objectifs : Evaluation de la prévalence des lésions gastro-intestinales chez les femmes non ménopausées présentant une anémie ferriprive. Données collectées : Examen clinique, sérologie Ig EMA/ tTG , fibro-coloscopie, biopsies duodénales.	-35/116 patientes (30%) présentent une lésion gastro-intestinale, en majorité du tractus supérieur (31/35) - Gastrite HP 47% - MC 17% (7/ 116 = 6%) - Crohn 10% - Gastrite atrophique 10% 67 /116 patientes décrivent des symptômes gastro-intestinaux. Une lésion GI a été retrouvée chez 34% des femmes symptomatiques contre 27% des asymptomatiques Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'une lésion GI : RGO OR 3.67 IC 5.03-2.14 p0.002 Hb<10 OR 1.71 IC 4.07-1.07 p 0.05 VGM<72 picol OR 1.88 IC 3.91-1.07 0.04 Ménométrorragies OR 0.46 IC 0.69-0.29 0.002 A noter l'absence de contrôle dans un groupe témoin sain.
Zamani et al. (57) 2008 Iran	Etude transversale observationnelle prospective Période d'investigation : Avril 2003 – Septembre 2007	Taille : 206 (/4120 anémie ferriprive) Critères d'inclusion : Patients présentant une anémie ferriprive (Hg<13.5 hommes, 11.5 femmes, VGM<80, ferritine<30 ng/ml) référés aux Départements d' Hématologie du Shariati Hospital et Firoozgar Hospital.	Objectifs : Prévalence de maladie cœliaque chez les patients présentant une anémie ferriprive inexpliquée. Données collectées : Ig tTG + EMA Biopsies duodénales Recherche d'un déficit en IgA	31/206 (15%) patients ont un ou deux AC+ (28 TTG +/ 23 EMA+) 38/206 (18%) ont une histologie duodénale anormale : 16 M3 / 15 M2 / 7 M1 (8 patients ont une anomalie histologique mais pas d'anticorps : non considérés comme MC) 30/206 (14.6%) présentent une MC

		Critères d'exclusion : Pathologies malignes, pathologies hématologiques, pathologies chroniques connues (rénale, infectieuse, hépatique, cardio-respiratoire sévère), grossesse, ménometrorragie, règles de plus de 7 jours, alcoolisme, antécédent de chirurgie bariatrique, hémorragies (méléna, hématurie, épistaxis), découverte d'une lésion à la fibro- coloscopie (masse, polypes 1.5> cm, 5 polypes ou plus, ectasies vasculaires, histologie en faveur d'une MICI, varice oesophagienne, ulcère, gastrite érosive)		Durée moyenne de l'anémie avant le diagnostic (3.6+/-1.4 ans) Ces patients ont été traités en moyenne par supplémentation martiale pendant 1.9 ans, et l'anémie ne s'était améliorée que chez 8 patients soit 26.8%. 22/30 (73.3%) ne mentionnent aucun symptome gastro intestinale. Sévérité de l'anémie parallèle à la sévérité des lésions histologiques (Moyenne Hg M1 : 11.2 +/-1.6 / M2 10.9 +/-1.2 / M3 8.68 +/-1.5 p<0.001) Suivi : 14/30 ont accepté le suivi et ont adhéré au RSG ; après au moins 6 mois : La moyenne de l'hémoglobine a augmenté de 9.9+/-1.6 à 12.8 +/-1.0 g/dl (p<0.001), et la moyenne de la ferritine a augmenté de 12+/-6 à 22.1+/-7.9 ng/ml
Ucardag et al (58) 2009 Turquie	Etude observationnelle Cohorte prospective Période d'investigation : Novembre 2007 – Juin 2008	Taille : 77 patients anémie ferriprive inexpliquée / 119 groupe témoin non anémiés Critères d'inclusion : Patients présentant une anémie par carence martiale (Hg< 13.5 hommes, 12 femmes, taux ferritine < 15 ng/ml, sat transferrine< 15%, VGM < 80) adressés aux départements d'Hématologie et de Gastroentérologie de l'hôpital Kirikkale Critères d'exclusion : Age < 16 ans et > 80 ans, maladie cœliaque déjà diagnostiquée, hémorragies chroniques, atcd de traitement pour anémie par carence martiale, pathologie chronique ou maligne, grossesse, ménometrorragie, alcoolisme, chirurgie bariatrique.	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients présentant une anémie par carence martiale inexpliquée. Données recueillies : IgA + G tTG Fibroscopie + coloscopie à tous les cas + 1 temoin positif aux Ac Biopsies duodénales	-6/77 (7.8%) des patients présentant une anémie inexpliquée ont des IgA TTG positifs contre 1/119 (0.8%) dans le groupe contrôle p=0.02. -6/6 avaient une histologie en faveur d'une MC Détail histologie : M3c : 2 / M3a : 2 /M 2 : 1 M 1 : 2 (1 cas / 1 témoin) La prévalence de la maladie cœliaque est significativement plus élevée dans le groupe anémie inexpliquée par rapport au groupe témoin.
Cekin et al (59) 2012 Turquie	Etude observationnelle prospective Période d'investigation : mai 2009 à janvier 2011	Taille : 84 patients (25 hommes, 59 femmes) Critères d'inclusion : Patients âgés de 16 à 80 ans, adressés au Département de Gastroenterologie de l'hôpital d'Antalya pour bilan d'une anémie (Hg<13.5g/dl hommes et 11.5 g/dl chez les femmes, VGM< 80% et une ferritine <30ng/ml. Critères d'exclusion :	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients présentant une anémie inexpliquée. Données recueillies : Ig EMA + AGA Fibroscopie + coloscopie Biopsies duodénales	-7/84 (8.33%) ont un dosage positif des IGA EMA - 6/7 histologies typiques de MC (1 EMA + histologie non typique a répondu positivement après 6 mois de RSG 10.4 à 11.8 g/dl) Stade histologique de Marsh non détaillés. Le taux moyen d'hémoglobine a augmenté de 10.31+/-0.64 à 12.97+/-1.48 g/dl p=0.002 après au moins 6 mois de RSG.

		Antécédent de méléna, hémoptysie, épistaxis récurrents, hématurie, grossesse, ménométrorragie(cycles de plus de 7 jours), alcoolisme, chirurgie bariatrique, maladie chronique connue (hépatique, rénale, cardiaque), maladie hématologique, pathologie GI connue (ulcère /cancer/ MAV).		
Murray et al. (60) 2013 USA	Etude observationnelle Rétrospective type cas témoin	Taille : 1713 patients Critères d'inclusion : Homme de plus de 25 ans et femmes de plus de 50 ans participants à l'étude Hemochromatosis and Iron Overload Screening Groupe caucasien : (n=1100) Cas n= 364 individus avec carence martiale (ferritine inférieur à 12) Témoins n=736: individus sans carence martiale (ferritine >100 chez les hommes et 50 chez les femmes) Idem pour le groupe non caucasien (n= 613) Cas n= 207 Témoins n= 406 Critères d'exclusion : positivité à un seul des deux tests	Objectifs : Evaluation de la séroprévalence de la MC chez les hommes (25 ans et plus) et les femmes ménopausées (50 ans et plus) présentant une carence martiale. Comparaison de la fréquence de la MC entre caucasien et non caucasien. Données collectées : Sérologie IgA TTG Si positif EMA Génotypage HLA	14/571 cas avec carence martiale (2.5%) ont la double sérologie MC positive contre 1/1136 témoin Soit un OR 28 (3.7-212.8) Les 15 patients avec la double sérologie positive sont caucasiens. 14/363 caucasiens avec carence martiale ont la double sérologie positive (3.9% IC 2.1-6.4) 13/14 ont un génotypage HLA DQ 2.5 A noter l'absence d'histologie diagnostique.

Résultats augmentation des transaminases

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques de l'étude : type / période	Population : taille / inclusion /exclusion	Méthode : Objectifs / Données collectées	Résultats
Rahimi et al (61) 2010 Iran	Etude prospective observationnelle Période d'investigation : Octobre 2008 – Novembre 2009	Taille : 316 patients Inclusion : Patients initialement diagnostiqué « NAFLD » : Non Alcoholic Fatty liver (stéatose hépatique non alcoolique) par une échographie hépatique avec ou sans anomalie du bilan hépatique durant les 6 derniers mois. L'entité NAFLD regroupe la stéatose seule, la NASH (Stéatohépatite Non	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients initialement diagnostiqués « Non alcoholic fatty liver disease » Données recueillies : IgA TTG / EmA Dosage pondéral des Ig FOGD avec biopsies duodénales si Ig positif.	7/316 (2.2%) ont une MC (Marsh 1 à 3) On observe une différence significative entre les valeurs d'IMC chez les patients présentant une MC (22.98+/-2.93 kg/m2) et les patients ne présentant pas de MC (27.91+/-2.97kg/m2) p<0.001. En considérant les patients présentant un IMC< 27 kg/m2 la prévalence de la maladie cœliaque est de 5.8% (7/120)

		Alcoolique), et les évolutions vers la cirrhose ou le cancer hépatique. Exclusion : patients porteurs du : VHB, VHC, VIH, présentant un bilan auto-immun hépatique positif, des taux anormaux de céruleoplasmine ou d'alpha1antitrypsine, une consommation alcoolique de plus de 20g/j, un antécédent ou une consommation actuelle de drogue et un risque d'exposition professionnelle à des substances hépatotoxiques.		
Sainsbury et al. (62) 2011 UK	Méta-analyse d'études observationnelles datant de 1950 à aout 2010.	Taille : 6 études soit 919 patients concernant la prévalence de la MC chez les patients présentant une augmentation des transaminases. 5 études soit 1136 patients concernant la prévalence de l'augmentation des transaminases chez les MC récemment diagnostiqués	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients avec une augmentation des transaminases cryptogénétiques Et De la prévalence de l'augmentation des transaminases chez MC récemment diagnostiqués	Séroprévalence groupée de la maladie cœliaque chez les patients présentant une augmentation des transaminases inexpliquée : 6% (IC 3-10) p<0.001. La prévalence groupée de l'histologie de MC est de 4% La prévalence de l'augmentation des transaminases chez les patients malades cœliaques nouvellement diagnostiqués est de 27% (IC 13-44% p<0.001).
Casella et al. (63) 2013 Italie	Etude rétrospective observationnelle Période d'investigation : juin 1997 – mai 2008	Taille : 245 MC non traités (196 femmes moyenne d'âge 49 ans) Inclusion : Malades cœliaques dont les données biologiques concernant le bilan hépatique étaient disponibles au moment du diagnostic et après un an de RSG.	Objectif : Evaluation de la prévalence des anomalies hépatiques chez les MC au diagnostic et après un an de RSG Données recueillies : Informations médicales, biologiques et échographiques	43/245 (17,5%) avaient au diagnostic une élévation des ASAT et/ou ALAT L'augmentation était modérée (<5 fois la normale) chez 41/45 (95%) L'augmentation était importante (>10 fois la normale) chez 2/45 (5%) 43/43 présentaient des signes de stéatose hépatique à l'échographie abdominale. Après un an de RSG les transaminases se sont normalisées chez 39/43 patients. Les 4 autres présentaient une comorbidité (co-infection VHC ou Cirrhose Biliaire Primitive)
Bakhshipour et al. (64) 2013 Iran	Etude observationnelle transversale Période d'investigation 2008-2010	Taille : 403 patients Critères d'inclusion : patients référés à la clinique de Zahedan pour une NASH (Stéato Hépatite non alcoolique) caractérisés par une échographie ou un scanner abdominal objectivant des signes de stéathose en l'absence de consommation alcoolique ou de maladie hépatique connue.	Objectifs : Prévalence de la MC patients présentant une NASH. Données recueillies : IgA anti TTG Recherche deficit IgA +/- Fibroscopie avec biopsies duodénales Evaluation IMC	14/403 présentent des IgA TTG positifs 13/403 (3.2% IC 95% 1.5-4.9) ont une MC confirmée histologiquement (Marsh 1.2.3) 58 patients ont un BMI< 25 9 MC /58 15.51 % dans le groupe IMC < 25 Contre 4 MC/345 1.15% dans le groupe IMC>25

		Critères d'exclusion : patients présentant une pathologie hépatique virale, auto-immune, métabolique : thyroidienne ou toxique.		
Zanini et al (65) 2014 Italie	Etude de cohorte rétrospective Période d'investigation : Janvier 1997 – Décembre 2009	Taille : 683 A / 304 B Inclusion : Cohorte A : Patients de plus de 18 ans avec un diagnostic de MC confirmée histologiquement Cohorte B : Patients de plus de 18 ans présentant un trouble fonctionnel intestinal selon critères de Rome II ou III Exclusion : patients présentant VHB, VHC, comorbidité auto-immune hépatique connue, pathologie du métabolisme du fer, alcoolisme.	Objectif : Evaluation des facteurs associés à l'élévation des transaminases chez les MC Données recueillies : Clinique Mesure ASAT / ALAT IMC NFS, Hg, Ferritine, glycémie, EAL. Evaluation de l'adhérence au RSG	Cohorte A : L'augmentation des transaminases objectivée chez 138/683 (20%) des patients MC est associée avec la clinique de malabsorption (OR 2.22 p=0.004), la diarrhée (OR 1.72 p0.005) et les stades Marsh (OR 1.46 p0.001.) Pas d'association avec l'IMC Cohorte B : L'augmentation des transaminases objectivée chez 22/304 (7.2%) des patients TFI est associée avec une augmentation de l'IMC (OR 7.9 p<0.001 Après RSG : Diminution ASAT de 25.2+/-16.9 U/L à 19.9+/-6.6U/L p<0.0001 Et des ALAT de 28.1+/-21.7 à 20.4 +/- 9.5 U/L p<0.0001

Résultats diminution de la densité minérale osseuse

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Jafri et al (66) 2008 USA	Etude observationnelle rétrospective Cas témoin	Taille : 83 cas, moyenne d'âge 46 ans, 70% de femmes 166 témoins Inclusion : Cas : Patients présentant une maladie cœliaque confirmée histologiquement Témoin : Patients ne présentant pas de maladie cœliaque ayant eu une consultation médicale pendant la période d'inclusion. Une date index leur a été attribuée équivalente à la date de diagnostic du cas.	Objectifs : Evaluation du risque fracturaire avant et après le diagnostic de maladie cœliaque comparée à un groupe témoin. Données recueillies : Utilisation des données du dossier médical avec recherche des comorbidités, du diagnostic de maladie cœliaque et de la notification d'évènements fracturaires.	-39/83 (47%) des cas ont eu au moins une fracture, 40% avant la date du diagnostic de maladie cœliaque. -45/166 témoins ont eu au moins une fracture 32% avant la date index La MC est liée à une augmentation du risque fracturaire avant et après le diagnostic. Avant le diagnostic OR=2 (IC 1.0-3.9 p 0.045) Après le diagnostic RR=2.5 (IC 1.1-5.6 p=0.026) Biais : BMI et tabac non pris en compte, pas de définition claire de la MC

Olmos et al (67) 2008 Argentine	Méta-analyse d'études observationnelles datant de 1966 à 2007	Taille : 8 études soit 20975 patients malades cœliaques + 96777 témoins	Objectif : Evaluation de la prévalence des fractures chez les malades cœliaques	1819 fractures détéctées /20975 8.7% dans le groupe malade cœliaque contre 5955 /96777 6.15% dans le groupe témoin OR = 1.43; 95% CI 1.15–1.78
Kurppa et al (65) 2010 UK	Etude prospective observationnelle Période d'investigation : 2003 à 2008	Taille : 73 MC / 110 volontaires sains pour le groupe contrôle Inclusion : Patients de 16 à 70 ans présentant une MC avec Ig EMA positifs puis avec FOGD objectivant : 27 individus en M1 et 2 et 46 en M3. Exclusion : Patients sous traitement immunosuppresseur, antidépresseur, supplémentation vitaminique ou traitement de l'ostéoporose	Objectifs : Evaluation des signes gastro-intestinaux, de la QOL et de la DMO chez les patients Marsh 1 et 2. Données recueillies : Symptômes gastro-intestinaux Evaluation de la QOL avec le Psychological General Well Being Ostéodensitométrie pour évaluation de la DMO en col du fémur et vertèbre lombaire. Puis réévaluation après 1 an de RSG	-58% des patients Marsh 1 et 2 ont une ostéopénie (47%) ou une ostéoporose (11%). -72% des patients Marsh3 ont une ostéopénie (51%) ou une ostéoporose (21%) La moyenne des Z-score pour le groupe M1 et 2 est de -0.1 (IC 95% -0.5-0.4) en vertébral et de 0.1-IC 95% -0.4 – 1) en fémoral. La moyenne des Z-score pour le groupe M3 est de -0.6 (IC 95% -1.0 , -0.1) en vertébral et -0.3 (IC -0.6 , -0.1) en fémoral. Après un an de RSG augmentation non significative de la moyenne de la DMO dans le groupe M1 et 2 Dans le groupe M3 l'augmentation de la DMO est significative Hypothèse que la maladie cœliaque prédispose à l'ostéopénie avant même le stade d'atrophie villositaire
Garcia et al. (69) 2012 Espagne	Etude prospective observationnelle transversale monocentrique Période d'investigation : janvier 2008 mars 2011.	Taille : 40 patients Inclusion : Patients de plus de 18ans nouvellement diagnostiqués MC (Marsh 1 à 3) Exclusion : Grossesse, autres étiologies à l'origine d'une diminution de la densité minérale osseuse (drogues, toxiques, pathologie hormonale hématologique ou métabolique)	Objectifs : Estimation de la prévalence de la diminution de la densité minérale osseuse chez les patients adultes malades cœliaques. Données collectées : Ostéodensitométrie pour mesure du T-score en fémoral et vertèbre lombaire. Bilan phosphocalcique.	45% patients présentent une diminution de la DMO en vertébral et ou lombaire au moment du diagnostic : Diminution en fémoral 20%: 2.5% ostéoporose / 17.5% ostéopénie Diminution en vertébral 42.5% : 12.5 ostéoporose / 30% ostéopénie Sur risque fracturaire vertébrale 3.5 fois plus élevé en M3 par rapport aux M1 et M2 : M3 (0.7+/-0.8%) M1 et 2 (0.3+/-0.2%) p0.011 Sur risque fracturaire général : M3 (3.1+/-2%) M1 et 2 ((2.0+/-0.9%) p0.014 La diminution de densité minérale osseuse en vertèbre lombaire est directement corrélée au stade Marsh (p0.033) Tscore M1 0.38+/-1.84 M2 -0.65+/-0.50 M3 -1.30+/-1.89 (pas significatif en fémoral p0.18)
Szymczak et al (70) 2012 Pologne	Etude observationnelle Cohorte prospective	Taille : 35 MC (6 hommes et 29 femmes non ménopausée) + groupe contrôle : 36 volontaires sains	Objectif : prévalence de la diminution de la densité minérale osseuse et du déficit en calcium chez les MC et effet du RSG. Données recueillies :	77% présentent une ostéopénie sur au moins un site et 42.8% une ostéoporose sur au moins un site

		Inclusion : Patients présentant une atrophie villositaire grade 3-4 sur la classification de Marsh, anti TGA et EMA positifs Exclusion : pathologie ou traitement pouvant influencer la DMO, supplémentation vitaminique ou minérale dans l'année précédant l'étude	Ostéodensitométrie pour une évaluation de la DMO au niveau du fémur et en vertébral lombaire. + bilan phosphocalcique. Bilan à nouveau à 1an de RSG	La DMO des patients MC est significativement plus faible que dans le groupe contrôle sur tous les sites testés mais particulièrement en vertébral lombaire (p<0.001) Moyenne de la calcémie, calciurie et vit D plus basses que dans le groupe contrôle. Après un an de RSG moyenne de la DMO significativement augmenté (p<0.05), particulièrement en vertébral lombaire (moyenne + 7.3%) Paramètres biochimiques normalisés après un an de RSG
Pantaleoni et al. (71) 2014 Italie	Etude prospective monocentrique	Taille : 169 (23 hommes, 146 femmes) , moyenne d'âge 38.9 ans Inclusion : patients entre 17 et 75 ans présentant Ig tTG ou EMA + et une histologie typique de maladie cœliaque (Marsh 3) Exclusion : patients présentant une pathologie hormonale ou métabolique connue à l'origine d'une diminution de la DMO, une pathologie thyroïdienne rénale ou hépatique chronique, prenant un traitement immunosuppresseur, antidépresseur ou à base d'héparine.	Objectifs : Evaluation de la prévalence de la diminution de la DMO chez les patients nouvellement diagnostiqués MC et après 1 an de RSG Données recueillies : Ostéodensitométrie pour évaluation du T score au col du fémur et en vertèbre lombaire Réévaluation à un an de RSG	Au diagnostic en vertébral 62/169 (37%) osteopéniques : Tscore -1.7+/-0.4 36 /169(21%) ostéoporotiques : Tscore -3.1+/-0.4 En fémoral : 75 /169(44%) osteopéniques : Tscore -1.7+/-0.4 22 /169(13%) ostéoporotiques : Tscore -3.1+/-0.4 Après 1 an : Amélioration statistique du T score en pré et post ménopause Moyenne des T scores : Vertebral de -1.9+/-1.2 à -1.7+/-1.3 p0.015 Femoral de -1.8+/-1.0 à -1.6 +/-1.0 p<0.001
Heikkila et al (72) 2015 Finlande	Méta-analyse d'études observationnelles avec comparaison avec un groupe témoin	12 études incluses dans l'analyse	Objectifs : Evaluation de la prévalence du risque fracturaire chez les malades cœliaques.	Au diagnostic la maladie cœliaque est associée à une augmentation du risque fracturaire de 30% (IC 95% 1.14-1.50) A une augmentation du risque de fracture vertebrale de 69% (IC 95% 1.10-2.59)

Résultats troubles de la fertilité

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Zugna et al (74) 2010 Suede	Etude observationnelle de cohorte Période d'investigation : 2006 à 2008	Tailles : 11495 femmes Inclusion : Femmes présentant une MC de 18 à 45ans recrutées sur résultats biopsies (stade Marsh 3) Chaque cas est apparié à 5 témoins (sexe, âge, ville de résidence, période d'inclusion)	Objectifs : Evaluation de la fertilité des femmes MC Données recueillies : utilisation des registres de naissance pour identifier les enfants nés de mère cœliaque.	Pas de diminution de la fertilité chez les femmes MC : HR de la fertilité chez les femmes MC : 1.03 (IC 95% 1.01-1.05) Mais : Diminution significative de la fertilité jusqu'à 2ans avant le diagnostic (HR 0.63 IC 95% 0.57 0.70).

		Exclusion : femmes qui ont données naissance avant 18 ans, femmes non présentes en Suède à 18 ans, femme nées en dehors des pays nordique ou dont le pays d'origine est inconnu		Le HR revient aux alentours de 1 dans les 5 ans après le diagnostic puis augmente à 1.12 (IC 95% 1.03-1.21) Fertilité : nombre de naissances. Le nombre de grossesses n'a pas été pris en compte.
Zugna et al (73) 2011 Suède	Etude observationnelle de cohorte Période d'investigation entre 2006 et 2008	Taille : 7121 malades cœliaques et 31677 dans le groupe témoin. Inclusion : hommes cœliaques de 18 à 54 recrutés sur résultats biopsies (stade Marsh III) Chaque cas est apparié à 5 individus de référence (sexe, âge, période d'inclusion, pays de résidence) Exclusion : patients non présents à l'âge de 18 ans en Suède ou décédés avant l'âge de 18 ans, les hommes nés en dehors des pays Nordiques ou ceux dont le pays de naissance n'est pas connu.	Objectif : Comparaison de la fertilité des hommes MC avec la fertilité d'un groupe contrôle sain Données recueillies : Utilisation des registres de naissance pour évaluer le nombre de naissances de père MC. Le suivi a eu lieu de l'âge de 18 à 54 ans ou jusqu'à émigration, décès ou date de fin de l'étude (janvier 2008).	Pas de différence significative de fertilité chez les hommes MC : HR fertilité homme cœliaque : 1.02 (IC 95% 0.99-1.04)
Machado et al (76) 2013	Etude observationnelle prospective transversale.	Taille : 170 patientes présentant une infertilité non explorée	Objectf : Evaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les femmes infertiles. Données recueillies : IgA anti-tTG + EMA +/- FOGD avec biopsis duodénales.	La prévalence de la maladie cœliaque avec atrophie villositaire est de 2/170 soit 1.2%. En prenant en compte les formes latentes : 5/170 soit 2.9% Dans le sous groupe infertilité inexpiquée : 3/29 soit 10.3% (IC 95% 2.2-27.4).
Sharshiner et al (75) 2013 USA	Etude observationnelle cas témoin	Taille : 116 cas et 116 témoins Inclusion : Cas : femmes ayant présentées au moins 2 fausses couches inexpliquées avant 20 SG successives Témoins : Femmes aux antécédents d'au moins deux grossesses non compliquées avec naissance à terme, pas plus d'une FC avant 20 SG, sans antécédents médicaux ou obstétricaux notables Exclusion : Pathologie favorisant les FCP (malformation utérine, caryotype parental anormal, anomalie endocrinologique, SAPL, thrombophilie).	Objectif : Comparaison de la présence des marqueurs sérologiques de MC entre des femmes ayant présenté des fausses couches à répétition et des témoins à priori sains. Donnée recueillies : IgA + IgG tTG + EMA	1 cas et 1 témoin positifs aux IgA TTG avec des taux similaires (5.5 +/-2.86 vs 6.0 +/-12.4 p=0.16) Aucun positif aux IgG tTG 1 témoin positif aux IgA EMA Pas de différence significative entre les deux groupes.

Tersigni et al (78) 2014 Italie	Méta-analyse d'études observationnelles jusqu'à 2012	Taille : 7 études sur la prévalence de la MC dans l'infertilité inexpliquée 6 études sur la prévalence de la maladie cœliaque dans les fausses couches à repetition 4 études sur le risque de fausse couche chez les patients cœliaques	Objectif : Evaluation des troubles de la reproduction chez les malades cœliaques	OR de la maladie cœliaque chez les patients présentant : -une infertilité inexpliquée : 5.06 IC95% 2.13-11.35 -FCR : 5.82 IC 2.30-14.74 -RCIU : 8.73 IC 3.23-23.58 RR les patientes cœliaques de : -Fausse couche : 1.39 (IC 1.15-1.67) -RCIU : 1.54 (IC 95% 1.22 – 1.95) -Petit poids de naissance 1.75 (1.23-2.49) Prématurité : 1.37 (1.19-1.57)
Lasa et al (77) 2014 Argentine	Meta-analyse d'études observationnelles de 1966 à 2013.	Taille : MC non diagnostiquée chez les patients infertiles 4471 femmes incluses 2054 hommes inclus Infertilité chez les patients cœliaques : 33636 sujets inclus (Définition de l'infertilité : impossibilité à concevoir après 12 mois de rapport sexuels non protégés)	Objectif : Evaluation du risque d'infertilité chez les sujets MC diagnostiqués ou non.	Association statistique entre infertilité féminine et MC non diagnostiquée (OR 3.09 (IC95% 1.74-5.49)) Pas d'association statistique pour l'infertilité masculine (OR 1.63 IC 95%0.6 4.46) Pas de différence significative entre le groupe des MC diagnostiqué et le groupe contrôle pour l'infertilité (OR 0.99 IC 95% 0.86-1.13) Biais : hétérogénécité dans la définition de la maladie cœliaque en fonction des études.
Moleski et al (79) 2015 USA	Etude observationnelle de cohorte rétrospective.	Taille : 970 femmes 329 diagnostiquées histologiquement malades cœliaques 641 dans le groupe controles	Objectif : évaluation de la fertilité et du risque de fausse couche chez les patientes malades cœliaques Données recueillies : Interrogatoire concernant le diagnostic de maladie cœliaque et les antécédent gyneco-obstétricaux.	733/970 femmes ont déclaré avoir été enceintes (74.5 MC et 76.1 contrôle pas de différence significative). Les MC ont un plus haut taux de fausse couche que les femmes du groupe contrôle (50.6% vs 40.6% p=0.01), 87.5% avant le diagnostic, ainsi que plus d'accouchements prématurés (23.6% vs 15.9% p=0.02). La moyenne d'âge d'apparition des règles est de 12.7 ans chez les femmes MC contre 12.4 ans dans le groupe contrôle p=0.01

Résultats troubles fonctionnels intestinaux

Auteur, année de publication, pays	Caractéristiques étude, période	Population : taille, inclusion, exclusion	Méthode : objectifs, intervention	Résultats
Ford et al (80) 2009	Revue de la littérature + Meta-analyse d'études observationnelles	Taille : 16 études analysées 4204 individus dont 2278 avaient les critères diagnostiques de TFI selon les échelles de Manning, Rome I, II ou III.	Objectif : Evaluation de la séroprévalence des anticorps anti gliadine / endomisium / transglutaminase chez les patients présentant un TFI.	La prévalence groupée dans le groupe TFI : -Ig antigliadine 4.0% I(C 1.7-7.2) -Ig EMA ou TTG 1.63% (IC 0.7-3.0) -Biopsies duodénales 4.1% (1.9-7.0) Soit des OR respectivement à 3.40 (1.62-7.13), 2.94 (1.36-6.35), et 4.34 (1.78-10.6)
Jadallah et al (81) 2009 Jordanie	Etude prospective observationnelle Période d'investigation : 2005-2008	Taille : 742 individus Inclusion : patients présentant un TFI selon critères de Rome II, de plus de 18 ans Exclusion : intolérance au lactose, giardiase, signes d'alarme	Objectif : évaluation de la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients présentant un TFI selon critères de Rome II Données recueillies : IgA tTG +/- FOGD	24/742 patients ont des IgA TTG + et tous ont une histologie compatible avec le diagnostic de maladie cœliaque soit une prévalence estimée à 3.2% La prévalence de la maladie cœliaque dans le sous-type TFI diarrhée est de 6.80% (IC 95% 3.36-10.23) statistiquement plus élevée que dans le sous groupe constipé (1.68% IC 95% 0.35-3.01)
Cash et al (82) 2011 USA	Etude observationnelle cohorte prospective multicentrique Période d'investigation : aout 2003-aout 2008	Taille : 492 TFI / 458 groupe contrôle Inclusion : Patients de 18 à 80 ans présentant un TFI de type « non constipé selon les critères de Rome II. Exclusion : Comorbidité déjà diagnostiquée pouvant expliquer les troubles fonctionnels (maladie cœliaque, cancer du côlon, MICI, sclérodermie, pathologie thyroïdienne non contrôlée, diabète), antécédent de chirurgie abdominale sauf appendicectomie et cholecystectomie, patiente enceinte ou allaitante. Groupe contrôle : individus consultant pour coloscopie de dépistage ne présentant pas de TFI	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC dans un groupe de patients présentant un TFI type « non constipé » comparé à un groupe témoin asymptomatique Données recueillies : IgG et IgA antigliadine Iga tTG IgA EMA Dosage pondéral des Ig +/- FOGD avec biopsies duodénales	Groupe TFI : 36/492 ont au moins une sérologie positive (7.32%) (6.51% AGA/ 1.22% TTG/ 0.61% EMA) Groupe contrôle : 22/458 (4.80%) OR 1.49 IC 0.50-2.79 p=0.70 MC confirmée histologiquement chez 0.41% du groupe TFI type « non constipé » contre 0.44% du groupe contrôle p>0.99 Pas d'association significative. A noter la forte prévalence des Ig AGA.
El Salhy et al (83) 2011 Norvège	Etude prospective observationnelle Période d'investigation décembre 2005 à décembre 2010	Taille : 968 patients Moyenne d'âge 32 ans / 95% de femmes. Inclusion : Patients présentant un TFI selon les critères de Rome III, âgés de 18 à 60 ans, sans pathologie gastro-intestinale ou chronique connue. Exclusion : Femme enceinte ou allaitante, antécédent de chirurgie abdominale (sauf	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients presentant des TFI selon les critères de Rome III. Données recueillies : FOGD + biopsies duodénales systématique.	4/968 (0.4%) ont une maladie cœliaque 3 M1 / 1 M3. Les 4 patients présentaient une TFI de sous type diarrhéique.

		appendicectomie, césarienne, hysterectomie), antécédent psychiatrique.		
Card et al (84) 2013 UK	Etude rétrospective observationnelle cas témoin.	Taille : 6826 MC / 61850 contrôle Inclusion : Patients cœliaques de plus de 16 ans. Pour chaque cas 10 témoins ont été inclus et appariés sur l'âge, le sexe. Une pseudo date de diagnostic leur a été assignée.	Objectif : Evaluation de la proportion de patients pour lesquels un diagnostic et un traitement de TFI ont été initialement posés avant le diagnostic de MC. Données recueillies : Utilisation du General Practice Research Database (base de données de consultations, diagnostics et prescriptions délivrées en soins primaires au Royaume Unis) pour rechercher un diagnostic de TFI et la prescription d'antispasmodique	Un diagnostic de TFI a été posé 3 fois plus souvent dans le groupe MC par rapport au groupe contrôle (16% VS 4.9 % OR 3.8 IC 95% 3.6-4.2). La majorité de ces diagnostics a eu lieu durant l'année précèdant le diagnostic de MC (3.5% vs 0.4%) L'excès reste significatif dans les 10 ans avant diagnostic 28% des MC ont reçu des antispasmodiques avant le diagnostic contre 9% du groupe contrôle. Analyse stratifiée sur le sexe : Le diagnostic de TFi est plus élevé chez la femme 31.8% des femmes cœliaques (vs 11.4% des contrôles) contre 19.4% des hommes (vs 5.2% des témoins).
Canavan et al (86) 2014 UK	Etude observationnelle rétrospective cas témoin	Taille 112854 patients présentant un TFI. Population contrôle 546903 appariés sur l'age et le sexe + date de pseudo diagnostic. La moyenne d'âge des cas au diagnostic de TFI était de 42.9 ans Exclusion : patients de moins de 18 ans ou de plus de 75 ans. Ont été exclus du groupe contrôle les individus ayant eu un diagnostic de TFI ou prescription d'antispasmodiaque. Les patients avec un diagnostic établis de MC / MICI / cancer colorectal au moment du diagnostic de TFI ont été exclus.	Objectif : Evaluation de l'incidence de la maladie cœliaque, des MICI et des cancers colorectaux en fonction de l'age et du temps après un diagnostic initial de TFI. Données recueillies : utilisation es données médicales du UK clinical research Dataset pour identifier les patients présentant un TFI et évcaluer l'incidence des maladies ci-dessus.	Le suivi a été de plus de 5 ans pour 55% des cas, plus de 10 ans pour 25% et de plus de 15 ans pour 8% Durant le suivi, 395 / 112854 des cas et 299/546903 du groupe contrôle ont développé une maladie cœliaque. Le temps médian du diagnostic de MC était de 2.6 ans après le diagnostic de TFI. L'incidence de la MC était de 5.26 pour 10000 personnes par an contre 1.49/10000/an dans le groupe contrôle. L'incidence cumulée après 15 ans de suivi était de 0.7% chez les cas et de 0.25% chez les témoins. Le ratio d'incidence globale de la maladie cœliaque était de 3.94 (IC 95% 3.04-4.11), descendant à 2.84 (IC 95% 3.38-3.38) quand on exclut la première année. L'incidence cumulée pour les MICI était de 1.8% et de 1.2% pour les cancers colorectaux. L'incidence cumulée de développer une maladie cœliaque, une MICI ou un cancer colorectal 15 ans après le diagnostic de TFI est de 3.7% chez les patients TFI contre 1.7% du groupe contrôle soit un excès absolu de 2%.
Shayesteh et al (85) 2014 Iran	Etude observationnelle prospective Période d'investigation : Mars 2007 – Juin 2009	Taille : 465, 54.8% de femmes Inclusion : patients de plus de 18ans référés à une consultation de gastroentérologue du	Objectif : Evaluation de la prévalence de la MC chez les patients présentant un TFI selon critères de Rome III	26/465 Ig AGA+ isolé (5.6%) 5 / 465 Ig TTG + isolé (1.1%) 16 / 465 AGA + TTG (3.4%)

		centre Universitaire pour un TFI selon critères de Rome III. Exclusion : patients présentant un diabète, une pathologie rénale hépatique pulmonaire ou cardiaque chronique, antécédent d'addiction à un toxique, un antécédent de chirurgie abdominale, un cancer ou une comorbidité auto-immune.	Données recueillies : Dosage des IgA tTG et AGA +/- FOGD avec biopsies duodénale	47/465 ont au moins un Ac de dépistage positif (10%) 13/47 (2.8% IC 1.6-4.0%) ont une atteinte histologique aux biopsies : 2 M1 / 7 M2 / 4 M3 La MC est plus prévalente dans les TFI non sous-typé (4.9% IC 1.1-8.7) puis dans les TFI mixte (4.7% IC 0.3-9.1%).
Choung et al (87) 2015	Etude observationnelle prospective de cohorte	Taille : 3202 sujets Exclusion : autoquestionnaire ou test sanguin non valables. Maladie cœliaque déjà diagnostiquée	Objectif : Evaluation de l'association entre positivité aux anticorps de la maladie cœliaque, les TFI et d'autres troubles gastro-intestinaux. Données recueillies : autoquestionnaire concernant des symptomes gastro-intestinaux Dosage des IgA anti tTG / EMA	434 / 3202 (13.6%) ont eu un diagnostic de TFI. La séroprévalence de la maladie cœliaque était de 31/3194 soit 1% (IC 95% 0.7-1.4%). 1/31 positif aux anticorps avait des signes rentrant dans le cadre du diagnostic de TFI. Les TFI étaient moins prévalents chez les patients présentant une maladie cœliaque (3%) que chez les autres (14%) cependant la différence n'était pas significative (OR 0.2 IC95% 0.03-1.5). Les douleurs abdominales, la constipation, la perte de poids, la dyspepsie n'étaient significativement associé avec une sérologie positive de maladie cœliaque.

Annexes

Annexe 1 : Recommandations HAS 2008

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque ?

Mise à jour en juin 2008

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten (fraction protéique de céréales). Dans le cadre du diagnostic et du suivi de l'observance du traitement (le régime sans gluten), plusieurs tests sérologiques de recherche des anticorps produits au cours de la maladie ont été successivement développés. La HAS les a évalués et préconise une évolution des prescriptions.

Vers une évolution des prescriptions

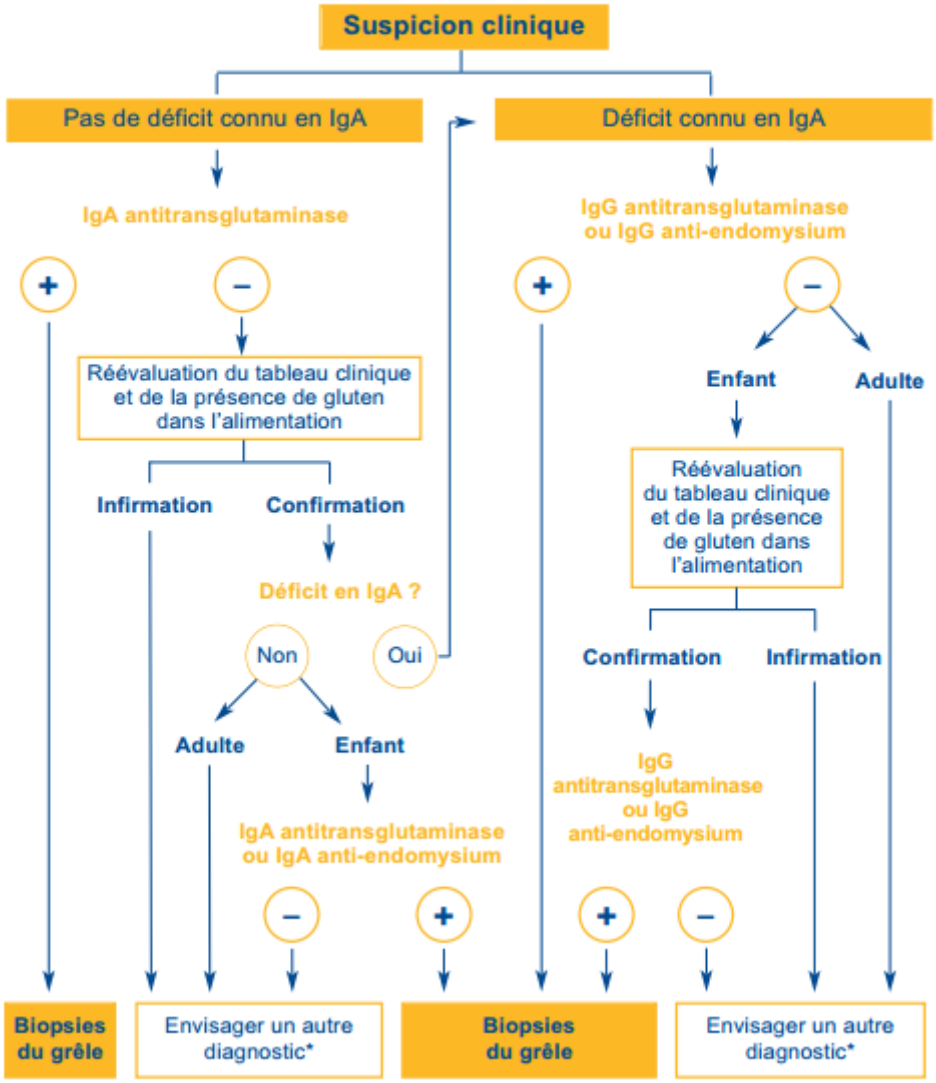
- Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à une combinaison d'arguments
  - **Cliniques** : le tableau est très variable, allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère. Les manifestations les plus communes sont des douleurs abdominales, une diarrhée chronique, un amaigrissement, des pathologies osseuses, une anémie et une asthénie.
  - **Sérologiques** : en cas de suspicion clinique de maladie cœliaque, on recherche les anticorps produits au cours de la maladie[1] *(voir l'arbre décisionnel au verso)*. Les tests disponibles recherchent les anticorps antiréticuline de classe IgA, antigliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG, et antitransglutaminase de classe IgA et IgG. Selon l'évaluation réalisée par la HAS, seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps antitransglutaminase a sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque. Si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle. La recherche des anticorps antiréticuline et antigliadine, dont les performances sont inférieures, n'a plus sa place dans le diagnostic de la maladie cœliaque.
  - **Histologiques** : lorsque les tests sérologiques sont positifs, des biopsies de l'intestin grêle sont indiquées. Elles seules permettent de confirmer le diagnostic et de commencer le régime sans gluten. Lorsque les tests sérologiques sont négatifs après une évaluation complète, il est en général inutile de recourir à des biopsies de l'intestin grêle.
- Le traitement de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten
  - La disparition des anticorps anti-endomysium et antitransglutaminase est liée à l'observance du traitement et permet d'encourager le patient à poursuivre son régime. L'observance du traitement est évaluée par la recherche des anticorps ayant servi pour le diagnostic.

Vers une évolution du remboursement

Actuellement, la recherche des anticorps antiréticuline, antigliadine et antiendomysium est remboursée. La HAS propose à l'Assurance maladie d'admettre au remboursement les anticorps antitransglutaminase, de continuer à rembourser les anticorps anti-endomysium et de ne plus rembourser les anticorps antiréticuline et antigliadine.

1. La prise de sang doit être réalisée à jeun et sans que l'alimentation exclue le gluten.

La recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une maladie cœliaque



* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

Annexes 2 Recommandations NICE 2015

1.1 Recognition of coeliac disease

1.1.1 Offer serological testing for coeliac disease to:

- people with any of the following:
  - persistent unexplained abdominal or gastrointestinal symptoms
  - faltering growth
  - prolonged fatigue
  - unexpected weight loss
  - severe or persistent mouth ulcers
  - unexplained iron, vitamin B12 or folate deficiency
  - type 1 diabetes, at diagnosis
  - autoimmune thyroid disease, at diagnosis
  - irritable bowel syndrome (in adults)
- first-degree relatives of people with coeliac disease.

1.1.2 Consider serological testing for coeliac disease in people with any of the following:

- metabolic bone disorder (reduced bone mineral density or osteomalacia)
- unexplained neurological symptoms (particularly peripheral neuropathy or ataxia)
- unexplained subfertility or recurrent miscarriage
- persistently raised liver enzymes with unknown cause
- dental enamel defects
- Down's syndrome
- Turner syndrome.

1.1.3 For people undergoing investigations for coeliac disease:

- explain that any test is accurate only if a gluten-containing diet is eaten during the diagnostic process **and**
- advise the person not to start a gluten-free diet until diagnosis is confirmed by a specialist, even if the results of a serological test are positive.

1.1.4 Advise people who are following a normal diet (containing gluten) to eat some gluten in more than 1 meal every day for at least 6 weeks before testing.

1.1.5 If people who have restricted their gluten intake or excluded gluten from their diet are reluctant or unable to re-introduce gluten into their diet before testing:

- refer the person to a gastrointestinal specialist **and**
- explain that it may be difficult to confirm their diagnosis by intestinal biopsy.

1.1.6 Advise people who have tested negative for coeliac disease, particularly first-degree relatives and people with type 1 diabetes, that:

- coeliac disease may present with a wide range of symptoms **and**
- they should consult their healthcare professional if any of the symptoms listed in recommendations 1.1.1 or 1.1.2 arise or persist.

Annexe 3 : Recommandations ACG 2013

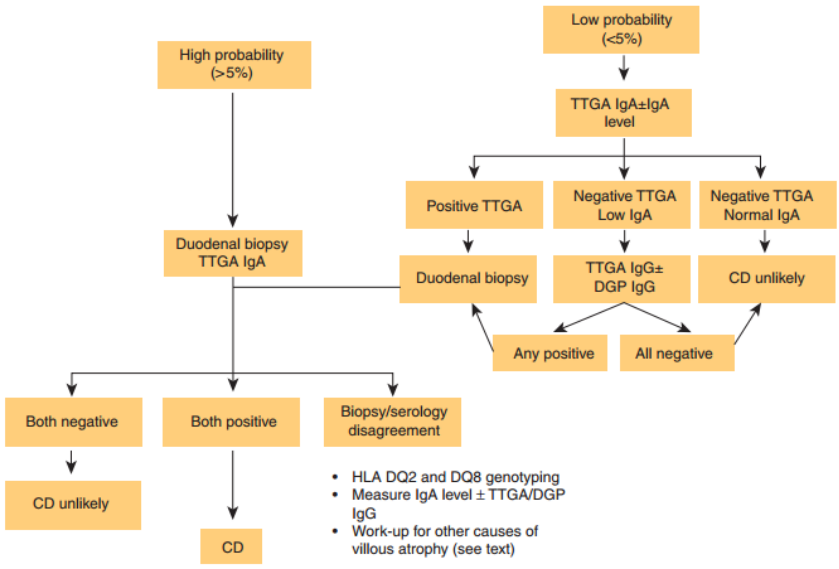
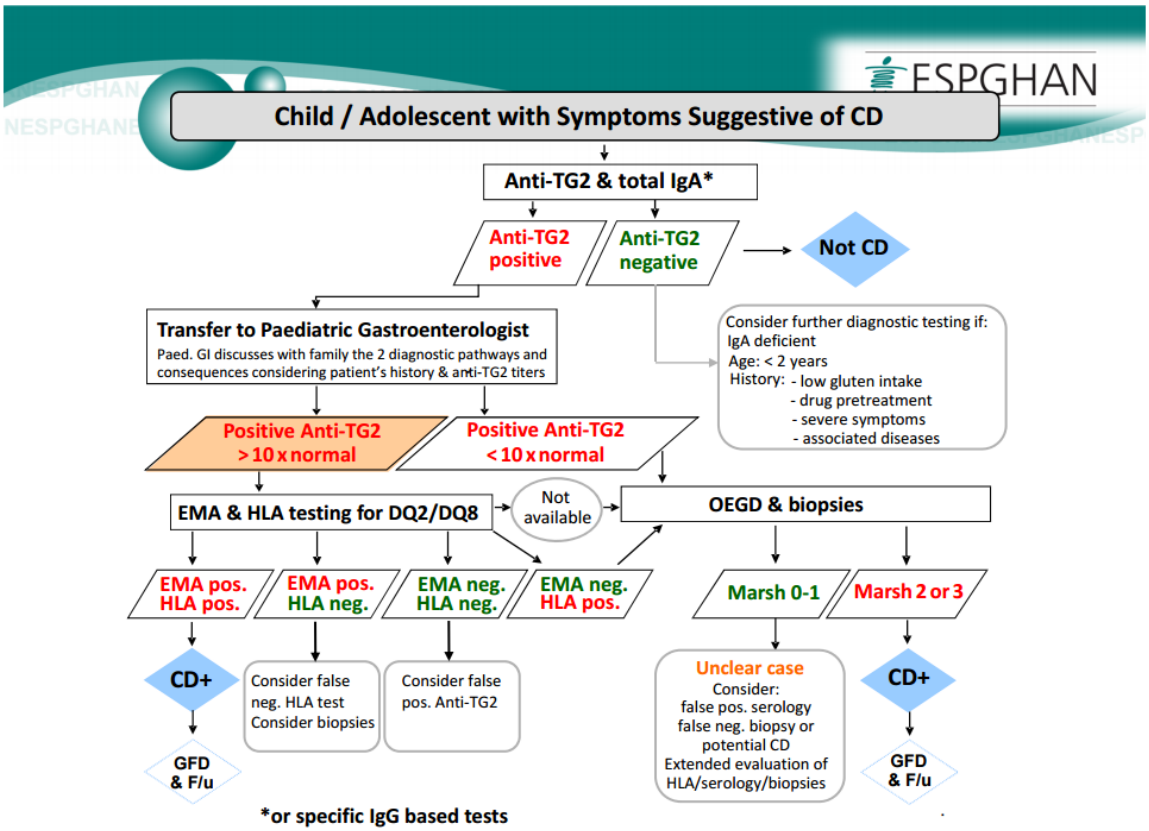


Figure 1. Celiac disease (CD) diagnostic testing algorithm. DGP, deamidated gliadin peptide; HLA, human leukocyte antigen; Ig, immunoglobulin; TTGA, tissue transglutaminase antibody.

Table 2. Conditions in which CD occurs more frequently than in the general population and/or for whom a GFD may be beneficial

CD common (>2 times prevalence of general population)	CD less common but treatable
Symptomatic malabsorption	Pulmonary hemosiderosis
Diarrhea with weight loss	Unexplained male or female infertility
Chronic diarrhea with or without abdominal pain	Dyspepsia
Chronic iron deficiency and anemia	Amenorrhea
Metabolic bone disease and premature osteoporosis	Chronic fatigue
Postprandial bloating and gaseousness	Apparent malabsorption of thyroid replacement medication
Unexplained weight loss	Epilepsy or ataxia
Abnormal elevated liver enzymes	Constipation
Incidental discovery of villous atrophy endoscopically or histologically	Recurrent abdominal pain
Dermatitis herpetiformis	
Peripheral neuropathy	
Oral aphthous ulcers	
Growth failure	
Discolored teeth or developmentally synchronous enamel loss	
Thyroid disease	
Irritable bowel syndrome	
Down's and Turner's syndromes	

Annexe 4 : Recommandations ESPGHAN



Annexe 5 : Bien diagnostiquer l'intolérance au gluten.

Comité médical de l'AFDIAG



Association Française Des Intolérants Au Gluten

Si c'était le gluten ?

Ne pas passer à côté d'un diagnostic utile devant une forme atypique

AFDIAG
www.afdiag.fr

Maladie cœliaque, allergie au blé, hypersensibilité au gluten non-cœliaque

Maladie cœliaque - Intolérance au gluten : le diagnostic repose sur la détection d'anticorps sériques spécifiques (IgA anti-transglutaminase) et la confirmation par des biopsies duodénales lors d'une endoscopie, qui objectivent les anomalies histologiques suivantes : augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire d'intensité variable. Les patients sont génétiquement prédisposés, HLA-DQ2/DQ8. La prévalence, dans les études épidémiologiques, varie de 0,5 à 1 % de la population. La maladie cœliaque atteint toutes les tranches d'âge, enfants et adultes, et elle est diagnostiquée dans 20 % des cas après 60 ans. On estime que 80 % des sujets atteints ne sont pas diagnostiqués du fait de symptômes mineurs ou de formes asymptomatiques (par exemple : carence en fer uniquement).

Allergie au blé : réaction d'hypersensibilité immédiate avec manifestations allergiques (éruption cutanée, œdème de Quincke couplé à l'effort, choc anaphylactique dans les formes les plus graves). Elle est exacerbée par l'exercice physique qui facilite l'absorption dans l'intestin des allergènes. La réaction immune est médiée par les IgE et des IgE spécifiques ont été détectées contre des épitopes des oméga-5 gliadines et des gluténines de haut poids moléculaire. Dans ce cas, il n'existe pas d'atrophie villositaire intestinale. Il s'agit d'une pathologie moins fréquente que la maladie cœliaque.

Hypersensibilité au gluten non-cœliaque : symptômes évocateurs de troubles fonctionnels digestifs (douleurs abdominales, alternance diarrhée-constipation, ballonnement abdominal) chez des sujets diagnostiqués non-cœliaques et non-allergiques, mais qui se trouvent améliorés par le régime sans gluten. Il n'existe à ce jour aucun rationnel scientifique clairement établi. L'imputabilité du rôle du gluten reste donc à démontrer. Dans ce cas, il n'existe pas d'atrophie villositaire intestinale.

Définitions G. Malamut et C. Cellier

Quelques symptômes de la maladie cœliaque

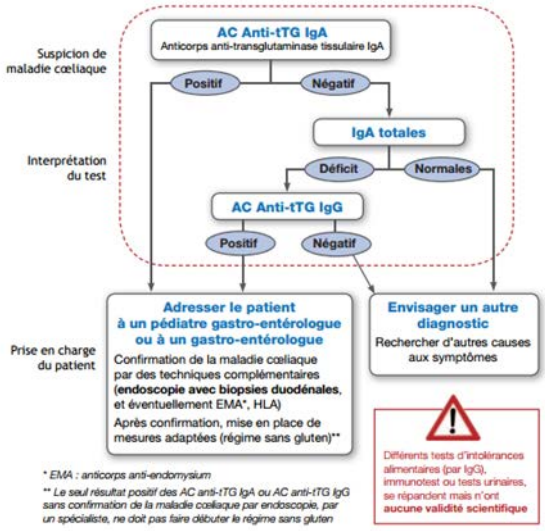
A = adulte • E = enfant

- Amaigrissement (A-E)
- Anorexie (A-E)
- Aphtose buccale récidivante (A-E)
- Atteinte articulaire (A-E)
- Augmentation isolée des transaminases (A-E)
- Carence en fer/anémie ferriprive (A-E)
- Dermatite herpétiforme (A-E)
- Diarrhée/ballonnement (A-E)
- Ostéopénie/ostéoporose inexpliquée (A)
- Retard de croissance pondérale (E)
- Retard de croissance staturale, voire nanisme (E)
- Retard pubertaire (E)

- Il y a de 5 à 10 fois plus de sujets qui présentent une maladie cœliaque parmi les diabétiques insulinodépendants (DID)
- Parent au premier degré avec un patient cœliaque (risque multiplié par 5 à 10)

NE PAS FAIRE DÉBUTER UN RÉGIME SANS GLUTEN AVANT D'AFFIRMER LE DIAGNOSTIC DE MALADIE CŒLIAQUE (anticorps et biopsies duodénales)

Comment diagnostiquer la maladie cœliaque ?



* *EMA : anticorps anti-endomysium*

** *Le seul résultat positif des AC anti-tTG IgA ou AC anti-tTG IgG sans confirmation de la maladie cœliaque par endoscopie, par un spécialiste, ne doit pas faire débuter le régime sans gluten*

Différents tests d'intolérances alimentaires (par IgG), immunotest ou tests urinaires, se répandent mais n'ont **aucune validité scientifique**

La recherche d'anticorps anti-transglutaminase aide à prendre en charge correctement le patient atteint de maladie cœliaque

- **SIMPLE** : orientation du diagnostic par une prise de sang ( ).
- **NON INVASIF** : chez l'enfant, l'ESPGHAN (Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques) recommande de ne pas effectuer les biopsies duodénales dans certains cas bien précis et après avis d'un pédiatre gastro-entérologue : AC anti-tTG IgA supérieurs à 10 fois la normale, EMA positifs et présence d'HLA-DQ2 ou -DQ8. L'ESPGHAN suggère que le dosage des IgA totales soit fait en première intention, en même temps que celui des IgA anti-transglutaminase.
- **QUANTITATIF** : les résultats permettent le diagnostic de la maladie puis le suivi du patient.

Objectifs de l'AFDIAG

- **Défendre** les intérêts des malades cœliaques
- **Informer** les malades cœliaques, le public, les professionnels de santé et de l'alimentation
- **Soutenir** la Recherche

Document réalisé par le Comité Médical de l'AFDIAG

BORDEAUX
Pr T. LAMIREAU, Pr F. ZERBIB
CLERMONT-FERRAND
Dr C. BOUTELOUP
CLICHY
Pr Y. BOUHNIK
CRÉTEIL
Pr O. CHOSIDOW
DIJON
Pr F. HUET
GRENOBLE
Pr B. BONAZ,
Dr J.-P. CHOURAQUI
LE KREMLIN-BICÊTRE
Pr F. CARBONNEL,
Mme C. TERROLLE (diét.)
LILLE
Pr P. AMOUYEL,
Pr J.-F. COLOMBEL,
Pr B. CORTET, Pr E. DELAPORTE,
Pr D. TURCK
LYON
Dr F. BIENVENU, Pr B. FLOURIÉ,
Pr A. LACHAUX
MARSEILLE
Dr S. DESPLAT-JÉGO,
Mme M.-C. MORIN (diét.),
Pr J. SARLES
MONACO
Pr P. RAMPAL
NANTES
Pr T. MATYSIAK-BUDNIK
NICE
Pr S. SCHNEIDER
PARIS
Pr M. ALLEZ, Pr N. BROUSSE,
Dr N. CERF-BENSUSSAN,
Pr C. CELLIER, Pr J. COSNES,
Dr H. GARNIER-LENGLINE,
Pr J.-P. GIRARDET,
Pr J.-P. HUGOT,
Mme M.-A. LE BARS (diét.),
Dr G. MALAMUT,
Pr J. POUCHOT,
Pr J. SCHMITZ, Pr P. TOUNIAN,
Dr V. VERKARRE, Dr J. VIALA
REIMS
Pr G. CADIOT
RENNES
Pr J.-F. BRETAGNE,
Dr A. DABADIE
ROUEN
Dr O. MOUTERDE
STRASBOURG
Pr B. DUCLOS
TOULOUSE
Pr J.-P. OLIVES
TOURS
Pr T. LECOMTE

Partenaires

Illustration : Stéphane Humbert-Basset

AFDIAG
www.afdiag.fr

AFDIAG
Association Française Des Intolérants Au Gluten
15 rue d'Hauteville 75010 PARIS
Tél. 01 56 08 08 22 - Fax. 01 56 08 08 42
Brigitte JOLIVET - presidente.afdiag@gmail.com
afdiag@gmail.com - **www.afdiag.fr**

Annexe 6 : Grille de lecture ANAES des revues de synthèse

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHESE

Titre et auteur de l'article:_____

Rev/Année/Vol/Pages_____

Thème de l'article :

	Totalement	**Partiellement**	**Pas du tout**
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	❑	❑	❑
2. Méthodologie			
2.1. Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données	❑	❑	❑
• Les critères de sélection des études sont pertinents	❑	❑	❑
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	❑	❑	❑
• Les études non publiées sont prises en compte	❑	❑	❑
2.2. Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture…)	❑	❑	❑
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	❑	❑	❑
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	❑	❑	❑
• L'auteur commente la validité des études choisies	❑	❑	❑
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	❑	❑	❑
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	❑	❑	❑

Commentaires :

Annexe 7 : PRISMA Check List

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Annexe 8 : Grille de lecture ANAES d'un article de pronostic (analyse de cohorte)

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC (ANALYSE DE COHORTE)

Titre et auteur de l'article:_____

Rev/Année/Vol/Pages_____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	❑	❑	❑
2. Méthodologie	❑	❑	❑
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	❑	❑	❑
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	❑	❑	❑
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	❑	❑	❑
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	❑	❑	❑
• Le suivi est complet et correctement réalisé	❑	❑	❑
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	❑	❑	❑
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	❑	❑	❑
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	❑	❑	❑

Annexe 9 : STROBE Statement

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(*c*) Explain how missing data were addressed
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(*e*) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine at http://www.annals.org/, and Epidemiology at http://www.epidem.com/). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la dépister ?

Une revue de la littérature.

Résumé :

INTRODUCTION : La maladie cœliaque est une maladie auto-immune affectant 1% de la population, elle engendre de la morbidité et une altération de la qualité de vie des patients. Seule une minorité des patients est diagnostiquée.

OBJECTIF / METHODE : Notre objectif a été d'évaluer la pertinence d'un dépistage de masse ou d'un dépistage ciblé de la maladie cœliaque de l'adulte, en mettant en avant les critères clinico-biologiques devant motiver à la prescription d'anticorps anti-transglutaminase. Nous avons réalisé une revue de la littérature internationale des articles en anglais et français, parus à partir de janvier 2008, sur les bases données PubMed, EM Consult, Cochrane et Sudoc.

RESULTATS : 51 articles ont été retenus pour la synthèse. Le dépistage de masse n'est pas recommandé du fait de zones d'ombres concernant le bénéfice en termes de mortalité des patients asymptomatiques, l'histoire naturelle de la maladie et le coût d'une telle pratique. La réalisation d'un dépistage ciblé est préconisée. Il est justifié de proposer un dépistage aux patients faisant partie d'un groupe à risque (apparentés de premier degré ou présentant une comorbidité auto-immune diabétique et thyroïdienne), présentant une symptomatologie de malabsorption mais aussi extradigestive (anémie ferriprive inexpliquée, diminution de la densité minérale osseuse, troubles fonctionnels intestinaux, augmentation inexpliquée des transaminases, infertilité inexpliquée).

CONCLUSION : La maladie cœliaque présente un fort polymorphisme clinique. Le médecin généraliste est un acteur central de ce dépistage complexe et doit pouvoir s'appuyer sur des critères précis afin d'orienter sa pratique.

Mots-clés : Maladie cœliaque, gluten, dépistage, revue de littérature

Discipline : Médecine générale

Directeur de thèse : Madame le Docteur Virginie Personne

Intitulé et adresse de l'UFR : Faculté de médecine de l'université Paris Descartes : 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris