



HAL
open science

Influence du tabac sur la sévérité de la maladie coeliaque chez l'adulte : étude rétrospective à l'Hôpital Européen

Georges Pompidou

Ombeline de Boissieu Dorval

► **To cite this version:**

Ombeline de Boissieu Dorval. Influence du tabac sur la sévérité de la maladie coeliaque chez l'adulte : étude rétrospective à l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01720010

HAL Id: dumas-01720010

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01720010v1>

Submitted on 28 Feb 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

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 2017

N° 108

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Influence du tabac sur la sévérité de la maladie cœliaque
chez l'adulte : étude rétrospective à l'Hôpital Européen
Georges Pompidou

Présentée et soutenue publiquement
le 26 juin 2017

Par

Ombeline de BOISSIEU DORVAL
Née le 22 septembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Professeur Georgia Malamut, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Christophe Cellier, PU-PH Président

Mme Le Docteur Anne-Sophie Jannot, MCU-PH

M. Le Docteur Maximilien Barret, PH



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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe Cellier,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de me donner l'opportunité de faire mon clinicat dans votre service lors des deux prochaines années. Merci de la confiance que vous m'accordez.

A Madame le Professeur Georgia Malamut,

Merci de m'avoir proposé ce travail, soutenue et dirigée tout au long de celui-ci. Merci également de m'avoir permis d'effectuer mon année de Master 2 à Boston, de m'avoir accompagnée durant toute l'année précédente pour permettre la réalisation de ce beau projet. Merci pour ta disponibilité et pour ta confiance.

A Madame le Docteur Anne-Sophie Jannot,

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Merci pour ton aide et soutien l'année précédent et pendant mon master 2, afin de conceptualiser mon projet de recherche.

A Monsieur le Docteur Maximilien Barret,

Merci de participer à ce jury. Merci pour les six mois de stage passé avec toi au cours desquels j'ai beaucoup appris et qui m'ont confortée dans le choix de cette belle spécialité. Merci également pour ton soutien et ton aide à la rédaction d'un livre d'entraînement aux ECN.

A Monsieur le Professeur Vincent Mallet,

Merci pour votre aide précieuse méthodologique et statistique. Merci pour les six mois très formateurs passé avec vous et pour votre goût pour l'enseignement.

A tous les médecins que j'ai rencontrés pendant mon internat et qui m'ont beaucoup appris sur le plan médical et humain, en particulier le Pr Matthieu Allez, Dr Philippe Lebourgeois, le Pr Michel Ducreux, le Pr Franck Carbonnel, le Dr Vincent de Parades, le Dr Olivier Marty, le Pr Philippe Sogni, le Pr Stanislas Pol, le Dr Hélène Fontaine, le Dr Anaïs Vallet Pichard, le Dr Nadia Fathallah, Le Dr Anne Laurain, le Dr Lucia Parlati, le Dr Clothilde Baudry, le Dr Nelson Lourenco, le Dr Benjamin Pariente, le Dr Pierre Foissy, le Dr Marion Corouge, le Dr Elise Chanteloup.

A tous mes co-internes et amis, en particulier Agathe avec laquelle je me réjouis de continuer à travailler pendant le clinicat, Jean-Baptiste, Constance, Claire, Justine, Laura, Marianne, Marie, Grégoire, Domitille, Colombe, Inès, Olivier et Paul.

A ma famille, en particulier à mes parents et mes beaux parents,

Merci de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de mes études. Merci d'avoir tant gardé les filles pendant les journées de recueil de données et les week-ends d'astreinte.

A mes filles Apolline et Blanche,

Merci pour vos sourires et pour le bonheur que vous me procurez.

A Guillaume,

Merci pour ta patience, tes encouragements, ton écoute et ton soutien sur tous mes projets.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	7
1. La maladie cœliaque : généralités	7
1.1. Epidémiologie et physiopathologie	7
1.2. Manifestations cliniques et biologiques	9
1.3. Diagnostic et traitement.....	10
1.4. Complications.....	11
2. Tabac et maladie cœliaque.....	14
3. Objectifs	17
MATERIEL ET METHODES	18
1. Type d'étude.....	18
2. Population	18
3. Recueil de la consommation tabagique.....	18
4. Sévérité de la maladie cœliaque au diagnostic.....	19
4.1 Symptômes digestifs typiques au diagnostic.....	19
4.2 Anémie et hypo albuminémie.....	19
4.3. Déminéralisation osseuse	20
4.4. Histologie.....	20
5. Age au diagnostic de maladie cœliaque.....	20
6. Survenue de formes compliquées de maladie cœliaque au cours du suivi	20
7. Recueil de facteurs de confusion potentiels	21
7.1. Typage HLA.....	21
7.2. Suivi du régime sans gluten	21
8. Analyses statistiques.....	21
9. Ethique	22
RESULTATS.....	23
1. Caractéristiques de la population étudiée	23
2. Sévérité de la maladie cœliaque au diagnostic en fonction de la consommation tabagique.....	26
3. Age au diagnostic de maladie cœliaque en fonction de la consommation tabagique.....	28
4. Survenue de formes compliquées de maladie cœliaque en fonction de la consommation tabagique.....	28

DISCUSSION	30
CONCLUSION.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
ANNEXES.....	42
Recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une maladie cœliaque (juin 2008)	42
Classification modifiée de Marsh-Oberhuber	43

LISTE DES ABBREVIATIONS

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCR-9 : C-C Chemokine Receptor type 9

DN : Dernières nouvelles

GWAS : Genome-Wide Association Study – Etude d'association pangénomique

HEGP : Hôpital Européen Georges Pompidou

HLA : Human Leukocyte Antigen - Antigènes des leucocytes humains

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95 %

Ig A : Immunoglobuline A

IL-15 : Interleukine 15

LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux

MC : Maladie Cœliaque

OR : Odds ratio

PA : Paquet-Année

RCH : Rectocolite hémorragique

RR : Risque relatif

INTRODUCTION

1. La maladie cœliaque : généralités

1.1. Epidémiologie et physiopathologie

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune provoquée par l'ingestion du gluten. Le gluten est une protéine contenue dans certaines céréales : le blé, le seigle et l'orge. Le gluten est composé de deux fractions protéiques : les prolamines et les gluténines. Parmi les prolamines, on distingue la gliadine pour le blé, l'hordéine pour l'orge et la sécaline pour le seigle.

La prévalence de la maladie est de environ 1% en Europe et aux Etats-Unis (1–3). La MC est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme (4). Elle peut survenir à tout âge, avec 2 pics de fréquence : dans la petite enfance et entre 20 et 40 ans; et avec 20 % de diagnostics après l'âge de 60 ans (5).

Sur le plan physiopathologique, la MC survient chez des sujets génétiquement prédisposés, avec une héritabilité estimée à 75% (IC 95% : 55-96%) dans une étude suédoise publiée en 2016 et reposant sur une large cohorte de jumeaux (6). Le principal facteur génétique est lié au système HLA. En effet, la quasi totalité des patients développant une MC sont porteurs des allèles HLA DQ2 ou DQ8 (7). Cependant, l'héritabilité non liée au système HLA a été estimée à 68% (IC 95% : 40-96%), suggérant un rôle important d'autres facteurs génétiques (6). Depuis 2007, des études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié plusieurs polymorphismes nucléotidiques associés à la maladie, non liés aux gènes du système HLA (8–11).

En plus de facteurs génétiques, des facteurs environnementaux jouent un rôle déterminant dans le développement de la maladie, le plus important étant l'exposition au gluten. Le rôle

de facteurs infectieux viraux et bactériens a été décrit, notamment au cours de la petite enfance (12–16). Le rôle du microbiote intestinal est aussi évoqué, avec des différences de flore intestinale retrouvées entre les patients atteints de MC en comparaison à des contrôles sains (17). De plus, les utilisations d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons ont été décrites comme associées à un risque augmenté de MC (18,19), suggérant un rôle important du microbiote intestinal. L'influence de l'allaitement maternel et de l'âge d'introduction du gluten a également été suggérée sur le développement de la MC, avec un effet bénéfique de l'allaitement maternel et d'une fenêtre d'introduction du gluten entre 4 et 7 mois, mais les conclusions sont contradictoires (20,21). De plus, deux essais randomisés multicentriques menés en 2014 ne retrouvaient pas d'influence de l'âge d'introduction du gluten et de l'allaitement maternel sur la survenue de la maladie (22,23). Enfin, l'influence du tabac sur le développement de la MC est controversée et sera détaillée dans le paragraphe 2.

Ainsi, chez des individus présentant l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux, l'exposition au gluten entraîne une réponse immunitaire intestinale inadaptée.

La gliadine est la fraction du gluten dont l'activité toxique est la mieux établie. Suite à une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal, la gliadine traverse la barrière épithéliale. La gliadine est alors déamidée par l'enzyme transglutaminase tissulaire. S'en suivent alors une réponse immunitaire innée, avec notamment la production d'IL-15 par les entérocytes, et une réponse immunitaire adaptative, via l'activation des lymphocytes T CD4 du chorion par les cellules présentatrices d'antigènes porteuses de HLA DQ2 ou DQ8. Il en résulte la production d'anticorps (anti-gliadine, anti-transglutaminase, anti-endomysium) et une altération de l'épithélium intestinal suite à la production de cytokines pro-inflammatoires : infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion, augmentation des lymphocytes

intra-épithéliaux (LIE), hyperplasie des cryptes intestinales et atrophie villositaire (**Figure 1**). La réaction inflammatoire locale, les lésions intestinales et la production d'anticorps sont à l'origine de nombreux symptômes plus ou moins spécifiques chez les patients atteints de MC.

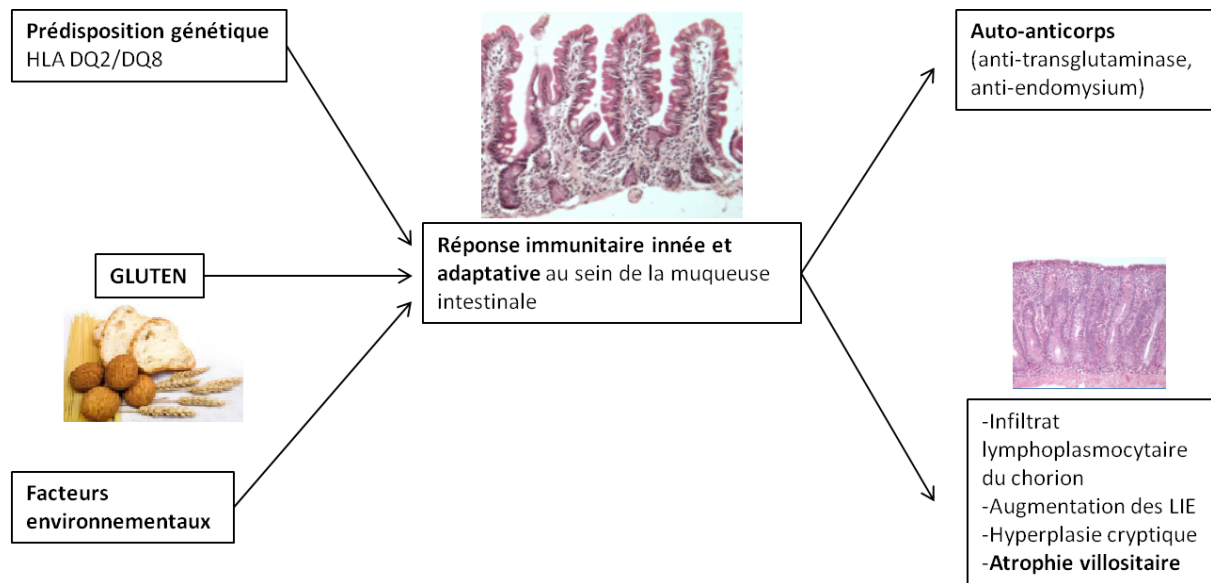


Figure 1. Représentation schématique de la physiopathologie de la maladie cœliaque

1.2. Manifestations cliniques et biologiques

Classiquement, les patients atteints de MC présentent des symptômes associant douleur abdominale, diarrhée, amaigrissement et syndrome de malabsorption clinico-biologique (anémie, hypo albuminémie, carences vitaminiques, ...). Cependant, moins de 50 % des patients adultes présentent des manifestations gastro-intestinales, et la MC peut se manifester par des symptômes extra-intestinaux ou même être asymptomatique (24). Les symptômes extra-intestinaux sont très variables : anémie par carence martiale, asthénie, déminéralisation osseuse (25), dermatite herpétiforme (26), aménorrhée, infertilité (27),

symptômes neurologiques (28) (neuropathie périphérique, ataxie), anomalies de l'email dentaire (29), aphtose buccale (30), augmentation des transaminases (31).

Les patients peuvent également présenter des symptômes gastro-intestinaux atypiques comme un syndrome de l'intestin irritable (32), une dyspepsie, un reflux gastro-œsophagien (33).

Enfin, la MC peut être diagnostiquée lors du dépistage systématique d'un groupe à risque de développer la MC, comme les parents au premier degré d'un patient atteint de MC ou les patients atteints de diabète de type 1 (34).

1.3. Diagnostic et traitement

Le diagnostic de maladie cœliaque repose sur trois critères : une positivité des marqueurs sérologiques, des lésions histologiques intestinales et une réponse au régime sans gluten (24). D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2008, en cas de suspicion clinique de MC, seuls les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase ont leur place. (cf. annexes). En cas de positivité des anticorps, des biopsies duodénales doivent être effectuées au cours d'une endoscopie oeso-gastroduodénale, sous un régime contenant du gluten. La classification modifiée de Marsh-Oberhuber est utilisée pour classer la sévérité de l'atteinte histologique (cf. annexe) :

- Type 0 : muqueuse normale
- Type I : augmentation des LIE
- Type II : augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes

- Type IIIa : augmentation des LIE, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire partielle
- Type IIIb : augmentation des LIE, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire subtotale
- Type IIIc : augmentation des LIE, hyperplasie des cryptes et atrophie villositaire totale

Actuellement, le seul traitement disponible consiste en un régime sans gluten à vie. La réponse clinique, sérologique et histologique confirme le diagnostic de MC.

D'autres traitements sont actuellement à l'état de recherche, ciblant différentes étapes du développement physiopathologique de la maladie. Trois stratégies thérapeutiques peuvent être distinguées en fonction de leurs objectifs : les traitements endoluminaux comme les protéases (piste la plus prometteuse), visant à digérer les protéines toxiques du gluten au sein de la lumière intestinale pour prévenir le contact avec la muqueuse duodénale et éviter ainsi leur toxicité intestinale ; les traitements immuno-modulateurs, comme les antagonistes de CCR-9 ou de l'IL-15, visant à diminuer la réponse inflammatoire réactionnelle à l'exposition au gluten ; enfin, l'immunothérapie a pour but de restaurer l'immunotolérance au gluten (35).

1.4. Complications

En l'absence de traitement, des complications osseuses, auto-immunes ou malignes peuvent survenir (36).

La déminéralisation osseuse est fréquente au cours de la MC (25). Il en résulte un risque augmenté de fractures chez ces patients. Ce risque pourrait être réduit sous régime sans gluten (37).

La MC peut également s'associer à d'autres maladies auto-immunes (38–40), parmi lesquelles le diabète de type 1 et la thyroïdite auto-immune sont les plus fréquentes. Les associations à une polyarthrite rhumatoïde, à une hépatite auto-immune, au syndrome de Sjögren, au lupus systémique, à une maladie d'Addison, à une myasthénie, au syndrome des anti-phospholipides, au psoriasis ont également été décrites (39,41,42). Même si l'influence de l'exposition au gluten sur le risque de maladie auto-immune est controversée (41,43–45), il semblerait que le suivi du régime sans gluten diminue le risque de survenue de maladies auto-immunes (41).

La MC peut également être réfractaire au régime sans gluten. Elle est dans ce cas définie par la persistance d'un syndrome de malabsorption et d'une atrophie villositaire persistante après au moins un an de régime sans gluten strict. Le diagnostic de MC réfractaire nécessite d'une part de s'assurer de la bonne compliance au régime sans gluten, et d'autre part d'éliminer les diagnostics différentiels d'atrophie villositaire, comme l'entéropathie auto-immune, la sprue tropicale ou le déficit immunitaire commun variable (36). On distingue deux types de MC réfractaire : la sprue réfractaire de type I, et la sprue réfractaire de type II. La distinction entre ces deux entités se fait par l'analyse immuno-histologique des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE). Au cours de la sprue de type 1, les LIE ont un phénotype normal, tandis qu'au cours de la sprue de type 2, les LIE ont un phénotype anormal (perte du CD3, CD4, CD8 et récepteur T), avec une expansion clonale (36,46). La sprue de type I et la sprue de type II sont toutes les deux associées à des taux de complications et de mortalité augmentés, avec un pronostic plus sévère pour la sprue de type II (46,47).

Enfin, la MC peut rarement se compliquer de tumeurs malignes, le lymphome intestinal invasif de type T étant la complication maligne la plus classique (48). Les patients présentant une sprue réfractaire de type II sont plus à risque de développer un lymphome intestinal (49,50).

L'homozygotie HLA DQ2/DQ2 a été retrouvée comme facteur pronostic de la MC. En effet, il a été reporté que les patients présentant une sprue réfractaire de type II ou un lymphome intestinal présentaient plus d'homozygotie DQ2/DQ2 que les patients avec une MC non compliquée (51). De plus, un âge élevé au diagnostic, la présence de symptômes de malabsorption au diagnostic, un long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic ainsi que la mauvaise compliance au régime sans gluten ont également été rapportés comme associés à un risque augmenté de formes compliquées de MC et à une surmortalité (52,53).

2. Tabac et maladie cœliaque

Parmi les facteurs environnementaux jouant un rôle sur le développement de la MC, l'influence du tabac a été suggérée. Dans les études les plus anciennes, une relation inverse entre tabac et développement de la MC a été retrouvée, le tabac apparaissant comme facteur protecteur pour le développement de la MC (54–58). Cependant, des études plus récentes n'ont pas retrouvé d'association significative entre le tabac et la survenue de MC (59–61). Dans une étude prospective de cohorte publiée en 2005, Ludvigsson et al. retrouvaient même davantage de fumeuses légères chez les patientes atteintes de maladie cœliaque, en comparaison à des contrôles sains (60). La **figure 2** et le **tableau I** représentent les résultats des différentes études ayant étudié la relation entre la consommation tabagique et le développement d'une MC.

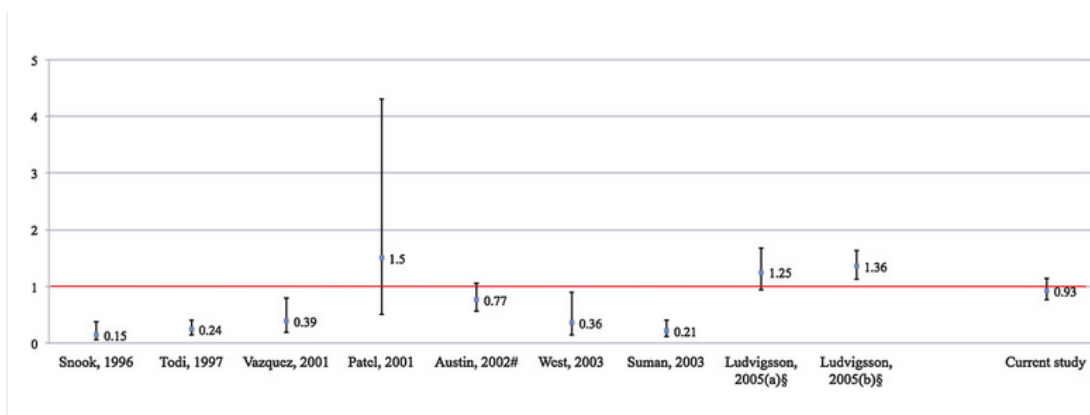


Figure 2- Relation entre le tabac et le développement de la maladie coeliaque. Figure tirée de Ludvigsson et.al, BMC 2014 (61). L'axe des ordonnées représente les odds ratio ajustés/ risques relatifs et leur intervalle de confiance à 95 %. Nombre de patients inclus : Snook (n= 86) (54), Todi (n = 330), Vazquez (n = 87) (55), Patel (n = 82) (59), Austin (n = 430) (56), West (n = 87) (58), Suman (n = 138) (57), Ludvigsoon (MC non diagnostiquée au moment de l'accouchement (future MC) (a) : n = 237, MC diagnostiquée au moment de l'accouchement (b) : n = 638) (60), Lugvigsson (« current study ») (n= 488)(61).

Tableau I : Relation entre le tabac et le développement de la MC : revue de la littérature

Auteurs	Lieu et date	Type d'étude	Nombre de patients atteints de MC (N)	Nombre de contrôles	Résultats
Snook et al.	Poole, UK 1996	Cas-témoins rétrospective	86	172	OR = 0,15 (IC 95% : 0,06-0,38)
Todi et al.	Kottingham, UK 1997	Cas-témoins rétrospective	330	114	OR = 0,17 (CI 95% : 0,105-0,288)
Vasquez et al.	Buenos Aires, Argentine 2001	Cas-témoins rétrospective	87	174	OR = 0,39 (IC 95% : 0,19-0,79)
Patel et al.	Rochester, USA, 2001	Cas-témoins rétrospective	82	246	OR = 1,5 (IC 95% : 0,5-4,3)
Austin et al.	Nottingham, UK, 2002	Cas-témoins rétrospective	370	228	OR = 0,77 (IC 95% : 0,56-1,06)
West et al.	Cambridge, UK, 2003	Cas-témoins rétrospective	87	7440	OR = 0,36 (IC 95% : 0,14-0,90)
Suman et al.	Poole, UK, 2003	rétrospective	138	276	OR = 0,21 (IC 95% : 0,11-0,40)
Ludvigsson et al.	Suède, 2005	Prospective Statut tabagique recueilli chez des femmes enceintes à la 12ème semaine de grossesse	Association entre le statut tabagique et la survenue de MC chez la mère (diagnostiquée après l'accouchement) N = 237		OR = 1,25 (IC 95% : 0,94-1,66)
Ludvigsson et al.	Suède, 2005	Prospective Statut tabagique recueilli chez des femmes enceintes à la 12ème semaine de grossesse	Association entre le statut tabagique et la survenue de MC chez la mère (diagnostiquée au moment de l'accouchement) N = 638		OR = 1,33 (IC 95% : 1,05-1,69) pour les fumeuses légères (1-9 cigarettes/jour) versus non fumeuses
Ludvigsson et al.	Suède, 2014	Cohorte prospective	488	305722	RR = 0,93 (IC 95% : 0,76-1,14)

OR : Odd ratio ; RR : risque relatif ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 % ; MC : Maladie coeliaque

Les études retrouvant un effet protecteur du tabac sur le développement de la MC sont représentées en gris foncé, les études ne retrouvant pas d'effet du tabac en gris clair, et l'étude retrouvant un effet aggravant en bleu.

Si l'influence du tabac sur le risque de développer la maladie a été décrit, bien que controversé, aucune étude n'a été conduite concernant l'influence du tabac sur l'expression clinique de la maladie. Un cas clinique a été publié, dans lequel un patient fumeur de 56 ans a présenté une diarrhée et un amaigrissement lors de son sevrage tabagique, malgré la prise de substituts nicotiques, lesquels symptômes s'amendaient à la reprise du tabac. Les investigations complémentaires ont mis en évidence des IgA anti-endomysium fortement positifs associés à une atrophie villositaire à la biopsie duodénale, portant le diagnostic de MC. Après 5 mois de régime sans gluten efficace, le patient a arrêté sa consommation

tabagique sans récurrence des symptômes. Les auteurs concluent en suggérant que le tabac pourrait masquer les manifestations cliniques de la MC (62).

Par ailleurs, le rôle du tabac a été largement étudié, et est aujourd'hui connu pour influencer le développement et l'évolution des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Il apparaît comme facteur aggravant de la maladie de Crohn, mais à l'inverse comme facteur protecteur de la rectocolite hémorragique (RCH) (63,64). La RCH est en effet une des rares maladies où le tabac a un effet bénéfique. D'une part, les patients fumeurs ont 2,5 fois moins de risques de développer une RCH (65), mais la présentation de la RCH est également moins sévère chez les fumeurs, avec moins de poussées de la maladie (66), moins de recours aux corticoïdes, à la chirurgie, et moins d'extension pancolique. L'efficacité de la nicotine dans le traitement de poussées modérées de RCH a été démontrée par deux essais randomisés contre placebo (67,68). Les hypothèses émises sont que le tabac pourrait modifier la muqueuse intestinale, modifier les mécanismes de défense immunitaire et diminuer la réponse inflammatoire. Cependant, le tabac est composé de nicotine mais également d'autres substances, dont les radicaux libres et l'oxyde de carbone. Si la nicotine semble avoir un effet bénéfique sur la RCH, le tabac reste très délétère sur la maladie de Crohn, probablement par action de ces substances diverses. Les effets du tabac sont donc complexes et multifactoriels.

Les résultats déroutants des études les plus anciennes retrouvant un effet protecteur du tabac sur le développement de la MC et les données du cas clinique suggérant un impact clinique bénéfique du tabagisme nous ont conduits à émettre l'hypothèse d'un rôle protecteur du tabac sur la sévérité de la MC, comme au cours de la rectocolite hémorragique.

3. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était **d'étudier l'influence de la consommation tabagique sur la sévérité de la MC au diagnostic.**

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence de la consommation tabagique sur l'âge au diagnostic de MC, ainsi que sur la survenue de formes compliquées de MC à type de sprue réfractaire ou de lymphome intestinal au cours du suivi.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Une étude observationnelle monocentrique rétrospective a été réalisée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), à Paris.

2. Population

Une étude du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) de l'HEGP a permis de lister 596 patients avec un diagnostic retenu de MC, suivis entre 2000 et 2014. Le diagnostic de MC avait été retenu par la positivité des anticorps anti-transglutaminase et/ou anti-endomysium associée à des lésions histologiques duodénales (au minimum Marsh I). Les dossiers médicaux électroniques et/ou papiers de ces 596 patients ont été relus manuellement. Ont été inclus dans l'étude les patients présentant une MC diagnostiquée à l'âge adulte (à partir de 16 ans) et dont les données sur la consommation tabagique étaient disponibles. Les patients dont le diagnostic de MC avait été fait dans l'enfance et ceux dont les données sur la consommation tabagique n'étaient pas disponibles ont été exclus.

3. Recueil de la consommation tabagique

Les données sur la consommation tabagique ont été recueillies, avec le statut fumeur, non fumeur, ou ancien fumeur au moment du diagnostic de MC. Les anciens fumeurs ont été définis comme patients ayant fumé, sevrés au moment du diagnostic de MC. Si les patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs, la consommation en nombre de paquet-années (PA) au moment du diagnostic et des dernières nouvelles (DN) a été recueillie. Si la consommation

n'était pas spécifiée suffisamment précisément dans le dossier médical, les patients ont été contactés et interrogés par téléphone.

4. Sévérité de la maladie cœliaque au diagnostic

Les données ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux. Dans le cas où certaines données manquaient, un interrogatoire téléphonique a été réalisé pour essayer de rassembler le plus de données possible pour chaque patient.

Etant donné l'absence de score de sévérité de la MC retrouvé dans la littérature, nous avons recueilli plusieurs critères de sévérité, basé sur l'expérience du service de gastro-entérologie de l'HEGP, expert pour la MC, et sur la littérature (52,53) : (1) symptômes digestifs typiques au diagnostic, (2) anémie, (3) hypo albuminémie, (4) déminéralisation osseuse, (5) atrophie villositaire totale ou subtotale (AVS).

4.1 Symptômes digestifs typiques au diagnostic

Les patients étaient considérés comme ayant des symptômes digestifs typiques au diagnostic s'ils présentaient au moins deux symptômes parmi diarrhée, amaigrissement et douleur abdominale au moment du diagnostic.

4.2 Anémie et hypo albuminémie

Les taux d'hémoglobine et d'albumine ont été recueillis au moment du diagnostic de la maladie, avant le début du régime sans gluten. Une anémie était définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dL chez les femmes et inférieur à 13g/dL chez les hommes. Une hypo albuminémie était définie par un taux d'albumine inférieur à 35g/L.

4.3. Déminéralisation osseuse

Les données de l'ostéodensitométrie osseuse ont été recueillies. Celle-ci devait avoir été pratiquée avant l'instauration du régime sans gluten, ou dans l'année suivant le début du régime. Une déminéralisation osseuse était définie par un T-score inférieur à -1 DS, correspondant à une ostéopénie ou une ostéoporose (-2.5 DS) selon l'organisation mondiale de la santé.

4.4. Histologie

L'histologie a été recueillie au moment du diagnostic de la maladie. Une atrophie était définie comme partielle, correspondant au stade IIIa de la classification de Marsh, ou totale ou subtotale (AVS), correspondant aux stades IIIb et IIIc de la classification de Marsh.

5. Age au diagnostic de maladie cœliaque

L'âge au diagnostic de la MC a été recueilli, en considérant la date du diagnostic comme la date de la biopsie intestinale.

6. Survenue de formes compliquées de maladie cœliaque au cours du suivi

La survenue de formes compliquées de MC a été recueillie au cours du suivi. Ont été considérées comme formes compliquées la survenue d'une sprue réfractaire de type I ou II et la survenue de lymphome intestinal de haut grade de phénotype T ou B.

7. Recueil de facteurs de confusion potentiels

7.1. Typage HLA

L'homozygotie DQ2 étant un facteur pronostic de la maladie cœliaque, les haplotypes HLA DQ2 et DQ8 ont été recueillis, afin d'éviter un éventuel biais de confusion.

7.2. Suivi du régime sans gluten

La compliance au régime sans gluten était évaluée à partir de l'enquête diététique sur la consommation journalière de gluten : >5g/j : mauvais suivi ; <5g/j : suivi moyen ; <1g/jour : bon suivi.

8. Analyses statistiques

Les données ont été recueillies sur le logiciel File Maker Pro. Le logiciel R version 0.99.484 a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques. Les caractéristiques de la population de l'étude ont été décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives, et de médianes [écart inter-quartile] ou de moyennes \pm écart-type pour les variables quantitatives. L'impact du tabac sur la sévérité de la MC au diagnostic et sur l'âge de survenue de la maladie a été étudié par des analyses univariées. L'impact du tabac sur la survenue de formes compliquées de MC au cours du suivi a été étudié par des analyses univariées puis multivariées. Pour les analyses univariées, les moyennes ont été comparées par un test de Mann-Whitney ou de Kruskal Wallis, et les proportions par un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher. Pour les analyses multivariées, des modèles de régression logistique ont été construits. Les variables incluses dans les modèles multivariés étaient les variables qui ressortaient en analyse univariée avec $p < 0,15$.

9. Ethique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (CERHUPO CDW_2014_0003) et rentrait dans le cadre de la déclaration à la CNIL N°1745252 du 20/02/2014. Les données ont été recueillies dans le respect de la confidentialité des dossiers médicaux.

RESULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

Sur les 596 patients avec un diagnostic de maladie cœliaque enregistrés à l'HEGP, 259 patients ont été inclus dans l'étude, présentant une maladie cœliaque diagnostiquée à l'âge adulte, et dont les données sur la consommation tabagique étaient disponibles. Ces 259 patients constituaient la population de l'étude. (**Figure 3**)

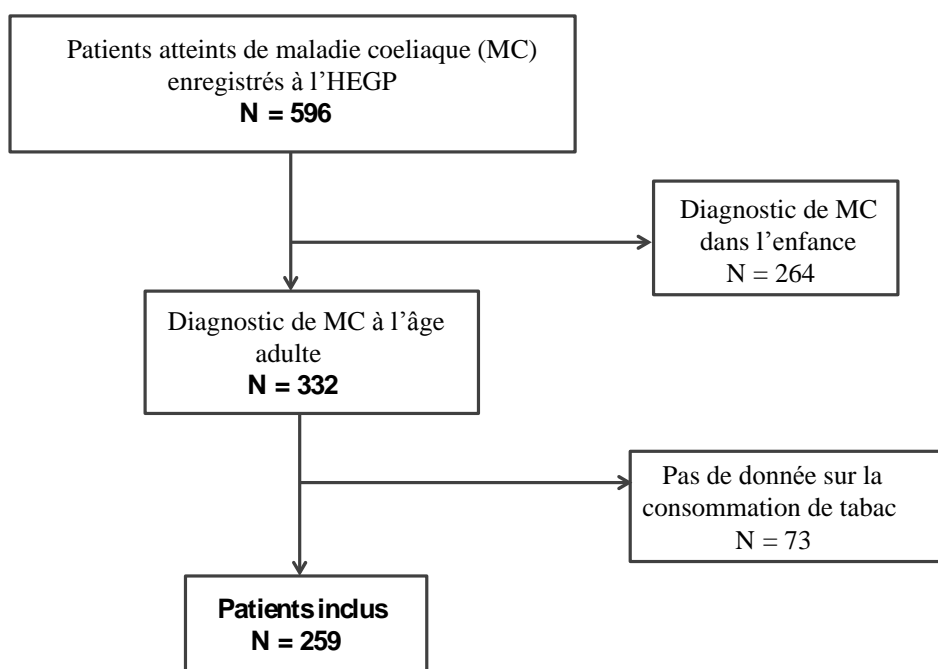


Figure 3. Organigramme de l'étude

Les caractéristiques des 259 patients inclus sont représentées dans le **tableau II**. Soixante-trois patients (24,3%) étaient des hommes, soit un ratio 1 : 3. L'âge médian au diagnostic de maladie cœliaque était de 39 ans [29-51], et l'âge moyen de 41,31±14,28 ans. Les proportions de patients présentant au moins un allèle HLA DQ2 ou un allèle HLA DQ8, ou

un statut HLA DQ2-DQ2 ou DQ2-DQ8 étaient respectivement de 93,1% - 14,3% - 12,3% - 8,9%.

Au moment du diagnostic de MC, 59 patients étaient fumeurs actifs (22,8%), 146 non fumeurs (56,4%), et 54 anciens fumeurs (20,8%). La quantité de tabac consommée au diagnostic était similaire entre les fumeurs et les anciens fumeurs, avec une médiane à 6 PA versus 11 PA ($p=0,114$).

Concernant la sévérité de la MC au diagnostic, 52,9% des patients présentaient des symptômes digestifs typiques, 59,3% une anémie, 27,7% une hypo albuminémie, 70,1% une atrophie villositaire totale ou subtotale, et 65,8% une déminéralisation osseuse. Pour l'hypo albuminémie et la déminéralisation osseuse, plus de 20% des patients présentaient des données manquantes (respectivement 49,8% et 40,1%).

La durée médiane de suivi était de 7,6 [3,7-11,6] ans. Le régime sans gluten était bien suivi dans 81,9% des cas (par rapport au cut-off de 5 g/jour). La variable survenue d'une forme compliquée de MC à type de sprue réfractaire ou de lymphome intestinal était connue pour 256 patients. Parmi eux, 43 (16,8%) ont présenté une forme compliquée de MC, avec 10 sprues réfractaires de type I, 13 sprues réfractaires de type II, 10 lymphomes intestinaux (dont 3 de type B), et 10 sprues de type II compliquée d'un lymphome T de haut grade (par opposition à la sprue de type 2 considérée comme un lymphome bas grade).

Tableau II : Caractéristiques des patients inclus (n = 259)

	Effectif total (n=259)
Données démographique	
Age au diagnostic de MC (médiane, espace interquartile)	39 (29-51)
Sexe masculin (n, %)	63 (24,3)
Statut HLA	
HLA DQ2-DQ2 (n, %)	25 (12,3)*
HLA DQ2 (n, %)	190 (93,1)†
HLA DQ2-DQ8 (n, %)	18 (8,9)‡
HLA DQ8 (n, %)	29 (14,3)§
Critères de gravité au diagnostic de MC	
Présence de symptômes digestifs typiques (n, %)	136 (52,9)
Présence d'une anémie (n, %)	124 (59,3)¶
Présence d'une hypo albuminémie (n, %)	36 (27,7)**
Présence d'une atrophie villositaire totale (n, %)	178 (70,1)††
Présence d'une déminéralisation osseuse (n, %)	102 (65,8)‡‡
Tabagisme	
Non fumeur au diagnostic (n, %)	146 (56,4)
Fumeur au diagnostic (n, %)	59 (22,8)
Ancien fumeur au diagnostic (n, %)	54 (20,8)
Nombre de PA au diagnostic chez fumeur et anciens fumeurs (médiane, espace interquartile)	8 (3,13-17,3)***
Suivi	
Régime sans gluten bien suivi (n, %)	203 (81,9)¶¶
Survenue d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome (n, %)	43 (16,8)§§
Décès (n, %)	14 (5,4)\$

Notes : MC : Maladie coeliaque, *56 données manquantes, † 55 données manquantes, ‡56 données manquantes, § 56 données manquantes, || 2 données manquantes, ¶ 50 données manquantes, **129 données manquantes, †† 5 données manquantes, ‡‡104 données manquantes, *** La médiane en PA chez les fumeurs et les anciens fumeurs était de 6[3-15,3] et 11[4-20] PA, respectivement. ¶¶ 11 données manquantes, §§ 3 données manquantes, \$ 2 données manquantes

2. Sévérité de la maladie cœliaque au diagnostic en fonction de la consommation tabagique

Les proportions de symptômes digestifs typiques, d'anémie, d'hypo albuminémie, de déminéralisation osseuse et d'atrophie villositaire totale ou subtotale étaient similaires chez les fumeurs, anciens fumeurs ou non fumeurs au diagnostic de la maladie ($p > 0,05$).

(Tableau III)

Parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, la quantité de tabac fumée au diagnostic était supérieure chez ceux présentant une hypo albuminémie, avec une médiane à 21 PA [6,8-33,9] par rapport à ceux sans hypo albuminémie, avec une médiane à 5,8 PA [3-15], $p = 0,007$. Pour les autres critères de sévérité, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en fonction de la quantité de tabac consommée.

Tableau III : Associations entre tabagisme et caractéristiques de la maladie coeliaque (MC) au diagnostic (N=259)

	Non fumeur (n=146 ; 56,4%)	Fumeur (n=59 ; 22.8%)	Ancien fumeur (n=54 ; 20,8%)	p-value
Données démographique				
Age au diagnostic (médiane, espace interquartile)	38 (28,8-48,25)	31 (26-45)	47,5 (39,8-56)	< 0.0001
Sexe masculin (n, %)	24 (16,4)	17 (28,8)	22 (40,7)	< 0.0001
Statut HLA				
HLA DQ2-DQ2 (n, %)	8 (7,0)	8 (16,3)	9 (23,1)	0,021
HLA DQ2 (n, %)	107 (93,0)	44 (89,8)	39 (97,5)	0,381
HLA DQ2-DQ8 (n, %)	10 (8,7)	3 (6,1)	5 (12,8)	0,556
HLA DQ8 (n, %)	17 (14,8)	8 (16,3)	4 (10,3)	0,332
Critères de gravité au diagnostic				
Présence de symptômes digestifs typiques (n, %)	71 (49,0)	33 (56,9)	32 (59,3)	0,332
Présence d'une anémie (n, %)	71 (59,7)	25 (54,3)	28 (63,6)	0,68
Présence d'une hypo albuminémie (n, %)	20 (27,8)	7 (21,9)	9 (34,6)	0,58
Présence d'une atrophie villositaire totale (n, %)	105 (72,4)	37 (67,3)	36 (66,7)	0,657
Présence d'une déminéralisation osseuse (n, %)	56 (65,1)	21 (56,8)	25 (78,1)	0,174

3. Age au diagnostic de maladie cœliaque en fonction de la consommation tabagique

Les fumeurs actifs au diagnostic étaient statistiquement significativement plus jeunes, avec un âge médian au diagnostic de MC de 31 ans chez les fumeurs actifs versus 38 ans chez les non fumeurs, $p < 0,0001$. Les anciens fumeurs étaient significativement plus âgés au diagnostic de la maladie, avec une médiane à 47,5 ans, $p < 0,0001$. (**Tableau III**)

4. Survenue de formes compliquées de maladie cœliaque en fonction de la consommation tabagique

22% des fumeurs ont présenté une sprue réfractaire ou un lymphome intestinal, versus 13,9% des non fumeurs et 18,9% des anciens fumeurs, $p = 0,348$.

L'âge élevé au diagnostic, le sexe masculin, la présence d'une hypo albuminémie et la présence de symptômes digestifs typiques étaient significativement associés à la survenue d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome intestinal en analyse univariée.

Chez les fumeurs et les anciens fumeurs, il existait une association entre la quantité de tabac fumée et la survenue d'une forme compliquée en analyse univariée, avec 15 PA aux dernières nouvelles chez les patients présentant une sprue réfractaire ou un lymphome versus 10 PA chez les patients sans forme compliquée, $p = 0,014$. Cette association n'a pas été retrouvée après ajustement sur l'âge, le sexe, la présence de symptômes digestifs typiques et la présence d'une hypo albuminémie.

En analyse multivariée, seuls l'âge élevé au diagnostic et la présence d'une hypo albuminémie étaient significativement associés à la survenue d'une forme compliquée de MC. (**Tableau IV**)

Tableau IV : Association entre tabagisme et survenue d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome intestinal	Avec sprue réfractaire ou lymphome intestinal (n=43; 16,8%)	Sans sprue réfractaire ou lymphome intestinal (n=213; 83,2%)	p-value	p-value ajustée
Données démographique				
Age au diagnostic de MC (médiane, espace interquartile)	45 (36-56)	38 (28-49)	0,002	0,018
Sexe masculin (n, %)	17 (39,5)	45 (21,1)	0,018	0,164
Statut HLA				
HLA DQ2-DQ2 (n, %)	6 (18,2)	19 (11,4)	0,263	
HLA DQ2 (n, %)	31 (93,9)	157 (93,5)	1	
HLA DQ2-DQ8 (n, %)	2 (6,1)	16 (9,6)	0,743	
HLA DQ8 (n, %)	2 (6,1)	26 (15,6)	0,18	
Critères de gravité au diagnostic de MC				
Présence de symptômes digestifs typiques (n, %)	33 (78,6)	100 (47,2)	<0,0001	0,123
Présence d'une anémie (n, %)	17 (70,8)	105 (57,7)	0,272	
Présence d'une hypo albuminémie (n, %)	14 (70)	20 (18,7)	<0,0001	<0,001
Présence d'une atrophie villositaire totale (n, %)	31 (75,6)	145 (69)	0,46	
Présence d'une déminéralisation osseuse (n, %)	7 (87,5)	95 (65,1)	0,268	
Tabagisme				
Non fumeur (n, %)	20 (13,9)	124 (86,1)	0,348	
Fumeur (n, %)	13 (22,0)	46 (78)	0,348	
Ancien fumeur (n, %)	10 (18,9)	43 (81,1)	0,348	
Exposé au tabac (n, %)	23 (20,5)	89 (79,5)	0,179	
Nombre de PA au diagnostic chez fumeurs et anciens fumeurs (médiane, espace interquartile)	14 (5,8-31,1)	6 (3-15)	0,006	0,684*
Nombre de PA aux dernières nouvelles chez les fumeurs et anciens fumeurs (médiane, espace interquartile)	15 (7,1-36,8)	10 (4-17,1)	0,014	0,809*
Suivi				
Régime sans gluten bien suivi (n, %)	35 (87,5)	167 (80,7)	0,376	
Décès (n, %)	13 (30,2)	1 (0,5)	<0,0001	

Notes : MC : Maladie coeliaque, * analyse chez les fumeurs et les anciens fumeurs

DISCUSSION

Au sein d'une cohorte de 259 patients présentant une MC diagnostiquée à l'âge adulte, nous n'avons pas trouvé d'association entre la sévérité de la MC au diagnostic et le statut tabagique (fumeur, non fumeur ou ancien fumeur). L'âge au diagnostic de la MC semble être associé à la consommation de tabac, avec un âge plus jeune de survenue de la maladie chez les fumeurs actifs. La consommation de tabac n'était pas associée à la survenue de sprue réfractaire ou de lymphome intestinal. Néanmoins, parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, la quantité de tabac consommée était plus importante chez les patients présentant une forme compliquée de MC. Cette relation n'a pas été retrouvée en analyse multivariée.

Bien que plusieurs études se soient intéressées à l'influence du tabac sur la survenue de la maladie, aucune étude n'a étudié l'influence du tabac sur son expression clinique. Sous réserve de la limite de nos connaissances, cette étude est donc la première à étudier l'influence du tabac sur la sévérité de la maladie.

La population de notre étude est représentative des patients adultes atteints de MC. En effet, 75,7 % des patients étaient des femmes, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 41,31 ans, ce qui est rapporté au cours de la MC. Il a été décrit que la maladie était 2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes (4). Par ailleurs, 22,8 % des patients de notre étude étaient fumeurs actifs au moment du diagnostic de la maladie, ce qui est comparable aux proportions de fumeurs actifs décrites dans les autres études (39,2% (61), 27% (60), 10% (59), 10% (57), 7% (54), 16,09% (55) ; 20% chez les hommes de 35-54 ans (56), 14% chez les femmes de 35-54 ans) (56)).

Cependant, cette étude présente des biais, du fait de son caractère monocentrique et rétrospectif, avec notamment des biais de sélection. De plus, les patients pour lesquels le statut tabagique n'était pas reporté de façon suffisamment précise dans les dossiers médicaux

ont été contactés et interrogés par téléphone. Il existe donc un biais possible de mémoire et donc de classement. Ce biais est surtout susceptible d'affecter la consommation quantitative de tabac, en nombre de PA. Il est sûrement moindre avec la classification fumeur, ancien fumeur ou non fumeur au moment du diagnostic que nous avons utilisé.

Aucun score de sévérité consensuel n'ayant été retrouvé dans la littérature pour la MC, nous avons choisi des critères de sévérité comme ceux nous paraissant les plus pertinents, basés sur la littérature (52,53) et sur l'expérience clinique au sein du service de gastro-entérologie de l'HEGP, expert pour la MC. Nous avons considéré la présence de manifestations clinico-biologiques de malabsorption et de complication au diagnostic à type de déminéralisation osseuse comme sévère. Par ailleurs, nous avons pris en compte dans les critères de sévérité un critère histologique avec la présence d'une atrophie villositaire totale ou subtotale considérée comme sévère. En effet, une augmentation de la mortalité chez les sujets présentant des lésions inflammatoires intestinales de MC a été décrite (69). Cependant, la sévérité des lésions histologiques sur le pronostic de la maladie est contestée (70), et une étude a même retrouvé lors d'analyses en sous groupes une mortalité plus élevée chez les patients présentant une atrophie villositaire partielle (HR, 1.33; 95% CI, 1.15-1.54) par rapport à ceux présentant une atrophie villositaire subtotale ou totale (HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.26; $P=0,006$) (69). Ce dernier critère de sévérité est donc discutable.

La présence d'une hypo albuminémie au diagnostic ne différait pas en fonction de la consommation ou non de tabac. Néanmoins, parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, la quantité de tabac fumée au diagnostic était supérieure chez ceux présentant une hypo albuminémie. Ce résultat pourrait être lié à des facteurs de confusion non pris en compte dans nos analyses, comme la présence de comorbidités liées au tabac : cirrhose liée à une consommation d'alcool éventuellement associée, néoplasie liées au tabac,... et nécessiterait d'être confortée par des études ultérieures.

Les analyses univariées pourraient suggérer un rôle délétère de la quantité de tabac consommée sur la survenue de formes compliquées de MC à type de sprue réfractaire et de lymphome. En effet, le nombre de PA au diagnostic de MC et aux DN est significativement plus important chez les patients présentant des formes compliquées de la MC au cours du suivi (respectivement 14 versus 6, $p = 0,006$ et 15 versus 10, $p = 0,014$). Cependant, ce résultat n'est pas confirmé après ajustement sur l'âge au diagnostic, le sexe, la présence de symptômes digestifs typiques et la présence d'une hypo albuminémie au diagnostic. De nombreuses études ont analysé le rôle du tabac sur le risque de survenue de lymphome non Hodgkinien. Etant donné les résultats contradictoires de ces études, Gibson et al. ont effectué en 2015 une analyse combinée de sept études cas-témoins réalisée aux Etats-Unis, en France et en Australie, afin d'étudier la relation entre la consommation de tabac et le risque de survenue d'un lymphome non Hodgkinien. Les auteurs concluent que le tabagisme actif ou sevré depuis moins de 12 mois est associé à un risque augmenté de lymphome de type folliculaire (OR = 1,34, IC 95 % = 1,12-1,59). Cette augmentation de risque n'est pas retrouvée pour les autres types de lymphome non Hodgkinien, notamment pour le lymphome périphérique de type T (OR = 1,14 ; IC_{95%} [0,74- 1,74]) (71).

L'haplotype HLA-DQ2 est un facteur de mauvais pronostic connu. L'homozygotie DQ2/DQ2 est plus fréquente chez les patients développant une complication à type de sprue réfractaire de type II ou de lymphome intestinal (51). Dans notre étude, les analyses univariées n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant la survenue de formes compliquées en fonction du statut HLA. Nous n'avons donc pas ajusté sur le statut HLA lors des analyses multivariées pour l'étude de la survenue de formes compliquées en fonction du statut tabagique. Cependant, sur 259 patients inclus dans l'étude, le statut HLA était inconnu pour 56 patients (21,6%). Cela pose la question d'un éventuel manque de puissance nécessaire pour mettre en évidence une telle différence. De même, la mauvaise observance du régime sans gluten est un facteur de mauvais pronostic connu qui

n'est pas mis en évidence dans notre cohorte. Seul l'âge élevé au diagnostic et l'hypoalbuminémie (reflet de la malabsorption) étaient associés à la survenue d'une sprue réfractaire ou d'un lymphome intestinal, ce qui a déjà été rapporté (52,53).

De façon intéressante, il existe dans notre étude une différence significative concernant l'âge au diagnostic de MC et le statut tabagique. En effet, les patients présentant un tabagisme sevré étaient diagnostiqués plus tard que les fumeurs actifs ou que les non fumeurs. Cette différence avait également été mise en évidence par l'étude de Vazquez et al. en 2001 (55). De façon inattendue, nous rapportons également que les patients fumeurs actifs étaient diagnostiqués plus jeunes que les patients non fumeurs. Ce résultat n'a jamais été rapporté au cours des études précédentes. L'étude de Vazquez et al. était une étude cas-témoins rétrospective portant sur 87 patients atteints de MC. La population de notre étude est comparable à celle de Vazquez et al., avec 75,7% de femmes versus 82%, et un âge moyen au diagnostic de MC de $41,31 \pm 14,28$ ans versus 41 ± 15 ans. Aucune autre étude n'a jusqu'à ce jour étudié l'âge au diagnostic selon le statut tabagique. Vazquez et al. évoquent un biais lié à la surreprésentation de jeunes fumeurs actifs dans leur cohorte par rapport à leur cohorte contrôle. En l'absence de cohorte contrôle, nous ne pouvons étudier l'implication de ce biais dans notre travail. Dans notre étude, les fumeurs actifs et les anciens fumeurs avaient consommé une quantité de tabac similaire au moment du diagnostic de la maladie. Afin d'expliquer cette différence d'âge au diagnostic de la MC, nous pouvons évoquer une autre hypothèse, liée à la consommation tabagique d'une part, et au sevrage tabagique d'autre part. En effet, il existe dans la maladie cœliaque un retard au diagnostic, pouvant atteindre 9 à 12 ans selon les études (72–74). La nicotine contenue dans le tabac est associée à une augmentation du transit intestinal (75). Le sevrage tabagique est par ailleurs associé à une modification du métabolisme glucido-lipidique responsable, au moins en partie, d'une prise de poids communément observée (76). Ensemble, ces arguments peuvent laisser supposer que l'âge plus avancé au diagnostic chez les fumeurs sevrés, retrouvé dans notre étude et

antérieurement décrit par Vazquez et al., pourrait correspondre à une augmentation du retard diagnostique lié aux facteurs confondants associés au sevrage tabagique. De même, on peut émettre l'hypothèse que l'augmentation du transit intestinal, ainsi que la perte de poids chez les sujets fumeurs actifs (77–81) pourraient entraîner une diminution du retard diagnostique, liée à la présence de signes fonctionnels faisant rechercher la MC. On ne peut cependant pas exclure l'hypothèse d'un rôle toxique « instantané » des composants du tabac sur la muqueuse intestinale ou un effet sur les mécanismes de défense immunitaire et la réponse inflammatoire, qui pourrait expliquer l'âge plus jeune au diagnostic de la MC chez les fumeurs actifs.

Même si nos résultats ne montrent pas d'association entre le statut tabagique et la sévérité de la MC au diagnostic ou la survenue de formes compliquées de MC, le tabac semble influencer l'âge au diagnostic de la maladie avec un âge plus jeune au diagnostic chez les fumeurs actifs et un âge plus avancé chez les anciens fumeurs, en comparaison aux non fumeurs. Nous avons émis l'hypothèse d'un rôle confondant éventuel des symptômes liés au tabagisme et au sevrage tabagique sur le délai diagnostique de la maladie coeliaque pour expliquer cette différence. Seule une étude comparant le délai diagnostique dans ces différentes populations (fumeurs actifs vs. anciens fumeurs), ainsi que les signes fonctionnels associés au sevrage tabagique dans une population contrôle, permettrait de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Par ailleurs, il serait intéressant de savoir, au cours d'une étude observationnelle, si les sujets jeunes fumeurs ne sont pas tout simplement plus explorés (i.e. anticorps - biopsies) que les sujets non fumeurs.

CONCLUSION

Au vu des résultats, il n'est pas possible de conclure formellement sur l'influence du tabac sur la sévérité de la maladie cœliaque au diagnostic. En effet, bien qu'aucune différence de sévérité n'ait été retrouvée en fonction du statut tabagique, cette étude souffre probablement d'un manque de puissance, et de biais de par son caractère monocentrique et rétrospectif. Le tabac semble influencer l'âge au diagnostic de la maladie cœliaque, avec un âge plus jeune chez les fumeurs actifs au diagnostic de la maladie. Des études ultérieures sont nécessaires pour conforter ces résultats. Il paraît cependant raisonnable au vu de ces observations d'encourager le sevrage tabagique chez les patients atteints de maladie cœliaque, et de sensibiliser leurs apparentés au rôle potentiellement délétère du tabac sur la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1538-44.
3. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ*. 2015 Oct 5;h4347.
4. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):15-9.
5. Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut*. 1994 Jan;35(1):65-7.
6. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PKE, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016 May 20;
7. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*. 1993 Jul 1;178(1):187-96.
8. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet*. 2007 Jul;39(7):827-9.
9. Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet*. 2011 Dec;43(12):1193-201.
10. Garner C, Ahn R, Ding YC, Steele L, Stoven S, Green PH, et al. Genome-wide association study of celiac disease in North America confirms FRMD4B as new celiac locus. *PloS One*. 2014;9(7):e101428.
11. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet*. 2010 Apr;42(4):295-302.
12. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333-40.
13. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2013 Nov;58(11):3242-5.
14. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PHR, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol*. 2013 Dec 15;178(12):1721-30.

15. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. 1987 Aug;28(8):995–1001.
16. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Oct;110(10):1475–84.
17. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2009 Mar;62(3):264–9.
18. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jul 8;13:109.
19. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, Ludvigsson JF. Use of Proton Pump Inhibitors and Subsequent Risk of Celiac Disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2014 Jan;46(1):36–40.
20. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 May;75(5):914–21.
21. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1997 Feb;76(2):113–7.
22. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1304–15.
23. Lionetti E, Castellanea S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1295–303.
24. Green PHR, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1099–1106; quiz 1107.
25. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:198025.
26. Bødvarsson S, Jónsdóttir I, Freysdóttir J, Leonard JN, Fry L, Valdimarsson H. Dermatitis herpetiformis--an autoimmune disease due to cross-reaction between dietary glutenin and dermal elastin? *Scand J Immunol*. 1993 Dec;38(6):546–50.
27. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):33–9.
28. Wills A, Hovell CJ. Neurological complications of enteric disease. *Gut*. 1996 Oct;39(4):501–4.
29. Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1990 Jul;19(6):241–5.
30. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Rähä I, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci*. 1998 Oct;106(5):899–906.

31. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* Baltim Md. 1995 Sep;22(3):833-6.
32. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet Lond Engl*. 2001 Nov 3;358(9292):1504-8.
33. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 2;362(9381):383-91.
34. 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):656-676; quiz 677.
35. Wungjiranirun M, Kelly CP, Leffler DA. Current Status of Celiac Disease Drug Development. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jun;111(6):779-86.
36. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):451-8.
37. Sánchez MIP. Risk of fracture in celiac disease: Gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol*. 2011;17(25):3035.
38. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):464-83.
39. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. 1994 Sep;35(9):1215-8.
40. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347-53.
41. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel J-F, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2008 Jul;6(7):753-8.
42. Iqbal T, Zaidi MA, Wells GA, Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;28(1):99-105.
43. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):297-303.
44. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Apr;40(4):437-43.
45. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut*. 2001 Oct;49(4):502-5.
46. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu T-T, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):99-107; quiz 352-353.

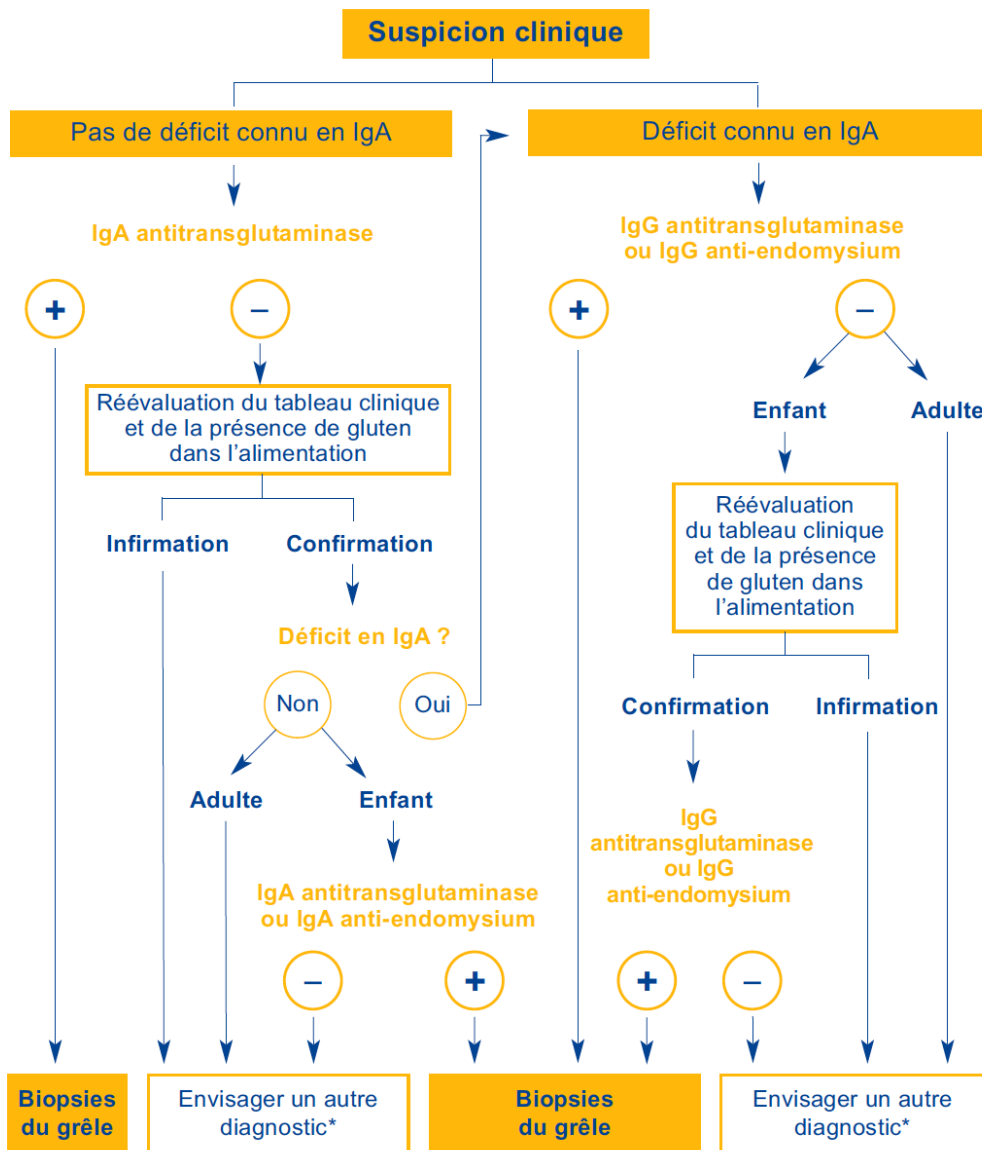
47. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;21(1):66–70.
48. Wright DH. The major complications of coeliac disease. *Baillière's Clin Gastroenterol*. 1995 Jun;9(2):351–69.
49. Al-Toma A, Verbeek WHM, Hadithi M, von Blomberg BME, Mulder CJJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007 Oct;56(10):1373–8.
50. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81–90.
51. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 Mar;4(3):315–9.
52. Biagi F, Schieppati A, Malamut G, Marchese A, Cellier C, Bakker SF, et al. PROgnosticating COeliac patieNts SURvival: the PROCONSUL score. *PloS One*. 2014;9(1):e84163.
53. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Aug 4;358(9279):356–61.
54. Snook JA, Dwyer L, Lee-Elliott C, Khan S, Wheeler DW, Nicholas DS. Adult coeliac disease and cigarette smoking. *Gut*. 1996 Jul;39(1):60–2.
55. Vazquez H, Smecuol E, Flores D, Mazure R, Pedreira S, Niveloni S, et al. Relation between cigarette smoking and celiac disease: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):798–802.
56. Austin AS, Logan RFA, Thomason K, Holmes GKT. Cigarette smoking and adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Aug;37(8):978–82.
57. Suman S, Williams EJ, Thomas PW, Surgenor SL, Snook JA. Is the risk of adult coeliac disease causally related to cigarette exposure? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;15(9):995–1000.
58. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003 Jul;52(7):960–5.
59. Patel AH, Loftus EV, Murray JA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Cigarette smoking and celiac sprue: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Aug;96(8):2388–91.
60. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Smoking and celiac disease: a population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 Sep;3(9):869–74.
61. Ludvigsson JF, Nordenvall C, Järholm B. Smoking, use of moist snuff and risk of celiac disease: a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:120.
62. Veldhuyzen van Zanten SJ. Recurrent diarrhoea and weight loss associated with cessation of smoking in a patient with undiagnosed coeliac disease. *Gut*. 2001 Oct;49(4):588.

63. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988 Mar;29(3):352-7.
64. Cosnes J. Smoking and Diet: Impact on Disease Course? *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(1-2):72-7.
65. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989 Dec;34(12):1841-54.
66. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988 Nov;23(9):1147-52.
67. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, Petersen BT, Batts KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997 Mar 1;126(5):364-71.
68. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1994 Mar 24;330(12):811-5.
69. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1171-8.
70. Lebwohl B, Granath F, Ekbom A, Montgomery SM, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Mucosal healing and mortality in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Feb;37(3):332-9.
71. Gibson TM, Smedby KE, Skibola CF, Hein DW, Slager SL, de Sanjosé S, et al. Smoking, variation in N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2), and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis within the InterLymph consortium. *Cancer Causes Control CCC*. 2013 Jan;24(1):125-34.
72. 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 Nov 7;11:118.
73. Green PHR null, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):126-31.
74. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci*. 2007 Apr;52(4):1087-95.
75. Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy nonsmoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 1998 Jun;10(3):263-70.
76. Stadler M, Tomann L, Storka A, Wolzt M, Peric S, Bieglmayer C, et al. Effects of smoking cessation on β -cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb;170(2):219-217.
77. Perkins KA. Metabolic effects of cigarette smoking. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992 Feb;72(2):401-9.
78. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):439-44.

79. Klesges RC, Meyers AW, Klesges LM, La Vasque ME. Smoking, body weight, and their effects on smoking behavior: a comprehensive review of the literature. *Psychol Bull.* 1989 Sep;106(2):204-30.
80. Pisinger C, Jorgensen T. Weight concerns and smoking in a general population: the Inter99 study. *Prev Med.* 2007 Apr;44(4):283-9.
81. Vanni H, Kazeros A, Wang R, Harvey B-G, Ferris B, De BP, et al. Cigarette smoking induces overexpression of a fat-depleting gene AZGP1 in the human. *Chest.* 2009 May;135(5):1197-208.
82. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol.* 2006 Oct;59(10):1008-16.

ANNEXES

Recommandations de la Haute Autorité de Santé pour la recherche d'anticorps lors du diagnostic d'une maladie cœliaque (juin 2008)



* Dans certaines circonstances, chez l'adulte et si la suspicion clinique est forte, on peut cependant demander des biopsies du grêle.

Cette évaluation a été réalisée à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'un groupe de travail pluridisciplinaire d'experts, proposés par les sociétés savantes des spécialités concernées.

Classification modifiée de Marsh-Oberhuber

	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3			Marsh 4†
				3a	3b	3c	
IEL count*	<30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	>30/100	<30/100
Crypt hyperplasia	-	-	+	+	+	+	-
Villous atrophy	-	-	-	Mild	Moderate	Total	Total
	Pre-infiltrative	Infiltrative	Infiltrative-hyperplastic	Flat destructive			Atrophic-hypoplastic

IEL, intraepithelial lymphocytes.

*Number of intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes.

†This category is principally included for historic purposes.

Figure tirée de Dickson et.al, J Clin Patho 2006 (82)

Influence du tabac sur la sévérité de la maladie cœliaque chez l'adulte : étude rétrospective à l'Hôpital Européen Georges Pompidou

RESUME : INTRODUCTION : L'effet du tabac sur l'expression de la maladie cœliaque (MC) est méconnu. Les objectifs étaient d'étudier l'influence du tabac sur la sévérité de la MC au diagnostic, sur l'âge au diagnostic et sur la survenue de formes compliquées de MC.

METHODES : Une étude rétrospective a été menée à l'Hôpital Européen Georges Pompidou, à Paris. Parmi 596 patients avec une MC suivi entre 2000 et 2014, les patients ayant eu un diagnostic à l'âge adulte avec des données sur la consommation de tabac disponibles ont été inclus. Les critères de sévérité recueillis au diagnostic étaient : la présence de symptômes digestifs typiques, d'une anémie, d'une hypo albuminémie, d'une déminéralisation osseuse et d'une atrophie villositaire totale. L'âge au diagnostic de la MC et la survenue de formes compliquées (sprue réfractaire ou lymphome intestinal) ont également été recueillis.

RESULTATS : 259 patients ont été inclus. 22,8% étaient fumeurs actifs, 56,4% non fumeurs, et 20,8% anciens fumeurs au moment du diagnostic de MC. Les proportions de symptômes digestifs typiques, d'anémie, d'hypo albuminémie, de déminéralisation osseuse et d'atrophie villositaire totale étaient similaires quelque soit le statut tabagique ($p > 0,05$). L'âge médian au diagnostic était de 31 ans pour les fumeurs actifs versus 38 ans pour les non fumeurs, $p < 0,001$. 22% des fumeurs ont présenté une forme compliquée, versus 13,9% des non fumeurs et 18,9% des anciens fumeurs, $p = 0,348$.

CONCLUSION : Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la sévérité de la MC au diagnostic ou la survenue de formes compliquées en fonction du statut tabagique. Le tabac semble influencer l'âge au diagnostic de la MC.

MOTS CLES : maladie cœliaque, tabac, fumeur, sévérité, sprue réfractaire, lymphome

The influence of smoking on the severity of celiac disease in adults: a retrospective study at Georges Pompidou European Hospital

ABSTRACT: INTRODUCTION: The influence of tobacco consumption on the expression of celiac disease (CD) is unknown. The objectives of this study were to investigate the effects of tobacco consumption on the severity of CD at diagnosis, the age at CD diagnosis, and on occurrence of complicated forms of CD.

METHODS: A retrospective study was conducted at the European Georges Pompidou Hospital, Paris. Among 596 patients with a diagnosis of CD, followed between 2000 and 2014, those diagnosed during adulthood with available smoking data were included. Severity criteria collected at the time of diagnosis were the presence of typical digestive symptoms, anemia, hypoalbuminemia, bone demineralization and total villous atrophy. Age at CD diagnosis and occurrence of complicated forms of CD such as refractory sprue or intestinal lymphoma were also collected.

RESULTS: 259 patients were included, comprising 22.8% active smokers, 56.4% non-smokers, and 20.8% former smokers at the time of CD diagnosis. The proportion of typical digestive symptoms, anemia, hypoalbuminemia, bone demineralization and total villous atrophy were similar, regardless of the smoking status ($p > 0.05$). The median age at CD diagnosis was 31 years for active smokers versus 38 years for non-smokers, $p < 0.001$. Among the smokers, 22% had a complicated form of CD compared with 13.9% in non-smokers and 18.9% in former smokers, $p = 0.348$.

CONCLUSION: This study did not demonstrate any significant difference in CD severity at diagnosis or occurrence of complicated forms depending on the smoking status. Tobacco appears to impact the age of diagnosis, with a younger age of diagnosis in active smokers.

KEY WORDS: celiac disease, smoking, tobacco, severity, sprue, lymphoma

**Université Paris Descartes
Faculté de médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris Cedex 06**