



HAL
open science

Maladie coeliaque : mieux comprendre pour mieux prendre en charge (prévention et traitement)

Carole Nardin

► **To cite this version:**

Carole Nardin. Maladie coeliaque : mieux comprendre pour mieux prendre en charge (prévention et traitement). Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01478400

HAL Id: dumas-01478400

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01478400>

Submitted on 9 Mar 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14 FEVRIER 2017

PAR

Mlle Carole NARDIN
Né(e) le 19/11/1988 à La Seyne sur mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Maladie coeliaque :
Mieux comprendre pour mieux prendre en charge
(Prévention et traitement)

Directeur de thèse : Docteur Léopold TCHIAKPE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE

Membres : Monsieur le Docteur Léopold TCHIAKPE
Madame le Docteur Déborah MARCIANO

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous adresse ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Léopold TCHIAKPE,

Je vous remercie pour l'enseignement apporté et votre confiance pour cette thèse. Je vous exprime ma sincère considération.

A Madame le Docteur Deborah MARCIANO,

Je vous remercie de vous être déplacée jusqu'à Marseille pour faire partie du jury de ma thèse. C'est une joie de voir grandir cette considération et cette confiance que nous nous portons l'une en vers l'autre.

A ma consoeur Docteur Marie-Laure ROUR,

Je ne sais comment exprimer ma gratitude. Je te suis très reconnaissante pour l'aide que tu m'as apportée lors du stage de 6ème année en officine. C'est un honneur de t'avoir en amie.

A Bon Papa et Bonne Maman, sûrement les meilleurs grands parents au monde.

Je vous remercie pour toutes les valeurs que vous avez portées dans notre famille. Je vous suis très reconnaissante pour votre soutien pendant la rédaction de cette thèse.

A mes cousins et toute ma famille que j'adore, plus particulièrement Tristan qui m'a supporté la 1ère année de pharmacie.

A mes tuteurs de première année pour leur précieuse aide pour le concours et avec qui j'ai passé une belle vie étudiante.

A mon ami depuis le lycée Julien MATHE, avec qui j'ai effectué tous les travaux pratiques à l'université.

A mon frère Thibaut et ma soeur Charlée, merci pour tout les conseils et vos encouragements dans tous les domaines et surtout pour vos personnalités fantaisistes qui me font rêver.

A mes chers parents que j'aime, vous m'avez donné une éducation parfaite remplie d'amour, de conseils et de soutien.

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

Ag : Antigène

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité ou HLA

DGPs : Peptides désaminé de la gliadine

DH : Dermatite herpétiforme

EMA : Anticorps anti-endomysium

ESPGHAN : Société Européenne de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques

FODMAPs : Oligo- , di- , mono- sacharides et polyols fermentescibles

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

HLA : Human leucocyte antigen ou CMH

HAS : Hautes autorités de santé

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukines

LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux

MC : Maladie coeliaque

RSG : Régime sans gluten

SGNC : Sensibilité au gluten non-coeliaque

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TG : Transglutaminase

TGt : Transglutaminase tissulaire intestinale ou TG2

TG3 : Transglutaminase épidermique

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
PARTIE 1 : PATHOLOGIE.....	6
1. EPIDEMIOLOGIE	6
2. TERRAIN GENETIQUE	9
2.1. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE (CMH)	9
2.2. GENES NON CMH (NON-HLA).....	12
3. PHYSIOPATHOLOGIE	13
3.1. LE FACTEUR ENVIRONNEMENTAL : LE GLUTEN	13
3.2. ETAPES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA TOXICITE DIGESTIVE DU GLUTEN	15
3.2.1. Fragmentation du gluten	15
3.2.2. Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion.....	15
3.2.3. Désamination de la gliadine	17
3.2.4. Fixation de la gliadine aux cellules présentatrices d'antigènes.....	17
3.2.5. Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine	18
3.2.6. Action du complexe CPA-gliadine-cellule T	19
4. SYMPTOMATOLOGIE	22
4.1. SYMPTOMES DIGESTIFS.....	22
4.2. SYMPTOMES EXTRADIGESTIFS	22
4.2.1. Les symptômes cutanés	22
4.2.2. Les symptômes de malabsorption	24
5. LE SPECTRE CLINIQUE	25
5.1. MALADIE COELIAQUE.....	25
5.1.1. Formes symptomatiques ou classiques	26
5.1.2. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques.....	27
5.1.3. Formes asymptomatiques ou silencieuses	28
5.1.4. Formes latentes	28
5.2. LA MALADIE DE CROHN.....	29
5.3. AUTRES FORMES D'INTOLERANCE AU GLUTEN	30
5.3.1. L'allergie au blé	30
5.3.2. Le syndrome de l'intestin irritable (SII).....	31
5.3.3. La sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC)	32
6. COMORBIDITES ET COMPLICATIONS DE LA MC.....	35
6.1. COMORBIDITES.....	35
6.1.1. Pathologies auto-inflammatoires.....	35
6.1.2. Pathologies auto-immunes.....	35
6.1.3. Pathologies génétiques.....	36
6.2. COMPLICATIONS	36
6.2.1. Lymphomes.....	36
6.2.2. Cancers digestifs.....	37
6.2.3. Autres complications	38
7. PARACLINIQUE.....	39
7.1. BIOLOGIE DE LA MALABSORPTION.....	39

7.2. SEROLOGIE	40
7.3. AUTRES EXAMENS.....	42
7.4. BIOPSIES INTESTINALES ET HISTOPATHOLOGIE DE LA MC.....	42
7.4.1. Identification des lésions	42
7.4.2. Classifications des lésions	44
8. DIAGNOSTIC.....	49
8.1. PROTOCOLE CHEZ L'ADULTE	50
8.2. PROTOCOLE CHEZ L'ENFANT	52
<u>PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE ACTUELLE</u>	<u>54</u>
1. PREVENTION PRIMAIRE	54
2. PREVENTION SECONDAIRE	55
2.1. PRINCIPE GENERAL DU REGIME D'EXCLUSION TOTALE DU GLUTEN.....	55
2.2. ETIQUETAGE	60
2.3. MEDICAMENTS ET LE REGIME D'EXCLUSION STRICT DU GLUTEN	64
2.4. PRISE EN CHARGE GLOBALE	65
2.4.1. Le rôle de l'Association française des intolérants au gluten	65
2.4.2. Education nutritionnelle	66
3. TAIEMENT ACTUEL DE LA MALADIE COELIAQUE	68
4. SUIVI DE LA MALADIE COELIAQUE	69
<u>PARTIE 3 : DISCUSSION SUR LES NOUVELLES PISTES PREVENTIVES ET THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE</u>	<u>70</u>
1. PREVENTION FUTURE.....	70
1.2. PREVENTION PRIMAIRE.....	70
1.2. PREVENTION CHEZ LES APPARENTES.....	71
2. TRAITEMENT FUTUR.....	71
2.1. ELABORATION DE CEREALES GENETIQUEMENT MODIFIEES.....	71
2.2. SUPPLEMENTATION ORALE ENZYMATIQUE	72
2.3. CONNECTEURS DE POLYMERE	72
2.4. UTILISATION D'UN INHIBITEUR DE LA ZONULINE.....	72
2.5. MODULER LA REPONSE IMMUNITAIRE ET INDUIRE UNE TOLERANCE	73
2.5.1. Thérapie de désensibilisation (vaccins thérapeutiques)	73
2.5.2. Bactéries probiotiques ou nématodes	73
2.6. INHIBITEURS DE LA TRANSGLUTAMINASE	73
2.7. TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE.....	74
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>76</u>

INTRODUCTION

La maladie coeliaque (MC) est une maladie digestive chronique auto-immune en augmentation depuis ces dernières décennies. Il s'agit d'une intolérance digestive particulière à l'ingestion du gluten responsable de manifestations spécifiques d'hypersensibilité.

Le mot « coeliaque » vient du grec « **koeliakos** » qui signifie « souffrance dans l'intestin ». En effet, l'ingestion de gluten entraîne une destruction de la muqueuse duodénale à l'origine des symptômes. Le tableau clinique typique associe des symptômes digestifs et des symptômes en rapport avec une malabsorption (1).

Au cours du premier siècle, le médecin grec, Aretaeus de Cappadoce, a été le premier à décrire les symptômes classiques de la maladie ; diarrhée graisseuse, perte de poids, pâleur et évolution chronique. Il a remarqué l'origine intestinale de la maladie et son lien avec l'alimentation (2).

Puis en 1888, ces observations ont été reprises et confirmées par le pédiatre anglais Samuel Gee. Celui-ci attribua le terme de maladie coeliaque aux signes cliniques classiques (diarrhée chronique, anorexie, fatigue, ventre ballonné) qu'il observa chez les enfants (3).

C'est seulement en 1950, que le pédiatre hollandais, Willem Dicke, à la suite d'études épidémiologiques, a établi formellement le lien entre l'ingestion de produits céréaliers et les manifestations de la maladie. Il identifia le rôle déclencheur d'une protéine : le gluten. Il fut le premier à remarquer l'amélioration de l'état de santé des jeunes enfants malades en cas de privation de blé dans l'alimentation mais aussi la récurrence des symptômes en cas de réintroduction du blé (4).

A partir de 1957, les pratiques de biopsies intestinales à l'aide de la capsule de Crosby (Fig. 1 et 2), ont permis de mettre en évidence les altérations histologiques de la muqueuse intestinale : l'atrophie des villosités, l'hypertrophie des cryptes, l'invasion des lymphocytes intra-épithéliaux, confirmant ainsi les travaux de Aretaeus et S. Gee (5).

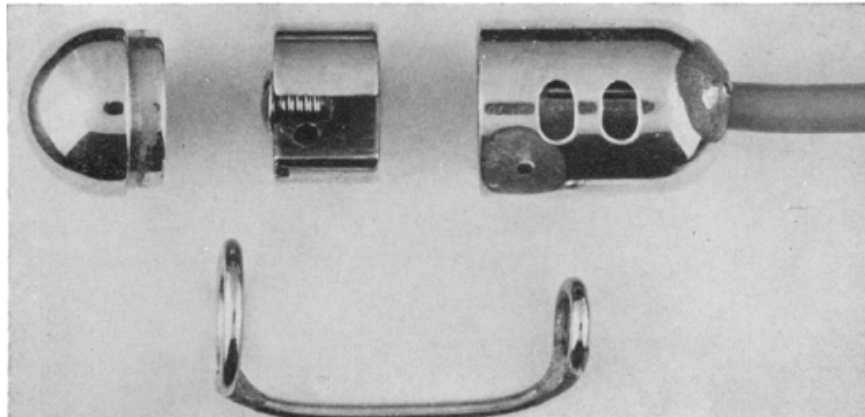


Figure 1. Pièces d'une capsule de Crosby (6)

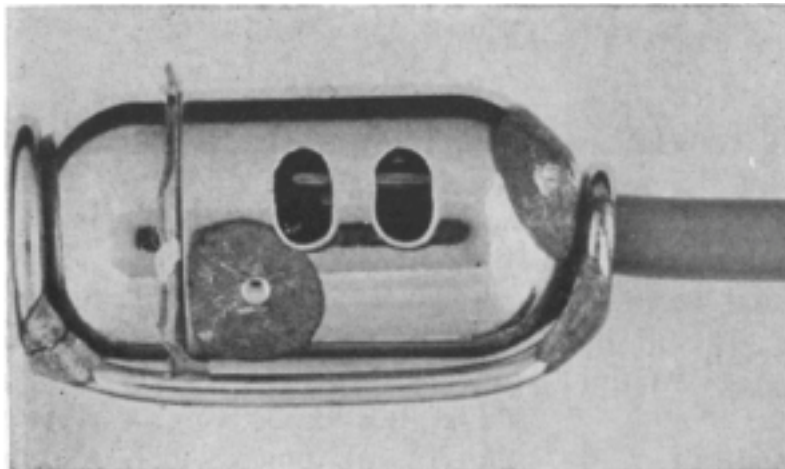


Figure 2. Capsule de Crosby assemblée (longueur totale 16mm) (6)

A partir de 1970, la découverte d'anticorps sériques dirigés contre le gluten et contre des enzymes endogènes ont permis d'établir le caractère auto-immun de la MC (7).

Grâce aux tests sérologiques et aux études épidémiologiques des années 1990, la communauté scientifique a identifié que la MC, longtemps considérée comme une maladie rare et infantile, est une affection plus fréquente qu'initialement rapportée et qui peut se révéler à tout âge (8,9). En effet, sa prévalence, d'environ 1%, est en constante augmentation ; d'autant que de nouvelles formes non classiques sous diagnostiquées ont été identifiées.

La MC se révèle très handicapante principalement à cause de ses symptômes digestifs mais peut engendrer d'autres atteintes. La MC est potentiellement mortelle notamment lorsqu'elle se complique d'un lymphome T du grêle.

Ainsi, les modalités de prévention actuelles ne permettent pas de faire diminuer la prévalence de cette maladie et aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

Le but de ce travail est donc de mieux comprendre la physiopathologie et les aspects cliniques de la maladie coeliaque, afin de mieux prévenir et traiter cette pathologie.

La pathologie sera présentée dans une première partie. Dans une seconde partie, la prévention et le traitement actuel seront détaillés. Enfin, les nouvelles pistes thérapeutiques et de prévention seront discutées dans une troisième partie.

PARTIE 1 : PATHOLOGIE

1. Epidémiologie

Grâce à l'évolution des méthodes de diagnostic et des études épidémiologiques, la MC est maintenant mieux décrite.

La prévalence de la MC, c'est-à-dire le nombre de cas présents dans la population, a beaucoup évoluée (Fig. 3). Elle est estimée à **1 pour cent** en Europe, aux Etats Unis, en Australie et en Argentine alors qu'elle était rapportée à environ 1 pour mille aux Etats Unis il y a encore 40 ans. La MC n'est plus une maladie rare ni une maladie simplement européenne, mais elle est devenue un problème de santé publique.

En Europe, la prévalence de la MC varie selon les pays. Elle atteint une valeur maximale de 2 à 3% en Finlande alors qu'elle est de seulement 0,2% en Allemagne. Dans le monde, elle est plus importante : en Finlande (2-3%), au Sahara occidental (5,6%) et au Mexique (1,5 à 3,5%). En Afrique Subsaharienne et dans les autres pays d'Asie, la prévalence de la MC est inférieure à celle des pays occidentaux même si le gradient décroissant Nord-Sud de la prévalence de la MC dans le monde est de moins en moins visible notamment à cause de son augmentation en Inde (supérieure à 1%) et dans certains pays d'Amérique latine (10).

Ce sont les pays en voie de développement qui subissent la plus forte augmentation de la prévalence de la MC. Ainsi, le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement de la MC (tels que le changement brusque des habitudes alimentaires et la propagation de céréales de plus en plus toxiques mais rentables pour les cultures) a été fortement suggéré ces dernières décennies (11).

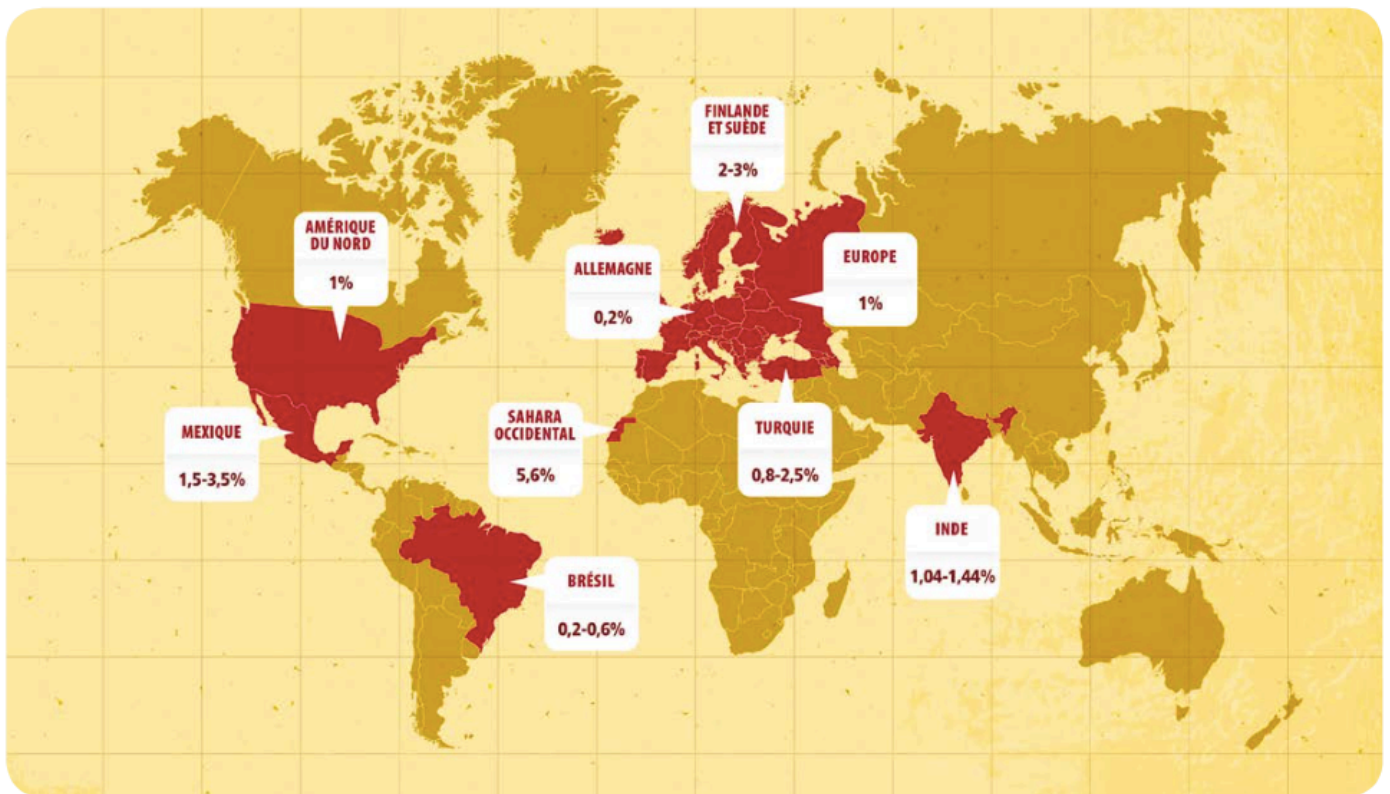


Figure 3. Prévalence de la maladie coeliaque selon les pays (12)

La MC est largement **sous diagnostiquée** aussi bien dans les pays développés, que dans les pays en développement. Il est difficile d'estimer de façon précise le nombre de cas de MC car 70 à 80 % des cas échappent encore au diagnostic. Le concept du modèle de l'iceberg (Fig. 4) a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique (13). Actuellement, les formes cliniques symptomatiques, correspondant à la description de la MC, sont la partie visible de l'iceberg qui est la part diagnostiquée.

Les formes de la MC à manifestations atypiques ou silencieuses sont rarement diagnostiquées. Les formes latentes des individus dont les manifestations de la MC ne se déclenchent que tardivement ne sont pas diagnostiquées avant l'apparition des symptômes. Des individus porteurs des facteurs génétiques de prédisposition pour la MC ne déclencheront jamais la maladie. Ces sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg. Ainsi, la plupart des individus atteints de MC ou prédisposés à cette pathologie, l'ignorent encore (14)(15).

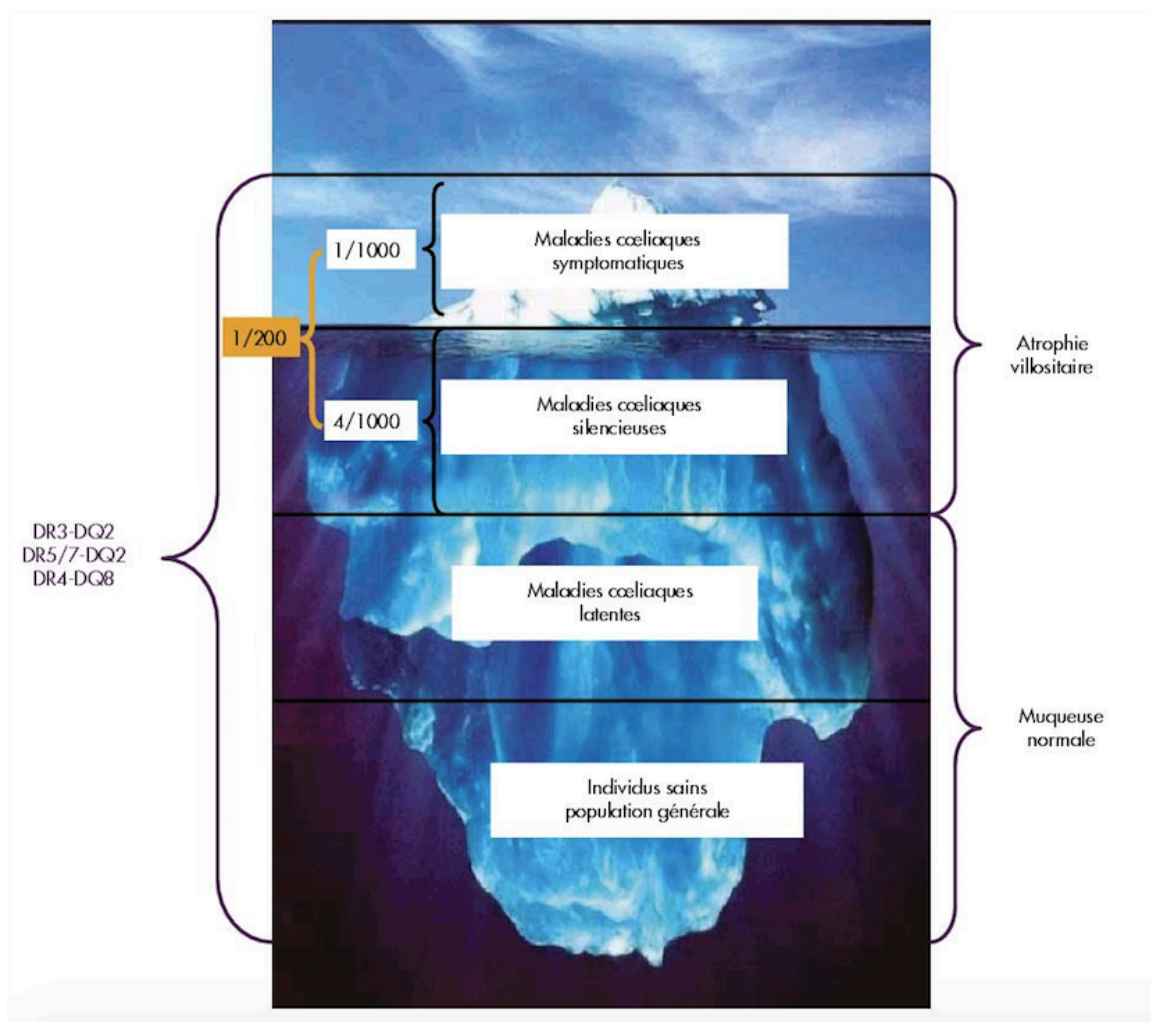


Figure 4. Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie coeliaque (16)

L'autre découverte essentielle est que la MC peut se **déclarer à tous les âges**. Ce n'est plus une maladie uniquement à découverte infantile comme initialement rapportée (17). Les 2 pics de manifestation sont, chez le nourrisson : entre 6 mois et 2 ans (au moment de la diversification alimentaire avec l'introduction de farines) et à l'âge adulte : entre 20 et 40 ans (13).

Chez l'enfant, le sexe ratio est de 1/1. Chez l'adulte, la prévalence est 2 à 3 fois forte chez la femme que chez l'homme comparablement aux principales maladies auto-immunes (16).

Même s'il n'y a actuellement pas de preuve scientifique établie, le rôle des hormones féminines a été évoqué dans la survenue des maladies auto-immunes (18).

2. Terrain génétique

L'hypothèse de facteurs de prédisposition génétique pour la MC a été évoquée dès les années 1960 en raison de la fréquence des cas familiaux.

L'importance de l'incidence de la maladie chez les jumeaux monozygotes (85%) (19) et l'importance des formes familiales (risque multipliée par dix chez le frère ou la sœur d'une personne présentant la MC par rapport à la population générale) démontrent la nature héréditaire de la maladie (20).

De plus, la prévalence élevée de la MC décrite dans les populations caucasiennes démontre également une susceptibilité génétique.

L'incidence de la MC est plus accrue dans certaines pathologies autoimmunes comme le diabète de type 1 (8%) (21) ainsi que dans certains syndromes génétiques comme le syndrome de Turner (4 à 8%) (22) et le syndrome de Down (ou trisomie 21) (5 à 12%) (23). Ces associations pathologiques ont fait suspecter qu'une anomalie génétique de l'immunité pouvait être présente dans la MC.

Ainsi, l'hypothèse d'une maladie survenant dans un contexte de prédisposition génétique à transmission héréditaire entraînant une auto-immunité a été suspectée. Les recherches de ces dernières décennies se sont donc orientées sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

2.1. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le CMH permet la reconnaissance du « soi » chez la plupart des vertébrés. Chez l'être humain, le CMH (Fig. 5) aussi nommé, Human Leucocyte Antigen (HLA) est localisé sur le bras court du **chromosome 6**. Cette région, totalement séquencée en 1999, est la plus riche

en gènes exprimés, puisqu'elle porte plus de 200 gènes.

Les gènes du CMH codent principalement pour des molécules protéiques exprimées à la surface des cellules du corps humain. Grâce à ces molécules, appelés antigènes (Ag) de surface, les cellules de l'immunité peuvent distinguer les cellules de l'organisme de celles qui sont étrangères. Cette expression antigénique permet donc la reconnaissance du « soi ». Ces Ag d'histocompatibilité codées par des gènes d'histocompatibilité, sont responsables du rejet de greffes lors du transfert de cellules d'un donneur à un receveur.

Cette région CMH présente quelques caractéristiques. C'est la région la plus **polymorphe** de l'ADN puisqu'elle possède un très grand nombre de variants alléliques pour ses gènes. Le CMH est donc composé de nombreux gènes multialléliques proches entre eux. De ce fait, ces gènes sont **transmis en « bloc »** c'est à dire par combinaisons de plusieurs allèles, à la descendance. Ces combinaisons d'allèles sont appelées des haplotypes. L'enfant hérite alors d'un haplotype paternel et d'un haplotype maternel. Ainsi la plupart des gènes sont hétérozygotes pour chaque locus. De plus, l'expression de ces gènes est **codominante** c'est-à-dire que chaque allèle s'exprime.

Le HLA est composé de 3 grandes régions ou classes.

- Classe I (CMH-I) :

Cette région contient les gènes de classe I ou « classiques » (HLA-A, B, C), ainsi que des gènes HLA de classe I dits « non classiques » tels que HLA-E, F et G, MIC A et B, et de nombreux autres gènes dont la fonction est encore inconnue.

- **Classe II** (CMH-II) :

Cette région contient les gènes HLA de classe II : **DR, DQ** et DP, ainsi qu'une série de gènes codant pour des produits intervenant dans les voies de présentation antigénique (gènes LMP, TAP, DM, DO). Chacun des 3 locus de classe II (DR, DQ, DP) porte deux gènes A et B (DRA-DRB, DQA-DQB, DPA- DPB). Ces gènes codent pour les molécules de classe II qui sont exprimées uniquement à la surface des **cellules présentatrices d'antigènes** (cellules dendritiques, monocytes, macrophages, lymphocytes B) et seront reconnues par les

lymphocytes B. Ces molécules CMH-II participent donc à la reconnaissance du « soi ».

La région CMH-II influe aussi sur la production des molécules pro-inflammatoires comme les cytokines, et le TNF.

- Classe III (CMH-III) :

Cette région ne contient pas de gènes d'histocompatibilité à proprement parler, mais des gènes codant pour des produits intervenant dans la réponse immunitaire : certains facteurs du complément (C2, C4A, C4B et Bf), facteurs nécrosant des tumeurs (TNF alpha et beta), protéines de choc thermique (HSP 70.2, 70.1 et AOM), ainsi que des gènes sans rapport avec la réponse immune, tels que le gène CYP21-B codant pour la 21 hydroxylase (24).

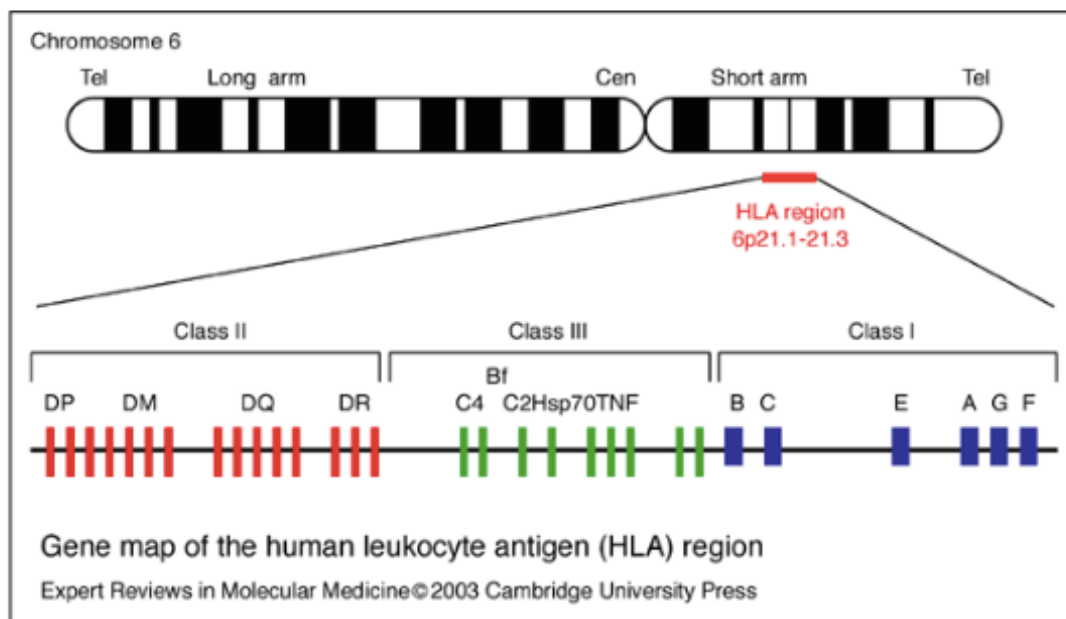


Figure 5. Structure du CMH chez l'humain (HLA) (25)

La MC est fréquemment associée aux HLA de classe II : HLA DQ2 et HLA DQ8.

90 à 99% des patients atteints de MC ont un HLA DQ2 et/ou DQ8. Cette valeur prédictive négative permet de dire qu'il est peu probable d'être atteint de MC en l'absence de HLA DQ2 et DQ8. Mais, ces haplotypes HLA DQ2 et DQ8 sont aussi présents chez plus de 30 % des individus non atteints de MC. Leur présence ne signifie pas que l'individu est atteint de MC (26).

Dans une étude faite en Italie du sud, les molécules HLA DQ7 étaient significativement associées aux patients atteints de MC, DQ2 et DQ8 négatifs (25).

Dans d'autres recherches effectuées aux Etats Unis, en Finlande, en Allemagne et en Suède, les enfants possédant l'haplotype HLA DR3-DQ2, en particulier les homozygotes, présentaient aussi un risque élevé de MC au début de l'enfance. Le risque plus élevé en Suède que dans d'autres pays souligne l'importance d'étudier les facteurs environnementaux associés à la MC (27).

D'autres recherches ont rapporté le rôle protecteur des gènes HLA DP bêta1 d'allèles 04:01 parmi les enfants porteurs des gènes DR3-DQ2. Celui-ci diminuerait le risque de développement d'anticorps anti-transglutaminase qui est un marqueur précoce de la MC (28). Ces nouvelles découvertes suggèrent que des variants supplémentaires de la région HLA influent sur le risque de MC.

2.2. Gènes non CMH (non-HLA)

Différentes études suggèrent que la MC aurait une modification des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. Les associations décrites à ce jour de la MC avec les gènes situés en dehors de la région HLA n'expliquent qu'une très faible proportion de l'hérédité dans la MC (3 à 4 %) (12).

Parmi les régions de prédisposition identifiées:

- 5q31-33 (CELIAC2) jouant aussi un rôle dans l'asthme et la maladie de Crohn ;
- 2q33 (CELIAC3) contenant des gènes impliqués dans le contrôle de l'activation des lymphocytes T par leurs récepteurs CD28, CTLA-4 et ICOS ;
- 19p13.1 (CELIAC4) impliquée dans la survenue d'un polymorphisme d'une région non codante de la myosine IXB jouant un rôle dans la perméabilité intestinale ;
- 6q21-22 et 9p21 ;
- MIC A (6p21) codant pour une molécule « non classique » du CMH-I.

La part génétique de prédisposition pour la MC reste non totalement expliquée et devra faire l'objet d'études ultérieures.

3. Physiopathologie

3.1. Le facteur environnemental : le gluten

Le gluten contenu dans certaines céréales, ingéré par voie orale, est le facteur déclenchant des symptômes de la maladie.

Le gluten vient du latin « glu » qui signifie « colle » reflet de sa propriété agglutinante. De nos jours, il est la base de l'alimentation occidentale. La teneur en gluten de la graine de céréale fait varier ses propriétés.

Le gluten (partie insoluble dans l'eau de la graine) est un ensemble de protéines composé de 2 groupes de prolamines : les gliadines (Fig.6) et les gluténines. Les gliadines sont la partie toxique lors de MC car ce sont des protéines résistantes aux enzymes digestives (gastriques, pancréatiques et intestinales) grâce à leur richesse en 2 acides aminés : proline et glutamine.

Dans le blé, les gliadines toxiques sont de 3 types: alpha, bêta , gamma ou oméga gliadines. Les alpha-gliadines sont les plus toxiques. Dans les autres céréales, les protéines toxiques proches de la gliadine sont : les hordéines dans l'orge et les sécalines dans le seigle (29).

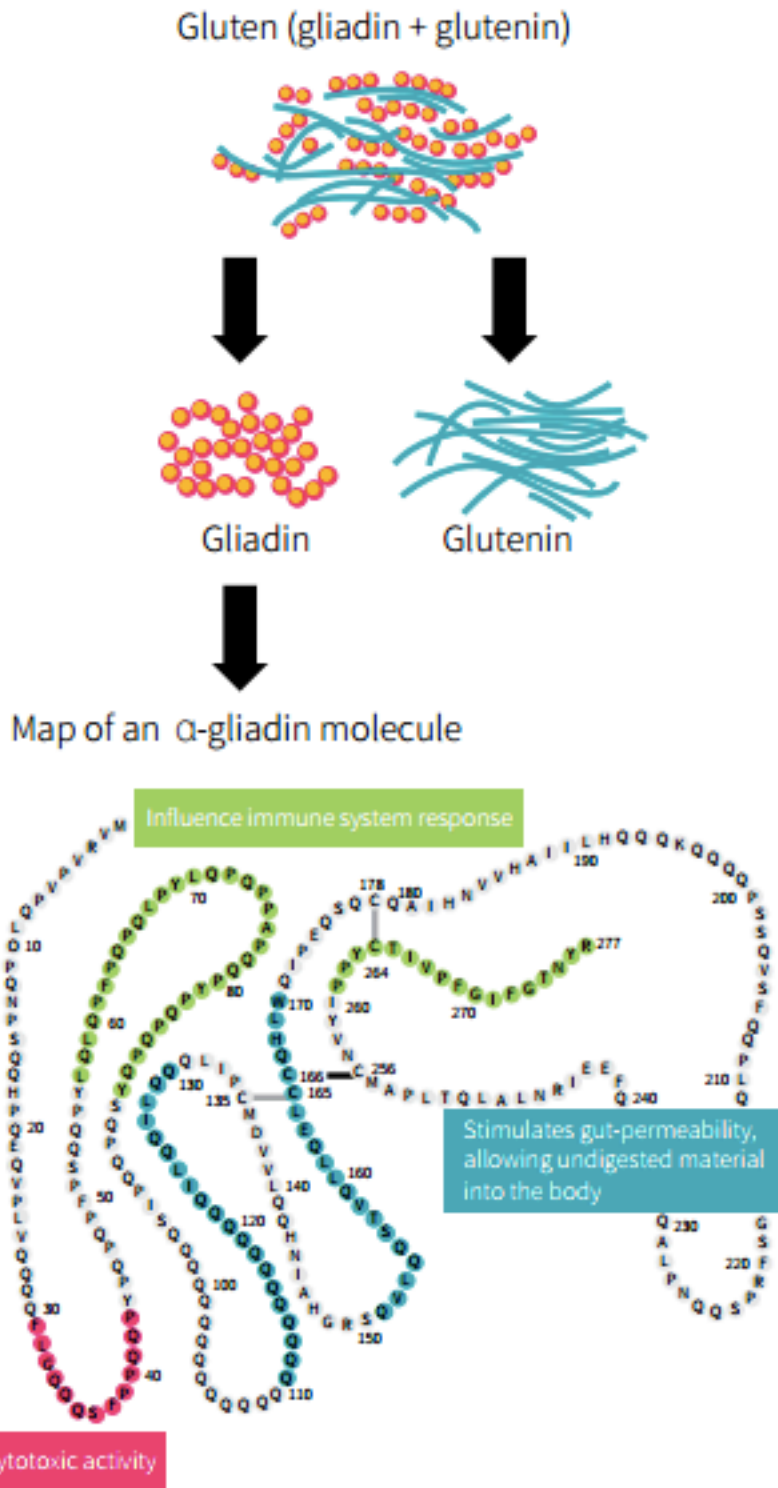


Figure 6. Molécule de gliadine, composant du gluten (30)

3.2. Etapes physiopathologiques de la toxicité digestive du gluten

3.2.1. Fragmentation du gluten

Le gluten est scindé par les enzymes digestives et libère ses fragments dont les peptides de gliadine dans la lumière intestinale.

3.2.2. Passage de la gliadine de la lumière intestinale vers le chorion

Diférentes actions de la gliadine ont été découvertes au niveau de l'épithélium intestinal (Fig.7) :

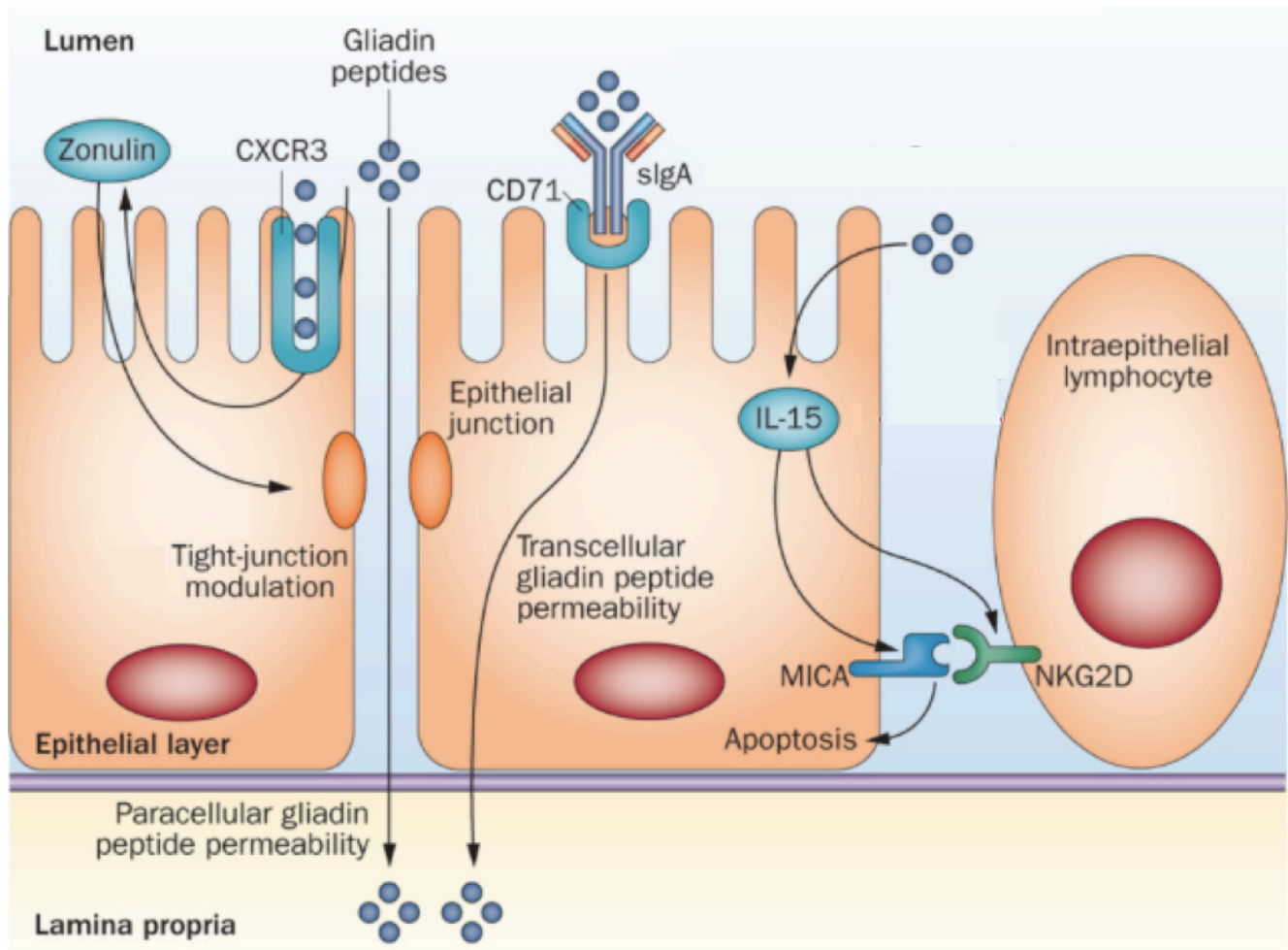


Figure 7. Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (32)

Au niveau de la paroi épithéliale, la gliadine se fixe à un récepteur le CXCR3 membranaire qui déclenche la production de zonuline, peptide libéré par les enterocytes, qui ouvre les jonctions serrées, augmente la perméabilité intestinale et le passage paracellulaire notamment de la gliadine.

Le passage transcellulaire quand à lui, est médié notamment par les IgA. Le complexe IgA-gliadine se fixe sur les récepteurs membranaires de la transferrine, CD71 à la surface des cellules épithéliales et déclenche le passage transcellulaire de la gliadine. Dans la MC, la réaction immunitaire positionne ce récepteur CD71 au mauvais endroit (coté apical des cellules épithéliales) ce qui permet le passage de la gliadine (Fig. 8).

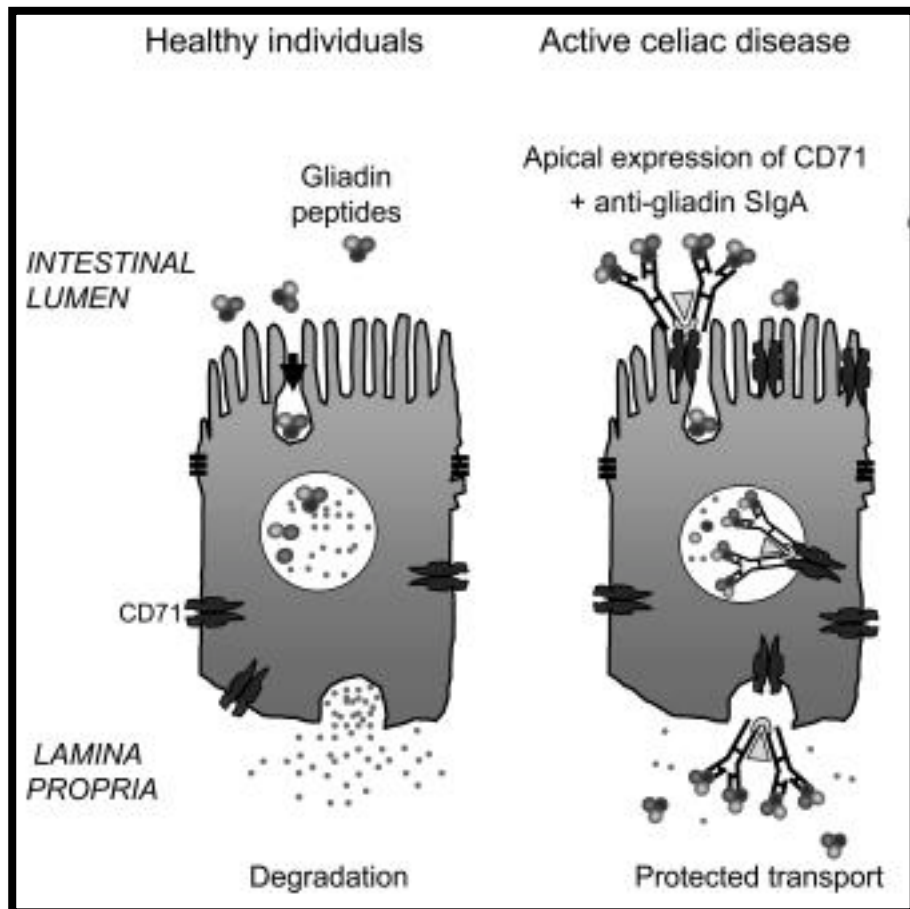


Figure 8. Action des récepteurs CD71 au niveau de l'épithélium intestinal chez le sujet sain et chez le sujet atteint de maladie coeliaque (30)

Une surproduction d'interleukine 15 (IL15) favorise aussi la liaison des lymphocytes intra-épithéliaux avec les cellules épithéliales grâce à la jonction MICA-NG2D ce qui déclenche l'apoptose donc la mort des cellules de la paroi intestinale et augmente la perméabilité intestinale (Fig. 7).

Après avoir traversé l'épithélium digestif par voie transcellulaire et paracellulaire, la gliadine arrive alors dans le chorion (ou lamina propria), couche de tissu conjonctif située sous l'épithélium digestif.

3.2.3. Désamination de la gliadine

Une enzyme, la transglutaminase tissulaire 2 (TG2 ou TGt) est exprimée et transférée du milieu intracellulaire dans le milieu extracellulaire au niveau de la lamina propria où elle est activée. Dans la lamina propria, la TG2 activée, désamine la gliadine par transformation des glutamines en résidus d'acides glutamiques chargés négativement (Fig. 9).

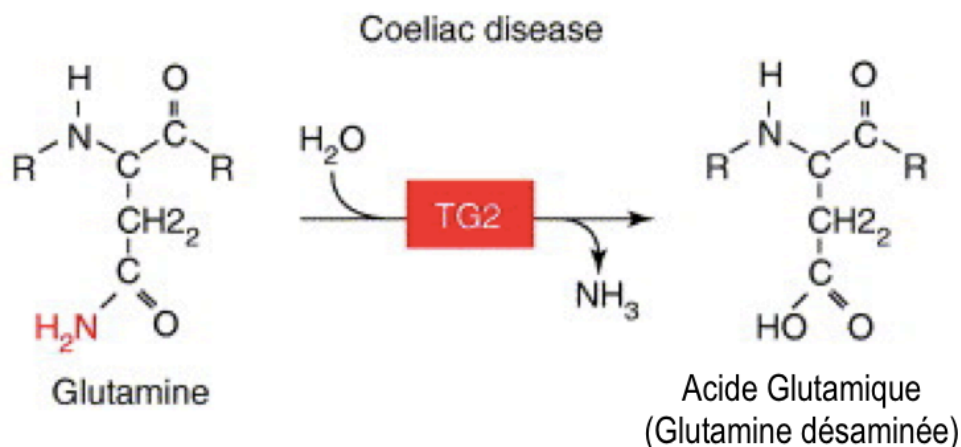


Figure 9. Désamination de la glutamine par la transglutaminase tissulaire intestinale (30)

Chez le sujet sain, les transglutaminases sont des enzymes qui permettent la réparation et la résistance des tissus, mais dans la MC, le rôle de la TG2 est inversé.

3.2.4. Fixation de la gliadine aux cellules présentatrices d'antigènes

La gliadine désaminée se fixe aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Les résidus

d'acides glutamiques chargés négativement augmentent l'ancrage de la gliadine dans les poches à peptides chargés positivement des molécules HLA DQ2 et DQ8 situées à la surface des CPA (Fig. 10).

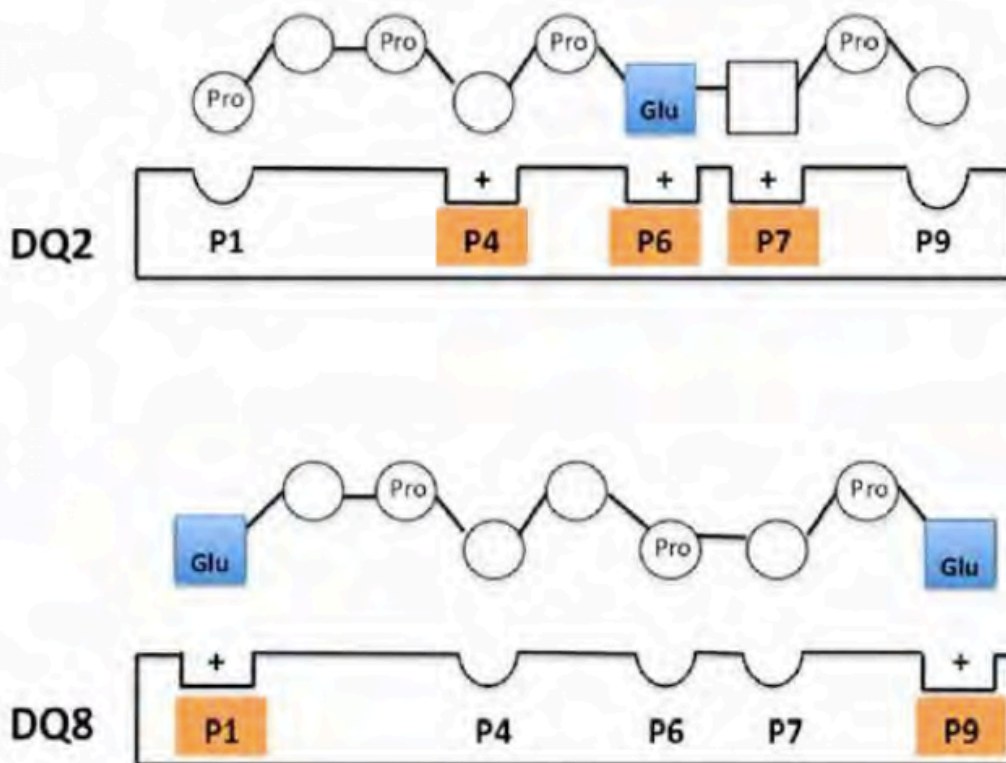


Figure 10. Ancre de la gliadine désaminée sur les molécules de surface des CPA (25)

Le schéma montre l'affinité toute particulière de la gliadine pour les molécules HLA DQ2 et DQ8 des CPA. Il démontre la plus forte affinité pour la molécule HLA DQ2 puisque la gliadine se lie aux 3 poches à peptides P4, P6, P7. L'affinité plus modérée de la gliadine pour la molécule HLA DQ8 se fait par les poches à peptides P1 et P9. Les CPA des patients atteints de MC se lient aux épitopes désaminés de la gliadine avec une efficacité supérieure à celle des individus sains (33).

3.2.5. Activation du système immunitaire par les CPA fixées à la gliadine

Dans le chorion, le complexe CPA-gliadine se fixe sur les lymphocytes T (Fig. 11).

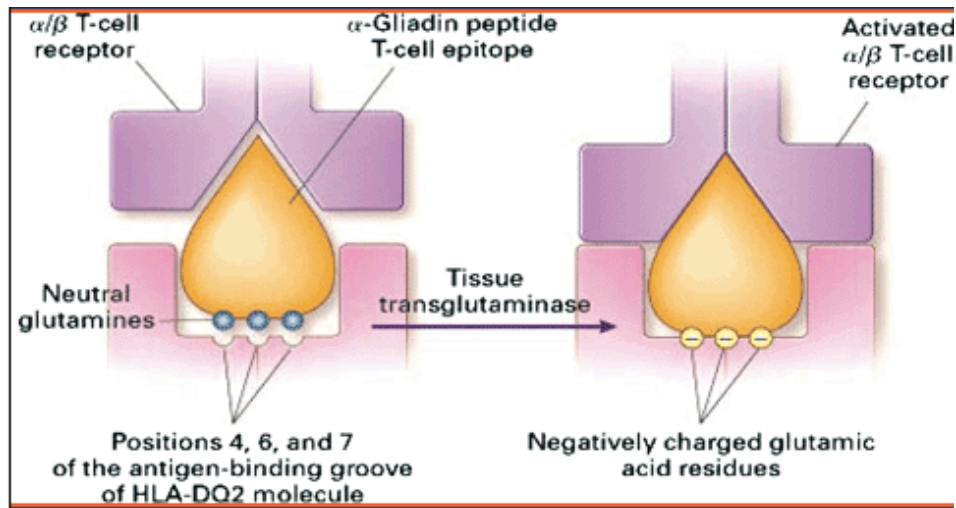


Figure 11. Formation du complexe CPA-gliadine-cellule T (34)

3.2.6. Action du complexe CPA-gliadine-cellule T

Le complexe CPA-gliadine-lymphocyte T déclenche 2 types de réactions (Fig. 12) :

D'une part, par la voie de l'**immunité innée** médiée principalement par les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) qui sont responsables de la destruction de la muqueuse. Les lymphocytes T déclenchent aussi la production de cytokines inflammatoires dont les rôles sont complexes. Ces molécules de cytokines participent au recrutement de cellules immunitaires comme les cellules « natural killer » (NK) et les lymphocytes T CD4+ qui peuvent directement endommager les entérocytes.

D'autre part, par la voie de l'**immunité acquise** activée, les lymphocytes T CD4+ activent les lymphocytes B. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps dont l'action n'est encore pas élucidée. Les anticorps sont notamment dirigés contre la gliadine, la TG2 et l'endomysium. En parallèle, les lymphocytes T sécrètent des cytokines impliquées dans l'immunorégulation comme l'IL15, les TNF (Tumor Necrosis Factor), les IFN (Interferons).

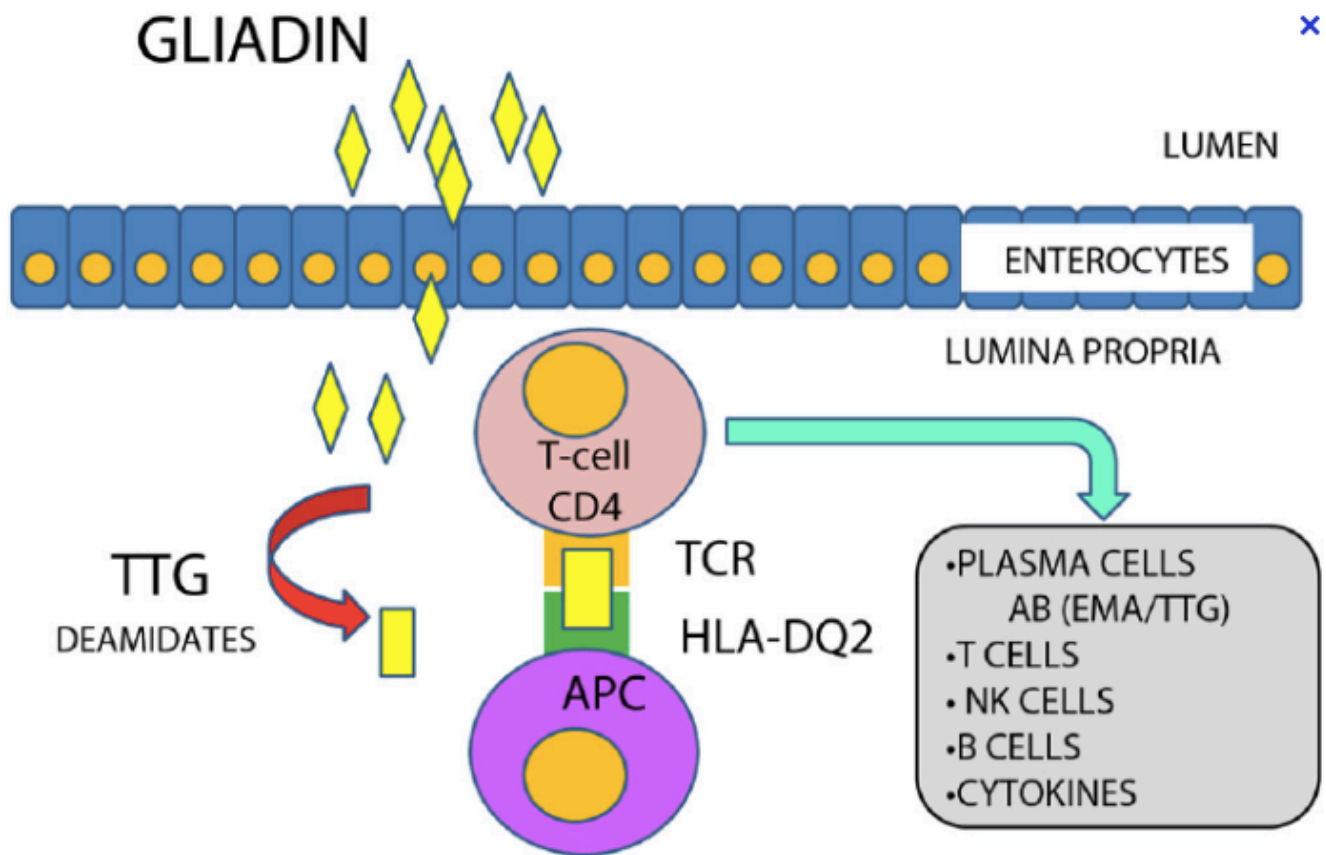


Figure 12. Action du complexe CPA-gliadine-lymphocyte T (34)

Il s'ensuit une infiltration lymphocytaire intra-épitéliale, une atrophie des villosités et une hypertrophie des cryptes, à l'origine des symptômes de la MC (Fig. 13).

Ainsi, dans la MC, l'ingestion récurrente de gluten est responsable de la dégradation progressive de la muqueuse intestinale qui augmente de plus en plus le passage de la gliadine dans la paroi intestinale et donc sa toxicité. L'état de santé du sujet atteint de MC se dégrade petit à petit (35).

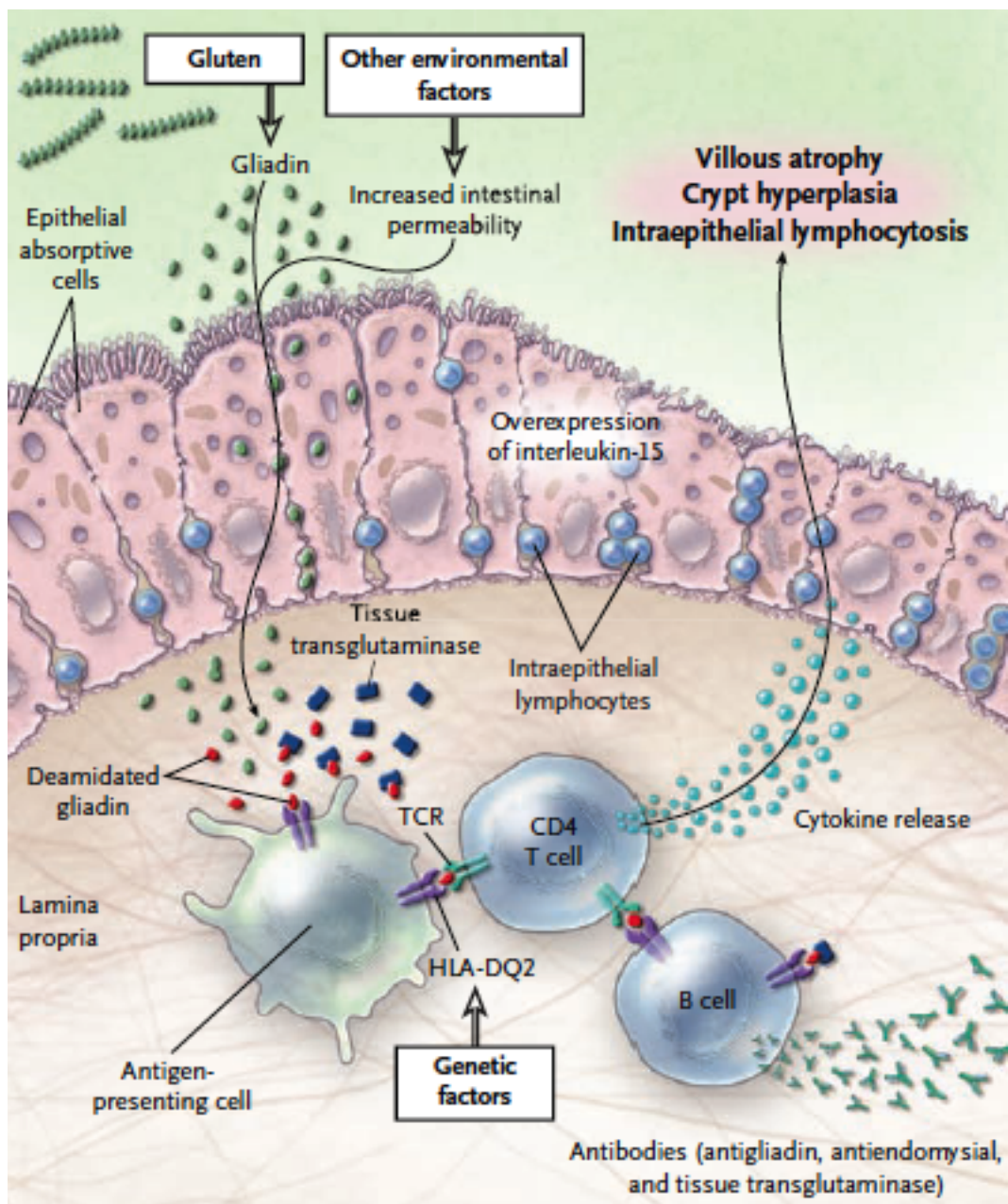


Figure 13. Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten (12)

4. Symptomatologie

La MC se manifeste par des symptômes très divers, souvent atypiques ou banaux chez l'adulte, rendant difficile le diagnostic de la MC.

4.1. Symptômes digestifs

- Perte d'appétit, amaigrissement ;
- Vomissements, nausées ;
- Ballonnements, douleurs abdominales récidivantes ;
- Diarrhées : selles volumineuses, parfois visiblement graisseuses (auréole huileuse sur le papier hygiénique) ;
- Constipation (36,37).

4.2. Symptômes extradiigestifs

4.2.1. Les symptômes cutanés

La **dermatite herpétiforme** (DH) est une dermatose bulbeuse auto-immune plutôt du sujet jeune, mais qui peut apparaître à tout âge. L'âge moyen d'apparition est de 42 ans en Europe, en Amérique du Nord et en Asie. Une étude en Italie a démontré un âge moyen inférieur, de 32 ans (38). Sa prévalence en Europe est de 30-75 cas pour 100.000.

La DH est provoquée par l'ingestion du gluten et non par son contact cutané. Elle est considérée comme une forme cutanée de la MC. Elle est aussi associée à 90% au HLA DQ2 ce qui évoque l'importance génétique (39).

La physiopathologie de la DH est encore mal connue mais elle fait intervenir la transglutaminase épidermique (TG3). Les patients atteints de DH présentent des auto-anticorps de type immunoglobulines A (IgA) dans la peau qui sont dirigés contre la TG3 (40). Ces anticorps sont aussi retrouvés sur les zones saines de la peau, l'hypothèse de

l'implication de l'étirement et du frottement de la zone dans l'apparition des signes cliniques cutanés est évoquée mais à étudier (39).

L'augmentation de la perméabilité intestinale et sa régulation par la zonuline sont des résultats fréquents et concomitants chez les patients atteints de DH, probablement impliquées dans la pathogenèse. Une perméabilité intestinale accrue peut être observée même chez les patients ne présentant aucun signe de lésion histologique dans les échantillons de biopsie intestinale. En effet, l'apparition de la DH peut précéder de plusieurs années l'atteinte intestinale de la MC. De même, la DH a été observée plus tard, chez des patients atteints de MC qui ne suivaient plus leur régime sans gluten (41).

La DH se manifeste par des vésicules et papules érythémateuses prurigineuses symétriques de la face dorsale des genoux et des coudes, de la nuque, du haut du dos, des fesses et du cuir chevelu (Fig. 14).

Le diagnostic de la DH est confirmé en montrant des dépôts granulaires d'IgA anti-TG3 dans la peau périlésionnelle. Ce test est associé au diagnostic complet de la MC qui peut révéler ou non une atteinte intestinale.

Un quart des patients atteints de DH n'ont pas d'atrophie des villosités muqueuses du petit intestin, mais pratiquement tous ont des modifications inflammatoires intestinales de type cœliaque (42). La quantité d'anticorps anti-TG2 dépend dans la DH de la gravité de l'atteinte intestinale. Les anticorps anti-TG2 sont donc parfois absents lorsque l'atteinte intestinale n'y est pas (39).

Les signes cliniques cutanés caractéristiques de la DH régressent de façon lente avec un régime total sans gluten éventuellement associé à l'utilisation de la DISULONE® (Dapsone ou diaminodiphénylsulphone DCI) en début de traitement qui permet un soulagement rapide des symptômes cutanés (39).



Figure 14. Images de dermatites herpétiformes (face dorsale, région sacrale, coudes) (42)

4.2.2. Les symptômes de malabsorption

Les phénomènes de malabsorption peuvent être responsables de diarrhées graisseuses et de perte de poids malgré des apports alimentaires qui peuvent être conservés.

Les carences peuvent porter sur les électrolytes (calcium, magnésium), les vitamines A, D, E, K, folates, B12, les oligoéléments (zinc, sélénium) et les acides gras poly-insaturés. Elles sont responsables de signes cliniques variés :

- Asthénie, paleur cutanée et des conjonctives, en rapport à l'anémie ferriprive ;
- Oedèmes de dénutrition par hypo-albuminémie ;
- Troubles des phanères: sécheresse de la peau, alopecie, pellicules, ongles cassants et striés par carence multiples ;
- Troubles de la coagulation : ecchymoses spontanées par carence en vitamine C ou K jusqu'à des hémorragies spontanées secondaires à l'hypovitaminose K ;
- Diminution de l'immunité et par conséquent infections ;
- Troubles visuels en rapport avec une carence en vitamine A ;
- Crise de tétanie par carence en calcium et magnésium ;
- Glossite par carence en vitamines B12, B9 ;
- Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent.

Ces signes cliniques de la MC sont très variables d'un patient à l'autre (43).

5. Le spectre clinique

5.1. Maladie coeliaque

L'affluence des études sur la MC a permis de démontrer l'existence de différentes formes (Tabl. 1) :

- Les formes symptomatiques ou classiques ;
- Les formes pauci-symptomatiques ou atypiques ;
- Les formes asymptomatiques ou silencieuses ;
- Les formes latentes.

5.1.1. Formes symptomatiques ou classiques

Ces formes sont caractérisées par des signes cliniques digestifs évocateurs.

5.1.1.1. Chez le nourrisson

Chez le nourrisson, la MC classique provoque des symptômes typiques souvent fulgurants. Les ballonnements et la diarrhée avec selles molles et décolorées sont aussi représentatifs des signes de malabsorption.

La MC classique chez le nourrisson, se déclenche juste après l'introduction du gluten dans l'alimentation, entre 6 et 24 mois. Ces nourrissons présentent une cassure de la courbe de croissance, une fonte musculaire, une fonte du panicule adipeux. Ils sont caractérisés par un signe clinique particulier, " la fesse triste".

La peau devient sèche et les cheveux cassants. Le rachitisme par carence en vitamine D et en calcium est avancé. Des œdèmes par hypoprotidémie peuvent s'observer dans les cas les plus extrêmes.

La biologie est caractérisée par une anémie hypochrome due à une carence quasi-systématique en fer, et des carences en vitamines.

5.1.1.2. Chez l'enfant

La MC classique se révèle principalement vers 5-7 ans, au décours de problèmes digestifs tel que des selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et des vomissements. Ces signes digestifs sont associés à une anémie ferriprive, un retard de puberté chez l'adolescent, des anomalies de l'émail dentaire et des désordres neurologiques.

5.1.1.3. Chez les adultes

Les manifestations sont peu spécifiques.

La forme symptomatique concerne seulement 20% des adultes atteints de MC. Les manifestations les plus fréquentes sont la diarrhée avec stéatorrhée, l'amaigrissement, la dénutrition, l'asthénie et les douleurs abdominales. Les patients présentent parfois une constipation, des nausées, des vomissements, des ballonnements, des oedèmes et de l'ostéopénie voir ostéoporose.

5.1.2. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques

Plus de 50 % des cas diagnostiqués chez l'adulte, sont pauci-symptomatiques. Les sujets consultent principalement pour des symptômes frustrés car ils présentent rarement voir pas du tout de symptômes digestifs. Cette forme atypique a longtemps été ignorée, son diagnostic est plus difficile que la forme classique de la MC .

Les symptômes frustrés ou atypiques pouvant révéler une MC atypique sont :

1. Selles irrégulières
2. Constipation chronique
3. Appétit diminué
4. Douleurs abdominales récidivantes
5. Prise de poids médiocre
6. Retard de croissance
7. Retard pubertaire, aménorrhée
8. Fatigue chronique
9. Anémie ferriprive réfractaire
10. Douleurs osseuses, fractures sur ostéopénie
11. Syndrome hémorragique
12. Aphthose buccale récidivante
13. Hypoplasie de l'émail dentaire
14. Eruption herpétiforme
15. Augmentation des transaminases

5.1.3. Formes asymptomatiques ou silencieuses

Les formes silencieuses sont estimées à 1 cas sur 300. Elles sont caractérisées par la présence de lésions histologiques de la muqueuse et d'anticorps sériques spécifiques de la MC mais sans aucun symptôme en dehors d'une anémie ferriprive.

5.1.4. Formes latentes

Il s'agit de formes sans lésions histologiques de la muqueuse, ni anticorps sériques spécifiques de la MC, ni symptômes. Ces formes ont été retrouvées chez des adultes qui ont déclaré la MC tardivement.

Formes cliniques	Signes cliniques	Atrophie vilositaire	Anticorps	Marqueurs génétiques
Symptomatiques classiques	+	+	+	+
Pauci-symptomatiques	+	+	+	+
Asymptomatiques	-	+	+	+
Latentes	-	-	+	+

Table 1. Formes cliniques de la maladie coeliaque (44)

Certains signes cliniques, biologiques et/ou histologiques de la MC peuvent s'observer dans d'autres maladies, d'où l'importance d'établir un diagnostic différentiel.

5.2. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de l'intestin, dont les causes restent encore mal définies (génétiques, environnementales, immunologiques...). Elle survient en général entre 20 et 40 ans, mais peut survenir à tout âge chez l'homme et la femme et chez l'enfant (moins de 10% des enfants). Cette maladie évolue par poussées, entrecoupées par des périodes de rémission et d'apaisement pendant lesquels le patient ne ressent aucun symptôme.

Les signes cliniques de la maladie de Crohn, à type de douleurs abdominales, diarrhées chroniques parfois accompagnées de glaires, fatigue et amaigrissement, sont la principale cause de confusion avec la MC. Des symptômes articulaires, cutanés ou oculaires, des diarrhées de malabsorption parfois similaires à la MC peuvent également être observés.

Au niveau de l'histologie intestinale, les lésions de la maladie de Crohn à type d'inflammation et d'atrophie des villosités ressemblent aussi à celles de la MC. Cependant, dans la maladie de Crohn, elles sont plus fréquemment observées dans la partie inférieure, à la jonction de l'intestin grêle et du gros intestin, et elles sont associées à un épaississement de la paroi, contrairement à la MC. De plus, ces lésions inflammatoires sont discontinues et multisegmentaires à l'inverse aussi de la MC.

L'examen proctologique met en évidence des lésions caractéristiques de maladie de Crohn: fissures, fistules et/ou ulcérations endo-anales. Les fissures sont transmurales et le granulome est épithélioïde et géantocellulaire.

Les patients atteints de maladie de Crohn doivent suivre un régime alimentaire particulier différent du régime sans gluten.

La recherche des anticorps sériques spécifiques de la maladie coeliaque est essentielle dans le cas d'une suspicion de maladie coeliaque ou de maladie de Crohn, car elle permet de différencier ces 2 maladies de façon claire (45).

5.3. Autres formes d'intolérance au gluten

5.3.1. L'allergie au blé

L'allergie au blé est caractérisée par une réponse immunitaire déclenchant la production d'anticorps, les immunoglobulines E (**IgE**) dirigées contre certains allergènes contenus dans le blé. Les protéines allergisantes du blé sont présentes à la fois dans la fraction soluble et non-soluble (gluten) du grain de blé. L'allergie au gluten est la principale entité de l'allergie au blé.

Les symptômes de l'allergie au blé se produisent quelques minutes à quelques heures après l'ingestion du blé. L'allergie au blé se traduit par des manifestations respiratoires (asthme, rhinite), cutanées (urticaire, eczéma) ou digestives (vomissements, diarrhées, douleurs abdominales). L'un des syndrome rare mais grave de l'allergie au blé médiée par les IgE est l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort. Les signes cliniques de type anaphylactiques (œdème de Quincke) de ce syndrome se manifestent une dizaines de minutes après un effort effectué après une consommation de blé dans les 10 min à 4 heures avant.

L'allergie au blé affecte surtout les enfants, et peut guérir spontanément vers l'adolescence. Il existe aussi des formes adultes.

En présence d'une réaction immédiate suite à l'ingestion de blé, le diagnostic de l'allergie au blé est confirmé par la positivité des pricktests et des IgE spécifiques du blé, et la négativité des lésions histologiques à type d'atrophie villositaire, hypertrophie des cryptes, et infiltration des lymphocytes intra-épithéliaux. Les prick-tests cutanés doivent être pratiqués avec les protéines allergènes solubles et insolubles du blé.

En cas d'allergie au blé, l'exclusion du blé et du gluten doit être stricte sauf pour l'anaphylaxie induite à l'effort dont la consommation de blé est possible en absence d'effort. Après l'adolescence si le diagnostic est positif pour l'allergie au blé, le régime strict sans blé et sans gluten doit être poursuivit toute la vie du patient (46).

5.3.2. Le syndrome de l'intestin irritable (SII)

Les nouveaux critères de diagnostic du syndrome de l'intestin irritable (SII) de 2016 appelés critères ROME IV :

« Douleur abdominale chronique au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois associés avec au moins 2 des points suivants :

- En relation avec la défécation ;
- Associée avec une modification : de la fréquence des selles ; de l'aspect (apparence) des selles. »

L'aspect (ou consistance) des selles fait appelle à l'échelle anglaise de Bristol (Tabl. 8) :

The diagram is titled 'L'échelle de Bristol' and is set against a green background. It is organized into three main sections: 'Constipation' (Types 1-3), 'Selles idéales' (Type 4), and 'De plus en plus vers la diarrhée' (Types 5-7). Each type is represented by a small image of the stool and a corresponding text description.








Constipation			Selles idéales	De plus en plus vers la diarrhée		
Type 1	Type 2	Type 3	Type 4	Type 5	Type 6	Type 7
						
Petites crottes dures et détachées, ressemblant à des noisettes. Difficiles à évacuer	En forme de saucisse, mais dures et grumeleuses.	Comme une saucisse, mais avec des craquelures sur la surface.	Ressemble à une saucisse ou un serpent, lisse et douce.	Morceaux mous, avec des bords nets (néanmoins aisés à évacuer).	Morceaux duveteux, en lambeaux, selles détrempées.	Pas de morceau solide, entièrement liquide.

Table 2. Consistance des selles selon l'échelle de Bristol (47)

Pour des raisons cliniques, d'autres classifications du SII peuvent être utilisées :

- Prédominance d'une dysfonction intestinale
- Prédominance de la douleur
- Prédominance d'un ballonnement

Le plus souvent, c'est l'anamnèse et l'examen clinique du patient qui font suspecter un diagnostic de SII, sans le recours à des examens complémentaires. Le diagnostic du SII se confirme donc par l'exclusion avec suffisamment de certitude de toute affection organique pouvant être en lien avec les symptômes du patient donné.

Le blé est riche en fructanes qui peuvent être responsables au niveau intestinal d'une diarrhée par effet osmotique et/ ou une fermentation. D'autres protéines végétales contenues dans le blé, telles que les lectines, les agglutinines et les inhibiteurs de la trypsine-amylose peuvent déclencher des symptômes et une réponse immunitaire innée. Cette hypothèse est aussi proposée pour la sensibilité au gluten non coeliaque (48).

5.3.3. La sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC)

Les patients atteints de sensibilité au gluten non coeliaque (SGNC) présentent des symptômes qui surviennent lors la consommation de gluten et qui s'amenuisent sous régime sans gluten. Ces réactions cliniques ressemblent à la MC mais, ces individus ne présentent pas les marqueurs sérologiques et histologiques intestinaux spécifiques de la MC. Cette nouvelle entité SGNC affecte surtout les sujets de 40 à 60 ans.

Les premiers symptômes de la SGNC surviennent de quelques heures à quelques semaines après l'ingestion d'aliments à base de farines de blé, de seigle et d'orge. Ils se manifestent par des troubles gastro-entérologiques (douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, constipation) et extra-intestinaux (maux de tête, fatigue, confusions, eczéma, rash cutané, douleurs musculaires et articulaires, anémie). Bien que les signes cliniques de la SGNC soient souvent similaires à ceux de la MC, ils sont moins violents dans la SGNC.

Il est noté fréquemment chez les patients atteints de SGNC, la présence d'anticorps anti-gliadine native et non d'anticorps anti-gliadine désaminée.

Les marqueurs de prédisposition génétique, HLA DQ2 et/ou DQ8, présents chez 95% des patients atteints de MC, ne sont présents que chez 40% environ des patients atteints de SGNC, c'est-à-dire pratiquement à la même fréquence que dans la population générale saine.

Le diagnostic de SGNC nécessite la recherche des anticorps anti-gliadine native, associée à la recherche des anticorps anti-protéines des farines.

La principale différence de la SNGC avec la MC est la sérologie (46). Cependant, le diagnostic de la SGNC est généralement posé après le test d'élimination et de réintroduction contrôlée du gluten dans l'alimentation (les symptômes cliniques diminuent en absence de gluten dans l'alimentation et réapparaissent lors de la réintroduction).

Contrairement à la MC et l'allergie au gluten, l'exclusion du gluten peut être moins stricte pour les patients atteints de SGNC.

Actuellement, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la SGNC sont encore inconnus (48).

Il est indispensable de savoir différencier l'allergie au blé, la MC et la SGNC (Tabl. 3).

Symptômes	<u>Allergie au blé</u>	<u>Maladie Coeliaque</u>	<u>Sensibilité au Gluten Non Coeliaque</u>
Gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, Vomissements	Douleurs abdominales, Diarrhée, Constipation	Douleurs abdominales, Ballonnements, Diarrhée, Constipation, Nausées, Vomissements
Dermatologiques	Eczéma	Dermatite herpétiforme	Rash cutané, Prurit
Pulmonaires	Asthme, Rhinite, Anaphylaxie avec oedème de Quinck		
Généraux	Fatigue	Douleurs musculaires et articulaires, Perte de poids, Retard de croissance	Fatigue, Douleurs musculaires et articulaires
Neurologiques	Migraines, Vertiges	Ataxie	Migraine
Sérologie	IgE spécifiques des protéines de farine de blé	Ac anti-TG et EMA et Anti-DPGs (type A si pas de déficit et type G)	Ac IgG anti-gliadine native Anti-protéines des farines
Histologie		Infiltration de lymphocytes intra-épithéliaux, Atrophie villositaire, Hypertrophie des cryptes	

Table 3. Comparaison de l'allergie au blé, la MC et la SGNC (46)

6. Comorbidités et complications de la MC (46,49–51)

6.1. Comorbidités

Les comorbidités sont les maladies fréquentes chez les sujets atteints de MC.

Les maladies les plus largement citées sont :

6.1.1. Pathologies auto-inflammatoires

- Psoriasis ;
- Œsophagite à éosinophiles ;
- Maladies inflammatoires chroniques intestinales ;
- Colite microscopique ;
- Sarcoïdose (52).

6.1.2. Pathologies auto-immunes

→ Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 est 20 fois plus fréquent chez les patients atteints de MC que dans la population générale. 3 à 6 % des patients atteints de MC contractent un diabète de type 1. Ceci s'explique par des facteurs génétiques plus fréquemment associés (HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8) chez les patients touchés par ces 2 maladies (53).

→ La thyroïdite Hashimoto est une maladie auto-immune responsable d'une destruction du tissu thyroïdien présente chez 3 à 10 % des sujets atteints de MC (54)(55).

→ La cirrhose biliaire primitive est une hépatite auto-immune chronique responsable d'une cholestase intra-hépatique et d'une destruction des canaux biliaires empêchant l'écoulement du liquide biliaire. Elle est prédominante chez la femme à 90%. La cause de la maladie est à ce jour inconnue. Cette maladie doit être suspectée chez un patient ayant une MC avec des résultats d'examen hépatiques anormaux (56).

- Cholangite sclérosante primaire ;
- Arthrite rhumatoïde ;
- Syndrome de Sjögren ;
- Pancréatite auto-immune.

6.1.3. Pathologies génétiques

Le déficit en immunoglobulines A est présent chez 2 % des individus atteints de MC. Cette anomalie grave rend les patients plus sensibles aux infections.

Le dépistage systématique de la MC chez les sujets atteints du syndrome de Down (Trisomie 21) a été proposé de part la forte association de ces 2 maladies (57).

Le syndrome de Turner, absence partielle ou totale d'un des 2 chromosomes X chez la femme, a été associé à la MC.

6.2. Complications

6.2.1. Lymphomes

Les lymphomes sont des cancers qui s'attaquent au système lymphatique : la moelle osseuse, le thymus et la rate ainsi qu'une centaine de ganglions reliés par des vaisseaux où circule la lymphe et les lymphocytes.

Les principaux lymphocytes sont :

- Les lymphocytes B, qui produisent les anticorps qui aident à combattre les agents infectieux tels les virus. Ils sont responsables de l'immunité humorale.
- Les lymphocytes T, qui détruisent les cellules anormales et contrôlent la réaction immunitaire.
- Les cellules natural-killer (NK), qui s'attaquent aux cellules étrangères.

Les lymphomes débutent par une dégénérescence des cellules lymphatiques et peuvent contaminer les organes filtrant la lymphe que sont : la rate, le thymus et les ganglions.

Les lymphomes s'analysent grâce à la biopsie de ganglions.

Le lymphome non hodgkinien se distingue du lymphome hodgkinien par son caractère hétérogène car il peut atteindre la rate et la moelle osseuse. Le lymphome non hodgkinien est largement plus fréquent puisqu'il représente 4 cas sur 5 des lymphomes.

Le risque de lymphome est significativement augmenté chez les patients atteints de MC. Quelque soit le type de lymphome, le pronostic vital est fortement diminué.

- Le lymphome T intestinal :

Le lymphome T intestinal est le plus fréquent des lymphomes. Il représente la complication ultime de la MC. Il est favorisé par un mauvais suivi du régime d'exclusion strict du gluten. Il touche plus fréquemment les hommes et l'adulte autour de 60 ans. Il doit aussi être recherché en cas de résistance au régime strict sans gluten. Sa dissémination est souvent multifocale. C'est une complication rare mais grave de la MC. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 %. Il est la première cause de mortalité chez les patients atteints de MC (58)(37).

- Sprue réfractaire (état prélymphomateux) :

La sprue réfractaire est une prolifération monoclonale des lymphocytes intra-épithéliaux. Elle définit la persistance de l'atrophie villositaire après 12 mois de régimes strict sans gluten et donc une absence d'amélioration des symptômes de la MC.

Cette affection actuellement considérée comme une forme de transition de la MC vers le lymphome T intestinal (état prélymphomateux) a un pronostic vital très défavorable. Elle s'observe chez 1 à 5 % des adultes atteints de MC.

6.2.2. Cancers digestifs

Dans les études, les patients atteints de MC ont présenté un risque plus élevé de cancer de l'œsophage (rapport de cote (OR) combiné = 3,72, IC 95% 1,90-7,28) et de carcinome de l'intestin grêle (OR combiné = 14,41; IC 95%: 5,53-37,60), alors qu'aucune association significative n'a été observée pour d'autres cancers gastro-intestinaux, y compris les cancers gastriques, colorectaux, hépatiques et pancréatiques (59).

6.2.3. Autres complications

- Complications osseuses : Elles sont dues à la carence en vitamine D et calcium. Ce sont les complications les plus fréquentes. Elles sont de type : retard de croissance (une taille jusqu'à 10 cm sous la moyenne s'observe chez les patients atteints de MC diagnostiqués tardivement), petite taille multifactorielle, rachitisme (défaut de la calcification osseuse chez l'enfant), ostéomalacie (défaut de la calcification osseuse chez l'adulte), ostéopénie, ostéoporose, douleurs osseuses.
- Complications dentaires : hypoplasie de l'email dentaire, mais aussi, saignements des gencives et déchaussements dentaires appelés scorbut liés à la carence en vitamine C.
- Complications hépatiques : transaminases élevées inexplicées. Elles régressent après un an de régime strict sans gluten.
- Complications neurologiques : l'irritabilité, la myasthénie, la dépression, les troubles de l'humeur, l'épilepsie, les migraines, l'ataxie. L'hypothèse évoquée dans le déclenchement de l'épilepsie est une carence en folates.
- Complications génitales : les retards pubertaires, l'aménorrhée secondaire, la ménopause précoce.
- Complications obstétriques : Pour des raisons non élucidées, mais probablement en rapport avec la malabsorption alimentaire intestinale, la MC peut être responsable chez la femme de troubles de la fertilité, complications obstétricales : fausses couches, naissances prématurées ou de faible poids à la naissance chez les enfants de femmes atteintes de MC non traitées par le régime strict sans gluten.
- L'intolérance au lactose : En cas de muqueuse intestinale très lésée, le lactose n'est plus digéré ni absorbé et provoque une fermentation colique responsable de gaz et ballonnements. Il est nécessaire de supprimer les produits laitiers et mettre en place un régime strict sans gluten jusqu'à ce que les villosités se régénèrent et puissent produire la lactase. La

réintroduction des laitages se fera par la suite de façon progressive. Elle pourra se faire sous test de surveillance digestive. Cette anomalie touche 20% des patients atteints de MC.

- Complication cardio-vasculaire : Le risque d'accidents cardio-vasculaires est multiplié par 2 chez les patients atteints de MC.

Les comorbidités et la gravité possible des complications de la maladie coeliaque démontrent l'importance de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie. L'amélioration de la prise en charge passe par la compréhension des mécanismes de la maladie.

7. Paraclinique

7.1. Biologie de la malabsorption

Dans la MC, les examens biologiques consistent à dévoiler les anomalies secondaires à la malabsorption :

- L'hypoalbuminémie ;
- L'hypocalciurie, l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie ou l'hypomagnésémie ;
- L'augmentation des phosphatases alcalines (d'origine osseuse) ;
- L'anémie microcytaire par carence en fer, ou, plus rarement, macrocytaire par carence en folates ou en vitamine B12 ;
- La sidéropénie (manque de fer dans tout l'organisme) avec élévation de la capacité totale de saturation de la sidérophiline (ou transferrine) ;
- L'hypoferritinémie ;
- La chute des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants et allongement du temps de Quick.

Ces examens biologiques aident au diagnostic, au suivi et à la prise en charge de la MC.

7.2. Sérologie

Les tests sont basés sur le dosage de 2 types d'anticorps: les immunoglobulines A (IgA) et les immunoglobulines G (IgG) (Tabl. 2) (43).

Ces anticorps sériques spécifiques de la MC sont de différents types :

- Anticorps anti-gliadine : Ce fut le premier test sérologique mis au point dans les années 1980. Sa sensibilité et spécificité sont relativement faibles. Ce test n'est pas utilisé pour dépister la MC.

- Anticorps (Ig A et G) **anti-endomysium (EMA)** : Le test est très sensible et spécifique pour le dépistage de la MC. Le substrat utilisé est du tissu de cordon ombilical humain. Ce test est effectué par immunofluorescence et exige une grande expérience du technicien de laboratoire pour la réalisation et l'interprétation des résultats.

- **Anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-TGt)** : En 1997, les études ont démontré que l'antigène induisant la formation d'anticorps (Ig A et G) anti-endomysium était l'enzyme anti-transglutaminase tissulaire (TGt ou TG2). Avec l'avènement de la technique d'ADN recombinant, la TGt humaine a été commercialisée. Il s'agit d'un test immunoenzymatique (ELISA) automatisé qui permet la détection rapide d'anticorps anti-tTG dirigés contre les antigènes TGt contenus dans les globules rouges et libérés par hémolyse. Ce test peut s'effectuer en quelques minutes lors d'une consultation unique. De part la technique, le test peut présenter des résultats faussement positifs et faussement négatifs.

- **Anticorps anti-peptides désaminés de la gliadine (anti-DPGs)** :

Ce sont des tests ELISA basés sur la détection d'anticorps IgA ou IgG dirigés contre une combinaison de peptides **désaminés** de gliadine obtenus par synthèse.

ANTIGÈNE	TYPE D'ANTICORPS	TEST	SENSIBILITÉ, % (INTERVALLE)	SPÉCIFICITÉ, % (INTERVALLE)
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	ELISA	80 (42–100)	80 (50–94)
Endomysium	IgA	IFA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	IFA	80 (70–90)	97 (95–100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	ELISA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	ELISA	70 (45–95)	95 (94–100)
Peptide déamidé de la gliadine	IgA	ELISA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	ELISA	80 (70–95)	98 (95–100)

ELISA—essai immunoenzymatique, IgA—immunoglobuline A, IgG—immunoglobuline G, IFA—épreuve d'immunofluorescence. Données tirées de Leffler et Schuppan ¹⁵.

Table 4. Comparaison des tests sérologiques de la maladie coeliaque (60)

Les anticorps anti-TGt et les anticorps anti-endomysim (EMA) sont les plus utilisés de nos jours.

En associant 2 tests (anti-TGt et, EMA ou anti-DPGs), la spécificité s'approche encore plus des 100% (98%) par rapport à chaque test fait individuellement. L'analyse sérique est donc primordiale dans le diagnostic de la MC. Sa grande spécificité permet dans certains cas particuliers d'éviter la biopsie intestinale qui est un examen difficile à réaliser chez les enfants en bas âge par son caractère invasif.

Les anticorps sériques hautement spécifiques et sensibles permettent aussi de suivre la MC. Le taux d'anticorps sériques de la MC reflète la gravité de l'atteinte intestinale. Plus ces anticorps sont élevés plus la muqueuse intestinale est lésée et inversement. Leur régression est surveillée en particulier lors de la mise en place du régime sans gluten chez les patients atteints de MC.

Les IgA apparaissent avant les IgG. La recherche des IgA est donc favorisée en particulier chez le nourrisson. Mais les IgG sont très utiles en cas de déficit en IgA (c'est à dire un taux sérique en IgA inférieur à 0,2 g/L). Les patients atteints de MC sont 5 à 10 fois plus enclins à présenter un déficit sélectif en IgA par rapport à la population générale.

La concentration sérique d'IgA totale est donc toujours prescrite en association avec les tests des IgA spécifiques de la MC afin d'éviter un faux négatif (43).

7.3. Autres examens

- Le dosage de lipides dans les selles de 3 jours: La présence de graisses dans les selles est appelée la stéatorrhée. Elle dévoile la malabsorption si le taux de lipides est de plus 20 g par 24 heures (61).
- L'ostéodensitométrie est très utile afin d'examiner la croissance de l'enfant et de prévenir les complications osseuses (62).
- La biopsie cutanée: L'histologie montre des micro-abcès papillaires à polynucléaires neutrophiles dans les lésions précoces, puis un décollement sous-épidermique (39).
- L'immunofluorescence directe de la peau montre quand à elle, des dépôts granuleux d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts correspondent aux anticorps dirigés contre la transglutaminase cutané appelés anticorps anti-TG3 (39).

7.4. Biopsies intestinales et histopathologie de la MC

7.4.1. Identification des lésions

La mise en place des endoscopies digestives sous anesthésie générale, a permis aux prélèvements anciennement faits par capsule de Crosby puis par capsule de Watson, d'être plus sûrs. Des biopsies duodénales multiples (en étage) sont réalisées par fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD). L'intensité des lésions est **plus forte au niveau proximal** de l'intestin grêle et va en diminuant vers l'intestin grêle distal. Mais des anomalies morphologiques au niveau gastrique ou rectal peuvent parfois aussi être retrouvées.

Pour le diagnostic de la MC, le consensus est d'effectuer 4 à 6 biopsies duodénales dont 2 dans le bulbe. L'évaluation histopathologique de biopsies de l'intestin grêle doit être faite sur des pièces de biopsie bien orientées qui contiennent au moins 3 ou 4 unités villosité-crypte successives visualisées dans leur ensemble et disposées parallèlement les unes aux autres. Ce test difficile à réaliser chez les enfants de 18 mois à 2 ans peut être exclu dans certains

cas très particuliers.

On distingue 4 types de lésions (49) :

- Une **atrophie villositaire** partielle, subtotale, ou totale, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jejunal), se définissant comme une diminution du rapport de la hauteur des villosités sur la hauteur des cryptes qui est dans la muqueuse normale de 3 à 4 ;
- Une **hypertrophie intra-épithéliale** c'est à dire un taux de LIE supérieur à 40 LIE pour 100 cellules épithéliales ;
- Une **hypertrophie cryptique** avec augmentation du nombre des mitoses dans les cryptes à fin d'accélérer le renouvellement épithélial ;
- Une **hypercellularité de la lamia propria**, avec des lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

Ces lésions sont réversibles après la mise en place du régime d'exclusion strict sans gluten (6).

Chez les individus sains (Fig. 15), le nombre de LIE diminue de la base des villosités vers la pointe, le modèle est dit « decrescendo ». La perte de ce motif est jugée plus sensible, mais non spécifique (63).

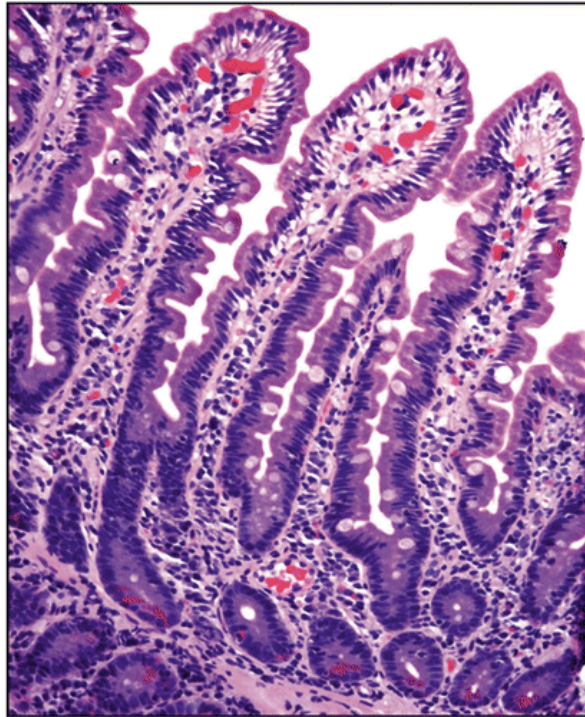


Figure 15. Histologie intestinale d'un individu sain (64)

L'examen microscopique des biopsies de l'intestin grêle doit être effectué en assurant l'inspection et l'évaluation non seulement de la muqueuse et sous-muqueuse, mais aussi de l'aspect luminal, pour identifier les organismes infectieux adhérents ou flottant librement, les corps étrangers et autres.

7.4.2. Classifications des lésions

Différentes classifications ont été proposées pour évaluer les lésions des muqueuses duodénales des patients atteints de MC (30).

Les 2 classifications les plus pertinentes et les plus utilisées sont celles de *Marsh-Oberhuber* et celle de *Corraza-Vilanaci*.

❖ La classification *Marsh-Oberhuber* (Tabl. 3) décrit 5 états (types 0-4) (65).

Les types 1 et 2 ne sont souvent pas reconnus, et les méthodes de différenciation des lésions de type 3a et 3b sont lourdes avec un haut degré de variabilité d'interprétations, même parmi les pathologistes gastro-intestinaux experts (66).

Classification Marsh-Oberhuber	% LIE	Aspect des cryptes	Aspect des villosités
Type 0, Preinfiltrative	Normal(<40)	normal	normal
Type 1, Infiltrative	>40	normal	normal
Type 2, Hyperplasique	>40	hypertrophique	normal
Type 3a, Destructive	>40	hypertrophique	atrophie légère
Type 3b, Destructive	>40	hypertrophique	atrophie modérée
Type 3c, Destructive	>40	hypertrophique	atrophie sévère, muqueuse plate
Type 4, Hypoplastique	>40	atrophique	atrophie sévère, muqueuse plate

Table 5. Classification Marsh-Oberhuber

❖ La classification de *Corazza et Villanacci* (67,68) divise les lésions muqueuses de la maladie coeliaque en 2 catégories (Fig. 16) :

- Grade A : Lésion non atrophique (image A) ;
- Grade B : Lésions atrophiques :
 - Niveaux B1: avec villosités encore apparentes (image B) ;
 - Niveaux B2 : absence totale de villosités (image C).

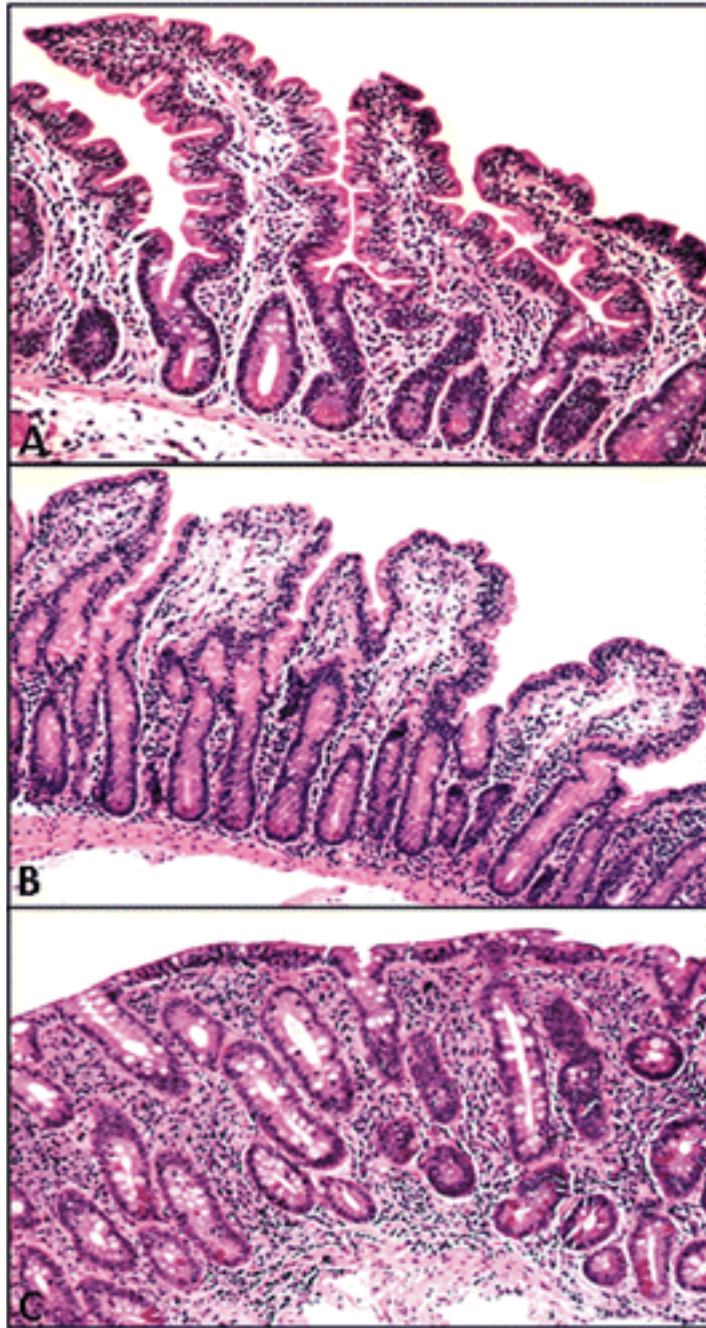


Figure 16. Histopathologie de la MC selon la classification de Corazza-Vilanaci
(A : grade A ; B : grade B1 ; C : grade B2) (30)

Classification Corazza-Vilanaci	% LIE	Aspect des cryptes	Aspect des vilosités
Grade A	>40	normal	normal
		hypertrophique	
Grade B1	>40	hypertrophique	atrophie légère
			atrophie modérée
Grade B2	>40	hypertrophique	atrophie totale

Table 6. Classification de Corazza-Vilanaci

La classification de *Corazza-Vilanaci* (Tabl. 4) est plus simple et démontre une meilleure concordance des stades de la maladie coeliaque que la classification plus lourde de *Marsh-Oberhuber* (Tabl. 5).

Classification Marsh-Oberhuber	Classification Corazza-Vilanaci
Type 0	
Type 1	Grade A
Type 2	
Type 3a	Grade B1
Type 3b	
Type 3c	Grade B2
Type 4	Annulé

Table 7. Comparaison classification Marsh-Oberhuber et Corazza-Vilanaci

L'analyse histologique intestinale est utile au diagnostic et au suivi de la MC. Cependant, le caractère invasif de cette méthode la place en seconde intention après le dosage sérique des anticorps. L'analyse histologique est donc surtout utilisée pour confirmer le diagnostic sérologique de la MC. De même, pour le suivi de la MC, l'analyse sérique est préférée car le taux d'anticorps sériques a été corrélé à la gravité de l'atteinte intestinale.

Le défi majeur pour les cliniciens et les pathologistes est de diagnostiquer le premier stade de la MC, à savoir une augmentation seule des LIE.

Il est essentiel de savoir que l'atrophie villositaire ainsi que l'hypertrophie intra-épithéliale ne sont pas spécifiques de la MC mais s'observent dans de nombreuses autres pathologies.

7.5. Analyse génétique (25,69,70)

La recherche des HLA de prédisposition (ou de susceptibilité) de la MC s'effectue grâce à la technique de biologie moléculaire. C'est une technique de typage ADN par PCR (polymerase chain reaction).

Les HLA les plus significatifs sont HLA DQ2 et DQ8. L'absence des HLA DQ2 et DQ8 est en faveur d'une absence de MC (spécificité 95%). La présence des HLA DQ2 et/ou DQ8 ne permet pas de suspecter une MC puisqu'ils sont aussi retrouvés chez 30 % des individus sains. Les individus homozygotes pour les HLA DQ2 et/ou DQ8 ont plus de risque d'être atteints de MC.

Les HLA DR ne sont pas assez significatifs pour permettre de conclure sur la MC. Cependant ces tests sont intéressants et permettent de faire des études de prévalence de HLA dans les populations, données importantes pour le futur de la MC.

L'analyse HLA DQ2 et DQ8 peut être utile au diagnostic de la MC pour sa valeur prédictive négative mais elle se place en 3^{ème} intention après l'analyse sérique et histologique intestinale.

8. Diagnostic

Le diagnostic de la MC ne peut s'effectuer qu'après ingestion répétée de gluten par le patient. Le régime strict sans gluten ne peut être donc instauré qu'après le diagnostic précis de la MC par un médecin, car il peut perturber les résultats des examens sérologiques et histologiques. En effet, l'absence d'ingestion de gluten diminue le taux d'anticorps spécifiques de la maladie coeliaque chez les patients atteints de cette pathologie, ainsi les anticorps peuvent alors être indétectables par les tests.

Les examens de la MC suivent un ordre :

- 1- L'analyse des signes cliniques évocateurs d'une MC par le corps médical.
- 2- La recherche des anticorps sériques (au moins 2 dosages différents). La recherche des anticorps doit être effectuée par un laboratoire d'analyses médicales expérimenté.
- 3- Les biopsies de la partie haute de l'intestin grêle (duodénum), en cas de positivité des anticorps et même en cas de séronégativité si la présence de signes évocateurs et la suspicion de MC est forte.
- 4- Le typage HLA n'est pas essentiel au diagnostic de la MC mais peut s'avérer intéressant dans certaines situations très particulières.
- 5- Le constat d'une rémission des symptômes cliniques et histologiques et d'une diminution des anticorps sériques après un régime strict sans gluten.

Le test de réintroduction du gluten avec observation d'une rechute c'est à dire une augmentation des anticorps sériques ou une aggravation histologique intestinale, n'est plus recommandé.

Le protocole actuel de recherche de la MC n'est lancé qu'après observation de signes cliniques évocateurs ce qui ne permet pas de diagnostiquer les formes asymptomatiques de la MC ainsi que certaines formes atypiques de la MC ; d'où le sous diagnostic de cette maladie (37).

8.1. Protocole chez l'adulte

Le protocole de diagnostic chez l'adulte suit en France, un algorithme défini par la Haute Autorité de Santé (71) (Tabl. 6).

La première étape consiste à écarter le déficit en IgA.

En cas de déficit en IgA, les IgG anti-TGt ou anti-DPGs sont prescrites et si elles sont positives, les EMA sont prescrites à leur tour.

Après la double positivité sérique, le diagnostic est toujours confirmé par la positivité des biopsies intestinales contrairement au protocole chez les enfants.

En cas de négativité des anticorps sériques anti-TGt ou anti-DPGs, les investigations sont stoppées et la MC écartée.

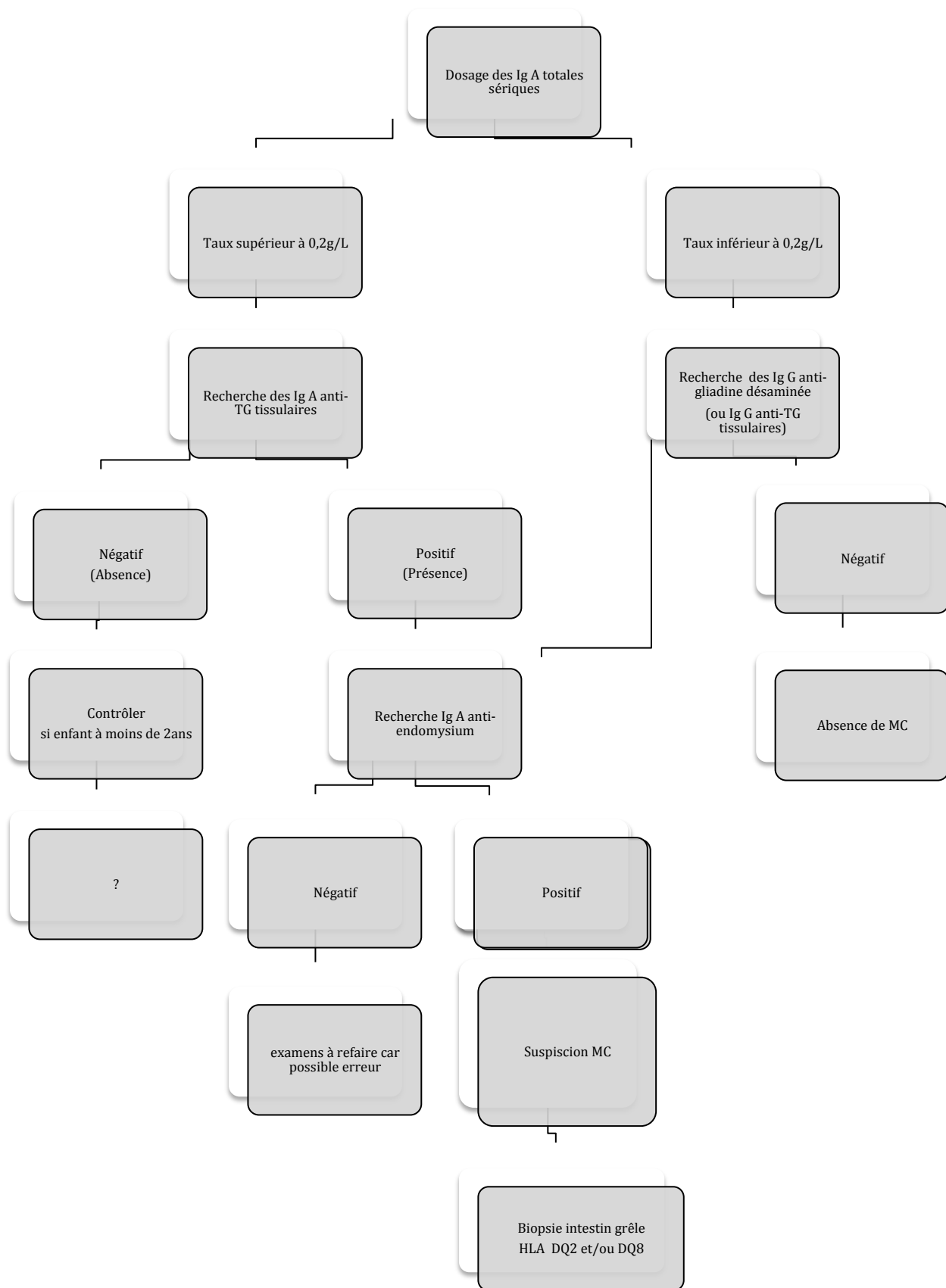


Table 8. Protocole de diagnostic de la MC chez l'adulte

8.2. Protocole chez l'enfant

Le protocole de recherche de la MC chez l'enfant suit les recommandations de 2012 définies par la société européenne de pédiatrie hépatologie et gastrologie (ESPHGAN) (Tabl. 7).

Comme pour l'adulte, après l'analyse des signes cliniques, la première étape consiste à écarter le déficit en IgA. Puis les anticorps sériques de type IgA anti-TGt sont analysés. Si leur taux est inférieur à 10 fois la normale, la biopsie intestinale s'impose. Si le taux d'IgA anti-TGt est supérieur à 10 fois la normale, les IgA EMA et le HLA sont prescrits et la biopsie intestinale peut être évitée.

En cas de déficit en IgA totales associé à la maladie coeliaque, les recherches s'orientent sur les IgG mais il faut prendre en compte les possibles faux négatifs en particulier chez le jeune nourrisson car les IgG apparaissent progressivement à cet âge (46).

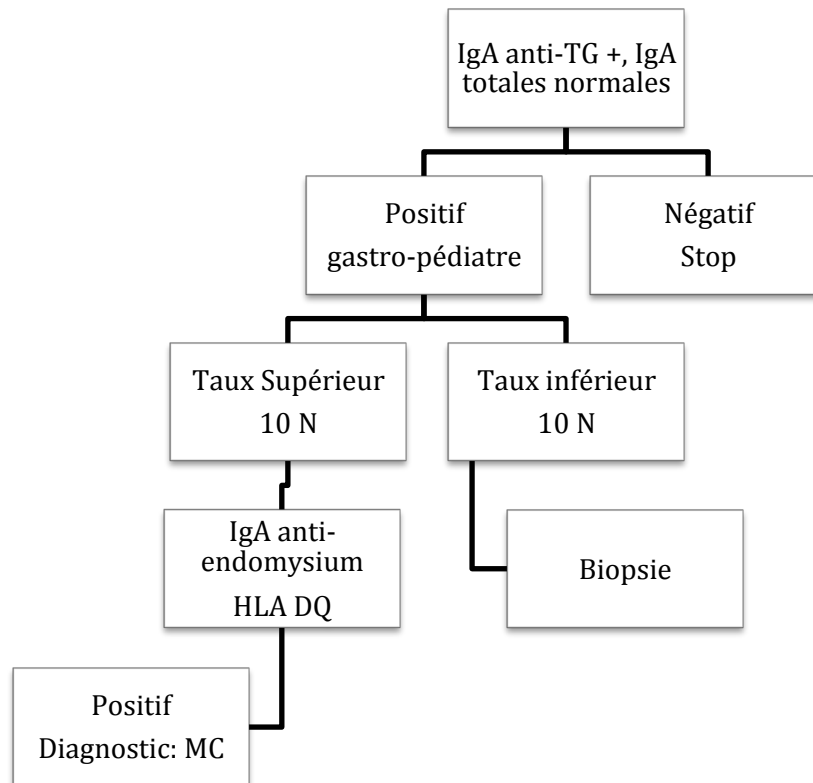


Table 9. Protocole de diagnostic de la MC chez l'enfant

En absence de déficit en IgA, si l'analyse des IgA anti-TGt est négative, la MC peut être écartée.

Malgré la haute efficacité de l'analyse sérique, l'histologie intestinale reste un élément de diagnostic incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et pour les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs).

Quelque soit l'âge du patient, en cas de symptômes cutanés, le protocole doit être complété par une biopsie cutanée à la recherche d'une dermatite herpétiforme. Cet examen doit être réalisé par un dermatologue qui recherche la présence d'anticorps anti-TG3 cutanés (39).

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE ACTUELLE

1. Prévention primaire

Dans la population générale, la prévention de la MC est abordée chez le nourrisson uniquement.

Une étude suédoise (63) a démontré que l'épidémie de maladie coeliaque de la décennie 1990 en Suède était corrélée à l'introduction avant 4 mois du gluten. Mais cette étude est contredite par une autre étude norvégienne.

Les études sur l'allaitement maternel se contredisent tout autant (72).

Malgré tout, l'ESPGHAN rappelle que le risque d'induire une MC par le biais d'un régime alimentaire contenant du gluten ne concerne que les personnes porteuses d'au moins un allèle à risque, soit 30 à 40 % de la population en Europe et de 75 à 80 % des sujets ayant un parent du premier degré atteint de maladie coeliaque. En l'absence d'antécédent familial, les recommandations proposées sur l'âge d'introduction du gluten et l'allaitement maternel s'appliquent à toute la population de nourrissons.

Il est donc recommandé d'introduire le gluten entre l'âge de 4 et 6 mois : progressivement des "farines 2ème âge" dans le biberon après 4 mois: plus précisément 3 grammes de gluten dans l'alimentation par jour, puis augmenter progressivement les doses afin d'atteindre la dose totale de céréales et de gluten.

L'introduction du gluten doit se faire avant la fin de l'allaitement maternel car, de façon générale, le lait maternel posséderait des facteurs favorisant une immunotolérance même si ceci n'est pas démontré dans la MC (73).

2. Prévention secondaire

Les symptômes chez les patients atteints de maladie coeliaque sont prévenus par le régime d'exclusion strict du gluten. En effet, l'exclusion totale du gluten permet d'éviter les lésions de la muqueuse intestinale (74).

2.1. Principe général du régime d'exclusion totale du gluten

Le régime sans gluten repose sur l'exclusion totale de toutes les céréales contenant du gluten : blé, seigle, orge et avoine. Ce régime est instauré uniquement après accord médical et il est poursuivi à **vie de façon stricte** (51).

Ces céréales sont retrouvées dans le pain, la farine, les biscottes, les biscuits, les semoules, les pâtisseries, les viennoiseries, les pâtes ou la chapelure par exemple. Mais la présence du gluten peut se cacher dans des sources moins évocatrices telles que les sauces, soupes, bouillons et autres. Le patient atteint de MC doit apprendre à repérer les traces de gluten grâce à la lecture complète des étiquettes des emballages des produits (75).

Les 3 tableaux suivants listent les aliments de façon non exhaustive.

Aliments autorisés sans restriction s'ils sont purs	
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre	Pommes de terre et féculé de pomme de terre, riz, légumes secs : Haricots secs, pois cassés, fèves, pois chiches, lentilles ; soja, châtaignes, maïs et féculé de maïs, sarrasin (blé noir), millet, manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca, surgho, arrow-root (dictame), igname, patate douce, topinambour, fruits à pain, quinoa
Légumes	Tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve nature
Fruits frais	Tous autorisés : frais, en conserve nature, surgelés nature
Fruits oléagineux	- Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches, sésame... : frais ou grillés « nature » (attention toute particulière peu connue au vrac ou aux conditionnements du commerce qui peuvent être contaminés par du gluten) ; - Olives, avocats.
Laits, produits laitiers	- Entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT ; - Lait de chèvre et de brebis ; - Lait fermenté nature ; - Préparation à base de soja nature.
Dérivés du lait	- Yaourts, suisses, « nature » et aromatisés ; - Fromage blanc « nature » et aromatisé ; - Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés...
Viandes	- Fraîches du boucher ; - Surgelées et conservées au naturel
Charcuteries	- Fraîches : jambonneau non pané, bacon, poitrine salée fumée ou non, lardons ; - Industrielles : rillettes de canard, d'oie, confit de foie gras au naturel.
Produits de la mer	- Poissons frais, salés, fumés, surgelés au naturel, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc... ; - Crustacés, mollusques « nature » ; - Tous les œufs de poisson.
Oeufs	Tous autorisés

Table 10. Présentation des aliments autorisés dans le régime strict sans gluten

Les aliments emballés dans le commerce sont autorisés après contrôle de l'étiquette	
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre	<ul style="list-style-type: none"> - Pommes de terre cuisinées du commerce, en boîte ou surgelées ; - Pommes dauphines, pommes noisettes, frites (surgelées), chips et purées ; - Ragoût et gratin de pommes de terre ; - Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées, ou en conserve) ; - Galettes du commerce et des crêperies à base de riz, millet et sarrasin ; - Céréales soufflées à base de maïs, de riz (pétales de maïs, riz soufflé...).
Légumes	<ul style="list-style-type: none"> - Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés ; - Potages et soupes en sachet ou en boîte.
Fruits frais	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits confits ; - Fruits séchés en vrac ; - Desserts à base de fruits.
Fruits oléagineux	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits oléagineux autres que « nature » ; - Mélange de fruits secs.
Laits, produits laitiers	<ul style="list-style-type: none"> - Laits parfumés ; - Préparations à base de soja parfumé.
Dérivés du lait	<ul style="list-style-type: none"> - Crèmes épaisses, liquides et autres du commerce ; - Yaourts aux fruits, yaourts au soja et autres desserts frais lactés ; - Fromages à tartiner, à moisissures.
Viandes	<ul style="list-style-type: none"> - Cuisinées : du traiteur, surgelées ou en conserve ; - Viandes hachées.
Charcuteries	<ul style="list-style-type: none"> - Jambon blanc (ou épaule) de porc, jambon cru ; - Pâtés et gélâtines ; - Chorizo, cervelas, salami, saucissons, saucisses séchées ; - Farce charcutière, purée et mousse de foie gras, rillettes ; - Charcuteries de volailles ; - Autres charcuteries.

Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> - Surimi ; - Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, du commerce ou surgelés) ; - Beurre de poisson et de crustacés, tarama.
Oeufs	Tout les œufs hors de leur coque, en bouteille, en omelette et autres préparations

Table 11. Aliments autorisés dans le régime strict sans gluten après contrôle de la composition

Aliments incompatibles	
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre	<ul style="list-style-type: none"> - Blé (froment) et ses dérivés : farine, fécule de blé, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannelloni, ravioli, pain ordinaire, pain complet, pain au son, pains fantaisies (au lait, aux noix, au chocolat, viennois, ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons, etc..., gâteaux secs, sucrés, salés (biscuits apéritif), pâtisseries, préparations pour pâtisseries, chapelure, pain azyme, pâtes surgelées ou en boîte, pâtes à tarte, galettes du commerce et des crêperies à base de blé ; - Orge et ses dérivés : farine, orge perlé, orge mondé, malt ; - Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices ; - Céréales soufflées contenant des céréales incompatibles (muesli, blé soufflé...); - Epautre, kamut, triticales ; - Avoine et ses dérivés : flocons, céréales etc...
Dérivés du lait	<ul style="list-style-type: none"> - Desserts lactés à base de céréales et muesli ; - Fromages panés.
Viandes	<ul style="list-style-type: none"> - Quenelles ; - Viandes panées, en croûte.
Charcuteries	Jambonneau pané, paté en croûte, friand, quiche, bouchée à la reine de charcuterie
Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons panés, fumés ; - Quenelles, bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.

Table 12. Aliments incompatibles au régime strict sans gluten

Il est important de valoriser les aliments et produits que peuvent manger les patients atteints de maladie coeliaque. Ce sont : le riz, le millet, le quinoa, l'amarante, le sarrasin, le maïs, la pomme de terre ainsi que les légumes secs comme les pois cassés, les lentilles, les pois chiches, les fèves et les haricots. Cependant lorsque ces aliments sont cuisinés ou emballés, ils peuvent être contaminés par du gluten, ils ne sont donc pas forcément autorisés aux

patients atteints de MC. La lecture de l'étiquette est donc indispensable pour tout les produits commerciaux.

Les dérivés de l'amidon de blé concernent les sirops de glucose, les dextroses et les maltodextrines (ou maltodextroses).

L'autorité européenne de la sécurité des aliments (AESA), et la Commission européenne ont publié le 28 novembre 2007 la Directive 2007/68/CE listant les ingrédients ou substances exemptés de façon définitive de l'étiquetage des allergènes. Les sirops de glucose à base de blé dont le dextrose, les maltodextrines « base blé » et les produits dérivés ne seraient pas susceptibles, dans des conditions spécifiques, de provoquer des effets indésirables chez les patients sensibles ou intolérants au gluten. La teneur en gluten serait inférieure à 20 mg/kg.

La toxicité de l'avoine est variable mais l'absence de contamination de l'avoine par le blé ne peut être garantie en raison des rotations de cultures (alternance blé/avoine) et de l'utilisation des machines de récoltes et de stockage. L'avoine n'est donc pas autorisée pour les patients atteints de MC bien que cette céréale soit génétiquement plus proche du maïs et du riz que du blé (76).

L'orge et le malt servent à la fabrication de la bière.

Des précautions particulières doivent être prises au quotidien et lors des repas pris à l'extérieur. Une vaisselle ou des ustensiles ayant servi à des aliments à base de gluten, peuvent entraîner une contamination. Le partage du four ou du grille-pain avec le reste de la famille peut aussi en être une source.

2.2. Etiquetage

Les céréales ne contenant pas de gluten peuvent être contaminées sur les chaînes de production, de transformation ou d'emballage. La lecture des étiquettes des produits est alors primordiale pour les malades (77) (Tabl. 11).

Présence de gluten	Absence de gluten
<ul style="list-style-type: none"> - « amidon » issu des céréales interdites ; <li style="padding-left: 20px;">- « matières amylacées » ; - « protéines végétales » issues des céréales interdites ; <li style="padding-left: 20px;">- liant protéinique végétal, malt ; <li style="padding-left: 40px;">- « extrait » de malt ; - agents anti-agglomérants des pâtes de fruits ; - certains épaississants des produits allégés. 	<ul style="list-style-type: none"> - « amidon » issu des céréales autorisées ; <li style="padding-left: 20px;">- « arôme » de malt ; <li style="padding-left: 20px;">- fécule , dextrine , maltodextrine ; <li style="padding-left: 20px;">- sirop de glucose , glutamate , gélatine , lécitine épaississantes (caroube, gomme de xanthane) ; <li style="padding-left: 20px;">- agents de texture (alginates, carraghénane) ; additifs E suivis de 3 chiffres.

Table 13. Les ingrédients et dénominations correspondant à la présence ou non de gluten

Depuis mars 2000, les « aliments diététiques sans gluten » ont fait leur apparition dans le commerce. Les pains, pâtes, farines et autres produits étiquetés « sans gluten » sont soumis à une réglementation particulières avec une possibilité de remboursement partiel par la sécurité sociale jusqu'à un palier mensuel selon le total du montant des produits « sans gluten » remboursables consommés.

Depuis 2003 et selon la directive 2003/89/CE, les industriels sont obligés de détailler les ingrédients composés et de déclarer, dans la liste des ingrédients, additifs ou auxiliaires technologiques de l'étiquette, la présence de 12 allergènes, appelés ADO (Allergènes à Déclaration Obligatoire) dont le gluten fait parti sans aucun seuil. Depuis le 13 décembre 2014, cette réglementation européenne a été étendue aux produits non-pré-emballés (vrac) boulangerie, traiteur, cantine, restaurants... (application article 14 règlement INCO) et depuis le 1^{er} juillet 2015. Certains produits peuvent être signalés comme « contenant du gluten » alors que le taux est si faible, voire nul, qu'il ne présente aucun risque pour le malade.

Dans les chaînes de fabrication, il peut y avoir contamination involontaire des denrées alimentaires. La mention « peut contenir des traces de... » a donc été créée par les industriels pour palier ce problème. Il s'agit d'une précaution pour couvrir les industries agroalimentaires qui en abusent.

L'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) se bat pour que l'étiquetage des allergènes présents de façon involontaire puisse être justifié par la mise en place d'une méthode « HACCP allergènes ».

Le HACCP, Hazard Analysis Critical Control Point, est un système qui identifie, évalue et maîtrise les dangers significatifs au regard de la sécurité des aliments.

Les aliments diététiques « sans gluten » apparus en 2000, sont définis dans la Norme Codex. Aujourd'hui, ils contiennent **moins de 20 mg/kg** de gluten dans le produit fini, contre 200mg/kg auparavant (78). Ils sont composés ou fabriqués uniquement à partir d'ingrédients exempts de blé, de seigle, d'orge ou d'avoine et/ou d'ingrédients issus de ces quatre céréales traitées spécialement pour retirer le gluten.

Le règlement européen (CE) n°41/2009 du 20 janvier 2009, relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires destinées aux sujets atteints de MC, est applicable à partir du 1er janvier 2012. Il regroupe:

- Les aliments diététiques sans gluten, définis par le Codex Alimentarius, « sans gluten » avec un seuil de 20 mg/kg et à «très faible teneur en gluten » avec un taux compris entre 20 et 100 mg/kg (77) ;
- Les aliments pour bébés de moins de 6 mois (sauf préparations pour nourrissons et préparations de suite), « sans gluten » avec un seuil de 20 mg/kg ;
- Les aliments courants, fabriqués dans les mêmes conditions de propreté que les aliments diététiques et contrôlés de la même façon, « sans gluten » avec un seuil de 20 mg/kg.

Les mesures sont prises sur le produit fini et les mentions figurent près du nom du produit vendu.

Selon l'étude de Catassi, même si les produits sans gluten peuvent contenir jusqu'à 20mg/kg de gluten leur consommation quotidienne n'atteint pas le seuil de 50 mg par jour de gluten, à partir duquel les symptômes commencent à réapparaître (78).

En 1996, l'AFDIAG a déposé à l'INPI (Institut national de la propriété industrielle) le logo « épi de blé barré » qui indique que la fabrication et le conditionnement des produits sont réalisés

dans un environnement non contaminé, et à un seuil de 20 mg/kg de gluten dans le produit fini. Le logo (Fig. 17) permet aux malades de reconnaître plus aisément leurs produits dans les magasins en France et à l'étranger (79).



Logo « épi de blé barré dans un cercle »

Figure 17. Logo international des aliments sans gluten (79)

Les produits sans gluten ont un index glycémique et une teneur en graisse parfois plus élevés que les produits classiques. Ils ne conviennent donc qu'en cas de MC diagnostiquée.

Il existe des bières sans gluten où le malt d'orge est remplacé par le malt d'une autre céréale sans gluten, de sucre inverti ou de glucose. La Schnitzer Bräu est par exemple brassée au malt de millet et de haricot mungo.

Les vinaigres quand à eux ne sont pas tous autorisés dans le régime strict sans gluten. L'origine des vinaigres d'alcool est très variable (blé, pomme, pomme de terre, maïs, betterave, bois..). Les vinaigres distillés à partir de blé, les vinaigres d'alcool aromatisés (en raison de la présence d'agents de saveur pouvant contenir du gluten) et les vinaigres maltés sont théoriquement déconseillés (même si la distillation semble détruire le gluten). En raison de la difficulté à obtenir les informations sur leur origine, les vinaigres d'alcool sont

déconseillés. Les vinaigre de vin et balsamique, ne contiennent normalement pas de blé, ils sont autorisés dans le régime strict sans gluten.

Malgré tout, il est considéré que tout produit peut contenir du blé même si son origine ne le justifie pas car en effet de nombreux additifs peuvent contenir du blé. Donc, chaque produit doit être étudié même s'il n'est pas fabriqué à partir de céréales contenant du gluten (77).

2.3. Médicaments et le régime d'exclusion strict du gluten

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la prise en charge des patients atteints de MC, puisqu'il doit veiller à l'absence de gluten dans les médicaments qui leurs sont délivrés.

Les formes destinées à la voie orale (comprimés, capsules ou gélules) représentent un problème car leurs excipients sont souvent à base de gluten.

Les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont à ce jour exemptes de gluten quelque soit le nom de la spécialité.

Les excipients à base de gluten sont : l'amidon de blé, l'huile de germe de blé, le son de blé, le blé, la farine de blé, le son d'orge, l'amylase végétale qui peut être extraite de l'orge (Maxilase, Mégamylase).

Il n'existe pas de mention "sans gluten" sur les boites de médicaments. Il est donc important pour les personnes atteintes de MC, de vérifier systématiquement la composition des spécialités pharmaceutiques car les laboratoires peuvent changer de formulation sans information préalable.

Dans le Vidal, la mention « gluten » ou « amidon de blé » apparaît déjà pour les spécialités pharmaceutiques concernées. La liste de ces médicaments princeps interdits dans le RSG est donc mise à jour chaque année dans le Vidal.

Certaines spécialités à base de gluten sont les seules à contenir le principe actif. Le rôle du pharmacien en collaboration avec les médecins devient indispensable. Ils doivent chercher à remplacer les médicaments contenant du gluten par d'autres sans gluten, si possible. Si cela est impossible, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments doit donc être évalué avant toute exclusion.

En effet, les dernières recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (ANSM) datant de 2008, stipulent que l'amidon de blé ne contient que des traces de gluten, et devrait être considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une MC ; et ne devrait être contre-indiqué que dans le cas d'allergie véritable au gluten. Mais selon la sensibilité du patient atteint de MC, les médicaments à base de gluten peuvent être aussi écartés (77).

2.4. Prise en charge globale

2.4.1. Le rôle de l'Association française des intolérants au gluten

Pour que le régime sans gluten strict soit efficace, il faut que le patient et son entourage aient une parfaite connaissance des ingrédients et additifs autorisés et interdits. Pour cela, un entretien avec un diététicien et une adhésion à l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) sont conseillés. Les principales difficultés rencontrées sont la lecture des étiquettes des produits du commerce, le coût onéreux des produits de substitution, et les repas pris en dehors du domicile.

L'AFDIAG est une source d'informations sûres et de conseils. Elle organise des stages d'éducation nutritionnelle et des ateliers cuisines pour les patients atteints de maladie coeliaque. L'association est une très bonne interface pour les professionnels et pour la population générale. Elle propose régulièrement et dans toute la France, des rencontres avec les professionnels spécialisés dans la MC et lance régulièrement des campagnes d'informations.

2.4.2. Education nutritionnelle (80,81)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique), et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches (82).

Pour les sujets atteints de maladie coeliaque, l'éducation thérapeutique permet de suivre le régime sans gluten en toutes situations, en particulier pour les repas pris en dehors du domicile (restaurant, cantine, chez des amis...). L'éducation thérapeutique permet aux malades de s'adapter aux situations et elle leur permet de mieux comprendre leur maladie et l'importance de suivre le régime.

Le programme d'éducation thérapeutique personnalisé prend en compte l'analyse des besoins, de la motivation et de la réceptivité du patient ; la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps ; le choix des contenus des recommandations et des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets de la prise en charge.

Chez les patients atteints de maladie coeliaque, les modifications du mode de vie (équilibres diététiques) permettent de faire face aux problèmes occasionnés par la maladie (écart social et problèmes des repas extérieurs), et impliquent l'entourage dans la gestion de la maladie.

Contrairement aux idées reçues, l'ETP ne se résume pas à la délivrance d'une information.

L'éducation thérapeutique requiert l'intervention d'une équipe multidisciplinaire de professionnels dont la composition dépend de l'âge, du type, du stade et de l'évolution de la maladie, de la nature des compétences à acquérir par le patient.

L'équipe de l'éducation thérapeutique comporte : 1 médecin généraliste ou pédiatre, 1 gastroentérologue, 1 psychiatre, 1 nutritionniste et l'AFDIAG.

L'ETP vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Il est prouvé que mieux comprendre sa maladie améliore son observance thérapeutique.

L'ETP est un processus continu, partie intégrante et permanente de la prise en charge du patient.

L'ETP est primordiale dans le traitement de la MC puisque qu'elle consiste à éradiquer le

gluten de l'alimentation du malade durant toute sa vie.

L'ETP permet aux professionnels de santé: médecins (généralistes, endocrinologues, pédiatres, nutritionnistes), diététiciens et AFDIAG de suivre l'observance du régime.

L'ETP a pour but d'aider le patient à bien appliquer le régime mais aussi de rassurer le patient et le motiver malgré les difficultés.

Sur la base des mêmes règles hygiéno diététiques, le professionnel adaptera ses conseils et ses solutions au mode de vie du patient. Le langage et la méthodologie sont ciblés en fonction de l'âge et du niveau de compréhension du patient.

La durée de l'éducation sera adaptée à chaque patient.

Alors que le régime sans gluten fait partie du langage courant, la pratique correcte est le plus souvent méconnue (83).

Depuis plusieurs années, les actions de l'AFDIAG sont responsables des grandes révolutions de la MC. L'une des dernières démarches intitulée « La campagne pour la cuisine collective » initiée en 2013 en est un bon exemple. Des réunions pour tous, des dialogues, des cours de cuisines et autres sont organisés régulièrement dans toute la France. Le site mis à jour régulièrement est devenu incontournable pour la MC.

Les produits sans gluten sont plus chers que leurs équivalents contenant du gluten. Ils ne sont pas disponibles dans tous les pays.

Le gluten peut se trouver dans des produits de base pour la cuisine comme par exemple le sucre glace ou encore les sauces, bouillons et autres.

Les méthodes pour bien cuisiner sans traces de gluten sont complexes. La lecture des étiquettes et la cuisine sans gluten nécessitent d'être très informé.

Actuellement en France, les restaurants sans gluten sont extrêmement rares et concentrés sur Paris. Même si certains restaurants proposent des plats sans gluten, ce ne sont pratiquement jamais aux normes sans gluten strict.

Le pourcentage de patients respectant le régime strict sans gluten varie entre 42 % et 91 %. Il est plus faible chez les minorités ethniques et chez les sujets où la maladie coeliaque est diagnostiquée dans l'enfance.

3. Traitement actuel de la maladie coeliaque

Le traitement actuel majeur et universel pour tous les patients atteints de maladie coeliaque est le régime d'exclusion strict du gluten.

Le régime peut être associé dans certains cas à une supplémentation vitaminique ou des médicaments. Ces médicaments peuvent concerner les symptômes ou les complications liées à la maladie. La prescription d'un anti-diarrhéique par exemple est possible. La Dapsone peut aussi être administrée en début de traitement de la dermatite herpétiforme.

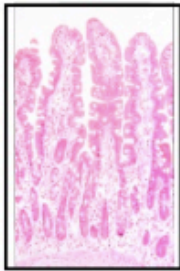
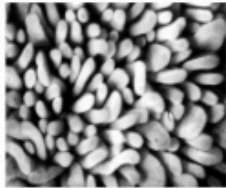
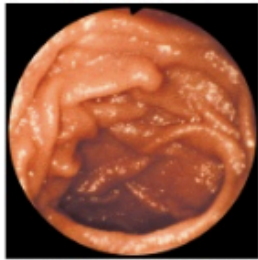
Les effets bénéfiques du régime d'exclusion strict du gluten sont :

- Au bout d'un mois : la diminution des symptômes de la maladie ;
- Après plusieurs semaines : la disparition des autoanticorps ;
- Au bout de 12 à 18 mois : la diminution de l'atrophie des villosités intestinales ;
- A long terme : la réduction du risque de la majorité des complications.

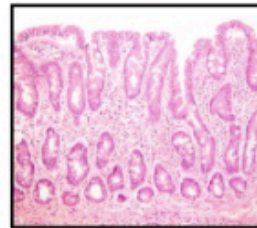
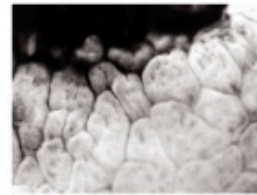
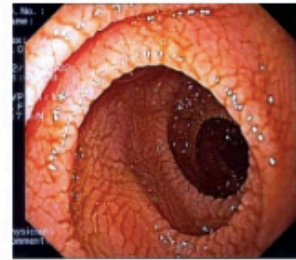
Le régime strict sans gluten permet la cicatrisation intestinale (Fig. 18) et donc la réduction de la malabsorption et l'amélioration de l'état de santé. En effet, plusieurs mois de régime strict sans gluten suffisent à normaliser la muqueuse intestinale et donc à faire disparaître les principaux signes cliniques notamment les signes gastriques et la fatigue (84). Mais, la disparition des signes visibles par le patient ne signifie pas la guérison.

Parfois les avantages du régime sont faiblement visibles à court terme par les malades, cependant, ces avantages sont indéniables sur le long terme. Le patient doit poursuivre le régime strict sans gluten au quotidien pour en retirer les bénéfices.

Normal small bowel



Celiac disease



Gluten
→
←
Gluten-free diet

Figure 18. Effets du gluten sur la muqueuse duodénale des patients atteints de MC (84)

4. Suivi de la maladie coeliaque

Le suivi de la MC se fait grâce au dosage des anticorps sériques et éventuellement grâce aux biopsies intestinales. Les examens sont prescrits avec une fréquence propre à chaque patient.

PARTIE 3 : DISCUSSION SUR LES NOUVELLES PISTES PREVENTIVES ET THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE

La prévalence toujours croissante de la MC et la difficulté du traitement par le régime strict sans gluten poussent à réfléchir sur de nouvelles pistes à la fois préventives et thérapeutiques.

1. Prévention future

1.2. Prévention primaire

Nouvelles pistes préventives chez le nourrisson :

Trois hypothèses ont été étudiées mais sont à confirmer dans des études de grande cohorte:

Le *Rotavirus* possède des parentés dans sa structure avec la gliadine, il pourrait ainsi faciliter le déclenchement de la MC. Il provoque des troubles intestinaux graves avec déshydratation et abîme l'intestin (85). Le vaccin contre le *Rotavirus* est envisageable chez tout les nourrissons apparentés de 1er degré avec une personne atteinte de MC et/ou chez les porteurs des HLA de prédisposition pour la maladie coeliaque.

Il semblerait que les enfants, génétiquement prédisposés, qui naissent en automne, ont un risque supplémentaire d'avoir la MC. Ceci est probablement dû au risque d'infections intestinales des bébés plus élevé qu'en été (86). Les couples porteurs des HLA de prédisposition pourraient programmer les naissances de leurs enfants durant la période estivale.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans l'estomac diminueraient la digestion des protéines notamment le gluten et favoriseraient ainsi la MC. Les IPP seraient contre-indiqués

chez les enfants apparentés de 1er degré avec une personne atteinte de MC et/ou aux porteurs des HLA de prédisposition pour la MC (87).

1.2. Prévention chez les apparentés

Une nouvelle recommandation consiste à analyser le HLA des frères et sœurs de 1er degré des patients atteints de MC. En cas de positivité du HLA, il serait recommandé chez ces patients génétiquement prédisposés à la MC, un suivi régulier et une alimentation toute la vie, pauvre en gluten, orientée sur le blé ancestral ou détoxifié.

2. Traitement futur

Le régime strict sans gluten est très fastidieux. Il nécessite une motivation considérable du patient et de sa famille.

Les cibles alternatives potentielles actuellement étudiées, sont censées protéger les patients d'ingestions mineures de gluten non intentionnelles ou inévitables. Ces stratégies visent trois principaux facteurs pathogènes : le facteur environnemental (gluten), les prédispositions génétiques et la perméabilité intestinale anormale (17).

2.1. Elaboration de céréales génétiquement modifiées

Les peptides de gliadine du gluten sont caractérisés par la présence de la glutamine, un acide aminé substrat pour la transglutaminase tissulaire (88). Cette réaction multiplie par 100 l'affinité des peptides de gluten aux récepteurs DQ2 et DQ8 et provoque une induction forte des lymphocytes T spécifiques (25). Grâce au séquençage des gènes du blé, il serait possible de sélectionner les types de cultures qui ne contiendraient pas les α et γ -gliadines toxiques (89).

2.2. Supplémentation orale enzymatique

Les peptides de gluten sont riches en proline et sont très résistantes à la protéolyse enzymatique dans le tube digestif. Les études se penchent sur des prolyl-oligopeptidases qui pourraient dégrader les peptides de gliadine toxiques avant qu'elles n'atteignent la muqueuse de l'intestin grêle (90).

Les recherches les plus avancées sur ce type d'enzymes concerne la mise au point d'un mélange de 2 protéases, de *Sphingomonas capsulata* et de l'orge, qui pourrait atténuer les lésions intestinales liées au gluten (51)(91).

2.3. Connecteurs de polymère

Un polymère, le P(HEMA-co-SS) a permis de diminuer les effets sur les paramètres de perméabilité et d'inflammation, et de moduler la réponse immunitaire du gluten. Le polymère séquestre les composés toxiques du gluten dans la lumière intestinale. Des études de toxicité et de biodistribution en administration aiguë et chronique sont prometteuses. Ce polymère pourrait être exploité pour doper l'absorption du gluten (92,93).

2.4. Utilisation d'un Inhibiteur de la zonuline

La gliadine est connue pour provoquer une sécrétion accrue de zonuline. Elle modifie la perméabilité intestinale, facilite le transport des peptides du gluten vers la lamina propria et déclenche des processus inflammatoires caractéristiques de la MC ou des maladies inflammatoires de l'intestin.

L'Acétate de Larazotide est un inhibiteur de la zonuline humaine. Il stabilise les connexions de l'épithélium intestinal in vitro et in vivo chez la souris sensibilisées au gluten (94). Cette molécule devrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de MC et leur permettre de tolérer de faibles quantités d'aliments contenant du gluten (95).

2.5. Moduler la réponse immunitaire et induire une tolérance

2.5.1. Thérapie de désensibilisation (vaccins thérapeutiques)

Les vaccins thérapeutiques concernant les peptides immunogènes visent à modifier la réponse des lymphocytes T.

En Australie, les chercheurs ont identifié les trois peptides immunogènes du blé, du seigle et de l'orge (respectivement : gliadine, sécaline, hordénine) provoquant une réponse immunitaire en cas de MC. Une combinaison de ces trois peptides clés a été incluse dans le vaccin Nexvax 2. Le vaccin induirait une tolérance au gluten (89,91). Le vaccin est actuellement testé sur les patients atteints de MC en Australie, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis (96).

2.5.2. Bactéries probiotiques ou nématodes

Le chercheur, Lindfors a observé que l'ajout de deux souches de probiotiques (*Lactobacillus fermentum* et *Bifidobacterium lactis*) aux cultures de cellules épithéliales de l'intestin grêle pourrait inhiber l'effet préjudiciable du gluten sur l'intestin. Ces probiotiques pourraient également accélérer la rémission histologique lors de l'instauration du régime strict sans gluten (89,91).

2.6. Inhibiteurs de la transglutaminase

Il existe trois classes d'**inhibiteurs de TG2** qui diffèrent sur leurs mécanismes d'action.

Les inhibiteurs compétitifs bloquent la TG2 par compétition avec le gluten sur le récepteur. Ils bloquent donc l'accès sans modification covalente de l'enzyme. Les inhibiteurs irréversibles se fixent sur la TG2 de façon irréversible et en modifie la covalence contrairement aux réversibles qui se fixent de façon temporaire (97).

Récemment, trois inhibiteurs de TG solubles montrent une sélectivité élevée pour la TG2

intestinale (98). Le but est de produire un inhibiteur qui pourrait traverser la muqueuse intestinale et se retrouverait dans la lamina propria en concentration suffisante efficace contre le gluten tout en exerçant une activité systémique la plus faible possible. Le problème est que certains peptides de gluten sont immunogènes sans désamination par la TGt. Par conséquent, la combinaison avec d'autres produits pharmaceutiques reste à étudier (89,99)(100).

2.7. Traitement anti-inflammatoire

Un taux plus élevé de certaines cytokines pro-inflammatoire est observé chez les individus atteints de MC qui ne suivent pas encore le régime strict sans gluten (101). Ces cytokines pourraient être des cibles efficaces dans le traitement de la MC.

Le médecin italien, Costantino a montré que les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF- α sont efficaces dans le traitement des patients atteints de MC résistants au régime strict sans gluten et résistants à la thérapie par glucocorticoïdes. Toutefois, le coût élevé et les effets secondaires graves possibles disqualifient l'utilisation des anticorps monoclonaux chez les individus atteints de MC répondants au régime strict sans gluten (102)(100).

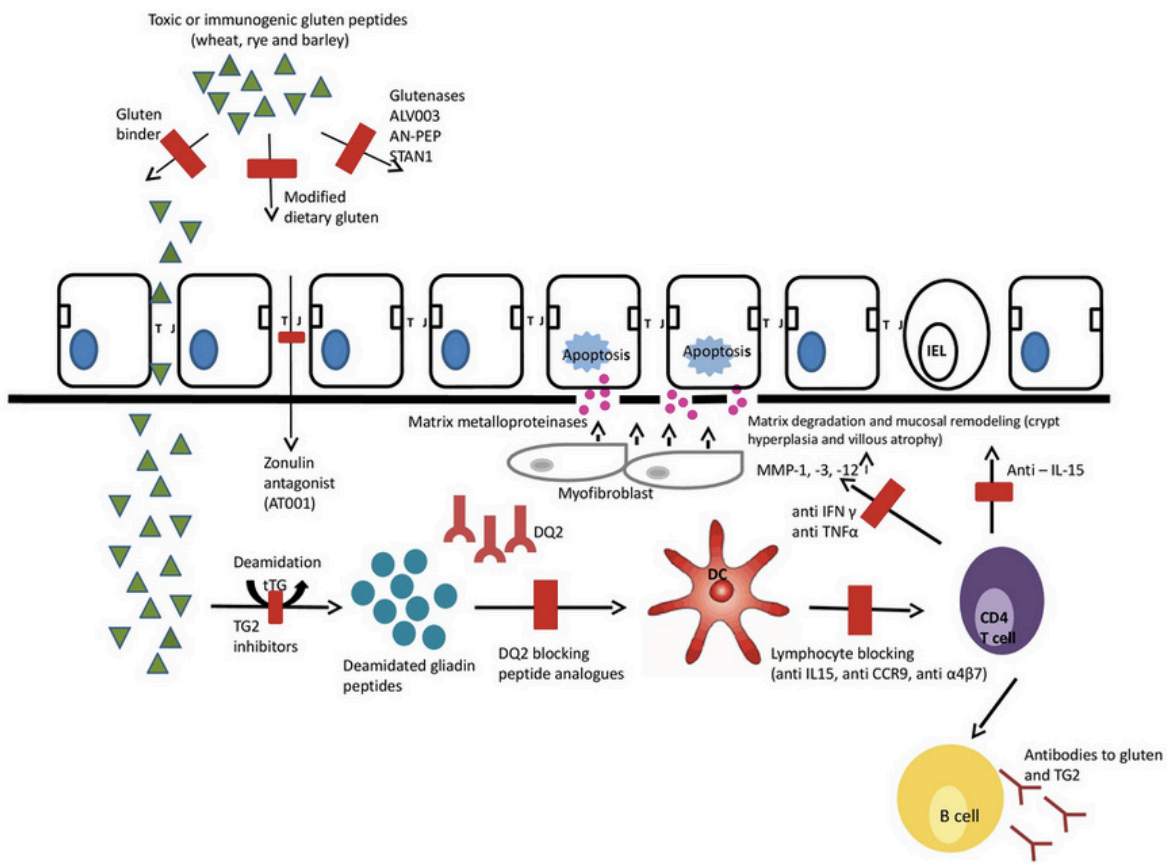


Figure 19. Les nouvelles pistes thérapeutiques et de prévention de la MC (90)

L'efficacité et l'innocuité de toutes ces pistes restent à confirmer dans des essais cliniques de grande cohorte et ne sont donc pas envisageables dans un futur proche.

CONCLUSION

Plusieurs interrogations restent inexplicées et devraient orienter les recherches:

- Pourquoi la prévalence de la MC croit dans le monde entier ?
- Pourquoi seulement certains individus HLA DQ2 et/ou DQ8 sont atteints de MC ?
- Quels sont les co-facteurs du gluten qui déclenchent la MC parfois à l'âge adulte ?
- Une alimentation moins riche en gluten peut-elle être une mesure de prévention future ?
- L'alimentation industrielle surchargée en gluten génétiquement modifié, peut-elle être la cause d'un surdosage de cette protéine ?

La MC est un problème de santé public grandissant mais, il n'existe toujours pas de traitement curatif définitif ou préventif efficace de la MC.

La seule réponse médicale aujourd'hui est la suppression complète du gluten dans l'alimentation. Elle entraîne une rémission clinique, sérologique et histologique de la maladie et réduit le risque de beaucoup de complications sauf dans les cas de MC réfractaire. Après le diagnostic médical de la MC, le régime sans gluten doit être strict et poursuivi toute la vie. Le régime d'exclusion stricte du gluten est associé à l'éducation thérapeutique du patient mais garde un retentissement psycho-social négatif (103).

Les nouvelles pistes de prévention et traitement de la MC doivent encore démontrer leurs réels avantages et leur innocuité sur le long terme. La toxicité du gluten est complexe et diverse. Le gluten est responsable de différentes pathologies : MC, dermatite herpétiforme, SGNC, allergie. Les mécanismes de ces pathologies sont mal connus. Parmi ces maladies, la physiopathologie de la MC est la plus connue mais de nombreuses réactions métaboliques restent à découvrir afin de trouver les co-facteurs du gluten déclencheurs de la maladie.

Les pistes de traitements médicamenteux visent à induire une tolérance alimentaire chez l'Homme dont le corps n'arrive plus à s'adapter aux changements brutaux de son alimentation.

Le dépistage systématique de la MC chez les frères et sœurs apparentés de 1^{er} degré à un patient atteint de MC et leur suivi peut permettre l'étude de pistes préventives futures.

Bibliographie

1. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 21 avr 2007;13(15):2153-9.
2. Gasbarrini G, Miele L, Corazza GR, Gasbarrini A. When was celiac disease born?: the Italian case from the archeologic site of Cosa. *J Clin Gastroenterol*. août 2010;44(7):502-3.
3. Caspary WF. [Celiac disease/sprue--100 years following the initial detailed description by Samuel Gee]. *Z Gastroenterol*. juin 1989;27(6):344-51.
4. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr*. mai 1953;42(3):223-31.
5. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet Lond Engl*. 2 nov 1957;273(7001):876-7.
6. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 15 janv 2014;89(2):99-105.
7. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. juill 1997;3(7):797-801.
8. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet Lond Engl*. 22 janv 1994;343(8891):200-3.
9. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. déc 2006;131(6):1981-2002.
10. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(2):141-6.
11. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. août 2011;30(4):219-31.
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 14 nov 2012;18(42):6036-59.

13. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2014;59 Suppl 1:S7-9.
14. Carlsson A. Currently diagnosed cases of coeliac disease are just the tip of the iceberg. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. avr 2016;105(4):346-8.
15. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients.* 22 oct 2015;7(10):8733-51.
16. Cilleruelo ML, Fernández-Fernández S, Jiménez-Jiménez J, Rayo AI, de Larramendi CH. Prevalence and Natural History of Celiac Disease in a Cohort of At-risk Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2016;62(5):739-45.
17. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut Liver.* janv 2015;9(1):28-37.
18. Tomczyńska M, Salata I, Saluk J. [The role of gender in the pathogenesis and development of autoimmune diseases]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 29 sept 2016;41(243):150-5.
19. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut.* juin 2006;55(6):803-8.
20. 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.* 20 févr 2014;14:36.
21. DeMelo EN, McDonald C, Saibil F, Marcon MA, Mahmud FH. Celiac Disease and Type 1 Diabetes in Adults: Is This a High-Risk Group for Screening? *Can J Diabetes.* déc 2015;39(6):513-9.
22. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* févr 2016;137(2):e20152232.
23. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr.* juill 2013;163(1):237-42.
24. Forbes SA, Trowsdale J. The MHC quarterly report. *Immunogenetics.* nov 1999;50(3-4):152-9.

25. Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N, Pérez-Bravo F. DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients*. juin 2015;7(6):4955-65.
26. Pisapia L, Camarca A, Picascia S, Bassi V, Barba P, Del Pozzo G, et al. HLA-DQ2.5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response. *J Autoimmun*. juin 2016;70:63-72.
27. Liu E, Lee H-S, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*. 3 juill 2014;371(1):42-9.
28. Hadley D, Hagopian W, Liu E, She J-X, Simell O, Akolkar B, et al. HLA-DPB1*04:01 Protects Genetically Susceptible Children from Celiac Disease Autoimmunity in the TEDDY Study. *Am J Gastroenterol*. juin 2015;110(6):915-20.
29. García-Molina MD, García-Olmo J, Barro F. Effective Identification of Low-Gliadin Wheat Lines by Near Infrared Spectroscopy (NIRS): Implications for the Development and Analysis of Foodstuffs Suitable for Celiac Patients. *PloS One*. 2016;11(3):e0152292.
30. Bao F, Green PHR, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med*. juill 2012;136(7):735-45.
31. Bucci C, Zingone F, Russo I, Morra I, Tortora R, Pogna N, et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with nonceliac gluten sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2013;11(10):1294-9.e1.
32. Gujral N, Suh JW, Sunwoo HH. Effect of anti-gliadin IgY antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin. *BMC Immunol*. 2015;16:41.
33. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol*. déc 2011;23(6):732-8.
34. Picascia S, Mandile R, Auricchio R, Troncone R, Gianfrani C. Gliadin-Specific T-Cells Mobilized in the Peripheral Blood of Coeliac Patients by Short Oral Gluten Challenge: Clinical Applications. *Nutrients*. déc 2015;7(12):10020-31.

35. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci.* 7 nov 2014;15(11):20518-37.
36. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients.* déc 2015;7(12):10417-26.
37. Moscoso J F, Quera P R. [Update on celiac disease]. *Rev Médica Chile.* févr 2016;144(2):211-21.
38. Kalinowski ST, Powell JH. A parameter to quantify the degree of genetic mixing among individuals in hybrid populations. *Heredity.* mars 2015;114(3):249-54.
39. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. *Acta Derm Venereol.* nov 2015;95(8):917-22.
40. Kamalanathan S, Sahoo JP, Selviambigapathy J, Vivekanandan M. Serological marker of dermatitis herpetiformis in hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Endocrinol Metab.* déc 2015;19(6):855-6.
41. Smecuol E, Sugai E, Niveloni S, Vázquez H, Pedreira S, Mazure R, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2005;3(4):335-41.
42. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med.* 8 août 2016;1-25.
43. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* mai 2013;108(5):656-76.
44. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* janv 2013;62(1):43-52.
45. Lee JM, Lee K-M. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* juill 2016;49(4):370-5.
46. 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.* 21 juin 2015;21(23):7110-9.
47. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J.* 2015;14:36.

48. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 7 juill 2015;21(25):7621-36.
49. Freeman HJ. Adult celiac disease and its malignant complications. *Gut Liver.* déc 2009;3(4):237-46.
50. Morcos A, Dinan T, Quigley EMM. Irritable bowel syndrome: role of food in pathogenesis and management. *J Dig Dis.* nov 2009;10(4):237-46.
51. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. [Celiac disease in 2009: a future without gluten-free diet?]. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2009;33(8-9):635-47.
52. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2012;54(1):136-60.
53. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes.* juill 2016;17 Suppl 22:65-72.
54. Tuhan H, Işık S, Abacı A, Şimşek E, Anık A, Anal Ö, et al. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis. *Turk Pediatri Arsivi.* juin 2016;51(2):100-5.
55. Hadithi M, de Boer H, Meijer JWR, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol.* 21 mars 2007;13(11):1715-22.
56. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol.* sept 2013;14(3):113-5.
57. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 8 sept 2016;
58. Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF. Celiac disease: Managing a multisystem disorder. *Cleve Clin J Med.* mars 2016;83(3):217-27.
59. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* sept 2015;94(38):e1612.
60. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician Médecin Fam Can.* janv 2016;62(1):38-43.

61. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician*. 15 nov 2011;84(10):1119-26.
62. Kotze LMS, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. févr 2016;108(2):84-8.
63. Ludvigsson JF, Brandt L, Montgomery SM, Granath F, Ekbohm A. Validation study of villous atrophy and small intestinal inflammation in Swedish biopsy registers. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:19.
64. Volta U, Mumolo MG, Caio G, Boschetti E, Latorre R, Giancola F, et al. Autoimmune enteropathy: not all flat mucosa mean coeliac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(2):140-5.
65. N Marsh M, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(2):99-109.
66. Silano M, Pozo EP, Uberti F, Manferdelli S, Del Pinto T, Felli C, et al. Diversity of oat varieties in eliciting the early inflammatory events in celiac disease. *Eur J Nutr*. août 2014;53(5):1177-86.
67. Hahn M, Hagel AF, Hirschmann S, Bechthold C, Konturek P, Neurath M, et al. Modern diagnosis of celiac disease and relevant differential diagnoses in the case of cereal intolerance. *Allergo J Int*. 2014;23(2):67-77.
68. Villanacci V. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? A letter of comment to the review of Amado Salvador Pena; a new proposal. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(4):306-8.
69. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. juin 2004;(104):1-6.
70. Bragde H, Jansson U, Fredrikson M, Grodzinsky E, Söderman J. Potential blood-based markers of celiac disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:176.
71. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. août 2014;63(8):1210-28.

72. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary Prevention of Celiac Disease: Environmental Factors with a Focus on Early Nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2015;67 Suppl 2:43-50.
73. Greenhill C. Coeliac disease: does age at introduction to gluten affect risk of coeliac disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2014;11(11):641.
74. Casellas F, Rodrigo L, Lucendo AJ, Fernández-Bañares F, Molina-Infante J, Vivas S, et al. Benefit on health-related quality of life of adherence to gluten-free diet in adult patients with celiac disease. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig.* avr 2015;107(4):196-201.
75. Lamacchia C, Camarca A, Picascia S, Di Luccia A, Gianfrani C. Cereal-based gluten-free food: how to reconcile nutritional and technological properties of wheat proteins with safety for celiac disease patients. *Nutrients.* 2014;6(2):575-90.
76. Laurikka P, Salmi T, Collin P, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K, et al. Gastrointestinal Symptoms in Celiac Disease Patients on a Long-Term Gluten-Free Diet. *Nutrients.* 2016;8(7).
77. Missbach B, Schwingshackl L, Billmann A, Mystek A, Hickelsberger M, Bauer G, et al. Gluten-free food database: the nutritional quality and cost of packaged gluten-free foods. *PeerJ.* 2015;3:e1337.
78. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease? A population-based probabilistic approach to risk estimation. *Am J Clin Nutr.* janv 2013;97(1):109-16.
79. Collin P, Thorell L, Kaukinen K, Mäki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 15 juin 2004;19(12):1277-83.
80. Rocha S, Gandolfi L, Santos JED. The psychosocial impacts caused by diagnosis and treatment of Coeliac Disease. *Rev Esc Enferm U P.* févr 2016;50(1):65-70.
81. Aranda EA, Araya M. [Treating coeliac disease. How do we measure adherence to the gluten-free diet?]. *Rev Chil Pediatr.* 26 févr 2016;
82. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: A literature review. *United Eur Gastroenterol J.* avr 2015;3(2):146-59.

83. MacCulloch K, Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatr Child Health*. juin 2014;19(6):305-9.
84. Galli G, Esposito G, Lahner E, Piloizzi E, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Histological recovery and gluten-free diet adherence: a prospective 1-year follow-up study of adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2014;40(6):639-47.
85. Pavone P, Nicolini E, Taibi R, Ruggieri M. Rotavirus and celiac disease. *Am J Gastroenterol*. août 2007;102(8):1831.
86. Namatovu F, Lindkvist M, Olsson C, Ivarsson A, Sandström O. Season and region of birth as risk factors for coeliac disease a key to the aetiology? *Arch Dis Child*. 15 août 2016;
87. Andrén Aronsson C, Kurppa K, Agardh D. Gluten in infants and celiac disease risk. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2016;10(6):669-70.
88. Schuppan D. [Celiac disease: Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. juill 2016;59(7):827-35.
89. Gottlieb K, Dawson J, Hussain F, Murray JA. Development of drugs for celiac disease: review of endpoints for Phase 2 and 3 trials. *Gastroenterol Rep*. mai 2015;3(2):91-102.
90. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*. févr 2015;3(1):3-11.
91. Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front Med*. 2014;1:6.
92. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, Rivard N, Murray JA, David CS, et al. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. févr 2012;142(2):316-25.e1-12.
93. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS One*. 2014;9(11):e109972.
94. Khaleghi S, Ju JM, Lamba A, Murray JA. The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate. *Ther Adv Gastroenterol*. janv 2016;9(1):37-49.
95. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers*. 1 déc 2013;1(5):e27321.

96. Freeman HJ. Non-dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 nov 2013;4(4):108-12.
97. Veeraraghavan G, Leffler DA, Kaswala DH, Mukherjee R. Celiac disease 2015 update: new therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2015;9(7):913-27.
98. McAllister CS, Kagnoff MF. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. *Semin Immunopathol.* juill 2012;34(4):581-600.
99. Szaflarska-Popławska A. Non-dietary methods in the treatment of celiac disease. *Przegląd Gastroenterol.* 2015;10(1):12-7.
100. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2015;29(3):503-21.
101. Björck S, Lindehammer SR, Fex M, Agardh D. Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* févr 2015;179(2):230-5.
102. Samasca G, Sur G, Lupan I, Tilinca M, Deleanu D. Celiac disease as an autoimmune condition. *Cent-Eur J Immunol Pol Soc Immunol Elev Cent-Eur Immunol Soc.* 2014;39(3):396-9.
103. Cruchet S, Lucero Y, Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Ann Nutr Metab.* 2016;68 Suppl 1:43-50.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1. Pièces d'une capsule de Crosby (6).....	4
Figure 2. Capsule de Crosby assemblée (longueur totale 16mm) (6).....	4
Figure 3. Prévalence de la maladie coeliaque selon les pays (12).....	7
Figure 4. Iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie coeliaque (16).....	8
Figure 5. Structure du CMH chez l'humain (HLA) (25).....	11
Figure 6. Molécule de gliadine, composant du gluten (30).....	14
Figure 7. Action de la gliadine au niveau de l'épithélium intestinal (32).....	15
Figure 8. Action des récepteurs CD71 au niveau de l'épithélium intestinal chez le sujet sain et chez le sujet atteint de maladie coeliaque (30).....	16
Figure 9. Désamination de la glutamine par la transglutaminase tissulaire intestinale (30)....	17
Figure 10. Ancrage de la gliadine désaminée sur les molécules de surface des CPA (25)....	18
Figure 11. Formation du complexe CPA-gliadine-cellule T (34).....	19
Figure 12. Action du complexe CPA-gliadine-lymphocyte T (34).....	20
Figure 13. Schéma récapitulatif de la physiopathologie connue du gluten (12).....	21
Figure 14. Images de dermatites herpétiformes (face dorsale, région sacrée, coudes) (42) .	24
Figure 15. Histologie intestinale d'un individu sain (64).....	44
Figure 16. Histopathologie de la MC selon la classification de Corazza-Vilanaci (A : grade A ; B : grade B1 ; C : grade B2) (30).....	46
Figure 17. Logo international des aliments sans gluten (79).....	63
Figure 18. Effets du gluten sur la muqueuse duodénale des patients atteints de MC (84).....	69
Figure 19. Les nouvelles pistes thérapeutiques et de prévention de la MC (90).....	75

Tableaux

Table 1. Formes cliniques de la maladie coeliaque (44)	28
Table 2. Consistance des selles selon l'échelle de Bristol (47)	31
Table 3. Comparaison de l'allergie au blé, la MC et la SGNC (46).....	34
Table 4. Comparaison des tests sérologiques de la maladie coeliaque (60)	41
Table 5. Classification Marsh-Oberhuber	45
Table 6. Classification de Corazza-Vilanaci	47
Table 7. Comparaison classification Marsh-Oberhuber et Corazza-Vilanaci	47
Table 8. Protocole de diagnostic de la MC chez l'adulte	51
Table 9. Protocole de diagnostic de la MC chez l'enfant.....	52
Table 10. Présentation des aliments autorisés dans le régime strict sans gluten	56
Table 11. Aliments autorisés dans le régime strict sans gluten après contrôle de la composition	58
Table 12. Aliments incompatibles au régime strict sans gluten	59
Table 13. Les ingrédients et dénominations correspondant à la présence ou non de gluten..	61

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.