



HAL
open science

Maladie de coélie : de la clinique à la prise en charge à l'officine

Alexandre Pointcheval

► **To cite this version:**

Alexandre Pointcheval. Maladie de coélie : de la clinique à la prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02412959

HAL Id: dumas-02412959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02412959>

Submitted on 16 Dec 2019

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 6 DECEMBRE 2019

PAR

Mr. Alexandre POINTCHEVAL

Né le 06/07/1992 à Paris 9^{ème}

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

MALADIE DE CŒLIAQUE : DE LA CLINIQUE A
LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

JURY :

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Docteur Edouard LAMY
Docteur Isabelle ESCOJIDO
Docteur Virginie CHARBIT

27 Boulevard Jean Moulin – 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. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<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. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, 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 Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

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.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

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-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
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 Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
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	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	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

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. 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. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »

Remerciements :	11
Abréviations	13
Introduction	14
I. Description de la maladie de cœliaque	17
A. Histoire de la maladie	17
B. Le blé : Origine, structure, composition	18
C. Epidémiologie	21
1. <i>Prévalence</i>	21
2. <i>Prédisposition génétique</i>	23
3. <i>Relation entre gluten et HLA</i>	25
4. <i>Révélation de la maladie cœliaque</i>	27
II. Physiopathologie	28
A. Les différentes étapes de la toxicité digestive du gluten	28
1. <i>Surexpression de la molécule pro-inflammatoire IL-15</i>	30
2. <i>Réponse Immunitaire adaptative</i>	31
3. <i>Réponse Immunitaire humorale</i>	33
B. Symptomatologie	34
1. <i>Signes cliniques de la maladie</i>	34
1.1 <i>Signes cliniques digestifs</i>	35
1.2 <i>Signes cliniques non digestifs</i>	36
2. <i>Diagnostics</i>	39
2.1 <i>Diagnostic biologique</i>	39
2.2 <i>Diagnostic histologique</i>	40
3. <i>Spectre clinique</i>	45
3.1 <i>Spectre clinique chez le nourrisson</i>	45
3.2 <i>Spectre clinique chez le l'enfant</i>	45
3.3 <i>Spectre clinique chez l'adulte</i>	45
4. <i>Complications de la maladie cœliaque</i>	46
5. <i>Prédisposition génétique de la maladie cœliaque</i>	48
III. Les étapes de la prise en charge de la maladie cœliaque	51
A. Protocole de diagnostic chez l'enfant.....	51
B. Protocole de diagnostic chez l'adulte	52
C. Instauration du traitement	54
1. <i>Prévention primaire</i>	54
2. <i>Prévention secondaire</i>	54
3. <i>Conduite à tenir du régime strict en gluten</i>	54
3.1 <i>Aliments purs autorisés sans restriction</i>	55
3.2 <i>Quels sont les végétaux contenant du gluten ?</i>	55
3.3 <i>Aliments autorisés après le contrôle de la composition</i>	56
3.4 <i>Aliments incompatibles</i>	57
3.5 <i>Dosage du gluten</i>	58
3.6 <i>Réglementation</i>	61
3.7 <i>Prise en charge d'un régime sans gluten</i>	64
3.8 <i>Observance des sujets atteints</i>	67
D. Prise en charge par la sécurité sociale.....	68
1. <i>Taux de remboursement</i>	68
2. <i>Modalités de remboursement</i>	69
E. Les complications de la prise en charge	72
1. <i>La résistance au régime sans gluten</i>	72
2. <i>Les critères de cette résistance</i>	74

F. Confusion avec l'allergie au gluten	76
IV. Traitements thérapeutiques	80
A. Les alternatives au régime strict sans gluten	80
1. <i>Etudes précliniques</i>	80
1.1 Action sur la gliadine	80
1.2 Action des probiotiques sur la protéolyse du gluten.....	81
1.3 Action par inhibition de la transglutaminase 2	81
1.4 Action par inhibition du groupe HLA	82
1.5 Action sur la réponse inflammatoire	82
1.6 Action par inhibition des lymphocytes B.....	83
1.7 Action par inhibition d'IL-15	83
2. <i>Etudes cliniques</i>	84
2.1 Modification génétique du blé	84
2.2 Action par glucocorticoïdes.....	84
2.3 Action sur la lyse du gluten.....	84
2.4 Séquestration du gluten	85
2.5 Modification de la muqueuse intestinale.....	86
2.6 Inhibition de l'infiltration des lymphocytes	86
2.7 Atteinte parasitaire	87
2.8 Vaccination	87
B. La prévention future.....	88
V. Rôle du pharmacien	89
A. La délivrance des médicaments.....	89
1. <i>Rechercher la présence en gluten pour une spécialité pharmaceutique</i>	89
2. <i>Les excipients à base de blé</i>	90
3. <i>Modifications de la pharmacocinétique</i>	95
B. Traitements des pathologies associées	96
C. Conseils à l'officine	97
D. Test au gluten	99
Conclusion :	103
Bibliographie :	104

Remerciements :

A ma maman, avec qui je partage depuis l'enfance un lien particulier avec la pharmacie. Je la remercie pour son soutien constant et ses encouragements durant toutes ces années ainsi qu'à mon papa, qui aura été la principale source de motivation pour cette thèse. Je le remercie de sa disponibilité et de son dévouement malgré la distance.

A mon frère, pour sa motivation perpétuelle, en espérant une belle et longue collaboration professionnelle. Je t'aime petit frère.

A Monsieur Lamy, directeur de cette thèse, qui a accepté de diriger mon travail avec intérêt. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre collaboration. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame Grimaldi, présidente du jury, d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous adresse ma profonde reconnaissance.

A Madame Isabelle Escojido, qui m'a transmis sa passion pour la pharmacie d'officine. Vos conseils et votre manière d'exercer m'ont conforté dans mon envie de professer. Avec Patricia vous êtes les initiatrices de ma vie professionnelle.

A Madame Virginie Charbit, patronne mais avant tout amie. Première surprise débutant ces études, je suis très reconnaissant pour l'aide que tu m'as apporté lors de toutes ces années. Je tiens à remercier également tous les membres de la Pharmacie Charbit pour leur gentillesse.

A Anton, authentique ami, je le remercie pour tous ces beaux moments passés ensemble et pour les prochains. Ta joie de vivre a été et est toujours incroyable.

A Sabine et Fanny, véritables confidentes, un soutien sans faille, je les remercie pour toute la bienveillance qu'elles ont à mon égard. Ces quelques mots ne suffiront pas pour leur signifier toute l'amitié que je leur porte.

A James et Anne Sophie, pour leur soutien plus que nécessaire et tous les moments de plaisir passés en leur compagnie.

A Lola, Padiou, Fares, Pascual, Pivot, Hugo, Arthur, Edo, Margot, Sacha, Sarps et l'équipe de Reims, merci pour toute votre amitié et tous ces bons moments de détente que nous avons passés ensemble. Je vous remercie infiniment.

A Louis, mon ami d'enfance pour ta personnalité sympathique et rigolote.

A tous mes proches, pour votre bienveillance.

A tous les lecteurs de cette thèse, pour l'intérêt que vous portez à mon travail,

MERCI.

Abréviations

AEM : Anticorps anti-endomysium
AFDIAG : Association Française Des Intolérants Au Gluten
ALD : Affection Longue Durée
AOAC : Association of Analytical Communities
AOECS : Association Of European Coeliac Societies
ATG : Anticorps anti-transglutaminase
CE : Conformité Européenne
CERFA : Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CXCR : Chemokine Receptors
DH : Dermatite Herpétiforme
EGF : Epidermal growth factor
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
FOGD : Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale
GALT : Glut-Associated Lymphoid Tissue
HLA : Human Leucocyte Antigen
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
INSERM : Institut National de la Santé et Recherche Médicale
JAK : Janus Kinase
MC : Maladie Cœliaque
MICA : CMH classe I polypeptide-related sequence A
NKG2D : Natural Killer Group 2 member D
OGM : Organisme génétiquement modifié
PAI : Projet d'accueil individualisé
PTM : Performance Tested Method
RSG : Régime Strict en Gluten

Introduction

La maladie cœliaque aussi appelée sprue cœliaque ou sprue non tropicale est une entéropathie sensible apparentée aux maladies auto-immunes induite par un antigène alimentaire très commun le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Il s'agit d'une maladie inflammatoire de l'intestin grêle caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire intestinale.

L'activation du système immunitaire inné associée à celle du système adaptatif montre une inflammation intestinale ainsi que des manifestations cliniques impactant fortement sur la qualité de vie des malades. L'interaction des peptides du gluten avec les molécules HLA DQ2/8, facteur génétique fondamental, va conduire à l'activation des lymphocytes T CD4+ dans le chorion. Des mécanismes secondaires, impliquant l'interleukine-15, contribuent à la rupture de la tolérance au gluten à l'origine des complications lymphomateuses. La poursuite du régime sans gluten pendant toute la vie est préconisée dans le but essentiel de prévenir les complications en particulier l'ostéoporose, les maladies auto-immunes et les affections malignes.

Le constat que les formes atypiques ou latentes sont beaucoup plus nombreuses qu'envisagé jusqu'alors, a fait passer la maladie cœliaque du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente à tous les âges.

L'essor de gammes de produits dits « sans gluten » ces dernières années a permis une prise de conscience de la population sur la réalité de cette pathologie allant même jusqu'en faire aujourd'hui un enjeu social. Cependant la confusion entre intolérance et allergie au gluten est encore souvent présente.

La maladie cœliaque peut, à long terme, engendrer de graves complications. Le diagnostic et la mise en place d'un régime d'exclusion au gluten sont primordiaux. Cependant, l'adhésion au régime sans gluten reste très contraignante. Compte tenu de ces problèmes, les patients non satisfaits, atteints de la maladie cœliaque, ressentent un besoin de thérapies alternatives. De nouvelles options de traitement pour la maladie cœliaque sont donc en cours de développement. Le pharmacien d'officine, quant à lui, conseille et reste à l'écoute de ces patients et exerce ainsi tout son rôle de veille en termes de santé publique.

Cette thèse sur la maladie cœliaque débutera dans un premier temps sur la description de la pathologie. Puis dans un deuxième temps abordera la prise en charge de la maladie cœliaque et des avancées thérapeutiques pour terminer sur le rôle du pharmacien d'officine, les conseils associés et la bonne observance des divers traitements.

Présentation de la maladie de cœliaque

I. Description de la maladie de cœliaque

A. Histoire de la maladie

Vers la fin du premier siècle après Jésus-Christ, le médecin grec de l'Antiquité, Aretaeus de Cappadoce, contemporain de Galien, évoque « un syndrome chronique de malabsorption » au regard des diarrhées chroniques, de la distension abdominale et de la cachexie progressive dont souffre une partie de la population pédiatrique.

En 1887, le pédiatre anglais Samuel Gee, lors d'une conférence à l'Hospital for Sick Children de Great Ormond Street, reconnaît les résultats antérieurs et les termes de la maladie qui adoptera le même terme qu'Aretaeus. Contrairement à Aretaeus, il inclut les enfants dans le champ de l'affection, en particulier ceux âgés de un à cinq ans en concluant comme une « maladie infantile chronique et souvent mortelle » avec des diarrhées. (1)

Il faudra attendre la thèse du pédiatre hollandais Willem K. Dickes en 1950 pour comprendre les raisons. Ce dernier décèle un lien entre les symptômes du à la consommation de pain et de produits céréaliers dérivés du blé et propose le premier, et à ce jour, unique traitement de la maladie, le régime sans gluten. (2)

En 1957, le médecin gastroentérologue germano-britannique Margot Shiner a permis, grâce au développement de la capsule de Crosby (dispositif utilisé pour obtenir des biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle), d'examiner des biopsies duodénales et de prouver une atrophie villositaire et une hypertrophie des cryptes. (3)

La description histologique de la maladie de cœliaque est enrichie en 1971 par un médecin Ecossais spécialiste des maladies inflammatoires de l'intestin, Ann Ferguson, qui démontre une augmentation importante des lymphocytes intra-épithéliaux. (4)

Au début des années 1960, la prédisposition génétique est suggérée en établissant une concordance de plus de 75% entre jumeaux monozygotes, 20% entre jumeaux dizygotes et 10% entre apparentés du premier degré. (5).

Dans les années 1970, la détection d'anticorps sériques et de l'auto-antigène (la transglutaminase tissulaire II) permet de fournir de nouveaux outils diagnostiques. Ces tests ont permis d'identifier les complications de la maladie cœliaque, que sont les maladies auto-immunes observées chez environ 20% des patients et les cancers digestifs, tout particulièrement de lymphomes.

Le tournant dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de cœliaque sera dans les années 90 avec le développement des tests sérologiques. La détermination du principal facteur de risque avec les gènes codant pour les chaînes α et β de la molécule HLA-DQ2 ou plus rarement HLA-DQ8 va faire le lien entre ces molécules et l'activation des lymphocytes T CD4+ intestinaux par les peptides dérivés du gluten.

En 1991 Richard Logan publie son idée de l'iceberg cœliaque. Selon lui, « pour chaque maladie diagnostiquée sur suspicion clinique, il y aurait beaucoup d'autres personnes porteuses qui l'ignorent, les troubles étant souvent latents, voire silencieux ».

B. Le blé : Origine, structure, composition

Le blé est une monocotylédone de la famille des Poaceae appartenant au genre *Triticum*. Le grain de blé est constitué de 3 parties : le germe, l'albumen et les enveloppes.

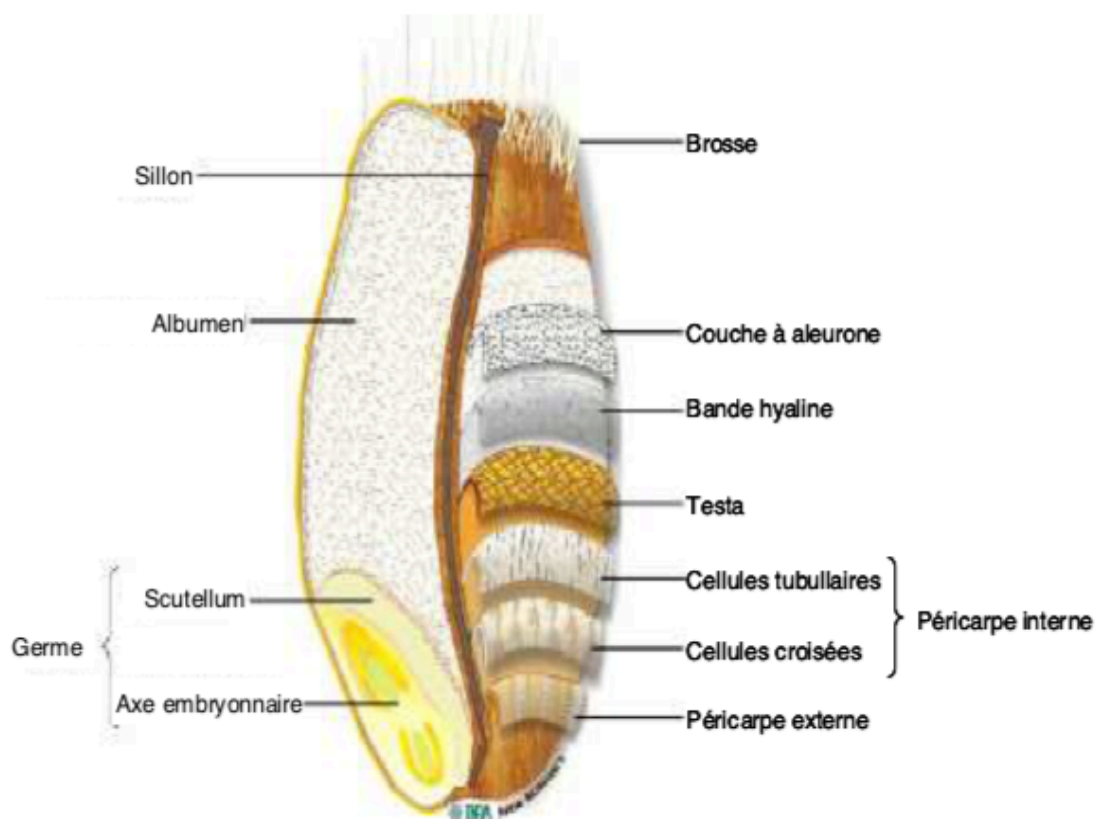


Figure 1 : Histologie du grain de blé (Surget et Barron, 2005)

La dénomination « gluten » tient son origine du latin *glutinum* qui signifie lien, ou colle. Historiquement le gluten de blé a été décrit pour la première fois en 1745 par un professeur italien, Giacomo Beccari. L'appellation du « gluten » désigne toujours « une structure en réseau qui se forme lors de l'hydratation et le pétrissage d'une farine de blé ».

Le gluten ne reste pas au stade de céréale, sa fabrication se fera au moment de la préparation d'une pâte hydratée. Or, par abus de langage, toutes ces protéines sont souvent regroupées sous l'appellation « gluten ». Pourtant, elles n'ont pas toujours la capacité technique à créer un réseau lors de la fabrication d'une pâte à pain. Ainsi, à partir de certaines céréales comme l'orge, le seigle ou bien l'avoine, il est impossible d'obtenir un réseau visible, à proprement parler.

Le gluten fait donc plus largement référence à l'ensemble des propriétés fonctionnelles spécifiques aux protéines du blé.

L'étude des protéines à partir de grains de céréales remonte au milieu du XVIII^e siècle, lorsque Beccari décrit l'isolement du gluten du froment. Ensuite en 1907, Osborne sépare les protéines de blé en fonction de leur solubilité. Le grain des céréales concernées est constitué d'un polysaccharide (sucre complexe), l'amidon, et d'un mélange complexe de protéines.

Le gluten est la masse des protéines insolubles dans l'eau restant après extraction de l'amidon. Seules les protéines du blé (dont froment, épeautre, kamut, engrain...), de l'orge et du seigle (dont triticales : hybride de blé et de seigle) sont toxiques pour les intolérants au gluten.

Le gluten est constitué de deux types de protéines : les gluténines, protéines de réserve présentes dans les graines et les prolamines, protéines de stockage présentes dans les graines de céréales. Ces deux types de protéines permettent de stocker les oligoéléments ou les acides-aminés nécessaires au développement de la jeune pousse.

Les propriétés viscoélastiques de la farine sont expliquées par le pouvoir insoluble dans l'eau de ces protéines qui seront par la suite exploitées dans le domaine agroalimentaire pour donner une certaine forme ou structure aux produits. Les prolamines du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine sont respectivement appelées gliadine, hordéine, sécaline et avénine. La glutéline du blé est appelée gluténine (Figure 2).

Dans le blé, les gliadines habituellement toxiques sont de trois types : alpha, bêta, gamma ou oméga gliadines. Les alpha-gliadines sont les plus toxiques.

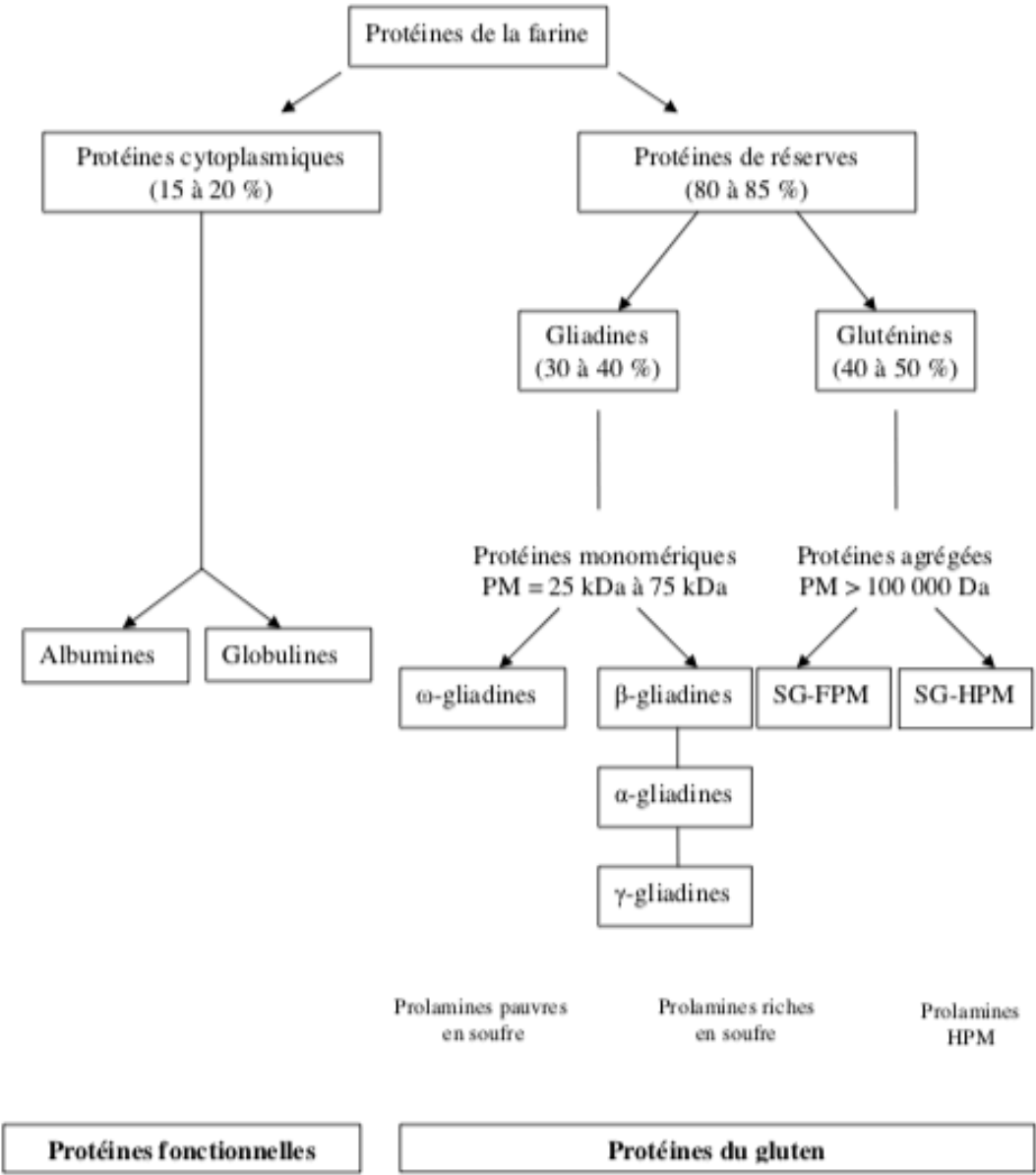


Figure 2 : Composition protéique de la farine du blé (rapprochement des classifications de Osborne et Shewry)

C. Epidémiologie

1. Prévalence

En France, la prévalence des sujets atteints de la maladie de cœliaque dans sa forme symptomatique est mesurée à 1/1000-1500 et son incidence annuelle à 1,3 pour 100000 habitants.

Néanmoins, la prévalence exacte est plus élevée en tenant compte des formes silencieuses, paucisymptomatiques ou atypiques. En effet, la population générale révèle d'après des études épidémiologiques se fondant sur la recherche d'anticorps anti-endomysium, anti-transglutaminase et/ou anti-gliadine, une prévalence de 1/100 à 1/300 en Europe et aux Etats-Unis. (6)(7). Les études familiales ont établi que 5 à 10% des parents du premier degré de patient cœliaque sont atteints de la maladie généralement dans sa forme silencieuse (8).

Semblable à d'autres maladies auto-immunes, la maladie de cœliaque apparaît plus fréquemment chez les femmes avec un rapport femmes/hommes de 2/1 et affecte essentiellement les sujets caucasiens. Les pics de fréquence sont la petite enfance, le plus souvent entre six mois et deux ans âge auquel le gluten est introduit dans l'alimentation puis à l'âge adulte entre 20 et 40 ans.

Le diagnostic de la maladie est souvent posé dans l'enfance dans deux tiers des cas et à l'âge adulte dans le tiers restant. Il faut noter une diminution de l'incidence dans la population pédiatrique et une augmentation constante de l'incidence dans la population adulte, en particulier des formes à révélation plus tardive (après 60 ans), qui peuvent représenter plus de 20 % des cas diagnostiqués chez l'adulte (9). Cette augmentation est en partie liée à une meilleure connaissance de la maladie et au développement des tests sérologiques.

Les pays en voie de développement sont les plus fortement touchés avec une augmentation significative de la maladie cœliaque.

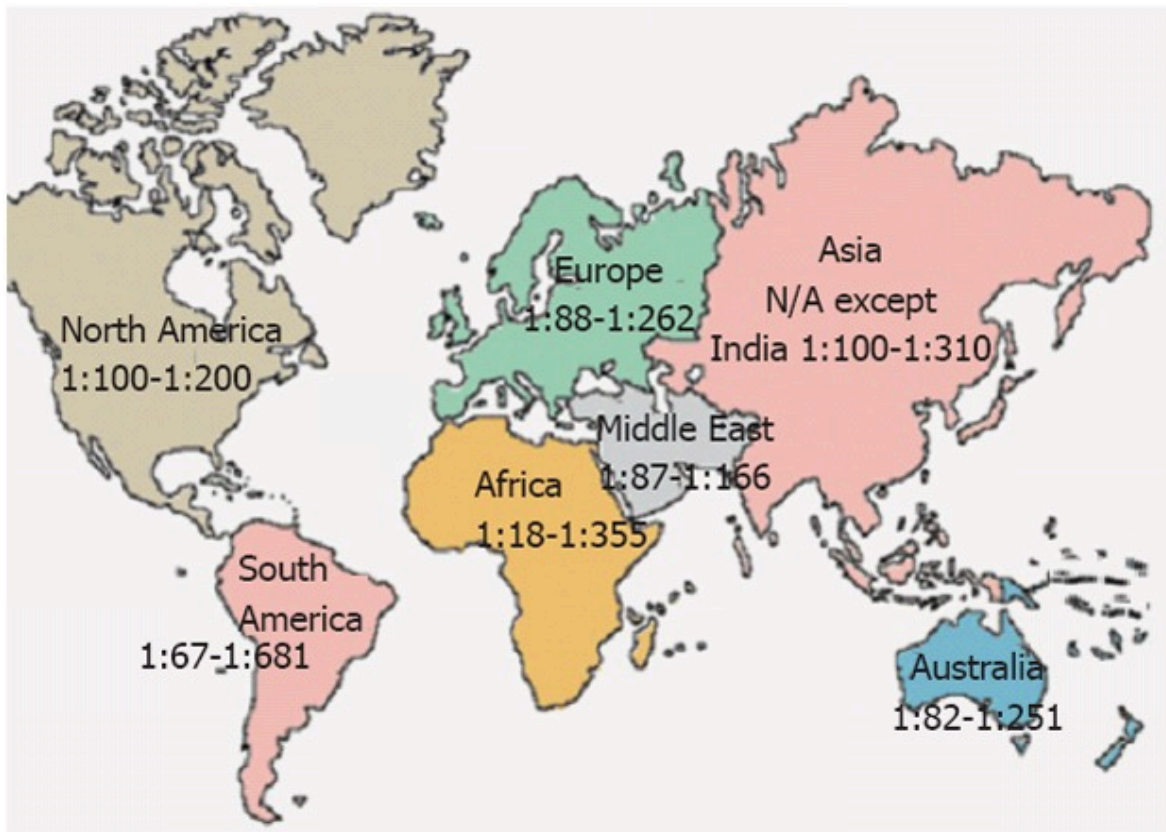


Figure 3 : Prévalence de la maladie de cœliaque dans le monde (10).

La maladie cœliaque est considérablement sous diagnostiquée que ce soit dans les pays développés ou en voie de développement. Il est complexe d'établir de façon précise le nombre de personnes souffrant de la maladie cœliaque car 70 à 80% des cas échappent encore au diagnostic. Le concept du modèle de l'iceberg a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique (11).

De nos jours, les formes cliniques symptomatiques, représentent la partie visible de l'iceberg qui est la part diagnostiquée.

Les formes de la maladie cœliaque à manifestations silencieuses ou atypiques sont rarement diagnostiquées dues à la déclaration clinique retardée. Une certaine population porteuse de facteurs génétiques de prédisposition pour la maladie cœliaque ne déclenchera jamais la maladie. Ces sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg. En conclusion, la plupart de la population atteint de maladie cœliaque ou prédisposée à cette pathologie, l'ignore encore (12)(13)

Modèle de l'Iceberg

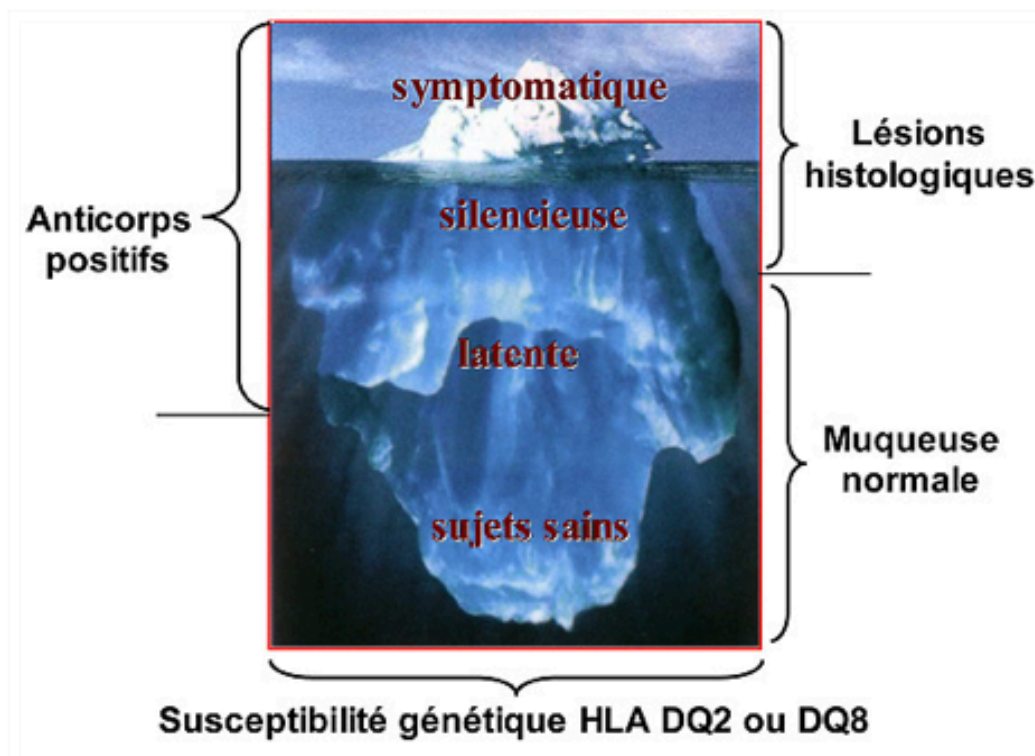


Figure 4 : Modèle iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque (14)

2. Prédisposition génétique

La maladie de cœliaque a une importante composante héréditaire. Les études épidémiologiques démontrent que jusqu'à 20% des parents du premier degré sont atteints par la maladie avec des taux de 75 à 80% de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10% chez les jumeaux dizygotes. Les facteurs génétiques de susceptibilité à la maladie cœliaque sont les antigènes leucocytaires humains de classe II. Ils vont intervenir chez les patients génétiquement prédisposés exprimant le système immunitaire en activant le système HLA de

classe II. HLA est la désignation du complexe majeur d'histocompatibilité chez l'humain. Ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois classes. HLA-DQ est une protéine réceptrice à la surface de la cellule étant responsable de la présentation des peptides à partir de l'extérieur des cellules. HLA-DQ est composé d'un hétérodimère α/β codé par des gènes HLA-DQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétérodimère α/β est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigènes.

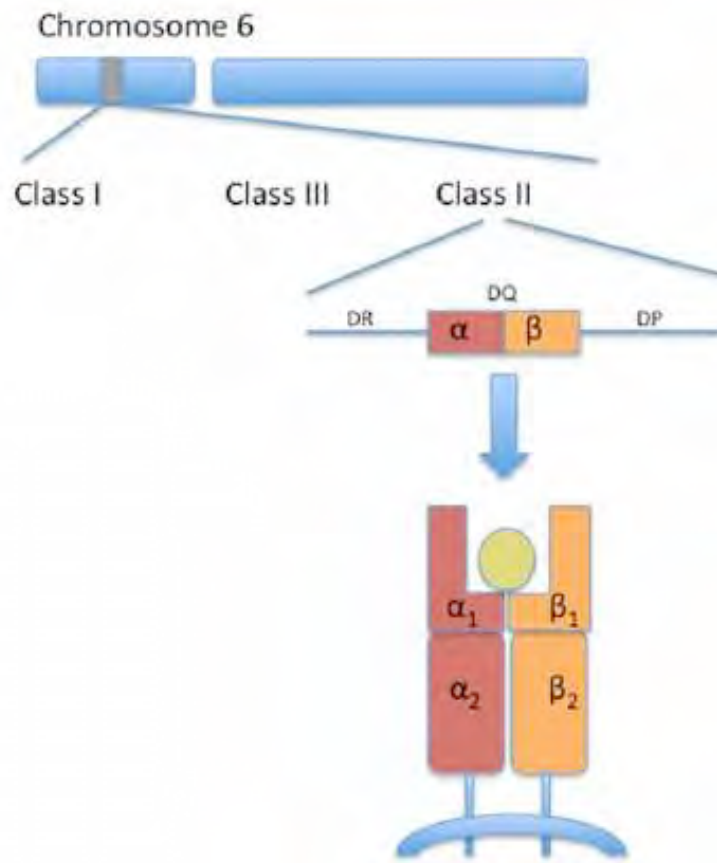


Figure 5 : HLA-DQ de la classe II (15)

La génétique de la maladie cœliaque est complexe étant donné que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de la maladie.

De la sorte, il a été identifié qu'il y a une activation du système HLA DQ2 dans 90 à 95% des cas et d'une activation du système immunitaire HLA DQ8 estimé entre 5 à 10%. Toutefois, même si HLA-DQ2 ou DQ8 sont essentiels pour développer la maladie, une multitude de facteurs génétiques ou environnementaux sont aussi impliqués dans le développement de la maladie cœliaque.

Effectivement, environ 25 à 30% de la population européenne possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1% de cette population développeront la maladie cœliaque au cours de leur vie.

Cette maladie auto-immune est deux à trois fois plus fréquente chez la femme en raison de la présence des haplotypes HLA DQ8/DQ2 plus fréquent chez les femmes. Les études génétiques ont permis d'attester que le risque de développement de la maladie cœliaque est plus important chez les enfants ayant un parent diagnostiqué (15).

La prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet parent (16).

3. Relation entre gluten et HLA

HLA-DQ2 et HLA-DQ8 jouent un rôle essentiel dans la maladie cœliaque en raison de leurs propriétés physicochimiques et leur capacité de liaison à des peptides spécifiques désamidés par la transglutaminase tissulaire 2.

Effectivement les deux typages HLA-DQ2 et HLA-DQ8 contiennent des poches chargées positivement avec une préférence pour la liaison des particules chargées négativement. Plus en détail, dans DQ2, la lysine β 71 lui confère une préférence pour la liaison de résidus peptidiques chargés négativement aux positions P4, P6 et P7. Le polymorphisme du résidu β 57 de DQ8 peut créer un environnement basique avec une préférence pour la liaison des résidus chargés négativement à P9.

Des molécules CMH de classe II HLA-DQ2 et HLA-DQ8 se lient de préférence à un résidu glutamate du peptide de gluten en position 6 et position 1/9 respectivement. Cette liaison est renforcée par un glutamate chargé négativement et une poche de la molécule HLA chargée positivement, ce qui est le cas pour DQ2 et DQ8.

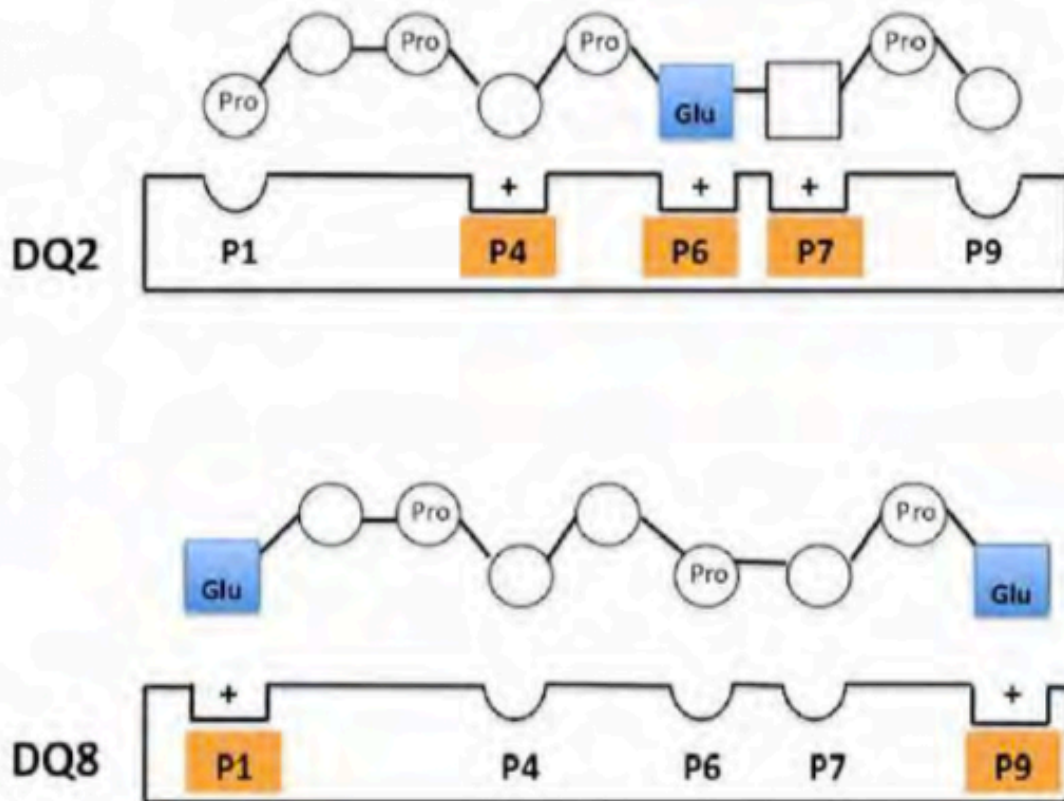


Figure 6 : Les complexes CMH II-peptide de gluten (17)

La figure 6 représente l'affinité particulière de la gliadine pour les molécules HLA DQ2 et HLA DQ8 des CPA. Il prouve la plus forte affinité pour la molécule HLA DQ2 puisque la gliadine se lie aux trois poches à peptides P4, P6 et P7. L'affinité plus modérée de la gliadine pour la molécule HLA DQ8 se fait par les poches à peptides P1 et P9. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) des patients atteints de la maladie cœliaque se lient aux épitopes désaminés de la gliadine avec une efficacité supérieure à celle des individus sains (17).

L'allaitement maternel semble avoir un rôle protecteur contre le développement de la maladie.

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cet effet :

- moindre quantité de gluten consommée en raison de la poursuite de l'allaitement,
- prévention des infections gastro-intestinales qui pourraient jouer un rôle de cofacteur dans l'apparition de la maladie cœliaque
- effet immunomodulateur du lait de femme interférant entre les peptides toxiques du gluten et le système muqueux intestinal, et favorisant ainsi le développement de la tolérance vis-à-vis du gluten.

La plupart des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation et représentent aujourd'hui plus de 20% des cas diagnostiqués. Chez l'adulte, la maladie cœliaque est diagnostiquée en moyenne plus de 10 ans après l'apparition des premiers symptômes.

II. Physiopathologie

A. Les différentes étapes de la toxicité digestive du gluten

Le gluten est détruit par des enzymes digestives libérant des fragments dont les peptides de gliadine dans la lumière intestinale. Chez un sujet sain, le gluten n'est pas toxique. Nous ingérons en moyenne 10 à 15g de gluten par jour. Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine vues précédemment, sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale.

Ces fragments libérés sont absorbés dans la lumière intestinale et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire.

Au niveau de la paroi épithéliale, les peptides de gliadine vont se fixer au récepteur membranaire, le CXCR3, qui déclenchera comme réaction en chaîne la production de Zonuline, depuis renommée préhaptoglobine 2. Ce peptide, libéré par les entérocytes aura pour rôle, d'augmenter la perméabilité intestinale et le passage para-cellulaire, en ouvrant les

jonctions serrées permettant le passage de la gliadine dans le compartiment sous épithéliale. La perméabilité augmentée par la Zonuline, a été suggérée comme cible thérapeutique dans la maladie cœliaque ainsi que dans d'autres maladies auto-immunes.

Le passage trans-cellulaire, quant à lui, s'effectue spécifiquement par les IgA sécrétoires. La formation de ce complexe IgA-gliadine va se fixer au niveau de la membrane des récepteurs de la transferrine (CD71) situé à la surface des cellules épithéliales. Cette fixation va déclencher le passage trans-cellulaire de la gliadine.

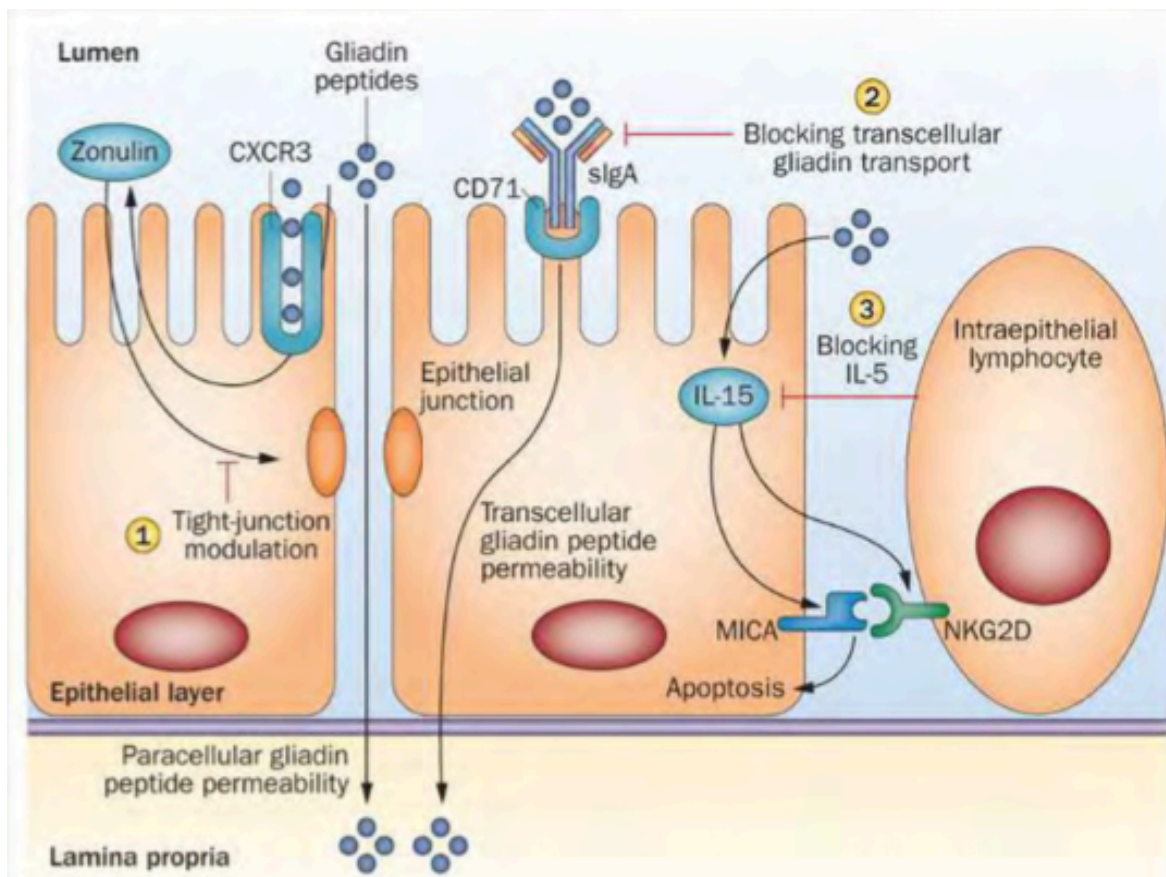


Figure 8 : Mécanisme de libération de Zonuline induite par la gliadine (18).
MICA : CMH classe 1 polypeptide-related sequence A ; NKG2D : Natural Killer Group 2 member D ; sIgA : IgA sécrétoire

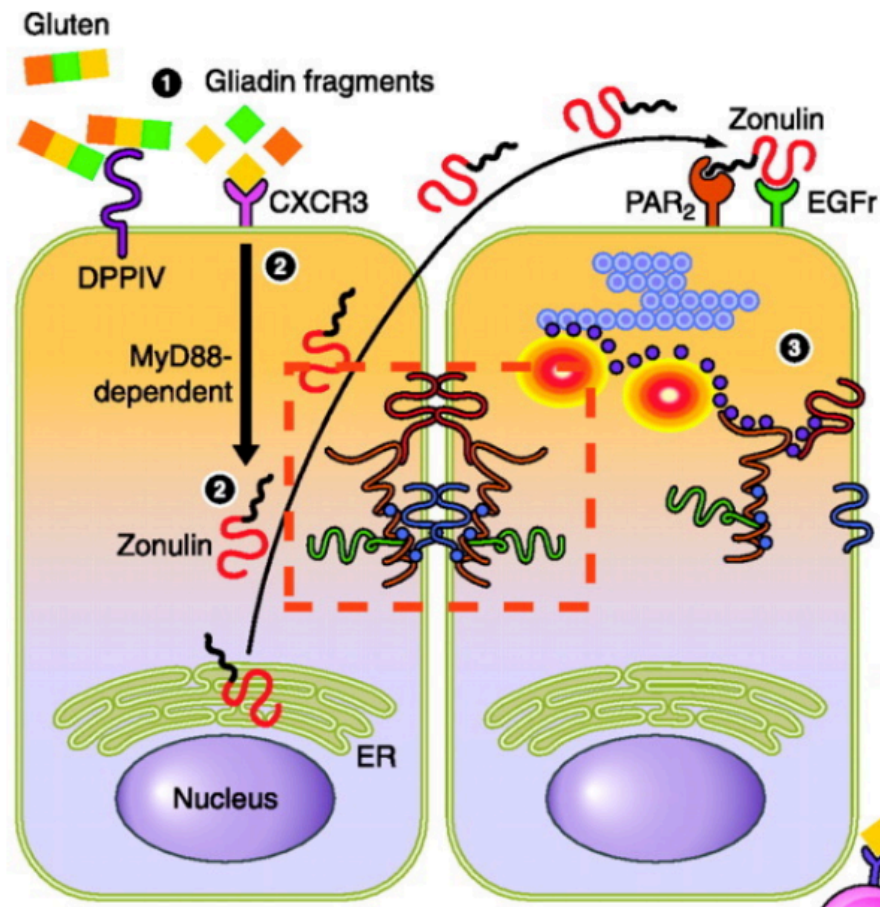


Figure 9 : Mécanisme d'action de la gliadine au niveau épithélial (18)
 DIPPV : Dipeptidyl-peptidase-4 ; CXCR3 : chemokine receptor ; PAR₂ :
 protéase-activated receptors

1. Surexpression de la molécule pro-inflammatoire IL-15

La réponse immunitaire innée est déclenchée par le peptide 31-43 de l' α -gliadine qui pénètre dans la cellule épithéliale ce qui engendre une altération du transport cellulaire et active le processus de stress. Ce même peptide va activer la synthèse du récepteur EGF du CMH de classe I et des MAP kinase. Une molécule pro-inflammatoire, IL-15, va être exprimée lors du passage des peptides de gliadine au niveau de l'épithélium. La surexpression de cette molécule pro-inflammatoire va entraîner une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, ce qui est typique de la maladie cœliaque (19).

La surexpression d'IL-15 stimule l'expression de MICA par les cellules épithéliales et déclenche l'activation directe de la co-stimulation des lymphocytes intra-épithéliaux via la

liaison de MICA à NKG2D ce qui entrainera une cytotoxicité innée contre les cellules épithéliales (20).

D'autres peptides du gluten vont engendrer la production de cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$ par les cellules présentatrices d'antigènes. Dans la maladie cœliaque l'augmentation de l'antigène E non classique du CMH de classe I est déterminée par un polymorphisme limité et une faible expression sur les cellules. Ces antigènes qui sont exprimés au niveau de la surface des entérocytes sont identifiés par les lymphocytes Natural Killer qui entraineront la lyse cellulaire.

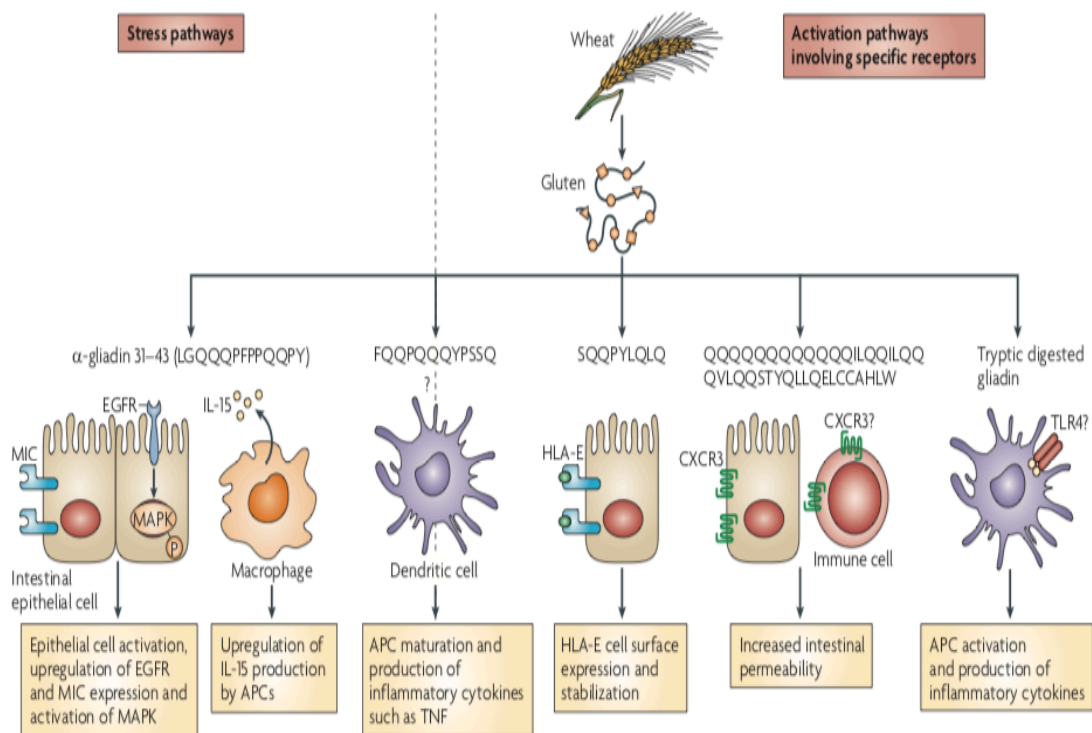


Figure 9 : Effets du gluten sur les cellules épithéliales intestinales et les cellules présentatrices d'antigène (21).

MAPK : Mitogen-activated protein kinases ; EGFR : Receptor Epidermal Growth Factor ; TNF : Tumor Necrosis Factor

2. Réponse Immunitaire adaptative

Au niveau intestinal, et plus précisément au niveau de la lamina propria, le gluten est transporté par la transglutaminase 2 qui va désaminer la gliadine par la transformation des

glutamines en résidus d'acides glutamiques. Dans une population saine, les transglutaminases sont des enzymes réparatrices qui permettent aussi la résistance des tissus contrairement à la maladie cœliaque où le rôle des TG2 est inversé. Une fois le gluten désaminé et transporté par la transglutaminase 2, ce dernier est reconnu par les cellules dendritiques qui vont se fixer tout en migrant sur les plaques de Peyer ou dans les vaisseaux lymphatiques mésentériques sur les molécules HLA DQ2 ou HLA DQ8 pour présenter les peptides de gluten au lymphocyte T CD4+ qui se différencieront par la suite en lymphocytes T spécifiques au gluten.

Chez un sujet sain, les lymphocytes T régulateurs sécrètent des cytokines immunosuppressives, l'IL-10 et le TGF- β , qui provoquent une absence d'activation des lymphocytes T CD4+ spécifiques au gluten. Cette absence fait suite à une inactivation de la réponse aux antigènes oraux.

Par la suite, l'activation des lymphocytes T CD4+ spécifiques va entraîner une cascade de réactions en chaîne débutant par une migration vers la lamina propria qui engendrent une sécrétion à la fois d'IFN γ ou d'interféron 2 et d'IL-12. Par la suite, ces cytokines vont entraîner, au niveau des cellules épithéliales intestinales, l'augmentation d'IL-15, d'HLA-E et du CMH-I ce qui aura pour conséquence l'activation des lymphocytes intra-épithéliaux. C'est à ce niveau que les lymphocytes intra-épithéliaux expriment le complexe CD94-NKG2C-DAP12 qui est reconnu au niveau des entérocytes par les molécules HLA-E.

Chez un sujet sain, il n'y a pas de reconnaissance entre ce complexe d'immuno-récepteur et les molécules HLA-E, ce qui n'entraîne pas, comme observé dans la maladie cœliaque, une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la lyse des cellules épithéliales intestinales.

Une atrophie villositaire caractéristique de la maladie cœliaque va provoquer une malabsorption intestinale.

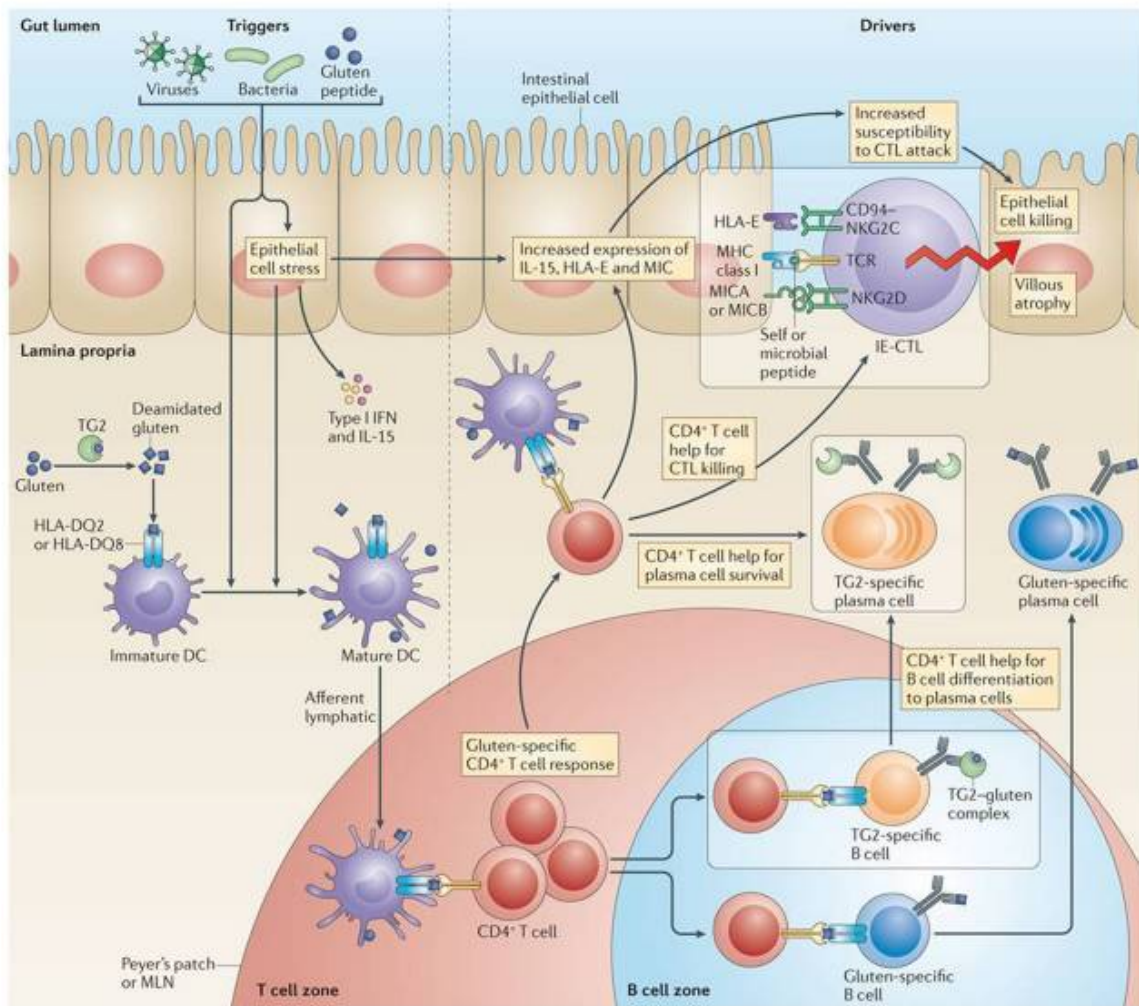


Figure 10 : Processus auto-immun de la maladie cœliaque (22)
 MLN : mésentéric lymph nodes ; CTL : Lymphome T cytotoxique

3. Réponse Immunitaire humorale

La base de l'immunité intestinale est le cycle de maturation des cellules lymphocytes de type B et T spécifiquement amorcées à partir du tissu lymphoïde associé à l'intestin via les ganglions lymphatiques mésentériques et le sang périphérique jusqu'à la lamina propria.

Dans la maladie cœliaque, les lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes sécrétant d'IgA et d'IgG anti gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase de type 2. Ces auto-anticorps sont dirigés contre des protéines de la matrice extracellulaire produites par des fibroblastes (23).

Une étude a récemment démontrée que les patients atteints de la maladie cœliaque surexpriment le récepteur de la transferrine (CD-71) à la surface des entérocytes. Chez le sujet sain, le récepteur CD-71, se situe au niveau basal des entérocytes contrairement aux patients atteints, sous l'effet d'IL-15, son expression va se situer au niveau du pôle apical des entérocytes. Ce récepteur CD-71 va aussi former un complexe avec des IgA anti-gliadine qui se retrouvera par la suite au niveau de la lamina propria ce qui aura pour conséquence une augmentation de la perméabilité intestinale (24).

B. Symptomatologie

1. Signes cliniques de la maladie

Le tableau clinique de la maladie cœliaque est très variable et dépend de l'âge. Ces signes sont dus à la malabsorption du gluten au niveau de l'intestin grêle provoquant des diarrhées avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales.

Cette présentation habituelle des symptômes représente ce que l'on appelle « l'iceberg de la maladie cœliaque ».

Chez les jeunes enfants, les symptômes sont décrits par, une diarrhée chronique liée à une malabsorption au niveau des cryptes villositaire, associé à un ventre ballonné et des membres grêles. Dans sa forme classique, l'enfant devient anorexique entraînant des profondes carences nutritionnelles.

Contrairement au tableau dramatique constaté généralement chez les jeunes enfants, de nombreux patients atteints de la maladie cœliaque à un âge plus avancé provoquent un diagnostic retardé dû aux symptômes plus subtils.

Des carences en vitamines dues à une malabsorption des graisses peuvent survenir. Avec une maladie installée, les patients peuvent présenter une carence profonde en vitamine D entraînant un rachitisme, une hypocalcémie voir une coagulopathie secondaire à une carence en vitamine K. Une anémie secondaire a une carence en fer et/ou en folate est également observée (25).

Selon une étude, 2 à 8% des enfants et des adolescents qui se présentent pour une évaluation de rachitisme présentent des signes de maladie cœliaque. Une fois les causes endocriniennes éliminées, les taux de la maladie cœliaque augmentent de deux à quatre fois selon la

population. Les enfants atteints de la maladie cœliaque connaîtront souvent une diminution de la vitesse de croissance de la taille et du poids, entraînant une diminution du centile de croissance.

En revanche, les enfants présentant un retard constitutionnel de la puberté ont souvent une vitesse de croissance basse et normale, et leurs centiles de croissance ne changent pas. En cas de pourcentage de croissance en déclin ou lorsque les données ne sont pas disponibles, le diagnostic de la maladie cœliaque devrait être vérifié (26).

Signes cliniques	les plus fréquents	moins fréquents
enfants	diarrhée cassure courbe staturo-pondérale ballonnement abdominal caractère triste	petite taille puberté tardive douleurs abdominales constipation stéatorrhée stomatite aphteuse récurrente troubles de formation de l'émail
adultes	anémie ferriprive diarrhée	ostéopénie - ostéoporose stomatite aphteuse récurrente stéatorrhée hypertransaminasémie arthralgies/ arthropathie stérilité - fausses couches épilepsie - ataxie polyneuropathie anxiété et dépression déficits en folates / vitamine K thrombocytose (hyposplénisme)

Figure 11 : Description des symptômes de la maladie cœliaque (27)

1.1 Signes cliniques digestifs

Le tableau clinique de la maladie cœliaque comporte une triade de symptômes composée de diarrhées, d'une stéatorrhée et d'un amaigrissement sévère. Les adultes présentent une

diarrhée comme symptôme majeur de la maladie cœliaque dans environ 50% des cas. Ils peuvent également être diagnostiqués en cas d'anémie ou d'ostéoporose.

La stéatorrhée provient de la malabsorption des graisses dans l'intestin grêle. L'arrivée de graisses dans le côlon fournit une matière première abondante aux bactéries coliques qui produisent ensuite des acides gras hydroxylés, ce qui engendrera ensuite une diarrhée osmotique.

1.2 Signes cliniques non digestifs

1.2.1 Atteintes générales

Plusieurs signes cliniques non digestifs non spécifiques peuvent être associés à la maladie cœliaque à commencer par un amaigrissement en dépit d'une hyperphagie. Il y a également, comme cité précédemment, un retard de croissance ou un retard de la puberté chez l'enfant.

Aucun lien n'a pour le moment été établi de manière exacte entre la maladie cœliaque et une pathologie inflammatoire due à des réactions auto-immunes secondaires. En effet, une augmentation significative de pathologies auto-immunes chez les patients atteints de la maladie cœliaque a été observée.

Ces pathologies auto-immunes sont :

- un diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1
- une hypothyroïdie et plus particulièrement une thyroïdite d'Hashimoto responsable de la destruction du tissu thyroïdien
- un syndrome de Sjögren
- une maladie d'Addison
- une cirrhose biliaire primitive responsable d'une cholestase intra-hépatique
- une pancréatite auto-immune

1.2.2 Atteinte cutanéomuqueuse

Cette manifestation est décrite comme une dermatose inflammatoire chronique d'origine bénigne, associant des vésicules et des érosions groupées en placard prurigineux. Cette

dermatite herpétiforme peut se déclarer tout au long de la vie chez le sujet atteint avec comme âge médian de 42 ans. Sa prévalence en Europe est de 30-75 cas pour 100.000. De plus, d'autres signes peuvent être rapportés comme l'hyperpigmentation cutanée, des aphtes buccaux récidivants, un hippocratisme digital et, dans de rare cas, une alopécie (28).



Figure 12 : Dermatite herpétiforme (29)

1.2.3 Atteintes neurologiques

Les atteintes neurologiques, sont nombreuses dans la maladie cœliaque, mais encore mal connues. Il a été observé une anxiété, une dépression, des troubles du comportement et/ou une démence plus fréquente que dans la population générale.

Une neuropathie périphérique peut survenir chez 50% des patients atteints de la maladie cœliaque.

Il y a également une atteinte périphérique d'origine carencielle provoquant une ataxie, des migraines récidivantes, une épilepsie ainsi que des crampes. Une étude, a mise en évidence le lien entre les carences en vitamines B12, B9 et une hypoalbuminémie et les anticorps anti-endomysium détectables dans la maladie cœliaque (30).

Ces signes neurologiques s'estompent sous un régime strict en gluten. Le mécanisme de ces troubles neurologiques reste de nos jours encore inconnu, mais une diminution de la concentration plasmatique du tryptophane et des précurseurs de monoamine dans le liquide céphalorachidien a été observée chez les patients (31).

1.2.4 Atteintes ostéo-articulaires

Ce sont les complications les plus fréquentes. Plusieurs manifestations musculo-squelettiques sont observées chez un sujet atteint de la maladie cœliaque telles que l'ostéoporose et l'ostéomalacie. Plus en détail, les arthralgies, arthropathies et les fractures osseuses spontanées sont la résultante d'une mauvaise absorption intestinale du calcium alimentaire et de la vitamine D.

L'anémie, la fatigue chronique ainsi qu'une polyarthralgie non expliquée sont des symptômes associés à la maladie cœliaque qui peuvent justifier la recherche des anticorps spécifiques. Un diagnostic précoce vise à prévenir l'apparition d'autres troubles systémiques et d'éviter les complications telles que les fractures osseuses (32).

1.2.5 Atteintes génitales

Chez les patients atteints et non traités, un accroissement représentatif de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire a été observé.

Une étude a montré un risque augmenté de fausses couches (15% versus 6%) et de diminution de la fertilité (1,9 versus 2,5) cependant les mécanismes sont inconnus (33).

En cas de fausses couches à répétition, de signes digestifs mineurs ou de signes de mauvaise absorption il est recommandé au clinicien une recherche des anticorps spécifiques à la maladie cœliaque.

1.2.6 Atteintes tumorales

Le lymphome T intestinal associé à une entéropathie est un type très rare de lymphome non hodgkinien. Il symbolise la complication finale de la maladie cœliaque qui évolue rapidement. Son pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois. Il affecte le plus souvent les personnes âgées de 60 à 70 ans.

Il est favorisé par un mauvais suivi du régime strict du gluten qui entraîne la première cause de mortalité chez les patients malades (34).

2. Diagnostics

2.1 Diagnostic biologique

En cas de suspicion clinique de la maladie cœliaque, la recherche de marqueurs sérologiques constitue la première étape du diagnostic.

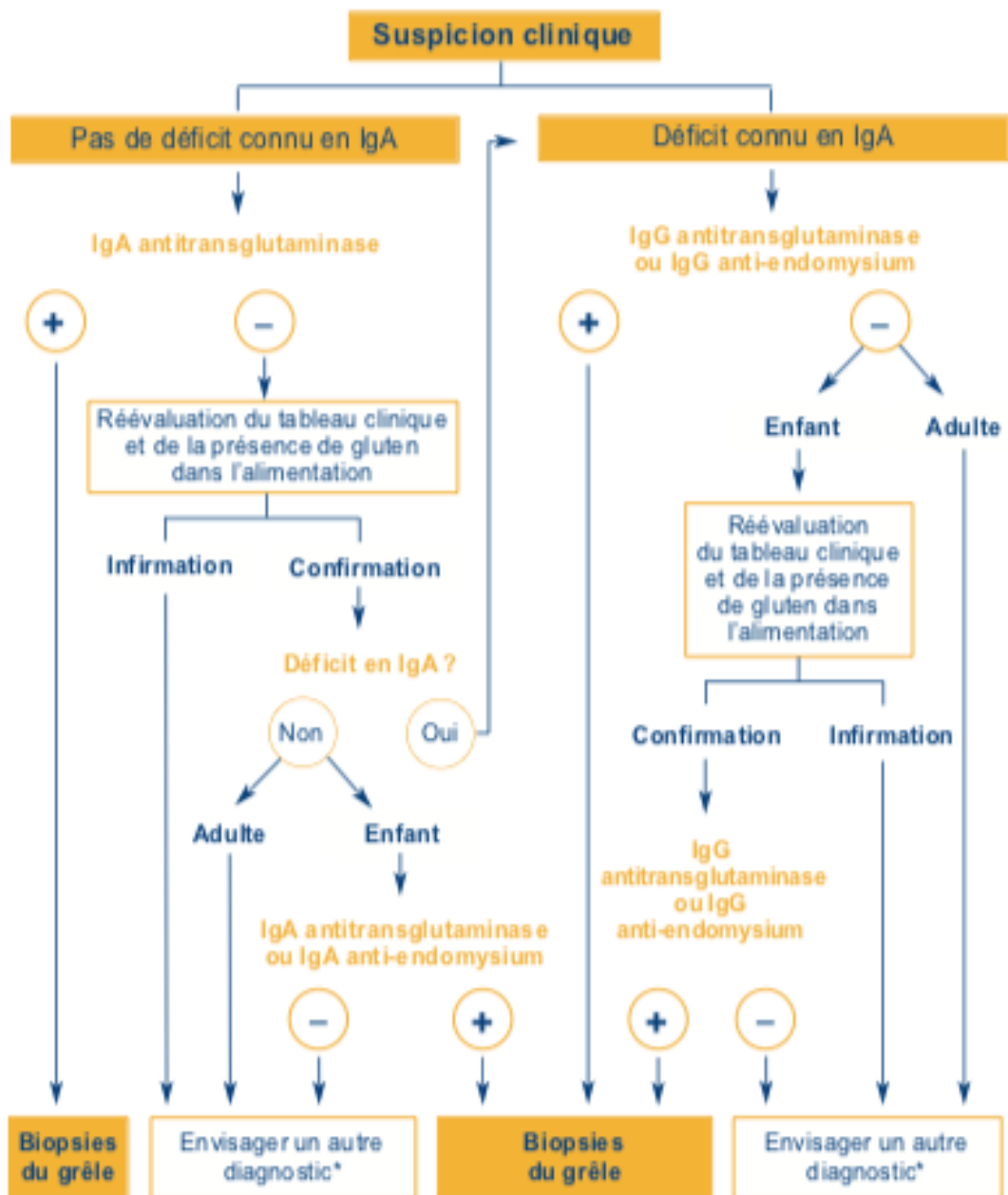
La recherche des anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, est de nos jours la plus utilisée. Toutefois, en raison de leur manque de spécificité et de sensibilité, cette recherche n'est plus recommandée ni remboursée.

La recherche par immunofluorescence indirecte des IgA anti-endimysium (EMA) a une excellente sensibilité et spécificité. Néanmoins, cette technique d'immunofluorescence est très coûteuse. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire 2 détectés par technique ELISA ont aussi une très bonne sensibilité et spécificité.

La Haute Autorité de Santé recommande actuellement en première intention le dosage des IgA anti-transglutaminase tissulaire 2. Dans un deuxième temps la Haute Autorité de Santé recommande un dosage des IgA anti-EMA.

Il est essentiel et indispensable d'effectuer un dosage pondéral des immunoglobulines. En effet, des faux négatifs représentent 2% des sujets atteints de la maladie cœliaque lorsque le seuil d'IgA < 0,2g/L.

Il est recommandé par la suite de rechercher les IgG anti-transglutaminase tissulaire 2 et IgG anti-EMA. En dernière intention, la réalisation d'une biopsie intestinale peut être effectuée pour établir le diagnostic.



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

Figure 13 : La recherche d'anticorps lors du diagnostic de la maladie cœliaque (35)

2.2 Diagnostic histologique

Après avoir énuméré les signes biologiques, l'atteinte histologique est un élément essentiel à prendre en compte.

Cette atteinte histologique se décompose en une atrophie villositaire qui peut-être à la fois totale, sub-totale voir même partielle provoquant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux puis d'une hypercellularité du chorion pour terminer par une hyperplasie des cryptes.

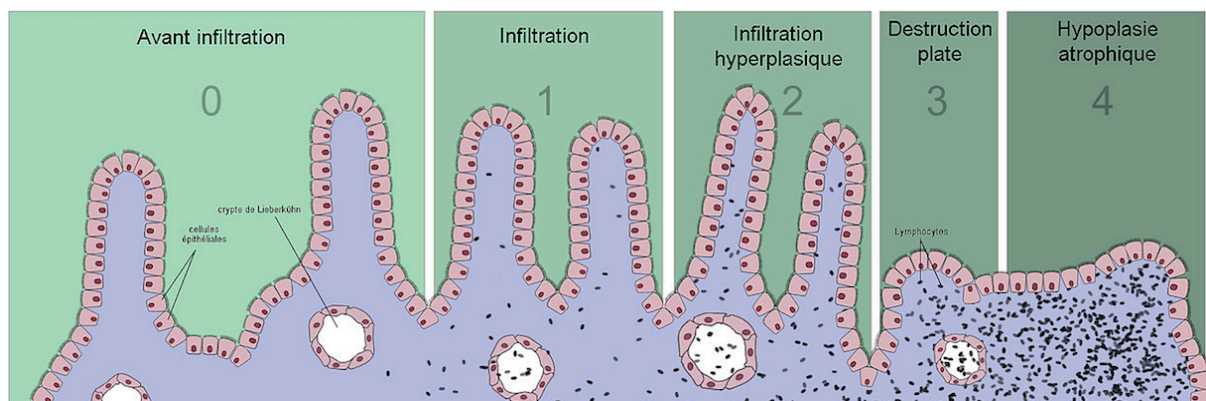
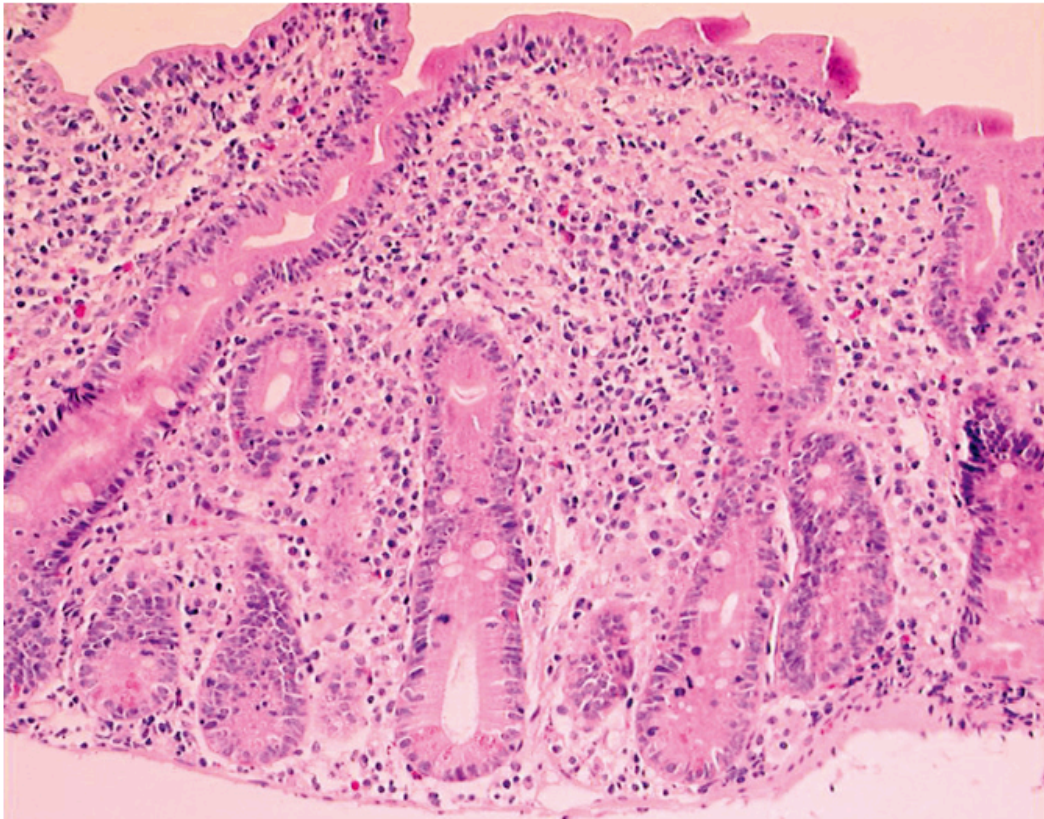


Figure 14 : Biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (36)

Le diagnostic de la maladie cœliaque est établi par la biopsie intestinale. Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par l'épithélium. Ce dernier se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn. Ces cryptes, aussi appelées cryptes du colon, ainsi que les glandes intestinales sont des cellules caliciformes de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. A l'état normal, il y a des lymphocytes au sein de cet épithélium de revêtement. Sa valeur normale est située à un nombre inférieur à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau de ces villosités.

La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner. Ces glandes ont le rôle de sécréter un matériel muqueux alcalin qui va protéger la muqueuse duodénale de l'acidité gastrique.

L'atrophie villositaire se situe essentiellement au niveau de l'intestin grêle proximal mais elle peut aussi se déclarer sur l'ensemble de l'intestin grêle, ce qui entraînera un syndrome de malabsorption de la vitamine B12 ainsi que de la vitamine B9.

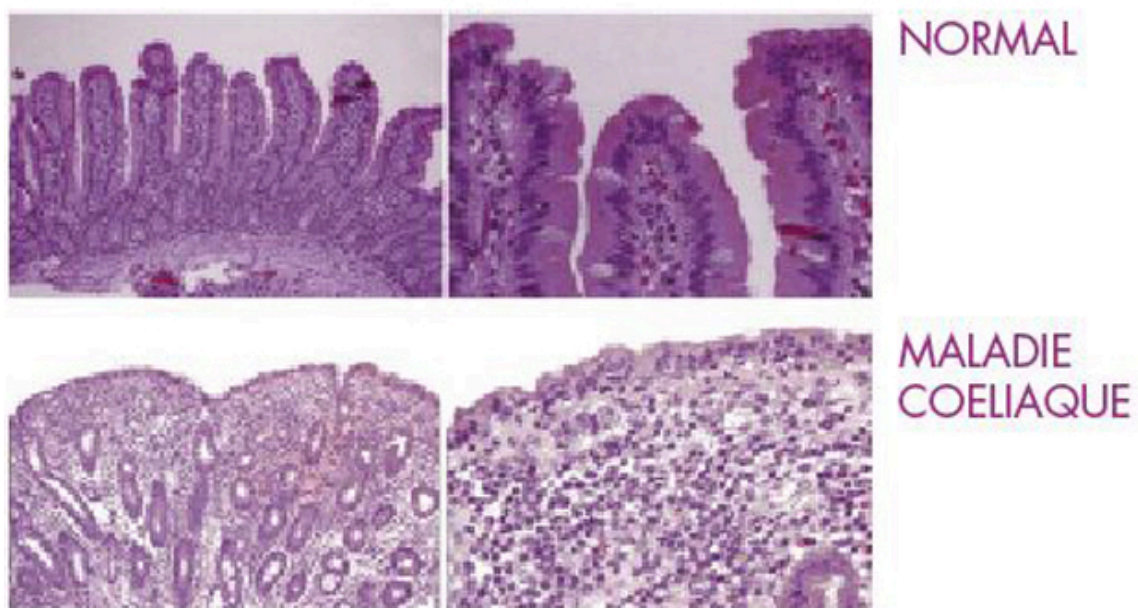


Figure 15 : Villosités intestinales chez un sujet sain versus atrophie villositaire dans le cas de la maladie cœliaque (37)

Pour établir le diagnostic de la maladie cœliaque, il est préconisé de prélever généralement, au cours d'une biopsie, 4 ou 6 prélèvements au niveau du duodénum. Si la maladie est avérée, l'endoscopie révèle une atrophie villositaire qui peut être totale ou sub-totale associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux. L'atrophie villositaire diminue en 12 à 24 mois sous régime strict en gluten rendant le diagnostic histologique difficile.

Il est donc essentiel de diagnostiquer les patients suspects de la maladie cœliaque avant toute modification alimentaire.

Selon la classification de Marsh, il existe plusieurs stades de lésions de l'intestin grêle. En 1992, Marsh a établi la sévérité de l'atteinte de la muqueuse observée chez les patients atteints de la maladie cœliaque traitée et qui ont été confrontés à des doses progressives de gluten. Une classification modifiée selon Marsh est maintenant couramment utilisée pour diagnostiquer la pathologie. (38)(39) :

- Stade 0 : Muqueuse pré-infiltrée : 5% des patients ont des biopsies de l'intestin grêle normales, jusqu'à 30% des patients avec une dermatite herpétiforme ou une ataxie
- Stade 1 : Augmentation importante du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux
- Stade 2 : « stade infiltratif-hyperplasie » : hyperplasie des cryptes, aspect similaire au stade précédent mais en plus de l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités. Les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées.
- Stade 3 : « stade atrophique-hyperplasique » : représente le stade classique de la maladie cœliaque. Ce stade peut être divisé en trois sous-parties selon l'atrophie villositaire :
 - Stade 3-A : atrophie villositaire partielle
 - Stade 3-B : atrophie villositaire sub-totale
 - Stade 3-C : atrophie villositaire totale

Cela se remarque chez 40% des patients avec une dermatite herpétiforme. Cette lésion, bien que caractéristique, ne permet pas d'attester de manière formelle le diagnostic de la maladie cœliaque.

Cette atrophie peut se déclarer également dans des cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant, de maladie homologue, d'ischémie chronique de l'intestin

grêle, de sprue tropicale, de déficience en immunoglobulines, ainsi que d'autres maladies immunes et rejets de greffons.

- **Stade 4 : Atrophie vilieuse totale** : ultime étape d'un groupe de patients qui ne répondent pas à un régime strict sans gluten et qui risquent de développer des complications malignes. Un dépôt de collagène sur la muqueuse et la sub-muqueuse peut-être observé et qui entrainera une pathologie en lien avec la maladie cœliaque : la sprue collagène.

Les patients du stade 4 ne répondent pas aux traitements de types stéroïdiens, immunosuppresseurs voir chimiothérapiques.

Marsh type	Forme histologique	Lymphocytes intraépithéliaux par 100 entérocytes	Cryptes	Villosités
0	Préinfiltratif	< 30	Normales	Normales
1	Infiltratif	> 30	Normales	Normales
2	Hyperplasique	> 30	Hyperplasie	Normales
3a	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie légère
3b	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie modérée
3c	Destructif	> 30	Hyperplasie	Atrophie complète
4	Hypoplasique	> 30	Hypoplasie	Atrophie complète

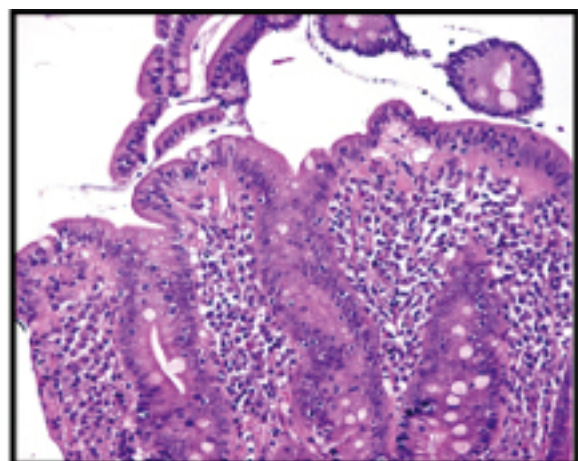
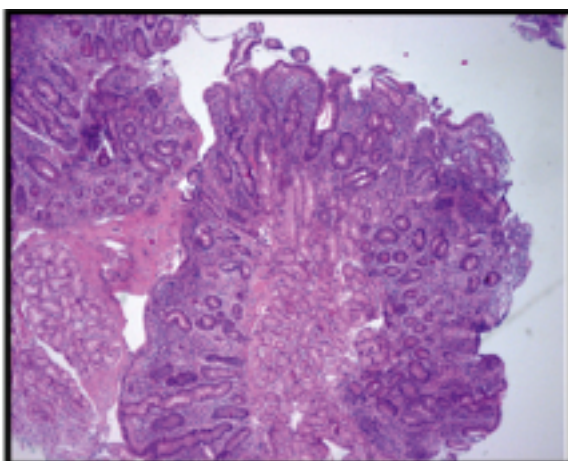
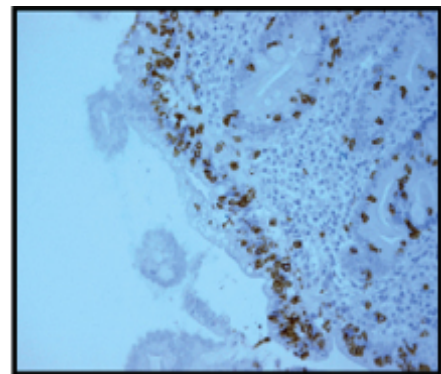


Figure 16 : Classification de Marsh (40)

3. Spectre clinique

3.1 Spectre clinique chez le nourrisson

Les signes cliniques de la maladie cœliaque chez le nourrisson provoquent des symptômes fulgurants. Effectivement, des signes comme des ballonnements et des diarrhées associées à des selles molles et décolorées peuvent représenter des signes de mauvaise absorption.

La maladie cœliaque chez le nourrisson se déclare lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation entre 6 et 24 mois.

La maladie cœliaque va provoquer une altération de l'état général non spécifique rendant le nourrisson ou le jeune enfant pâle, grognon voir apathique.

Lors de la déclaration de la maladie, une cassure de croissance ainsi qu'une fonte musculaire et un pannicule adipeux se développent. Cette fonte est un signe particulier caractérisé par « la fesse triste ». (41)

Les carences nutritionnelles provoquant des hypoprotidémies, vont engendrer des œdèmes dans des cas extrêmes.

Au niveau biologique la malabsorption de la vitamine B9 et du fer va engendrer une anémie hypochrome.

3.2 Spectre clinique chez l'enfant

C'est chez l'enfant âgé de 5 à 7 ans que la maladie cœliaque classique se déclare avec des problèmes digestifs tel que des diarrhées plus rares, des douleurs abdominales, un météorisme ainsi que des nausées et des vomissements.

Des anomalies dentaires sur l'émail peuvent se déclarer. L'aspect crénelé de la dent ainsi que des sillons longitudinaux creusant l'émail peuvent s'observer chez l'enfant atteint.

3.3 Spectre clinique chez l'adulte

Plus de 50% des sujets diagnostiqués sont pauci-symptomatiques rendant les signes digestifs absents ou peu présents. Cette forme atypique est souvent ignorée rendant son diagnostic plus difficile que la forme classique de chez le jeune enfant.

La prévalence de la maladie cœliaque chez l'adulte sous sa forme silencieuse est évaluée à 1 cas pour 300 sujets atteints. Elle présente la caractéristique de ne diagnostiquer qu'une anémie

ferriprive avec la présence de lésions histologiques au niveau de la muqueuse. Le dosage d'anticorps sériques spécifiques permet d'établir le lien avec la maladie.

La maladie cœliaque peut se déclarer tardivement et cette forme de latence n'a pas de lésions histologiques au niveau villositaire mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents. Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement suivi de lésions villositaires entraînant le passage à la forme active de la maladie.

Forme	symptomatique	silencieuse	latente
Terrain génétique HLA DQ2/DQ8	+	+	+
Sérologies (anticorps)	+	+	+
Atrophie villositaire	+	+	-
Signes cliniques	+	-	-
RSG	oui	oui	?

Tableau 1 : Spectre clinique chez l'adulte de la maladie cœliaque (42)

4. Complications de la maladie cœliaque

Comme cité précédemment, les patients ont un risque plus élevé de développer des affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité. Le pronostic vital est lié à celui de ses complications et en particulier la sprue réfractaire et le lymphome T intestinal.

La sprue réfractaire se caractérise au niveau clinique par la persistance ou l'aggravation des symptômes initiaux. Chez ces patients atteints de sprue réfractaire, le syndrome de malabsorption et d'atrophie villositaire, persistent même sous régime strict en gluten. Ces

patients deviennent résistants au régime sans gluten. Le risque de développer une sprue réfractaire est évalué entre 1 à 5% des adultes ayant la maladie cœliaque. La sprue réfractaire peut être caractérisée de deux types :

- La sprue réfractaire de type 1 se définit par une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux avec un phénotype normal. Son pronostic est semblable aux formes non compliquées avec un faible risque de développer un lymphome. Son taux de survie est évalué à 93% à 5 ans. (43).

La jéjunite ulcéreuse peut aussi se déclarer chez 28% des sujets atteints en plus du développement de la sprue réfractaire de type 1.

- La sprue réfractaire de type 2 se définit par une diffusion digestive et extra-digestive. Elle se caractérise par des lymphocytes intra-épithéliaux qui ont un phénotype anormal avec une perte du récepteur TCR du CD8 et CD3 de surface mais avec la conservation de la partie intra-cytoplasmique du CD3. Son pronostic est mauvais avec un risque de développer un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et ayant une survie à 5 ans de 44%. (43)

La jéjunite ulcéreuse est retrouvée dans 67% des sujets atteints.

La jéjunite ulcéreuse peut être aussi une complication de la maladie cœliaque qui se caractérise par la présence d'ulcérations au niveau de la muqueuse inférieure. Cette évolution de la sprue réfractaire va être diagnostiquée par une biopsie montrant un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique. La jéjunite ulcéreuse peut se compliquer en un lymphome T associé à une entéropathie. (44)

Le lymphome T est la complication finale de la maladie cœliaque due à une mauvaise observance du régime strict en gluten. Ce lymphome T intestinal associé à une entéropathie est très rare et représente 5% des lymphomes primitifs digestifs. L'âge médian pour déclarer ce lymphome se situe entre 50 et 70 ans. Dans 20 à 50% des cas, la découverte de ce lymphome se fait simultanément avec la déclaration de la maladie cœliaque. (46)

Dans cette complication, la muqueuse intestinale doit être examinée à distance de la tumeur afin d'établir précisément le type d'entéropathie sous-jacente. Le lymphome T exprime à sa surface le marqueur CD103 qui est spécifique des lymphocytes intra-épithéliaux et est localisé à la fois au niveau du jéjunum, au niveau de l'iléon mais aussi au niveau des sites extradiigestifs.

Le diagnostic nécessite dans certains cas une coelioscopie exploratrice associée à une biopsie ganglionnaire, voir une résection segmentaire de l'intestin grêle.

D'un point de vue plus global, le risque de développer un cancer est multiplié par deux. La plupart des cancers de type carcinomes de la bouche, du pharynx, de l'œsophage et au niveau hépatocellulaire augmentent avec la maladie cœliaque. Il y a aussi une augmentation du risque d'adénocarcinome du grêle, du colon et du pancréas. Néanmoins, le risque de développer un cancer du sein est diminué. (45)

Cependant, quand la maladie cœliaque est déclarée chez un enfant, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, en raison du régime strict en gluten. Chez le sujet adulte atteint, le régime strict sans gluten diminue de façon significative le risque global de cancer mais surtout de lymphome.

	Lymphocytose intraépithéliale	Phénotype des LIE	Population monoclonale T	Prolifération infiltrante
MC	+	Normal* : CD3+ CD8+	Non	Non
Sprue réfractaire de type 1	+	Normal* : CD3+ CD8+	Non	Non
Sprue réfractaire de type 2	+	Anormal : iCD3+ CD8- TCR- > 50 %	Oui	Non
Jéjunite ulcéreuse	+ muqueuse adjacente	Variable selon le type de la sprue réfractaire	+/-	Non
EATL I	+	Variable : CD3+ CD8- CD4- CD56 CD30+	Oui	Oui

Figure 18 : Critères histologiques distinguant la maladie cœliaque des formes compliquées (44)

**Phénotype des LIE sCD3+ iCD3+ CD8-TCR-<50%*

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux ; MC : Maladie cœliaque ; EALT : lymphome T associé à une entéropathie

5. Prédisposition génétique de la maladie cœliaque

Une prédisposition génétique, au premier degré, de développer une maladie cœliaque est estimée à 10-20%. Environ 70% des malades ayant une dermatite herpétiforme présentent, même de manière silencieuse une atrophie villositaire. Les patients souffrant de diabète insulino-dépendant ou d'autres maladies auto-immunes comme le psoriasis, le vitiligo, la thyroïdite ou la trisomie 21 ont un risque augmenté de développer une maladie cœliaque. La

recherche des HLA de prédisposition de la maladie cœliaque s'effectue par biologie moléculaire. Cette technique de typage ADN se détermine par PCR.

Les HLA les plus représentatifs sont HLA DQ2 et DQ8. L'absence des HLA DQ2 et DQ8 est en faveur d'une absence de la maladie cœliaque.

Prise en charge de la maladie cœliaque

III. Les étapes de la prise en charge de la maladie cœliaque

A. Protocole de diagnostic chez l'enfant

Suite aux recommandations de 2012 établies par la société européenne de pédiatrie hépatologie et gastroentérologie (ESPHGAN), il a été convenu en première intention d'éliminer un déficit en IgA.

En deuxième intention, il est recommandé de doser les anticorps sériques de type IgA anti-TG2 qui ont une bonne spécificité et sensibilité.

Si le test d'anticorps IgA anti-TG2 est rendu négatif et que les IgA totales sériques préalablement dosées sont normales chez l'enfant (ou que les anticorps IgG anti-DGP sont négatifs), le pédiatre peut supposer que la maladie cœliaque ne soit pas responsable de la cause des symptômes. En effet, dans certaines conditions, des résultats de faux négatifs anti-TG2 doivent être pris en compte.

Si le test d'anticorps anti-TG2 est positif, les jeunes patients doivent alors consulter un gastroentérologue pédiatrique pour un bilan diagnostique plus approfondi, qui dépendra des taux d'anticorps sériques.

Les enfants atteints dont les taux d'anticorps anti-TG2 positifs sont inférieurs à 10 fois la valeur normale doivent subir une méthode d'exploration visuelle médicale, une endoscopie supérieure avec de multiples biopsies.

La dernière étape pour les sujets atteints est le taux d'anticorps anti-TG2, 10 fois supérieur à la normale, qui entrainera le dosage des IgA-EMA. Il est important pour le test EMA que le prélèvement sanguin soit différent de celui du test anti-TG2 pour exclure les résultats faussement positifs en raison d'une mauvaise identification de l'échantillon.

Si le patient présente un résultat positif pour les anticorps anti-EMA et pour HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, le diagnostic de la maladie cœliaque est confirmé. (47)

Cependant le protocole diagnostique doit être complété à la fois chez l'enfant et l'adulte par une biopsie cutanée à la recherche d'une dermatite herpétiforme. Cet examen est effectué par un dermatologue à la recherche de la présence d'anticorps anti-TG3 cutanés.

B. Protocole de diagnostic chez l'adulte

Le diagnostic chez l'adulte est défini par la Haute Autorité de Santé qui consiste, dans un premier temps à écarter comme chez l'enfant, le déficit en IgA.

Dans un deuxième temps, la recherche des anticorps anti-endomysium-IgA et des anticorps anti-transglutaminase est effectuée. Si le résultat d'un de ces deux tests est positif, une biopsie obligatoire de l'intestin grêle va permettre de confirmer la maladie cœliaque contrairement à chez l'enfant où celle-ci est facultative.

La recherche des autres anticorps anti-réticuline et anti-gliadine n'est pas recommandée dans le diagnostic de la maladie.

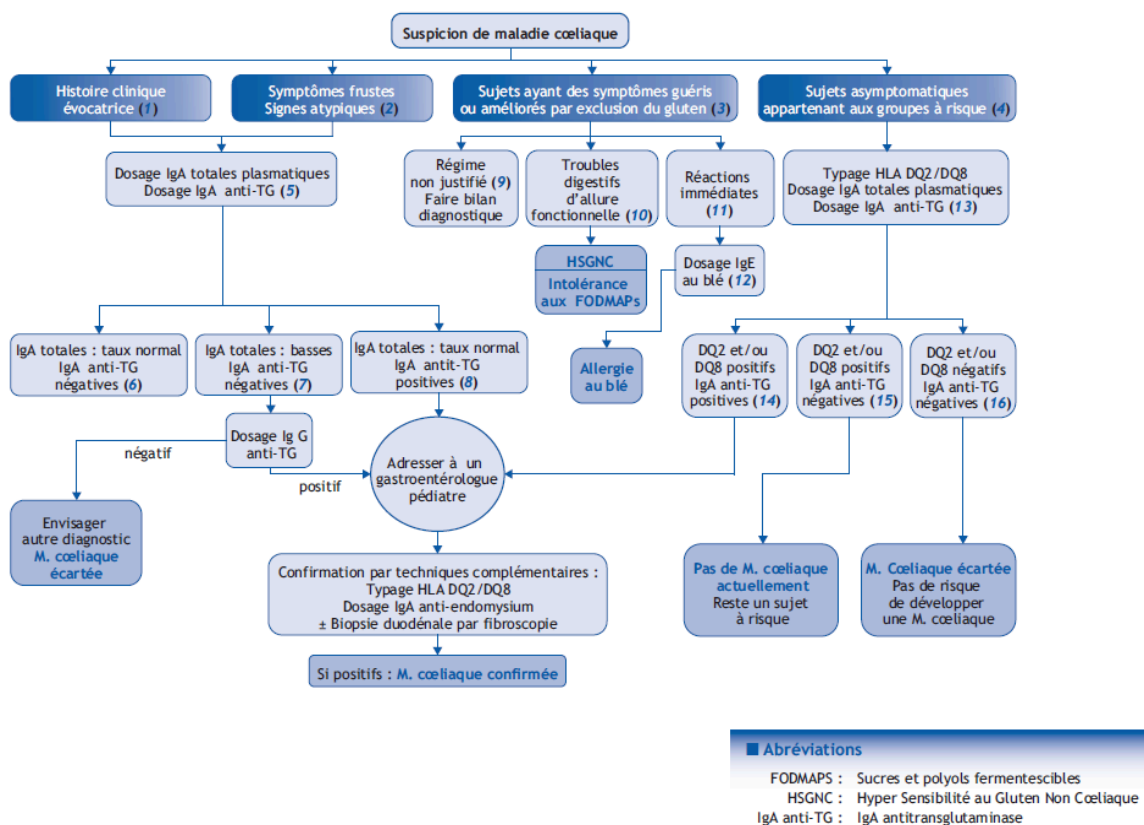


Figure 19 : Arbre diagnostique de la maladie cœliaque (47)

Cet arbre nous montre :

1. La forme classique de la maladie débutant chez le nourrisson âgé de plus ou moins 6 mois après l'introduction du gluten.
2. Forme plus rare ayant des signes non spécifiques.
3. Devant des troubles digestifs un régime sans gluten est instauré de manière volontaire ce qui peut faire disparaître les symptômes. Le pédiatre devra faire un examen plus approfondi.
4. Déceler les patients ayant une maladie auto-immune du type diabète insulino-dépendant, trisomie 21, syndrome de Turner, syndrome de Williams, hépatites, thyroïdite pouvant déclarer une maladie cœliaque asymptomatique.
5. Dosage des IgA totales face à une suspicion de la maladie chez l'enfant.
6. Un taux normal IgA plasmatiques ainsi que les IgA anti-transglutaminase négatif permettent d'éliminer la positivité de la maladie cœliaque.
7. Avec un taux IgA inférieur à la normale et les IgA anti-transglutaminase négatives, il faudra doser les IgG anti-transglutaminase. Si ces anticorps sont normaux, la maladie cœliaque pourra être écartée.
8. Signe évocateur de la maladie cœliaque avec un taux d'IgA plasmatiques supérieur à 10 fois la valeur normale.
9. Régime sans gluten initié par la famille sans avis médical. Réinstauration du gluten pendant plusieurs semaines pour permettre d'éliminer ou non le diagnostic de la maladie cœliaque.
10. Troubles digestifs d'allure fonctionnelle associant douleurs abdominales, ballonnements, trouble du transit avec diarrhée et constipation. Hypersensibilité au gluten non cœliaque due aux peptides toxiques du gluten ou à la consommation de sucres et polyols fermentescibles associées aux céréales.
11. Réactions immédiates de types allergiques confirmées par un test cutané.
12. Dosage des IgE pour confirmer l'atteinte allergique.
13. Un dépistage est fortement recommandé chez les sujets à risques. Un typage HLA-DQ associé à un dosage IgA totales suivi d'un dosage IgA anti-transglutaminase est prescrit.
14. La présence HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8, associée aux anticorps anti-transglutaminase, est fortement évocateur de la maladie cœliaque.
15. La présence HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 avec un taux d'anticorps anti-transglutaminase négatif signifie que la maladie n'est pas active. Surveillance

particulière du sujet qui pourra déclarer la maladie plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte.

16. L'absence des gènes HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 avec des anticorps négatifs élimine le diagnostic de la maladie cœliaque à 100%. (47)

C. Instauration du traitement

1. Prévention primaire

A l'heure actuelle, la prévention primaire de la maladie cœliaque est traitée chez le nourrisson exclusivement.

La société européenne de pédiatrie hépatologie et gastrologie a publié des recommandations sur les modalités d'introduction du gluten. En l'absence d'antécédent familial, les recommandations préconisent une introduction du gluten situé entre 4 et 6 mois. Cette instauration se fera de manière progressive avec un lait de deuxième âge plus riche en gluten après 4 mois. En effet il est recommandé, dans l'alimentation, 3 grammes de gluten par jour pour augmenter progressivement les doses afin d'atteindre la dose totale adéquate en gluten ainsi qu'en céréales.

2. Prévention secondaire

L'exclusion totale du gluten permet d'éviter les lésions de la muqueuse intestinale. Le régime strict en gluten oblige la suppression des aliments contenant les céréales toxiques et leur substitution par des produits à base d'amidon de maïs, de riz ou de fécule de pomme de terre. D'antan considéré comme toxique, à tort, l'avoine n'était pas recommandé. Après une étude de cohorte finlandaise, l'avoine peut-être autorisé et bien toléré sur les plans cliniques, immunologiques et histologiques à la condition qu'elle ne soit pas contaminée par d'autres céréales.

Suite au régime strict sans gluten, une supplémentation vitaminique peut-être instaurée, en particulier en calcium et en vitamine D.

3. Conduite du régime sans gluten

3.1 Aliments purs autorisés sans restriction

Il existe des aliments naturellement dépourvus de gluten. En effet, le sujet atteint de la maladie cœliaque pourra consommer de manière non exhaustive :

- les légumes frais : tous autorisés à la fois frais, surgelés ou en conserve
- Les fruits oléagineux : noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches à la fois fraîches ou grillées. Une surveillance particulière pour les conditionnements en vrac qui peuvent être contaminés par le gluten.
- Les viandes
- Les charcuteries
- Les poissons : tous autorisés de même que les crustacés et mollusques. Les œufs de poissons sont aussi autorisés.
- Les œufs
- Le lait et de fromage
- Les féculents du type pomme de terre, tapioca, topinambour, quinoa

Ces aliments doivent être consommés à l'état naturel. Dès lors qu'ils sont cuisinés, il faut contrôler que le gluten ne soit pas présent dans le processus de fabrication.

Il est important de souligner une surveillance particulière aux ustensiles de cuisine qui ne doivent pas servir à plusieurs plats.

3.2 Quels sont les végétaux contenant du gluten ?

Les végétaux qui ont démontré une toxicité et qui doivent être exclus du régime strict sans gluten appartiennent à la même famille de végétaux les graminées. Ces céréales sont le blé, le seigle et l'orge. La toxicité de l'avoine dans la maladie cœliaque n'est pas encore totalement démontrée et encore controversée. Il est néanmoins recommandé aux sujets atteints de l'éliminer de leur alimentation.

La dénomination scientifique du blé qui servira pour la farine de pain est *Triticum aestivum*. Ce genre *Triticum* contient des prolamines de type α -gliadine qui sont toxiques pour les sujets atteints de maladie cœliaque. Le blé de Khorassan ou appelé communément Kamut (*Triticum polonium*) et l'épeautre ou « blé des gaulois » (*Triticum spelta*) seront aussi à exclure lors d'un régime strict en gluten.

Le seigle appartenant au genre *Secale* et à la famille des *poaceae*, ainsi que l'orge appartenant aussi à la famille des *poaceae* sont génétiquement plus éloignés du blé. Ces derniers contiennent des prolamines de structures similaires de l' α -gliadine. Ces protéines de structure qui sont la sécaline pour le seigle et l'hordénine pour l'orge sont à exclure lors d'un régime strict en gluten.

3.3 Aliments autorisés après le contrôle de la composition

Les aliments ne contenant pas initialement de gluten peuvent être contaminés sur les chaînes de production, de transformation ou d'emballage. Une attention particulière des étiquettes sur les produits est essentielle pour les sujets malades. Depuis une vingtaine d'années, les « aliments diététiques sans gluten » ont fait leur apparition dans le commerce. Ces produits étiquetés « sans gluten » sont soumis à une réglementation à la fois stricte et à la fois particulière. Un remboursement partiel par la sécurité sociale sous forme de forfait mensuel est possible pour les malades atteints de la maladie cœliaque.

En 2003, une directive européenne 2003/89/CE modifiant la directive 2000/13/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires oblige les industriels à énumérer les ingrédients composés en les détaillant précisément. Le gluten appartient aux allergènes à déclaration obligatoire sans aucun seuil.

Depuis le 13 décembre 2014, cette réglementation européenne a été élargie aux produits en « vrac ».

Une contamination involontaire des denrées alimentaires au cours du processus de fabrication peut avoir un risque pour le sujet atteint. Une mention « peut contenir des traces de... » a été mise en vigueur pour les industriels pour pallier à ce problème.

La liste non exhaustive des aliments emballés dans le commerce qui sont autorisés après contrôle de l'étiquette :

- Légumes : du traiteur, surgelés ou en conserve
- Fruits frais : confits, séchés, en vrac

- Viandes : du traiteur, surgelés ou en conserve
- Dérivés du lait : crèmes épaisses, yaourts, fromages à tartiner
- Céréales et dérivés : pommes de terre cuisinées du commerce, céréales soufflées à base de maïs, de riz, de millet et de sarrasin.

3.4 Aliments incompatibles

La préparation d'un repas sans gluten nécessite une attention particulière aussi bien sur le plan du choix des aliments que sur le soin à ne pas contaminer la préparation avec des aliments initiaux.

Le régime strict en gluten est difficile, néanmoins les sujets atteints ne sont pas seuls face à ce problème. Des associations tels que l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG) publie de nombreux articles sur les aliments interdits.

La Food and Drug Administration a instauré un pictogramme à l'intention des produits « sans gluten » pour aider les patients atteints de la maladie cœliaque. En France, l'AFDIAG a elle aussi instauré un pictogramme, en partenariat avec les industriels, certifiant, par contrat en amont, l'absence de gluten dans leur conditionnement.

Cet « épi de blé barré dans un cercle » appartient à l'association cœliaque du Royaume-Uni. En 1995, cette dernière a transmis ces droits aux autres associations cœliaques européennes membre de l'Association Of European Coeliac Societies (AOECS).

Le contrat signé par les industriels certifiant l'absence de gluten suit les normes européennes.

Ces sociétés s'engagent donc à :

- Respecter une teneur maximale de gluten résiduelle égale à 20mg/kg
- Réaliser un contrôle qualité par des laboratoires indépendants sur la concentration de gluten résiduel. Le contrôle qualité se fait par un test ELISA R5 Mendez dans le codex Alimentarius. Cette méthode consiste en un test Elisa en sandwich R5 (RIDASCREEN® gliadin) et un cocktail pour lequel R-Biopharm est le détenteur exclusif.
- Elaborer un audit à la norme AOECS sur les lieux de fabrications des produits sans gluten.

- Assigner les résultats des analyses et de l'audit de contrôle de l'AFDIAG au minimum une fois par an.

La réglementation européenne accepte certains produits comportant le pictogramme pouvant contenir de l'amidon de blé à la condition que la concentration résiduelle en gluten soit < 20mg/kg. (48)

3.5 Dosage du gluten

Le dosage du gluten se fait par un laboratoire exclusif R-Biopharm, spécialisé dans le développement de solutions d'analyse pour le diagnostic clinique et alimentaire.

Les kits R-Biopharm permettent de répondre aux besoins analytiques des laboratoires chargés des contrôles.

Les sociétés s'engageant à une teneur maximale résiduelle fixé par le codex Alimentarius doivent être contrôlées par le laboratoire R-Biopharm. La méthode classique officielle pour la détection de cette concentration se fait par méthode Elisa R5 Mendez. Cette technique utilise une immunoglobuline IgG d'origine murine, l'anticorps R5 (Mendez). De nos jours plusieurs tests sont disponibles :

- RIDASCREEN® Gliadin : ce test permet, de manière quantitative, de détecter les contaminations de prolamines contenues dans le blé, le seigle ainsi que l'orge. La technique utilisée est une analyse immunoenzymatique de type sandwich. Ce test est approuvé par le programme AOAC Performance Tested Methods SMS et s'est vu attribuer le numéro de certification PTM 120601 par l'institut de recherche AOAC.
- RIDASCREEN® Gliadin compétitive : ce test permet de pratiquer une analyse sur les aliments fermentés et hydrolysés. Alors qu'un test ELISA en sandwich ne détecte que les protéines intactes et les grands fragments avec au moins deux sites de liaisons, un test ELISA compétitif est capable d'analyser des fragments de protéines grands et petites avec un seul site de liaison. L'anticorps de Mendez reconnaît de manière compétitive les séquences QQPFP possiblement toxiques. Lors de la fermentation ou de l'hydrolyse, les molécules de prolamines intactes sont partiellement ou complètement

défragmentées en peptides. Ces fragments de peptides peuvent être nocifs pour le sujet atteint.

- RIDA ® QUICK Gliadin : contrairement au premier test, ce test détecte la gliadine de manière qualitative par immunochromatographie. Par écouvillonnage sur les surfaces, ce test permet, dans le cadre d'un contrôle d'hygiène dans les sites de productions, de détecter des quantités infimes de gluten. Une réaction visible pour immunochromatographie se fait entre l'anticorps de Mendez et les fractions de gliadines. Les bandelettes réactives RIDA ® QUICK montrent une bonne corrélation avec la méthode officielle. (48)

Produits généraux autorisés/interdits dans un régime sans gluten

(Cette liste est insuffisante pour suivre correctement son régime, contactez-nous et adhérez pour obtenir les documents complémentaires)

Type d'aliments	autorisés	vérifier les ingrédients	interdits
Céréales, Graines, Tubercules	Maïs, riz, riz sauvage, riz gluant, soja, sarrasin*, manioc (tapioca), millet, sésame, quinoa, châtaignes, sorgho, arrow-root, igname et leurs dérivés sous forme de farine, féculé, crème, grains, galettes, pop corn, polenta, semoule, flocons et amidon ; Fécule de pomme de terre ; Produits diététiques de substitution. <i>* non contaminé</i>	Céréales 'petit-déjeuner', Galettes de riz ; Avoine* ; Biscuits apéritifs soufflés, Farine et galettes de sarrasin Papier azyme. <i>* L'avoine est consommable par une majorité de cœliaque mais souvent contaminé en France</i>	Blé (froment, épeautre, kamut*), orge, seigle (triticale), et leurs dérivés sous forme de farine, crème, chapelure, semoule, galettes, flocons, couscous et amidons ; Pâtes, ravioli, gnocchi, boughour, chapelure, Pain azyme ; Pains de toutes sortes, pain d'épices, biscottes, viennoiseries, beignets, crêpes, gaufres, pâtisseries et biscuits salés ou sucrés du commerce.
Produits laitiers	Lait frais, lait frais pasteurisé, stérilisé UHT, concentré, lait en poudre (entier, demi-écrémé, écrémé) Yaourts, fromages blancs, petits suisses nature, Fromages (cuits, fermentés, à pâte molle, à pâte pressée).	Préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, mousses ; Lait aromatisé, laits gélifiés, Yaourts aromatisés ou aux fruits ; Produits laitiers allégés ; Fromages à moisissures et à tartiner.	Yaourts aux céréales, petits suisses aux céréales, fromages frais aux céréales ; Fromages lavés à la bière.
Viandes et volailles	Fraîches, natures, surgelées, conserves, abats nature, Steaks hachés 'pur bœuf' Confits, foie gras au naturel.	Préparations à base de viande hachée cuisinée, plats cuisinés du commerce.	Panées ou en croûte.
Charcuterie / Traiteur	Jambon blanc, cru, bacon, épaule cuite. Jambonneau non pané, poitrine salée, fumée ou non, chair à saucisse nature, mortadelle, fromage de tête, museau de porc, lard, boudin noir ; Saucisses AOC : Strasbourg, Morteau, Francfort, Montbéliard, Saucissons, Andouille, andouillette, rillettes, tripes	Purée, mousse et crème de foie gras, Farce charcutière industrielle, pâtés industriels ; Boudin blanc ; Saucissons cuits, à l'ail, saucisse sèche Salami, chorizo, cervelas.	Jambonneau pané, Tomates farcies industrielles, Pâté en croûte, friands, quiches, bouchées à la reine, galantines, pizzas Quenelles industrielles ; Boudin créole ou antillais ; Ravioli, cannelloni, gnocchi.
Produits de la mer	Poissons frais, salés, fumés, surgelés, crus, en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc ; Crustacés et mollusques frais surgelés ou au naturel, œufs de poissons.	Poissons, mollusques et crustacés du traiteur, en conserve ou surgelés ; Beurre de poisson et de crustacés, Soupe de poissons, surimis.	Poissons farinés ou panés, cuisinés industriellement ou façon traiteur. Quenelles industrielles, Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer.
Œufs	Tous.		
Matières grasses	Beurres doux et demi-sel ; Crème fraîche, 'Végétaline®', huiles, saindoux, graisse d'oie, suif.	Beurres allégés et spécialités laitières à tartiner allégées ; Margarine.	Huile de germe de blé (<i>données non trouvées</i>).
Légumes	Frais, secs, surgelés au naturel, conserves au naturel, Pommes de terre fraîches, sous vide, en flocons ; Patate douce, igname.	Conserves du traiteur, potages en sachets ou en boîte ; Chips nature ou aromatisées ; pommes 'duchesse' ou 'noisettes', frites précuites.	Pommes 'dauphine'.
Fruits	Frais, surgelés au naturel, secs, au sirop, en conserve, au naturel, en compote, confits en vrac, en extraits ou essences, figues séchées au soleil, Compotes, confitures et gelées, Marrons, châtaignes, oléagineux (noix, noisettes, amandes...) Pâtes de fruits « maison ».	Oléagineux grillés à sec ; Fruits confits et marrons glacés, Pâtes de fruits du commerce.	Fruits séchées dans la farine.

Sucres / Produits sucrés	Sucre de betterave, de canne, fructose, Miel, caramel liquide, gelée, Confiture pur fruit pur sucre, crème de marrons pur fruit pur sucre.	Sucre glace, vanillé, nougats, dragées, calissons (papier azyme) ; Pâte à tartiner, confiseries, chewing-gum, bonbons Chocolat en poudre ou en tablettes,.	
Desserts	Mousse au chocolat, pur cacao, Crème caramel ou crème aux oeufs « maison », sorbets, Crème à base de fleur de maïs, de riz, de féculé, de gélatine.	Crèmes glacées sans pâtisserie, Préparations industrielles en poudre pour desserts lactés.	Gâteaux ou biscuits (sous toutes formes), Desserts glacés contenant un biscuit (ex : omelette norvégienne), Pâtes à tartes, cornets de glace.
Amuse-gueule	Fruits oléagineux non grillés à sec (noix de cajou, noisettes, amandes, noix, cacahuètes ...), olives.	Oléagineux grillés à sec, Biscuits soufflés ; Chips au maïs, chips aromatisées.	Biscuits salés.
Boissons	Café nature, chicorée, café lyophilisé, thés, jus de fruits, sodas, (Tous les apéritifs et digestifs y compris whisky, vodka et gin, Vins).	Infusions, mélange chicorée-café Certaines poudres pour boissons, (Liqueurs).	Bière, panaché.
Condiments	Fines herbes, épices pures, Poivre en grains, sel, cornichons.	Mélanges d'épices moulues, curry, Moutardes, Vinaigre de malt, sauces.	Sauce soja, 'Savora'.
Divers	Levure de boulanger sèche ou fraîche, glutamate.	Levure chimique ; Médicaments.	Hosties

Figure 20 : Tableau des produits généraux autorisés/interdits dans le cadre d'un régime strict en gluten (49)



Figure 21 : « Epi de blé barré » (49)

3.6 Réglementation

La réglementation en terme d'étiquetage est assez stricte. En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture instaurent que les produits dits « sans gluten » doivent contenir une concentration maximale en gluten de 200 ppm équivalent à 2 mg/100g.

En Novembre 2005, une nouvelle réglementation a été mise en place stipulant que les industriels étaient dans l'obligation de mentionner la totalité des ingrédients présents dans leurs produits.

Depuis le 20 janvier 2009, le règlement n°41/2009 de la commission « relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten » entre en vigueur à Bruxelles. Cette nouvelle législation est en adéquation avec les normes adoptées par la commission du Codex alimentarius établi en juillet 2008.

Le règlement se décompose en cinq articles :

- « Article 1 : le présent règlement s'applique aux denrées alimentaires autres que les préparations pour nourrissons et les préparations de suite relevant de la directrice 2006/141/CE ».
- « Article 2 : Aux fins du présent règlement, on entend par
 - « Denrées alimentaires pour personnes souffrant d'intolérance au gluten » les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière qui ont été spécialement conçues, préparées et/ou traitées pour répondre aux besoins diététiques spéciaux des personnes souffrant d'une intolérance au gluten
 - « gluten » une fraction protéique du blé, du seigle, de l'orge, de l'avoine ou de leurs variétés croisées et de leurs dérivés, à laquelle certaines personnes sont intolérantes et qui est insoluble dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,5M
 - « blé » toutes les espèces de Triticum »
- « Article 3 : Composition et étiquetage des denrées alimentaires destinées aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten
 - Les denrées alimentaires destinées aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten et constituées d'un ou plusieurs ingrédients fabriqués à partir de blé, de seigle, de l'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées et spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten, ou contenant de tels

ingrédients, ont une teneur en gluten qui ne dépasse pas 100mg/kg dans l'aliment vendu au consommateur final. »

- « L'étiquetage et la présentation des produits visés au paragraphe 1 ainsi que la publicité faite à ces produits comportent la mention « très faible teneur en gluten ». Ils peuvent comporter la mention « sans gluten » si la teneur en gluten de l'aliment vendu au consommateur final ne dépasse pas 20mg/kg. »
 - « L'avoine contenue dans les denrées alimentaires destinées aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten est spécialement produites, préparée et/ou traitée de façon à éviter une contamination par du blé, du seigle, de l'orge ou leurs variétés croisées et sa teneur en gluten ne dépasse pas 20mg/kg. »
 - « Les denrées alimentaires destinées aux personnes souffrants d'une intolérance au gluten et constituées d'un ou plusieurs ingrédients se substituant au blé, au seigle, à l'orge, à l'avoine ou à leurs variétés croisées, ou contenant de tels ingrédients, ont une teneur en gluten qui ne dépasse pas 20mg/kg dans l'aliment vendu au consommateur final. L'étiquetage et la présentation de ces produits ainsi que la publicité faite à leur égard comportent la mention « sans gluten ».
 - « Lorsque des denrées alimentaires destinées aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten contiennent à la fois des ingrédients se substituant au blé, au seigle, à l'orge, à l'avoine ou à leurs variétés croisées et des ingrédients fabriqués à partir de blé, de seigle, d'orge, d'avoine ou de leurs variétés croisées spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten, les paragraphes 1, 2 et 3 s'appliquent et le paragraphe 4 ne s'applique pas. »
 - « Les indications « très faible teneur en gluten » ou « sans gluten » mentionnées aux paragraphes 2 et 4 figurent à proximité du nom sous lequel le produit est vendu. »
- « Article 4 : Composition et étiquetage d'autres denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten :
- Sans préjudice de l'article 2, paragraphe 1 de la directive 2000/13/CE, l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ci-après ainsi que la publicité faite à leur égard peuvent comporter la mention « sans gluten »

dès lors que la teneur en gluten de l'aliment vendu au consommateur final ne dépasse pas 20mg/kg.

- Les denrées alimentaires de consommation courante ;
 - Les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière spécialement conçues, traitées ou préparées pour répondre à des besoins diététiques spécifiques autres que ceux des personnes souffrants d'une intolérance au gluten, mais néanmoins adaptées, en raison de leur composition, aux besoins diététiques spéciaux des personnes intolérantes au gluten.
- L'étiquetage et la présentation des produits visés au paragraphe 1 ainsi que la publicité faite à leur égard ne peuvent comporter la mention « très faible teneur en gluten »
- « Article 5 : Entrée en vigueur et application. Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au Journal officiel de l'Union Européenne. Il s'applique à partir du 1^{er} janvier 2012. Toutefois, les denrées alimentaires déjà conformes aux dispositions du présent règlement à la date de son entrée en vigueur pourront être mise sur le marché dans la communauté. » (50) »

3.7 Prise en charge d'un régime sans gluten

3.7.1 L'Association Française des intolérants au gluten

L'association française des intolérants au gluten va permettre à la fois aux sujets atteints mais aussi à leurs entourages une absolue connaissance des ingrédients et additifs autorisés et interdits. Il est recommandé aux patients atteints de la maladie cœliaque de s'entretenir avec un diététicien ainsi que d'adhérer à l'AFDIAG.

Les principales missions de l'AFDIAG pour les adhérents sont :

- Une permanence téléphonique afin de répondre aux difficultés rencontrées chez le patient malade, que ce soit sur la lecture des étiquettes des produits ou le coût onéreux des produits de substitution.
- Un magazine regroupant les dernières informations et qui apparait 4 fois par an.

- Les comptes rendus annuels des colloques médicaux
- Ateliers de cuisine : outil qui guidera les restaurateurs de collectivité à répondre aux demandes des sujets atteints qui recherchent une alimentation strict en gluten.
- Stages d'éducation nutritionnelle pour les enfants, les adolescents, les adultes et leur famille. (51)

L'AFDIAG offre constamment dans toute la France des rencontres avec les professionnels spécialisés dans la maladie cœliaque ainsi que ponctuellement des campagnes d'informations. Le site de l'AFDIAG, mis à jour constamment, est devenu essentiel pour tous sujets atteints de la maladie cœliaque.

Dernièrement, l'AFDIAG a effectué une mission nationale de sensibilisation et d'information destinée aux professionnels de la restauration collective. Elle a été épaulée par l'Association Française de Promotion de la Santé dans l'environnement Scolaire et Universitaire (AFPSSU).

Coordonnées : Association Française Des Intolérants Au Gluten

15 rue d'Auteville

75010, Paris

Tel : 01.56.08.08.22

Fax : 01.56.08.08.42

3.7.2 Education thérapeutique du patient

D'après la Haute Autorité de Santé « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». (52)

Chez un sujet atteint de la maladie cœliaque, l'éducation thérapeutique se fait principalement par une éducation nutritionnelle avec un régime strict sans gluten qui est à l'heure actuel le traitement le plus efficace.

Cette éducation thérapeutique peut être personnalisée suivant les besoins, la motivation et l'adhésion du patient. Chez les patients malades, les modifications du mode de vie entraînent de faire face aux problèmes occasionnés par la pathologie impactant la sphère familiale.

A l'inverse les idées reçues, l'éducation thérapeutique du patient ne se cantonne pas à la délivrance d'une information. Elle met en place une équipe pluridisciplinaire de professionnels se composant d'un médecin généraliste ou d'un pédiatre, d'un gastroentérologue, d'un psychiatre et d'un nutritionniste. Cette équipe pluridisciplinaire vise à accompagner les patients atteints de la maladie cœliaque, à gérer au mieux leur quotidien, entraînant une meilleure observance thérapeutique.

L'éducation thérapeutique est essentielle et fait partie intégrante et permanente de la prise en charge du patient visant à éliminer le gluten de l'alimentation du malade. Cette dernière a pour but d'accompagner le patient en le rassurant d'une part, mais également de le motiver malgré les différents obstacles.

La durée de l'éducation nutritionnelle sera appropriée à chaque patient en suivant une méthodologie en fonction de l'âge et du niveau de compréhension du patient.

Depuis quelques années, les missions de l'AFDIAG sont précieuses, permettant de grandes révolutions dans la maladie cœliaque. L'une des dernières missions, « la campagne pour la cuisine collective » instaurée en 2013 ayant comme objectif de proposer une présentation simple de l'alimentation sans gluten en est un bon aperçu.

Pour les enfants ayant la maladie cœliaque, un programme d'accueil individualisé peut être instauré afin qu'ils puissent avoir des repas sans gluten en restauration scolaire.

Ce projet est un document sous forme de circulaire n°-135 du 8 septembre 2003 qui stipule à la demande des familles, d'accorder la prise de médicaments au sein de l'école et de suggérer tous les emménagements d'horaires nécessaires.

Sous conseil du pédiatre ou du gastroentérologue, ce projet d'accueil individualisé est adressé au directeur, au responsable de la structure. Ce projet va permettre d'organiser la vie quotidienne de l'enfant voir de l'adolescent atteint d'une pathologie chronique de manière générale. Ce dernier mettra tout en œuvre pour diminuer l'exclusion de l'enfant.

3.8 Observance des sujets atteints

Chez l'enfant, l'observance du régime strict en gluten est meilleure que chez l'adolescent qui devient aléatoire due à des écarts volontaires de ces derniers. Chez l'adulte, le suivi du régime strict en gluten est très irrégulier et varie selon le pays, la capacité du médecin à être persuasif, l'âge au diagnostic et la symptomatologie initiale.

Il y a une meilleure observance dans les pays du Nord de l'Europe. On estime que le régime strict en gluten n'est pas accepté par 10 à 40% des malades. Ce score insuffisant est dû en partie à l'exigence du régime, qui retentit sur la vie sociale, réduisant les invitations, les repas aux restaurants et par l'absence de signes cliniques visibles à la reprise du gluten qui peut faire croire à tort à son innocuité.

Une étude a été effectuée chez les sujets atteints de la maladie cœliaque en Algérie, entre 2008 et 2013 pour estimer l'observance au régime strict en gluten. Les résultats ont montré une bonne observance chez seulement 19% des sujets atteints. Cette observance médiocre a plusieurs raisons. La première explication est nutritionnelle avec l'impact sur la corpulence chez les sujets atteints. En effet, chez les sujets de moins de 18 ans, 16% des garçons et 39% des filles présentent une maigreur. Chez l'adulte 48% des sujets atteints souffrent de malnutrition. La deuxième explication est l'anémie qui affecte 64% des patients. Pour terminer la troisième explication est un effet sur l'activité reproductrice puisque 7% des patients mariés n'ont pas d'enfants, et pour les couples qui en ont eu, que 67% des nouveaux nés ont un poids de naissance inférieur à 2,6kg. D'autre part, 40% des femmes ont présenté au moins une fausse couche. (53)

Certains sujets atteints de la maladie cœliaque ne veulent ou ne peuvent pas suivre le régime strict en gluten, surtout dans le cas d'un patient pauci-symptomatique ou en cas de conditions sociales défavorables.

Les complications graves, et plus particulièrement l'ostéoporose ou les affections malignes, semblent paraître trop lointaines. Il est alors indispensable de maintenir le contact médical, de surveiller la biologie et l'ostéodensitométrie afin de prescrire potentiellement une supplémentation en fer, en folates, en calcium voir en vitamine D. Un rappel des règles hygiéno-diététiques sera recommandé et un accompagnement au régime strict en gluten préconisé.

D. Prise en charge par la sécurité sociale

1. Taux de remboursement

L'assurance maladie ne rembourse pas intégralement les aliments diététiques sans gluten pour les sujets atteints de la maladie cœliaque. La procédure d'agrément débute par un résultat sanguin et un résultat fibroscopique.

Depuis le 2 mai 2011, le taux de remboursement par la sécurité sociale a diminué, passant de 65% à 60%. Les aliments sans gluten sont inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables. Dans ce tableau, il est répertorié le remboursement par tranche de poids du conditionnement selon les différentes familles de produits sans gluten.

La maladie cœliaque ne fait pas partie des maladies ouvrant droit à une prise en charge à 100% au titre de l'ALD 30, mais certains médecins de caisses de sécurité sociale autorisent la prise en charge des sujets atteints au titre de l'ALD hors liste code 71-4 du code de la sécurité sociale.

Si la demande de prise en charge à 100% n'est pas acceptée, la prise en charge à 60% (Article L.324-1 code de la sécurité sociale) doit être automatiquement acceptée. Le complément sera pris en charge par certaines mutuelles.

La prise en charge se fait sous forme d'un forfait mensuel qui prend en compte l'âge de l'assuré et ne peut dépasser le plafond fixé de :

- 33,54 euros/mois pour les moins de 10 ans
- 45,73 euros/mois pour les plus de 10 ans. Ce remboursement peut s'effectuer de deux manières possible en fonction du statut de la maladie :
 - o Soit à la hauteur de 100% du tarif de la liste des produits et prestations remboursables dans la limite du plafond mensuel si l'affection a été reconnue à titre exceptionnel comme cité précédemment.
 - o Soit à la hauteur de 60% du tarif de la liste des produits et prestations remboursables dans la limite du plafond mensuel. (54)

En 2016, l'AFDIAG et la CPAM ont discuté pour améliorer le système mis en place en 1996. Plusieurs problèmes ont été abordés comme l'évolution du montant des remboursements ainsi que l'amélioration de la procédure de remboursement afin de simplifier les démarches. Sur l'évolution du montant de remboursement, la conjoncture actuelle n'a pas été favorable à une réévaluation des montants. Effectivement, en avril 2017 avec l'AFDIAG, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés était engagée à simplifier les démarches pour obtenir le remboursement jugé trop complexe par les sujets atteints adhérents de l'AFDIAG. En effet, il est noté que 41% des sujets atteints de la maladie cœliaque font la démarche pour un remboursement tandis que 28% n'ont jamais essayé et que 23% ont abandonné. (55)

2. Modalités de remboursement

Pour un remboursement par la sécurité sociale, il faut au préalable que le diagnostic de la maladie cœliaque soit confirmé avec une biopsie intestinale positive. Par la suite, le médecin référent effectue une demande de prise en charge pour le remboursement des produits sans gluten. Cette demande prend la forme d'une ordonnance montrant seulement la famille des produits à consommer, sans spécifier la marque, ni la quantité.

Cette ordonnance généralement effectuée par le gastroentérologue, est prescrite pour six mois. Le sujet atteint doit transmettre à sa Caisse Primaire d'Assurance Maladie sa prescription médicale initiale d'aliments sans gluten.

Une fois l'affection établie par le médecin conseil, le sujet atteint bénéficiera d'une prise en charge de ses aliments qui se traduira par l'envoi d'un imprimé CERFA n°10465*01 pour coller les vignettes.

Si la caisse du patient ne possède pas de CERFA, ce dernier collera ses vignettes au dos des factures ou sur des feuilles vierges.

Mensuellement le patient devra transmettre sa demande de remboursement à la sécurité sociale avec l'imprimé CERFA où seront collées les vignettes des produits sans gluten accompagnées des tickets de caisse justifiant de leur achat. Suivant les caisses de remboursement, une attestation devra être fournie sur l'honneur justifiant l'achat des produits sans gluten. Cette attestation sur l'honneur sur papier libre, avec le nom, le prénom ainsi que

l'adresse du sujet atteint, devra mentionner le prix total que ce dernier a réglé pour tous ses achats d'aliments sans gluten.

Pour que le remboursement soit accepté, les produits sans gluten doivent être sous forme de mix c'est-à-dire qu'un produit alimentaire naturellement dépourvu de gluten ne peut être remboursé. Effectivement, le produit doit être associé à d'autres ingrédients pour être considéré comme produit diététique.

Le fabricant attestant que ses produits sont sans gluten doit obtenir un numéro d'agrement pour son produit. Ce produit comporte une vignette décollable avec un code barre qui identifie le produit. Cette vignette devra être donc apposé sur le CERFA de remboursement par l'assuré.

De nos jours, l'accès des produits sans gluten est bien plus facile. Ils sont disponibles dans diverses endroits :

- Dans les magasins diététiques
- En pharmacie
- En grandes surface avec des rayons dédiés aux produits sans gluten
- Sur internet



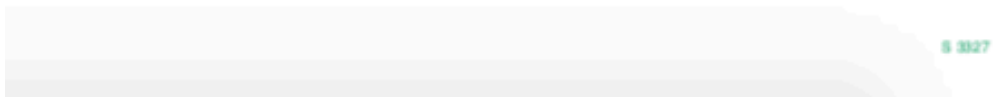
Figure 22 : Vignette décollable sur les produits sans gluten (56)

ALIMENTS SANS GLUTEN

prise en charge

Identification

coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits



*Figure 23 : CERFA n°10465*01 (57)*

CODE	ALIMENTS	TARIFS
1101909	farine 100 g	0,45 €
1168380	farine 500 g	2,25 €
1192220	farine 1000 g	4,50 €
1162680	pain ≥ 100 g et < 150 g	0,48 €
1101803	pain ≥ 150 g et < 200 g	0,72 €
1177545	pain ≥ 200 g et < 250 g	0,96 €
1122975	pain ≥ 250 g et < 300 g	1,20 €
1153208	pain ≥ 300 g et < 350 g	1,44 €
1102777	pain ≥ 350 g et < 400 g	1,68 €
1191558	pain ≥ 400 g et < 450 g	1,92 €
1160800	pain ≥ 450 g et < 500 g	2,16 €
1140045	pain ≥ 500 g et < 600 g	2,40 €
1141961	pain ≥ 600 g	2,88 €
1134866	pâtes 250 g (poids sec)	1,40 €
1181050	pâtes 500 g (poids sec)	2,80 €
1113210	biscuits ≥ 40 g et < 50 g	0,51 €
1110529	biscuits ≥ 50 g et < 75 g	0,64 €
1176741	biscuits ≥ 75 g et < 100 g	0,96 €
1199535	biscuits ≥ 100 g et < 115 g	1,27 €
1190557	biscuits ≥ 115 g et < 125 g	1,46 €
1127435	biscuits ≥ 125 g et < 150 g	1,59 €
1151497	biscuits ≥ 150 g et < 165 g	1,91 €
1114266	biscuits ≥ 165 g et < 175 g	2,10 €
1126542	biscuits ≥ 175 g et < 200 g	2,23 €
1118287	biscuits ≥ 200 g et < 225 g	2,54 €
1193998	biscuits ≥ 225 g et < 250 g	2,86 €
1100086	biscuits ≥ 250 g et < 300 g	3,18 €
1132545	biscuits ≥ 300 g et < 400 g	3,81 €
1120120	biscuits ≥ 400 g et < 500 g	5,08 €
1155331	biscuits > 500 g	6,35 €

Figure 24 : Taux de remboursement des produits sans gluten (58)

E. Les complications de la prise en charge

1. La résistance au régime sans gluten

La résistance au régime sans gluten se déclare lorsque le sujet atteint de la maladie cœliaque présente une absence d'amélioration des symptômes malgré un suivi et une bonne observance du régime sans gluten. En réponse à cette absence d'amélioration, le médecin va donc faire

une enquête alimentaire pour déterminer si il y a eu des écarts au régime, ainsi que d'évaluer la présence d'une sprue réfractaire et rechercher les pathologies associées et toutes autres complications.

Une vraie résistance ou une sprue réfractaire est observée lors d'une absence de réponse clinique et histologique après plus de 12 mois de régime strict sans gluten tout en s'assurant d'une bonne observance contrôlée par un diététicien.

Cette résistance au régime strict ne concerne que 5 à 8% des cas avérés de sujets atteints à la maladie cœliaque. Cette résistance est majoritairement secondaire, c'est-à-dire qu'elle se déclare après une période de réponse au régime. (59)

L'absence de réponse au régime sans gluten dans la maladie cœliaque exige une analyse rigoureuse car elle encourt certaines complications graves de la maladie. L'échec de ce dernier entraîne, tout d'abord et avant tout, la réévaluation du diagnostic initial de la maladie cœliaque. Une recherche peut être pratiquée du phénotype HLA-DQ2 et/ou DQ8 en cas de doute diagnostique.

Ensuite, il peut y avoir l'existence de cas de sprues pseudo-réfractaires correspondant le plus souvent à la résistance secondaire après une réponse initiale quelquefois spectaculaire au régime sans gluten. Ces sprues pseudo-réfractaires sont produites par des écarts pouvant parfois être involontaires. Ces écarts au régime sans gluten sont le plus souvent inavoués.

Afin de déterminer une bonne ou une mauvaise observance, on détermine le taux d'anticorps AEM et ATG. Lors d'une mauvaise observance au régime sans gluten, il peut s'observer une persistance de ces anticorps.

Si l'observance du régime strict sans gluten est effectivement bonne, les origines de la résistance peuvent être diverses :

- La constitution, comme cité précédemment, d'une sprue collagénique et /ou celle d'ulcération de l'intestin grêle.
- Une atrophie irréversible des cryptes due à des lésions histologiques
- Un lymphome malin voir un adénocarcinome du grêle.

Lorsque le médecin constate une résistance clinique se déclarant sous forme de diarrhées chroniques réfractaires à un régime sans gluten strict, il doit rechercher la cause associée. Cette résistance clinique peut révéler une insuffisance pancréatique exocrine, une

malabsorption du lactose ou du fructose, ou une cause connexe du type colite microscopique ou syndrome du colon irritable.

2. Les critères de cette résistance

Histologiquement, on observe, au cours de la sprue réfractaire une atrophie villositaire qui est identique à celle observée au cours de la maladie cœliaque, avec une atrophie qui peut être à la fois totale ou subtotale en association avec une importante augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux.

Pour diagnostiquer une résistance vraie par rapport à la maladie cœliaque pseudo réfractaires due à une mauvaise observance du régime, des tests à la fois immunochimiques ainsi que de biologie moléculaire peuvent être pratiqués. Les lymphocytes intra-épithéliaux ayant des fonctions pro-inflammatoires anormales chez le sujet atteint de la maladie cœliaque, ne peuvent ni exprimer le récepteur CD3 de surface, ni exprimer le récepteur CD8. Cette présence anormales de lymphocytes T est décelée chez quasiment tous les malades, non seulement dans l'intestin grêle mais aussi au niveau du côlon en observant un réarrangement monoclonal du gène du TCR.

Il existe deux types de résistances vraies :

- La résistance vraie de type I se détermine par une évolution le plus souvent favorable après un traitement par corticoïdes. Résistance moins fréquente que la résistance de type II, le profil des lymphocytes intra-épithéliaux est normal.
- La résistance de type II est déterminée par une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes T. Phénotypes anormaux qui n'expriment pas les marqueurs classiques de type CD4 ou CD8. La résistance de type II a un profil moins favorable que la résistance de type I car les lymphocytes peuvent évoluer vers un lymphome T intestinal.

Cette atteinte est comparée à un lymphome intra-épithélial et constitue une forme de passage entre la maladie cœliaque et un lymphome invasif associé aux entéropathies. (60)

Cette évolution invasive est observée dans 30% des cas des sujets atteints et le décès survient due à ces lymphomes dans 50% des cas. La localisation de ces derniers est située dans la couche sous-épithéliale de la muqueuse de l'intestin grêle, dans la lamina propria ainsi que dans des zones extra-intestinales, y compris la peau.

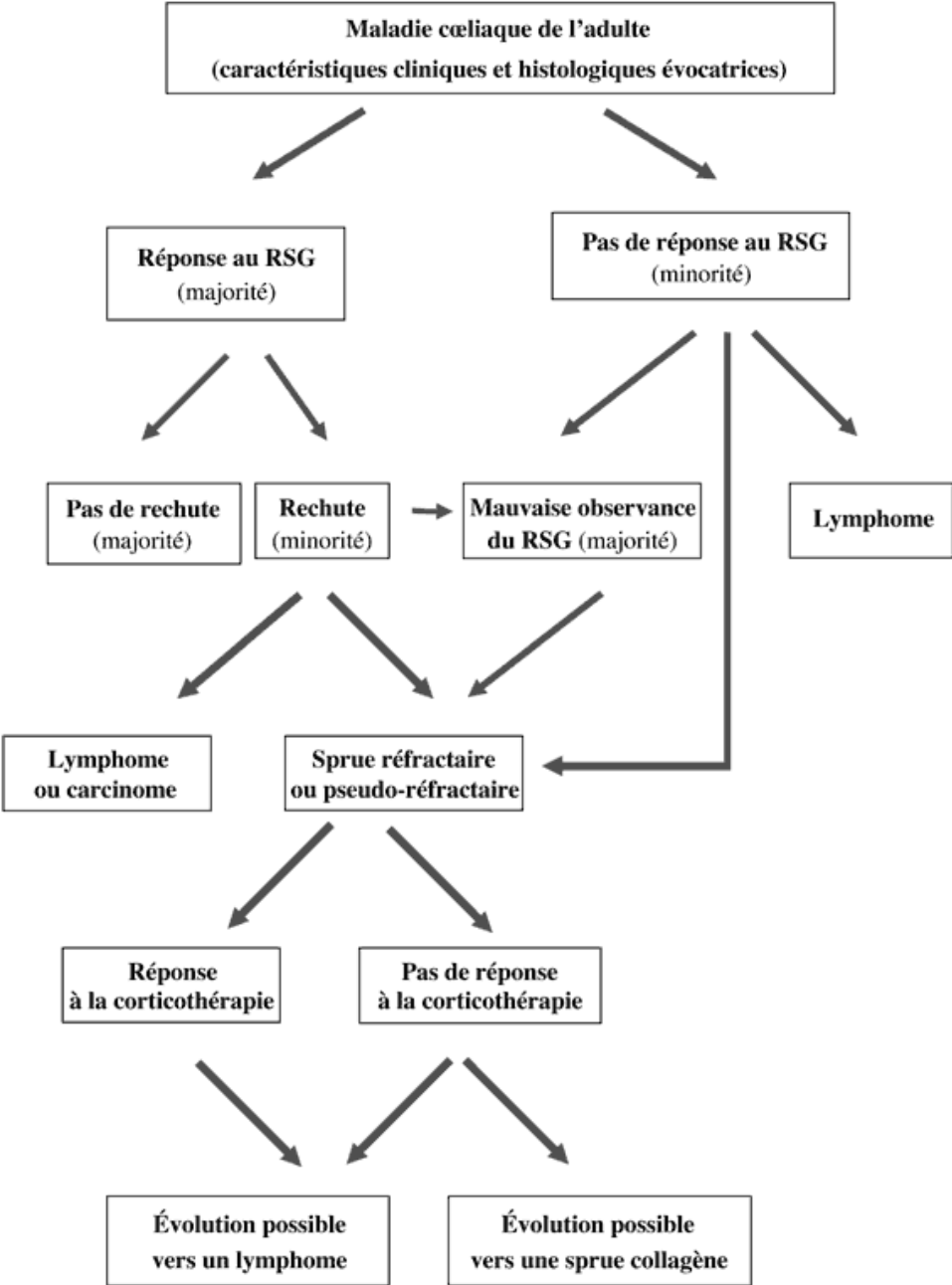


Figure 25 : Différentes modalités évolutives d'un tableau clinique après l'institution d'un régime strict en gluten (61)

RSG : régime sans gluten

Ces deux résistances ont comme différence significative la présence d'un trou phénotypique CD8 pour le type II. Cette présence phénotypique se décèle lors de la biopsie duodénale en déterminant le typage lymphocytaire.

F. Confusion avec l'allergie au gluten

De nos jours, de plus en plus de personnes font la confusion entre une intolérance et une allergie au blé. Ces deux pathologies bien distinctes présentent des différences à la fois au niveau de leur mécanisme d'action mais aussi au niveau de la déclaration des symptômes.

Il existe deux types de réactions allergiques qui sont majoritairement recensées. La première se déclare comme un asthme réactionnel provoqué par inhalation de la farine de blé appelée aussi « l'asthme du boulanger ». La deuxième, plus courante, est une réaction d'hypersensibilité.

D'un point de vue biologique, une allergie vraie est une hypersensibilité de type I entraînant une augmentation d'anticorps IgE. En parallèle, la maladie cœliaque va entraîner une augmentation d'anticorps IgA et IgG.

Lors d'une allergie vraie, les acteurs immunologiques sont les IgE produits par les plasmocytes. Ces derniers se fixent à la surface des basophiles et des mastocytes. Ces basophiles situés au niveau du compartiment vasculaire ainsi que ces mastocytes tissulaires vont présenter des granulations cytoplasmiques composées de médiateurs préformés (histamine, sérotonine, trypase) ainsi que des médiateurs néoformés (prostaglandines et leucotriènes)

Le mécanisme d'action pour une allergie se définit dans un premier temps au contact de l'organisme avec l'allergène. Dans les organes lymphoïdes la cellule dendritique va élaborer l'antigène pour le présenter aux lymphocytes naïfs T et B qui vont par la suite se transformer en lymphocytes T et B mémoires.

Une fois l'antigène présenté, les lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de type E. Ces anticorps dirigés exclusivement contre l'allergène du blé vont se fixer à la fois aux mastocytes tissulaires ainsi qu'aux polynucléaires basophiles. Cette étape de fixation appelée phase de sensibilisation va être suivie par un second contact avec l'allergène qui sera lui reconnu directement par les immunoglobulines de type E. Cette

deuxième étape, plus rapide que la première, induit un signal libérant le contenu des mastocytes tissulaires provoquant la phase de dégranulation.

Au niveau clinique contrairement à la maladie cœliaque, l'atteinte ne sera pas uniquement digestive. La libération des médiateurs contenus dans les granules peut provoquer des réactions diverses :

- Atteintes gastro-intestinales peu spécifiques : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Atteintes non spécifiques : réactions anaphylactiques, entraînant parfois le décès du sujet allergique. Lors de ces réactions anaphylactiques en cas d'urgence, l'adrénaline sera utilisée.
- Atteintes respiratoires : asthme, œdème de Quincke, œdème laryngé. Les atteintes respiratoires mettent en jeu le pronostic vital pouvant se déclarer entre 10 min et 4 heures après l'ingestion de l'aliment incriminé. Pour traiter les atteintes respiratoires, il sera utilisé à la fois des bronchodilatateurs ainsi que des corticoïdes pour diminuer l'inflammation.
- Atteintes cutanées très fréquentes : urticaire aiguë, angioœdème. Chez l'enfant, une dermatite atopique est souvent déclarée lors d'une allergie au gluten. Lors de la libération de l'histamine provoquant ces atteintes, un antihistaminique pourra être utilisé pour en atténuer ces effets.

Contrairement à la maladie cœliaque, le diagnostic de l'allergie s'effectue plus rapidement grâce à plusieurs tests :

- Les antécédents du sujet: simple interrogatoire pour déterminer le terrain allergique dans sa famille et les manifestations qu'il ressent après introduction du gluten dans ses repas
- Test cutané ou Prick-Test : test de première intention pratiqué par un médecin allergologue. Il explore la réaction allergique impliquant les immunoglobulines de type E.
- Test biologique : dosage des immunoglobulines de type E spécifiques ainsi que le dosage des marqueurs de la dégranulation.
- A l'hôpital, un test de provocation peut être pratiqué qui consistera à faire ingérer au patient l'allergène en question pour reproduire les manifestations allergiques.

Le régime strict sans gluten, comme pour la maladie cœliaque, est le traitement de première intention pour un sujet allergique aux protéines de blé.

	Sujet atteint de la maladie cœliaque	Sujet atteint d'une allergie au gluten
Délai d'apparition des symptômes	Effet retardé pouvant rester latent des années	Effet immédiat
Atteints cliniques	Exclusivement digestive	Non spécifiques : cutanés, respiratoires, digestifs
Quantité de gluten	Elevée	Faible, quelques traces
Acteurs immunologiques	IgA, IgG	IgE

Figure 26 : Maladie cœliaque vs allergie au gluten

Alternatives thérapeutiques et rôle du pharmacien d'officine

IV. Traitements thérapeutiques

A. Les alternatives au régime strict sans gluten

L'augmentation des sujets atteints de la maladie cœliaque et la difficulté de l'observance du régime sans gluten pousse à réfléchir à de nouvelles pistes à la fois préventives et thérapeutiques. Pour cela de nos jours, plusieurs études cliniques ou précliniques sont élaborées.

Plusieurs tentatives importantes ont été pratiquées pour traiter la maladie cœliaque avant l'identification du gluten comme agent responsable. Pour en nommer une, l'administration de corticostéroïdes a été utilisée, par voie orale, provoquant des nombreux effets indésirables. Ce traitement par corticostéroïde initié par le Docteur Jerry Trier reste utilisé pour la maladie cœliaque réfractaire lors de symptômes persistants et d'une atrophie villositaire malgré un régime strict en gluten. (62)

La notion de régime strict en gluten comme traitement thérapeutique remonte aux années 1950. Dès lors, cette notion de régime strict sans gluten a été l'unique approche utilisable et efficace. Cependant l'observance, comme vu précédemment, reste insuffisante car le régime strict est coûteux et notamment restrictif dans la mesure où les produits dépourvus de gluten sont généralement moins appétissants.

En réponse aux problèmes évidents avec ce modèle de restriction, les sujets atteints non observant ressentent un besoin de thérapies alternatives, notamment via l'immunothérapie.

1. Etudes précliniques

1.1 Action sur la gliadine

L'agence régionale de recherche tente de mettre en place une inhibition du transport de la gliadine. Les résultats préliminaires montrent que le transport intestinal de cette dernière se réalise par transcytose rétrograde via le récepteur de la transferrine CD71 anormalement localisé sur la face apicale des entérocytes et depuis peu décrit comme capable de lier les IgA. Des études ex-vivo ont montré que ce transport était diminué par inhibition compétitive en présence d'IgA, d'anticorps anti-CD71 ainsi que des récepteurs CD71 solubles.

L'agence régionale de recherche espère attester par ces études que le transport de peptides toxiques de la gliadine s'effectue par rétro-transcytose des IgA sécrétoires. Ce transport serait possible grâce à l'expression anormale des IgA et le récepteur à la transferrine CD71 localisé sur la face apicale des entérocytes dans la maladie cœliaque.

Des résultats préliminaires ont montré au niveau des récepteurs solubles, que l'anticorps anti-CD71, bloquent la transcytose des complexes-immuns IgA/peptides. Des études de toxicité chez le singe sont en cours. (63)

1.2 Action des probiotiques sur la protéolyse du gluten

Un lien a été établi entre les bactéries de la flore intestinale et le développement des pathologies du système lymphoïde associé au tube digestif (GALT) dans la colonisation des agents pathogènes ainsi que dans la polarisation de la réponse immunitaire.

L'institut nationale de la recherche agronomique (Inra) ainsi que l'institut nationale de la santé et de la recherche (Inserm) en association avec l'université McMaster au Canada et de l'école polytechnique fédérale de Zurich ont mis en évidence le rôle essentiel de l'élafine pour lutter contre la réaction inflammatoire typique de la maladie cœliaque. Cette collaboration a permis de développer un probiotique pouvant libérer cette protéine au niveau de la muqueuse intestinale de la souris. Le 8 avril 2014, une publication dans l'American Journal of Gastroenterology démontrant que l'élafine délivrée par le probiotique diminuait fortement la réaction inflammatoire ouvre la voie à un traitement pour les sujets atteints. (64)

1.3 Action par inhibition de la transglutaminase 2

Comme vu précédemment, l'activité catalytique de déamidation du gluten par la transglutaminase 2 est une étape importante pour une présentation antigénique des peptides de la gliadine.

Une inhibition de cette dernière comme alternative thérapeutique est à l'étude pour atténuer la réponse inflammatoire chez les sujets atteints. Des inhibiteurs irréversibles possédant une structure de thiadiazole, d'époxydes, de dihydroisoxazole ou de thiénopyridimes, pourraient potentiellement inhiber la transglutaminase 2.

A l'heure actuelle l'inhibiteur le plus avancé est le 3 bromo-4,5 dihydroisoxazole. Deux inhibiteurs, le R281 ainsi que le R283 sont à l'essai permettant de manière irréversible de

diminuer la sécrétion d'IL-15 ainsi que de diminuer la propagation des cellules des cryptes. (65)

1.4 Action par inhibition du groupe HLA

Principal facteur de risque génétique, les halotypes HLA DQ2 ou DQ8 représentent une stratégie intéressante pour diminuer la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides analogues du gluten ont été créés pour cibler la molécule HLA DQ2. L'inhibition de la présentation de l'antigène à médiation DQ2 dans la muqueuse de l'intestin grêle incarne donc un mode de traitement potentiellement intéressant pour ce besoin médical étendu mais non satisfait. Commenant d'un peptide, de 33 acides aminés pro-inflammatoires, résistant à la protéolyse, LQLQPFPPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF, l'essai va disséquer les relations entre la structure peptidique et l'affinité DQ2 et traduire ces informations en agents bloquants DQ2 prototypes. Trois déterminants structurels dans les 20 premiers résidus de ce peptide mère se révèlent être essentiels pour la liaison à la DQ2 (un épitope PQPELPYPQ, la séquence flanquante N-terminale et un résidu Glu en aval). Une analyse, par rayon X, va permettre d'étudier les modifications de la structure cristalline de cette séquence. Les résidus L11 et L18 de l'analogue 20-mère tronqué ont été remplacés par des groupes stériques encombrants afin de garder une affinité élevée pour DQ2 mais une reconnaissance abrogée des lymphocytes T. Un ligand dimère, synthétisé par couplage régiospécifique du peptide 20-mère avec un lien bifonctionnel, a été repéré comme un agent de liaison à la DQ2 particulièrement important. Deux de ces ligands ont pu diminuer la prolifération de lignées de lymphocytes T spécifiques d'une maladie en réponse à des antigènes du gluten et représentent donc des exemples d'agents bloquant DQ2 adaptés au traitement potentiel de la maladie cœliaque. (66)

1.5 Action sur la réponse inflammatoire

Deux études ont été effectuées sur la suppression des lymphocytes T spécifiques du gluten. Ces études ont analysé la réponse thérapeutique de l'infiximab, anticorps monoclonal, sur les sujets cœliaques réfractaires. Une amélioration histologique significative chez les sujets sous Infiximab a été remarquée. (67)

D'autres axes de réflexions basées sur les anticorps anti-IFN γ peuvent être intéressants dans le traitement de la maladie cœliaque. Cette cytokine pro-inflammatoire produite lors de l'exposition au gluten par les lymphocytes T pourrait être utile, par son inhibition, pour potentiellement diminuer la réponse inflammatoire.

Pour terminer, une inhibition du corécepteur CD3 situé sur le lymphocyte T peut être intéressante. Cette stratégie thérapeutique déjà évaluée sur d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, le diabète de type 1 ainsi que la colite ulcéreuse, a montré un profil intéressant pour les sujets atteints. (68)

1.6 Action par inhibition des lymphocytes B

L'inhibition des lymphocytes B a aussi été un axe de réflexion, avec un avantage thérapeutique dans la maladie cœliaque. L'inhibition des anticorps anti-CD20 dans les autres maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque ainsi que le diabète de type I a montré un bénéfice thérapeutique. (69)

De nos jours les essais sont non concluants, même si le récepteur CD-20 possède un rôle important dans la pathogénie de la maladie cœliaque et reste une cible intéressante.

1.7 Action par inhibition de l'IL-15

Comme vu précédemment, l'IL-15 joue un rôle essentiel dans la pathogénicité de la maladie cœliaque. Effectivement, sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires provoquent une surproduction des lymphocytes entraînant une atrophie villositaire. Par conséquent, le blocage de l'IL-15 constitue une cible intéressante.

Dans une étude *in vivo*, les anticorps anti-IL15 injectés chez la souris transgénique a montré une diminution des lésions intestinales. La version humanisée de ce dernier a été testé avec succès chez l'homme pour la leucémie lymphocytaire entraînant un blocage de la transcription d'IL-15.

De manière analogue, l'inhibiteur de Jak2/3, le Tofacitinib, inhibe la signalisation de l'IL-15 entraînant une diminution des dommages liés chez la souris transgénique. (70)

En analysant les biopsies intestinales, les anticorps anti-IL-15 ont supprimé la surexpression des cellules épithéliales induits par le gluten et ont donc par conséquent diminuée l'apoptose des cellules intestinales.

2. Etudes cliniques

2.1 Modification génétique du blé

Les chercheurs ont cultivé des espèces de blé possédant moins de propriétés antigéniques. Nous avons vu que de nos jours l'espèce de blé utilisé en grande partie dans notre alimentation est le *Triticum aestivum*, blé hexaploïde. En observant les biopsies des sujets atteints, les chercheurs ont remarqué que la consommation de blé tétraploïde au lieu de blé hexaploïde entraînerait moins de dommages histologiques.

Partant de cette hypothèse, une équipe Espagnol de *l'Institute for Sustainable Agriculture* a éliminé 90% des gliadines dans le blé par modifications génétiques. L'équipe de Francisco Barro a ajouté, un ARN bloquant, qui provoque une interférence bloquant la production de certaines protéines. Ensuite l'équipe de Barro a utilisé des courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, un CRISPR, pour supprimer entièrement les gènes et ainsi ne plus avoir de risque que le blé puisse se reproduire.

La modification génétique créée par cette équipe a démontré que ce blé OGM permet de faire un pain sans engendrer de lésions intestinales chez le sujet atteint. (71)

2.2 Action par glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ayant un effet immunosuppresseur auraient certainement leur place dans le traitement de la maladie cœliaque et plus particulièrement dans la maladie cœliaque réfractaire de type II. Le budésonide qui a une faible biodisponibilité par voie orale permet de limiter les effets systémiques.

Une étude a été mise en place chez des patients atteints de maladie cœliaque réfractaire de type II montrant, après 6 mois de traitement, une amélioration significative du bilan hépatique. (72)

2.3 Action sur la lyse du gluten

Le gluten composé essentiellement de proline est résistant à une digestion complète par les enzymes intestinales. Cette absence de digestion des oligopeptides de haut poids moléculaire

induit une réaction inflammatoire localisée dans le lumen de l'intestin grêle. L'objectif de cette détoxification est d'inactiver les peptides du gluten toxiques restant dans l'intestin.

Pour cela une protéase de la famille des propyl-endopeptidases, l'AN-PEP, dérivé de l'*Aspergillus Niger*, permet une accélération de la dégradation du gluten. Cette enzyme ayant des propriétés intéressantes, comme sa résistance aux protéases digestives va permettre in vivo de dégrader en petits fragments le gluten au niveau d'un acide aminé de proline entraînant un échappement aux lymphocytes. (73)

De plus, une autre protéase, l'isoforme 2 de l'endoprotéase B (EP-B2), va permettre de lyser de manière, efficace et rapide, les fragments du gluten. Cette dernière, extraite de graines d'orge, permet de lyser les peptides de gluten au niveau d'une glutamine. Les études en cours montrent une amélioration de la digestion chez les rats ainsi que chez les macaques. (74)

Par la suite, une étude a été mise en place afin d'étudier les effets d'un mélange d'AN-PEP et EP-B2 dans la lyse du gluten. Un mélange de ces deux protéases recombinantes spécifiques, AVL003, a été administré par voie orale.

L'étude clinique de phase I a montré, une absence d'effets indésirables ainsi qu'une absence de réactions allergiques en réponses à des doses croissantes en gluten. Ensuite en phase II, après instauration d'une concentration quotidienne, de 2 grammes de gluten, il est observé une diminution des lésions de la muqueuse intestinale chez les patients atteints. (75)

2.4 Séquestration du gluten

Véritable avancée thérapeutique considérée comme le futur traitement de la maladie cœliaque, la molécule du laboratoire Biopharma BioLineRX, le BL-7010 vient d'acquiescer l'autorisation du bureau américain des brevets et des marques déposées. Ce laboratoire Israélien vient de développer un polymère permettant à la fois d'atténuer les effets délétères du gluten sur la muqueuse intestinale mais également de les prévenir.

Le brevet de ce polymère, le BL-7010, a été déposé en tant que prévention de la toxicité du gluten comme l'indique, le docteur Kinneret Savitsky, coordinateur de ce programme de recherche.

Ce polymère non absorbé a une haute affinité pour les gliadines. Administré par voie orale, le BL-7010 masque les protéines immunogènes qui, normalement, subissent une dégradation enzymatique provoquant une réaction inflammatoire.

BioLineRX a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer ce polymère permettant donc de supprimer la réaction auto-immune et ainsi d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints de la maladie cœliaque. (76)

2.5 Modification de la muqueuse intestinale

Lors de la maladie cœliaque, les lésions intestinales provoquent une augmentation de la perméabilité de la muqueuse. Cette dernière entraîne une diminution de la perméabilité de la barrière intestinale provoquant une entrée excessive de la gliadine dans la lamina propria.

Pour pénétrer dans cette muqueuse intestinale, la gliadine se lie aux récepteurs CXCR3 de la Zonuline.

Le Larazotide acétate (ou le INN-202) est un antagoniste de la Zonuline et plus précisément un octapéptide dérivé de la Zonuline de *Vibrio Cholerae*. Il permet d'empêcher localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale. Lorsqu'il est ingéré avant un repas, le Larazotide acétate peut favoriser à maintenir les jonctions serrées fermées, réduisant ainsi le processus inflammatoire intestinal en réponse au gluten.

Le Larazotide est le seul médicament au stade avancé entrant en essais cliniques de phase III, avec une voie à suivre convenue avec la FDA. Suite à plusieurs essais cliniques portant sur plus de 800 patients et un essai de phase 2b impliquant 342 patients, il a été démontré que le Larazotide était sans danger et efficace dans un «environnement réel» pour les patients souffrant de maladie cœliaque. Les essais de phase 3 ont commencé en 2018 et sont toujours en cours. (77)

2.6 Inhibition de l'infiltration des lymphocytes

Le Vercirnon est un antagoniste du récepteur CCR9 (également appelé Traficet-EN ou CCX282B) qui s'exprime sur les lymphocytes T et B. Cette molécule, destinée initialement pour une autre maladie auto-immune, la maladie de Crohn, a fait l'objet d'un essai de phase II

chez 67 patients atteints de maladie cœliaque. Cet essai a essayé de démontrer une diminution de l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes T.

Cependant, malgré l'achèvement de l'essai il y a plusieurs années, aucun résultat relatif à la maladie cœliaque n'a été rendu public ou publié. (78)

2.7 Atteinte parasitaire

Récemment, un essai clinique a été effectué chez des patients traités par le régime strict sans gluten. Dans cet essai clinique, ces patients ont été intentionnellement infectés par l'ankylostome ubiquitaire humain, *Necator americanus*.

Cette infection par ce parasite a non seulement provoqué une immunité spécifique de l'ankylostome, mais a également fait varier la réponse immunitaire de l'hôte au gluten.

Suite à l'injection de ce parasite, la production, IL-1 β et IL-22, par la muqueuse intestinale a été améliorée. De plus, suite à une concentration importante en gluten, les taux d'IFN γ , d'IL-17A et des lymphocytes T régulateurs ont été diminués.

Sous une concentration d'un gramme de gluten, les patients inoculés par le parasite, il a été observé une absence d'atrophie villositaire normalement visible chez le sujet atteint. Une diminution du taux d'immunoglobulines de type A anti-transglutaminase 2 a été également observée lors d'une administration de 3 grammes de gluten.

L'essai clinique a permis de démontrer que le *Necator americanus* a amélioré la tolérance et a stabilisé la toxicité du gluten chez les sujets atteints. (79)

2.8 Vaccination

Comme indiqué précédemment, la majorité des alternatives thérapeutiques pour les sujets atteints de la maladie cœliaque sont axées sur l'inhibition de mécanismes délétères.

En développement, le vaccin Nexvax2 $\text{\textcircled{R}}$, va moduler l'immunité des patients atteints. Ce vaccin est un tri-peptides qui va provoquer une réponse immunitaire chez les sujets atteints de la maladie cœliaque porteurs du gène de reconnaissance immunitaire HLA-DQ2.5+.

De même que pour les traitements antiallergiques, le Nexvax2 $\text{\textcircled{R}}$ va inhiber les lymphocytes T spécifiques du gluten permettant d'inhiber la réponse immunitaire.

Lors de la 1^{ère} injection, les symptômes intestinaux ainsi que l'activation du système immunitaire surviennent dans les 4 heures. Une fois des injections répétées, la réaction auto-immune va être inhibée.

Selon le laboratoire, ImmusanT, le but du vaccin est d'améliorer la tolérance immunitaire des patients atteints en réduisant l'inflammation des villosités en inhibant les nutriments délétères qui tapissent l'intestin grêle. (80)

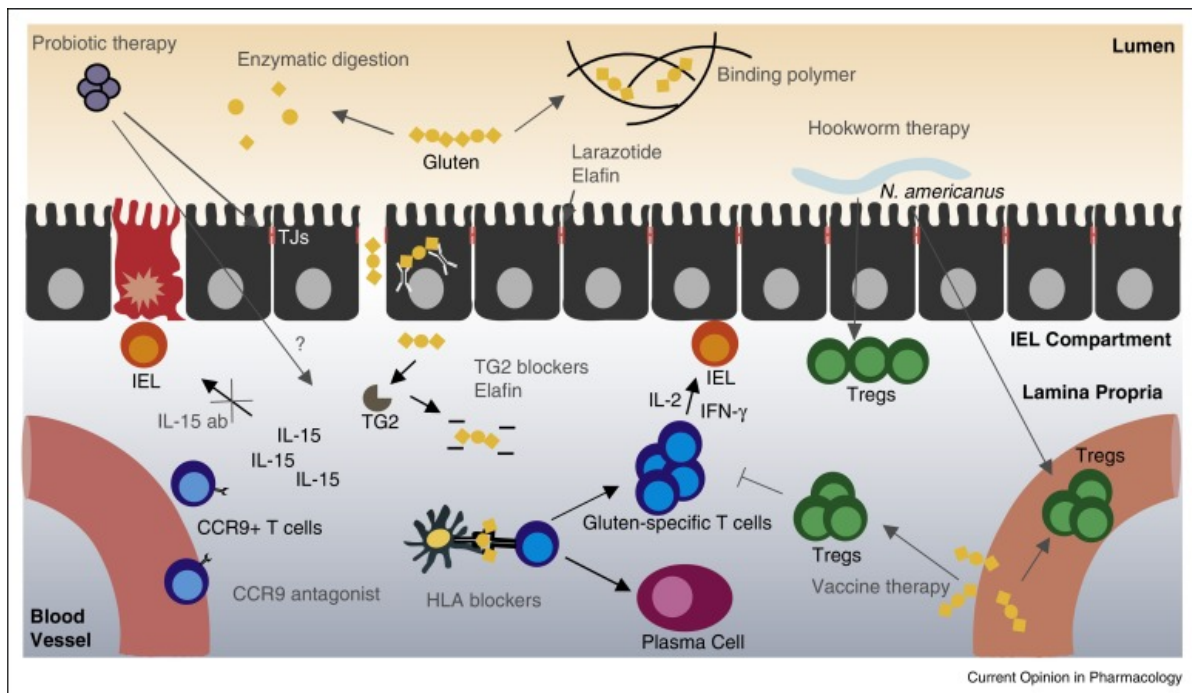


Figure 27: Mécanismes d'actions des principales alternatives thérapeutiques (81)

Tregs : Lymphocytes T régulateurs ; CCR9 : récepteur de chimiokine de type 9 ; IEL : lymphocytes intraépithéliaux ; TG2 blockers : inhibition de la transglutaminase 2

B. La prévention future

Il a été observé une fréquence accrue d'infection à Rotavirus provoquant des infections gastro-intestinales chez les sujets atteints.

Une étude prospective de 1931 enfants, effectuée à Denver, fournit un rapport sur le lien entre la maladie cœliaque et l'infection à Rotavirus. Une fréquence élevée à Rotavirus peut augmenter le risque de déclencher la maladie cœliaque pendant l'enfance chez des individus prédisposés génétiquement.

Le Rotateq[®], vaccin contre le Rotavirus, serait envisageable chez les nourrissons apparentés au 1^{er} degré avec une personne atteinte de la maladie cœliaque ou chez les porteurs dont la prédisposition est importante. (82)

Il a été remarqué aussi que les inhibiteurs de la pompe à protons ainsi que les antagonistes du récepteur à l'histamine 2 diminueraient la digestion des protéines, notamment le gluten, ce qui entraînerait une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque.

Pour commencer, l'augmentation de prescriptions des IPP et des anti-H2 pour supprimer la sécrétion acide gastrique a augmenté parallèlement à la fréquence de la maladie cœliaque. De plus, cette inhibition de sécrétion d'acide gastrique peut diminuer la digestion des protéines, augmentant l'exposition de l'intestin grêle à des antigènes protéiques tels que le gluten.

Les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent la perméabilité de l'estomac provoquant une absorption massive du gluten entraînant une réponse immunitaire chez une personne prédisposée à la maladie cœliaque.

Par mesure de prévention il est donc recommandé de supprimer les IPP ainsi que les anti-H2 chez les enfants apparentés de 1^{er} degré. (83)

V. Rôle du pharmacien

A. La délivrance des médicaments

1. Rechercher la présence de gluten dans une spécialité pharmaceutique

En pratique à l'officine, le pharmacien peut se servir de la base de données THERIAQUE pour sécuriser la dispensation de spécialités pharmaceutiques à un patient malade. Effectivement, cette base de donnée permet de confirmer la présence ou l'absence d'un excipient à effet notoire dans un médicament, et en particulier le gluten.

2. Les excipients à base de blé

Le patient atteint de la maladie cœliaque peut être confronté à des difficultés lors de la prise de médicaments dues à certains excipients contenant du gluten. Lors d'une substitution par un générique, le sujet atteint doit être attentif. Effectivement, plusieurs médicaments disponibles sur le marché contiennent du gluten sous forme d'excipient.

A l'heure actuelle, il a été recensé sept types d'excipients conçus à partir du blé :

- Gluten
- Farine de blé
- Blé amidon : souvent utilisé pour ses propriétés intéressantes dans l'industrie pharmaceutique comme :
 - Diluant : obtention d'une masse suffisante pour fabriquer des comprimés de poids spécifiques.
 - Liant : rôle de lien entre les particules du principe actif et les excipients jusqu'à l'obtention d'un comprimé compact, non friable.
 - Délitiant : accélérateur pour la désintégration du comprimé.
 - Lubrifiant : rôle de transmissions de pression au sein de la masse de la poudre lors de la compression ainsi que d'assurer une régularité d'écoulement de la poudre permettant de diminuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice évitant ainsi le collage de la poudre sur les poinçons.
- Blé tendre amidon ou blé panifiable
- Blé tendre farine
- Huile végétale de germe de blé
- Succinate octénylique d'amidon sodique dit « amidon modifié »

Ces sept substances, à l'exception de huile végétale de germe blé, sont classées comme excipients à effet notoire. Actuellement, il y a très peu de médicaments ainsi que de produits pharmaceutiques déclarés « sans gluten ». Il est donc essentiel pour ces patients de vérifier la composition des spécialités pharmaceutiques, même si l'apport en gluten est faible.

Nous allons par la suite énumérer d'après le Vidal les médicaments ayant un excipient à effet notoire pour les patients atteints de la maladie cœliaque.

- Spécialité pharmaceutique contenant l'excipient le « gluten » :
 - CLARITHROMYCINE SDZ 50mg/mL buvable 60mL (84)
- Spécialités pharmaceutiques contenant l'excipient le « père blé » (85) :
 - ABUFENE 400MG CPR
 - ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR
 - ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR
 - ADIAZINE 500MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 100MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 200MG CPR
 - ALLOPURINOL ARW 300MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 100MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 200MG CPR
 - ALLOPURINOL EG 300MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR
 - ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR
 - ARIPIRAZOLE MYL 10MG CPR ORODISPERSIBLE
 - ARIPIRAZOLE MYL 15MG CPR ORODISPERSIBLE
 - ARTANE 2MG CPR
 - ARTANE 5MG CPR
 - BECILAN 250MG CPR
 - BELUSTINE 40MG GELULE
 - BEVITINE 250MG CPR
 - BIPROFENID LP 100MG CPR
 - CANTABILINE 400MG CPR
 - CERIS 20MG CPR
 - CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BUV 100ML
 - CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML
 - CYNOMEL 0,025MG CPR
 - DANTRIUM 100MG GELULE
 - DANTRIUM 25MG GELULE
 - DESINTEX 250MG/50MG CPR
 - DEXAMBUTOL 500MG CPR
 - DI HYDAN 100MG CPR

- DIAMOX 250MG CPR
- DICYNONE 500MG CPR
- DIPHANTOINE 100MG CPR
- DISULONE 100MG/200MG CPR
- DOLIRHUME 500MG/30MG CPR
- DOLIRHUME PRO CPR
- ENTECET CPR
- ESIDREX 25MG CPR
- EXACYL 500MG CPR
- FLAGYL 250MG CPR
- FLAGYL 500MG CPR
- FURADANTINE 50MG GELULE
- GARDENAL 100MG CPR
- GARDENAL 10MG CPR
- GARDENAL 50MG CPR
- HEPTAMINOL RCA 187,8MG CPR
- HEXASTAT 100MG GELULE
- IMOVANE 3,75MG CPR
- IMOVANE 7,5MG CPR
- KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR
- LARGACTIL 100MG CPR
- LARGACTIL 25MG CPR
- LEGALON 70MG CPR
- LIORESAL 10MG CPR
- MALOCIDE 50MG CPR
- MEGAMAG 45MG GELULE
- METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
- NEO CODION CPR
- NEULEPTIL 25MG CPR
- NIVAQUINE 100MG CPR
- NORDAZ 15MG CPR
- NORDAZ 7,5MG CPR
- NOTEZINE 100MG CPR
- NOZINAN 100MG CPR

- NOZINAN 25MG CPR
- PARACETAMOL SDZ 1G CPR
- PARACETAMOL SDZ 500MG CPR
- PARACETAMOL ZYD 500MG CPR
- PHENERGAN 25MG CPR
- PHENOBARBITAL RCA 100MG CPR
- PIPORTIL 10MG CPR
- PREVISCAN 20MG CPR
- PRISTAM 500MG CPR
- PROFEMIGR 150MG CPR
- PYOSTACINE 250MG CPR
- PYOSTACINE 500MG CPR
- QUININE CHL LFR 224,75MG CPR
- QUININE CHL LFR 449,5MG CPR
- RHUMAGRIP 500MG/30MG CPR
- RITALINE 10MG CPR
- RUBOZINC 15MG GELULE
- SECTRAL 200MG CPR
- SECTRAL 400MG CPR
- SPASFON CPR
- SPOTOF 500MG CPR Gé
- SULFARLEM 12,5MG CPR
- SULFARLEM S 25MG CPR
- SURMONTIL 100MG CPR
- TANGANIL 500MG CPR
- TANGANILPRO 500MG CPR
- TERALITHE 250MG CPR
- TERCIAN 100MG CPR
- TERCIAN 25MG CPR
- TERGYNAN CPR VAGINAL
- THERALENE 5MG CPR
- TIANEPTINE MYP 12,5MG CPR
- TOPREC 25MG CPR
- TRECATOR 250MG CPR

- TRIHEXY RCA 2MG CPR
 - TRIHEXY RCA 5MG CPR
 - TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR
 - TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR
 - VIBTIL 250MG CPR
 - VITAMINE B1 AWC 250MG CPR
 - VITAMINE B6 RCA 250MG CPR
 - VOGALENE 15MG GELULE
 - ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR
- Spécialités pharmaceutiques contenant l'excipient « amidon modifié» (86) :
- ALFATIL 125MG/5ML PDR ORALE FL
 - ALFATIL 250MG/5ML PDR ORALE FL
 - ANASTROZOLE EG 1MG CPR
 - ASPRO 500MG CPR EFF
 - CALCIUM VIT D3 ZYD 500MG/400UI CPR
 - CITRATE BETAINE UPSA 2G MENT CPR EFF
 - CONTALAX 5MG CPR
 - EFFORTIL 5MG CPR
 - GESTODENE ETHI CRT 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI EG 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI MYL 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI TVC 60/15MCG CPR
 - GESTODENE ETHI ZEN 60/15MCG CPR
 - IXPRIM 37,5MG/325MG CPR EFF
 - LAMOTRIGINE TVC 100MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 200MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 25MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 50MG CPR DISP
 - LAMOTRIGINE TVC 5MG CPR DISP
 - LAROSCORBINE 1G CPR EFF
 - LAROSCORBINE 1G CPR EFF SS SUCRE
 - MONTELUKAST TVC 5MG CPR
 - NUROFENPRO 20MG/ML ENF NR SANS SUCRE
 - OROCAL D3 500MG/400UI CPR

- PERSANTINE 75MG CPR
 - TRAMADOL PARAC ARW 37,5/325MG CP EFF
 - ZOLMITRIPTAN EG 2,5MG CPR
 - ZOLMITRIPTAN EG 2,5MG CPR ORODISP
 - ZYVOXID 100MG/5ML GRANULES FL
- Spécialités pharmaceutiques contenant l'excipient « amidon E1450 Sodium Octényl Succinate » (87) :
- ARIPIRAZOLE MYL 10MG CPR ORODISPERSIBLE
 - ARIPIRAZOLE MYL 15MG CPR ORODISPERSIBLE
 - CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BU 100ML
 - CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML

Le rapport bénéfice/risque de ces médicaments doit faire l'objet d'une évaluation particulière avant toute exclusion.

3. Modifications de la pharmacocinétique

Les patients atteints de la maladie cœliaque développent de multiples troubles gastriques, mais l'impact des lésions des villosités intestinales et d'autres séquelles de cette maladie sur l'absorption des médicaments reste mal compris. Plusieurs publications ont mis en évidence une altération de l'absorption des médicaments chez des patients atteints. (88)

En effet, plusieurs modifications fonctionnelles peuvent être présentes chez les sujets que ce soit sur :

- Une accélération ou un retard sur la vidange gastrique.
- La perméabilité accrue de la muqueuse
- Une modification du pH intra luminal qui devient plus alcalin. Ce qui a comme conséquence une augmentation de l'absorption intestinale des bases faibles.
- Une diminution de la surface intestinale due à la destruction des microvillosités
- Une diminution de l'activité des enzymes intestinales du cytochrome P450 notamment les CYP 3A entraînant une réduction de l'effet premier passage hépatique qui augmentera le taux de concentration dans la circulation systémique.

Compte tenu des données parfois contradictoires sur les modifications pharmacocinétiques des médicaments dans le contexte de la maladie cœliaque, il est recommandé de choisir un médicament avec prudence et d'ajuster la posologie en surveillant l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements sur les patients.

B. Traitements des pathologies associées

Comme énuméré précédemment, plusieurs signes cliniques non digestifs, non spécifiques peuvent être associés à la maladie cœliaque.

La plus importante des manifestations qui peut se déclarer tout au long de la vie de ces patients est la dermatite herpétiforme. Pour cela il est recommandé dans un premier temps d'adopter un régime strict en gluten. Par la suite, un traitement antibiotique par voie orale, le DISULONE ® à base de dapsons peut être initié. Cet antibactérien de la famille des sulfones permet la disparition du prurit à la dose de 100 à 200mg, en une prise, pendant sept jours. Cependant, ce traitement devra être poursuivi pendant plusieurs années. En cas d'intolérance à la dapsons, il existe quelques alternatives thérapeutiques : l'association d'une tétracycline avec une vitamine nicotinamide, ou un traitement à base de sulfaméthoxy-pyridazine, une supplémentation en vitamine E en cas de céphalées sous dapsons. (89)

Une autre manifestation qui peut se déclarer tout au long de la vie de ces patients est une aphtose buccale récidivante. L'aphtose se déclare comme des aphtes « géants » atteignant 3 à 5cm. Localisées à la surface de la muqueuse des joues, de la langue, de la face interne des lèvres, du palais ou des gencives, ces ulcérations sévères mettent environ une semaine à s'estomper.

Ces ulcérations buccales sont dues à un déficit en vitamines B12, B9 ainsi qu'en zinc et en fer.

En cas de carences vitaminiques, le sujet atteint doit les corriger par la prise de suppléments vitaminiques et minéraux.

Pour cela le patient pourra utiliser des bains de bouches pour atténuer la douleur et l'inflammation (Eludril®), ainsi que des gels (Pansoral®) ou pommades (Dynexan®). Des solutions de types filmogènes ou anti-inflammatoires à base de dérivés cellulosiques ou d'acide salicylique peuvent être utilisées pour les formes légères.

Pour les formes sévères récidivantes, le Thalidomide par voie orale peut être envisagé. Son utilisation oblige des précautions particulières en raison de ses nombreux effets indésirables.

C. Conseils à l'officine

En étant un professionnel de santé de proximité, le pharmacien est un interlocuteur privilégié, disponible pour répondre aux interrogations du patient.

Le sujet atteint de la maladie cœliaque peut avoir besoin d'un conseil pour une pathologie bénigne ou des symptômes gênants.

Dans le but d'éviter des conseils inadaptés de spécialités pharmaceutiques à base de gluten en raison d'une méconnaissance de leurs compositions, nous établirons de manière non exhaustive les mesures hygiéno-diététiques ainsi que les spécialités les plus courantes destinées à palier aux pathologies les plus fréquentes.

- Fièvre et douleur : les mesures hygiéno-diététiques pour les douleurs articulaires sont la pratique régulière de sport ainsi qu'une correction éventuelle d'un excédent de poids.

En terme de traitement, il sera recommandé un traitement antalgique pour la douleur ou un traitement antipyrétique pour l'hyperthermie à base de paracétamol. Le Doliprane® 500cp ne sera pas recommandé en raison de la présence de gluten. De plus, lors d'une prescription d'anti-inflammatoire, le Ketoprofène LP ne sera pas recommandé en raison de la présence de blé.

- Fatigue : les mesures hygiéno-diététiques pour la fatigue sont d'éviter de se coucher tard, d'avoir une alimentation équilibrée ainsi que de limiter la consommation d'alcool et de tabac.

En terme de traitement il sera recommandé un traitement à base de vitamine C. La Laroscorbine ne sera pas recommandé car il contient de l'amidon modifié.

- Troubles digestifs : les mesures hygiéno-diététiques pour les troubles digestifs sont nombreuses et dépendent des indications :
 - o Pour une diarrhée, il sera recommandé une réhydratation lente riches en électrolytes.

En terme de traitement, il sera recommandé un traitement composé soit d'un ralentisseur de transit (Lopéramide) soit d'un anti-diarrhéique anti-sécrétoire (Racécadotril)

- Pour une constipation, il sera recommandé une hydratation riche en magnésium, pratiquer une activité physique régulière ainsi qu'une alimentation riche en fruits, légumes et pain complet sans gluten.

En terme de traitement, il sera recommandé des laxatifs osmotiques (Lactulose) permettant de retenir l'eau dans les selles. Ces derniers sont mieux tolérés que les laxatifs stimulants (Bisacodyl) qui ont à la fois une action irritante sur la muqueuse colique ainsi que de l'amidon modifié correspondant un excipient à effet notable.

- Pour des douleurs spasmodiques, ballonnements ainsi que les troubles de la digestion, il sera recommandé de prendre les repas à heure régulière, dans le calme et assis ainsi que d'éviter les boissons gazeuses.

En terme de traitement, il sera préconisé un traitement antispasmodique à base de Phloroglucinol. Le Spasfon® en comprimé pour les douleurs spasmodiques ainsi que le citrate de bétaïne pour les troubles de la digestion ne sera pas recommandé en raison de la présence dans leur composition respective, de blé et d'amidon modifié.

L'homéopathie, l'aromathérapie ainsi que la phytothérapie peuvent être des alternatives pour la prise en charge de ces pathologies. Effectivement, l'homéopathie ainsi que les huiles essentielles ne présentent pas de spécialités à base de gluten. Concernant la phytothérapie, une surveillance de la composition des diverses spécialités est à étudier au cas par cas.

Depuis peu, le dossier médical partagé ainsi que le dossier pharmaceutique permettent une surveillance plus élaborée. La majorité des logiciels de gestion d'officine possèdent une fonction « allergie » dans la fiche du patient. Même si la maladie cœliaque n'est pas considérée comme une allergie à proprement parlé, comme vu précédemment, ils permettent d'émettre une alerte sur l'écran si un produit contient ou non un excipient contenant du gluten.

D. Test au gluten

Le test EXACTO®, destiné à l'autodiagnostic, est un autotest simple à l'emploi, fiable et réalisable à domicile pour le dépistage initial de la maladie cœliaque.

Ce test immuno-chromatographique permet de détecter les anticorps spécifiques dus à la formation des peptides de gliadine déamidés.

Le suivi d'un régime strict sans gluten pendant plusieurs mois précédant la réalisation du test est susceptible de conduire à la disparition des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque entraînant un résultat faussement négatif. La réalisation de ce test doit se faire dans le cadre d'une alimentation contenant du gluten pour donner un résultat fiable.

En terme de répétabilité, EXACTO ® a fait l'objet d'études. Une corrélation de 96,7%, entre ce test au gluten et un dosage ELISA, a été observée.

Une étude clinique effectuée sur 179 échantillons de sérums a montré que ce test présente une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 97,8%. Chez les participants ayant réalisé ce test, une étude de praticabilité, a montré que 100% de ces derniers ont obtenu un résultat correct et interprétable. Pour terminer, une étude sur la lecture et l'interprétation du test a établi que 99,1% des différents types de résultats ont été traduits correctement.

Lors du prélèvement, il est recommandé au préalable de se laver les mains à l'eau chaude, ce qui permet d'améliorer la circulation à l'extrémité des doigts, ainsi et de bien les sécher. Le laboratoire EXACTO ® recommande de piquer la main gauche pour un droitier et inversement pour un gaucher. La piqure doit être effectuée de préférence à l'extrémité du doigt sur le côté dont la sensibilité est moindre.

Il est possible qu'une goutte ne se forme pas instantanément. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre un peu puis de masser légèrement le doigt de la base jusqu'à la zone piquée. Si le puits test « S » n'est pas bien rempli de sang, il est possible de reformer une nouvelle goutte et de la déposer de nouveau dans ce dernier. (90)

1 Veuillez lire la notice dans son intégralité. Munissez-vous d'une montre ou d'un chronomètre (seul matériel non fourni).

2 Lavez vous les mains au savon et à l'eau chaude, puis séchez-les avant de passer à l'étape suivante.

3 Ouvrez la boîte et sortez tous les éléments de leur emballage. Posez-les sur une surface plane et propre. Identifiez chaque élément du kit (voir composition du kit à gauche, compter 8 éléments de A à H).



Ouvrez la pochette **A** et sortez la cassette **B**. Utilisez le test dans l'heure.



Dévisser le bouchon du flacon de diluant **C** et posez-le à la verticale sur le plan de travail.



Sortez la lingette d'alcool **E** de son étui et désinfectez le bout du doigt choisi pour le prélèvement.



Sortez la compresse **F** de son étui et essuyez les traces d'alcool.



Retirez le capuchon de l'autopiqueur **G**.



Appliquez l'autopiqueur **G** sur le bout du doigt. Déclenchez-le en appuyant fermement sur l'autre extrémité.



Pressez fortement le bout du doigt afin de former une **grosse goutte** de sang pour le prélèvement.

RÉALISATION



Posez la partie évasée du prélève-goutte **D** sur la goutte de sang pour la remplir totalement.

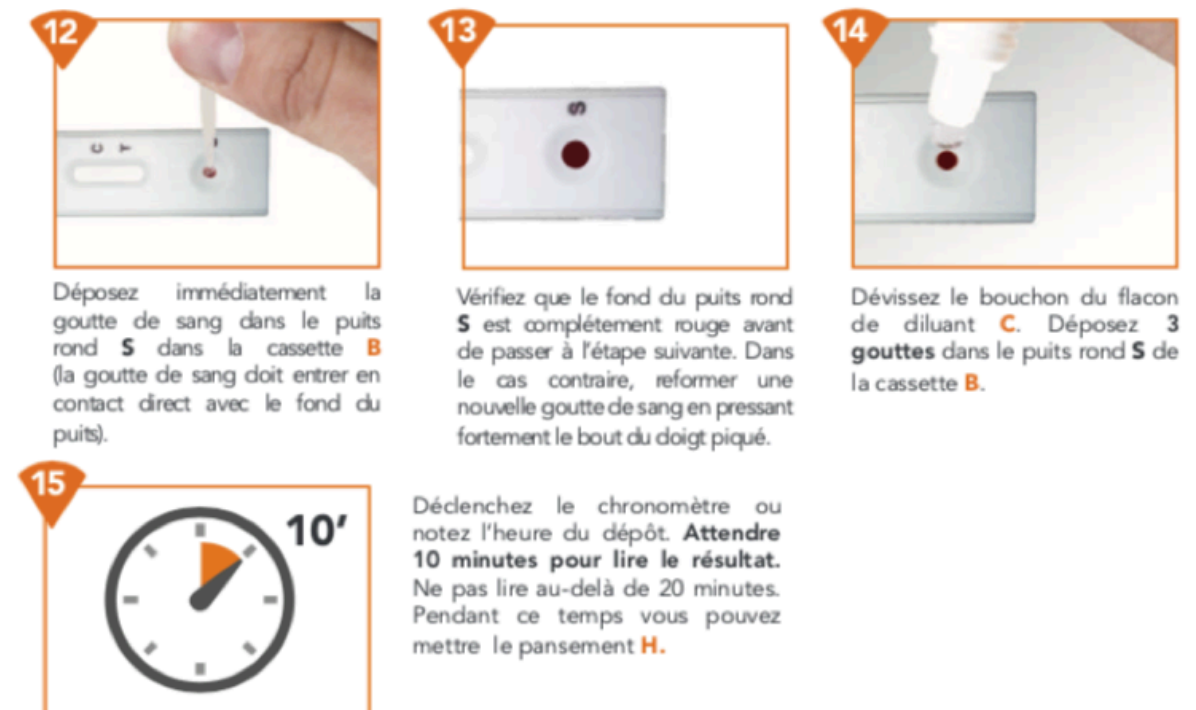


Figure 28: Les différentes étapes de prélèvement de l'autotest EXACTO (90)

Concernant l'interprétation de ce test immuno-chromatographique, le résultat est considéré:

- Négatif si une bande colorée est visible seulement dans la zone de contrôle. Ce résultat témoigne l'absence d'anticorps anti-gliadine déamidée et permet d'écarter le risque d'une maladie cœliaque.
- Invalide : si aucune bande colorée n'apparaît dans les différentes zones, ou si la bande de contrôle n'apparaît pas. Il sera alors recommandé d'effectuer un autre test.
- Positif si la bande test ainsi que la bande de contrôle sont visibles. Ce résultat témoigne la présence des anticorps anti-gliadine déamidée et oriente avec une forte probabilité vers le diagnostic d'une maladie cœliaque.

Il sera alors recommandé au patient de consulter son médecin traitant pour établir le diagnostic avec certitude et ainsi de débiter un traitement adéquat.

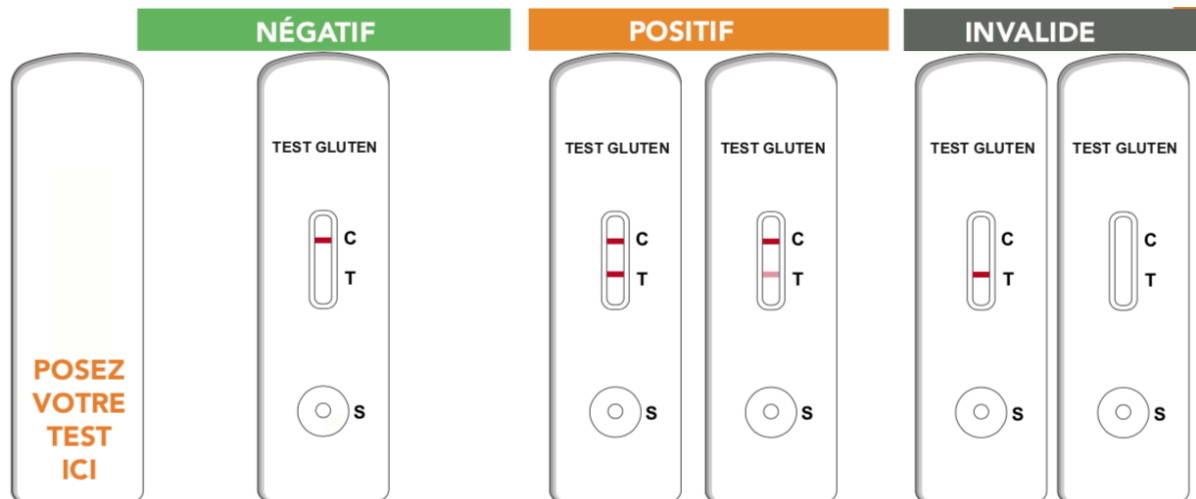


Figure 29: Les différentes interprétations de l'autotest EXACTO (90)

Conclusion :

La maladie cœliaque, aussi appelée sprue cœliaque est une maladie auto-immune touchant de nos jours 1% de la population occidentale. Problème de santé public en expansion, la maladie cœliaque entraîne une morbi-mortalité non négligeable et perturbe la qualité de vie des malades.

La maladie peut se déclarer à n'importe quel moment de la vie en se manifestant par des symptômes aspécifiques : diarrhées chroniques, amaigrissement, vomissements, asthénie, douleurs articulaires ainsi que des atteints neurologiques.

A l'heure actuelle, la maladie cœliaque ne semble pas avoir encore livré tous ses secrets. En effet, nous connaissons dorénavant le mécanisme immunologique, néanmoins la question de la prédisposition génétique reste imprécise en raison de l'implication supposée des gènes non HLA, ainsi que du lien de causalité de l'allaitement maternel sur le développement de la maladie.

De nos jours, l'unique réponse médicale est la suppression totale de l'agent pathogène, le gluten, dans l'alimentation. Ce régime strict sans gluten permet, dans les formes non compliquées (hors maladie cœliaque réfractaire) une rémission clinique, sérologique ainsi qu'histologique permettant la réduction des complications.

La médiatisation grandissante entraînant un « phénomène de mode » du régime sans gluten fait oublier son fondement médical ainsi que les contraintes extrêmes qu'il impose. Face à cette maladie pluridisciplinaire, le pharmacien d'officine de par sa proximité ainsi que sa disponibilité va avoir comme rôle à la fois d'orienter les patients vers des associations telles que l'AFDIAG, ainsi que de les soutenir dans leur observance du régime sans gluten.

Dans un avenir proche, des alternatives thérapeutiques verront le jour et permettront de soulager les sujets atteints des formes compliquées ne répondant pas au régime strict en gluten.

Bibliographie :

1. Gee, Samuel. – On the cœliac affection. St. Bartholomew's Hospital Report 1888 ; 24 :17-20
2. Van De Kamer J.H., Weijers H.A., Dicke W.K. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease *Acta Paediatr* 1953 ; 42 : 223-231
3. Baron J.H – *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 27 :397, Oct 1998 ; *The Jewish Chronicle* 25 Sept 1998
4. MacDonald, Thomas T. (March 1999). Professor Anne Fergusson (Anne Collee) 1941-1998. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 28(3): 9A.
5. Carter Cedric, Sheldon Wilfrid, Walker Colin – *The Inheritance of coeliac disease*, Marsh 1959
6. Kagnoff MartinF. – AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease – *Gastroenterology*.2006 Dec ; 131(§) :1977-1980
7. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard, Reader R, Holmes GK, Khaw KT – Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England *GUT*. 2003 Jul ; 52(7) :960-5
8. Mäki M, Holm K, Lipsanen V, Hällström O, Viander M, Collin P, Savilahti E, Koskimies S. – Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease – *Lancet*. 1991 Nov 30 ; 338(8779) :1350-3
9. Shadi Rashtak, MD and Joseph A. Murray, MD – Celiac Disease in the Elderly *Gastroenterol Clin North Am*.2009 Sep ; 38(3) : 433-446.
10. Naiyana Gujral, Hugh J Freeman, and Alan BR Thomson – Celiac disease : Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14 ; 18(42) :6036-6059.
11. Lionetti E, Catassi C – New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment – *Int Rev Immunol*. 2011 Aug ; 30(4) :219-31
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB – Celiac disease : prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment – *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 14 ; 18(42) :6036-59.
13. Catassi C, Gatti S, Fasano A – The new epidemiology of celiac disease – *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jul ;59 Suppl 1 :S7-9

14. West JH, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:59-62.
15. Hugh James Freeman, Angeli Chopra, Michael Tom Clandinin, and Alan BR Thomson – Recent advances in celiac disease. 2011 May 14 ; 17(18) :2259-2272.
16. Dube C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average- risk and at-risk western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67
17. Ludvig M. Sollid and Bana Jabri – Celiac disease and transglutaminase 2 : Model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders – *Curr Opin Immunol*. 2011 Dec ; 23(6) :732-8.
18. Jabri B, Sollid LM Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease, *Nat Rev Immunol* 9 : 858-870, 2009
19. Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S, Londel M – IL-15 drives the specific migration of CD94+ and TCR-gammadelta+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan ; 96(1) : 150-6
20. Hùe, S, Mention JJ, Menteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram, Cerf-Bensusssan N, Caillat-Zucman S – A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004 Sep ;21(3) :367-77
21. Terrazzano, G. et al. Gliadin regulates the NK-dendritic cell cross-talk by HLA-E surface stabilization. *J. Immunol*. 179, 372–381 (2007).
22. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis, Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B, *Annu Rev Immunol*. 2011; 29():493-525. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Sollid LM *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep; 2(9):647-55.
23. Mäki M –The humoral immune system in coeliac disease – *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995 Jun ;9(2) :231-49
24. Matysiak-Budnik Tamara, Cruz Moura I, Arcos M, Lebreton C, Ben-Khalifa K, Dugave C, Tamouza H, Lamarque Dominique, Chaussade S, Cellier Christophe, Cerf-Bensusssan N, Monteiro R, Heyman M - *Le récepteur de la transferrine, CD71, est responsable du transport intestinal de complexes IgA/ gliadine dans la maladie coeliaque* – consulté le 20 septembre 2019 - <https://www.snfge.org/content/le-recepteur-de-la-transferrine-cd71-est-resp>

25. Jennifer M. Barker, MD and Edwin Liu, MD – Celiac Disease : pathophysiology, Clinical Manifestations and Associated Autoimmune Conditions. *Adv Pediatr.* 2008 ;55 : 349-365.
26. De Lecea A, Ribes-Koninckx C, Polanco I, et al. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:54–5.
27. Pr Mascart Françoise – Université Libre de Bruxelles – *Le point sur les sérologies de la maladie cœliaque* - <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-396/Maladie-coeliaque-etat-des-lieux-> consulté le 5 octobre 2019
28. Katz SI, Strober W. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1978;70:63-5.
29. Bouhnik Y, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées à la maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:28-33.
30. Boulaich Amal, Benelbarhdadi Imane, Essamri Wafae, Ajana F.Z, Afifi Rajae, Benazzouz Mustapha, Essaid Abdellah – *Maladie cœliaque et atteinte neurologique à propos de 13 cas* – consulté le 20 octobre 2019 - <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque-et-atteinte-neurologique-pr>
31. Malgorzata Urban-Kowalczyk, janusz Ćemigielski, and Agnieszka Gmitrowicz – Neuropsychiatric symptoms and celiac disease. *Neuropsychiatr Di Treat.* 2014 ; 10 : 1961-1964.
32. Dos Sntos S, Lioté F – Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. *Joint Bone Spine.* 2017 May ; 84 (3) :263-266
33. Mehdi Kehila, Rim Ben Hmind, Imene Godcha, Hassine Saber Abouda, Oueslati Boujomaa et Mohamed Badis Chanoufi – La maladie cœliaque : une cause rare de fausses couches à répétition. *Pan Afr Med J.* 2016 ; 25 :197.
34. Freedman AS, Jacobson CA, Mauch P, Aster JC. Non-Hodgkin lymphoma. De Vita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* (10th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 103:1552-1583.
35. HAS- Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie cœliaque – Jan 2007
36. Item 282 –Campus Cerimes - *Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant* consulté le 9 septembre 2019
37. De Gaetani M et al. Villous Atrophy and Negative Celiac Serology : A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Am J Gastro* 2013.

38. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H – The histopathology of coeliac disease : time forme a standardized report scheme for pathologists – Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct ; 11(10) :1185-94.
39. Rostamo K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ – Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease : disappointing in clinical practice. Am Gastroenterol. 1999 Apr ; 94(4) : 888-94
40. KE Evans, I Aziz, S Cross - A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. Am J Gastroenterol 2011 Oct ; 106(10) : 1837-742
41. Dr Willot Stéphanie – *Colloques médicaux* – Lille, Toulouse, Tours édition 2017 - http://www.afdiag.fr/wp-content/uploads/2017/06/colloques_2017_VR.pdf
42. Dr Bouteloup Corinne – *Colloques médicaux* – Rennes, Paris, Clermont-Ferrand édition 2014 - http://www.afdiag.fr/wpcontent/uploads/2015/01/colloques_2014_VR.pdf
43. Howdle P.D., Jalal P.K., Holmes G.K., and al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease QJM 2003 ; 96 : 345-353
44. Malamut G, Verkarre V, Callens C et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. Gastroenterology April 2012 Volume 142, Issue 4, Pages 726-729.e3
45. Lounes Fadila, Ali Arous Nassima, Chikhi Yazid, Ouldgougam Rachid, Cheraitia Salima, Berkane Saadi, Ayoub Soraya, Amir Cz, Sufan F, Asselah Fatima, Asselah Hocine – *Maladie cœliaque et cancer : à propos de 9 cas* – consulté le 19 novembre 2019
46. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. Lancet 2000 ; 356 : 203-8.
47. Doucet, A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1983-90.
48. Ridascreen ® gliadin - <https://food.r-biopharm.com/products/ridascreen-gliadin/> - consulté le 9 septembre 2019
49. Logo « épi de blé barré » - *Association Of European Coeliac Societies* – consulté le 10 juillet 2019

50. RÈGLEMENT (CE) N° 41/2009 DE LA COMMISSION du 20 janvier 2009 relatif à la composition et à l'étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d'une intolérance au gluten
51. AFDIAG - *Nos missions et actions* - <http://www.afdiag.fr/association/nos-missions-et-actions/> - consulté le 9 septembre 2019
52. HAS – *Education thérapeutique du patient* – 19 juin 2014
53. F. Boukezoula, M.-N.-E. Zidoune – Observance du régime sans gluten et ses conséquences sur l'état nutritionnel et la santé chez 100 malades cœliaques à Tébessa, Algérie – Volume 8, n°4 pages 440-444 (septembre 2014)
54. Améli - *Listes des produits et prestations remboursables* - https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/LPP.pdf - Article L165-1 5 May 2017
55. Améli- *Remboursements des produits* - <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/adresses-et-contacts> - consulté le 5 octobre 2019
56. Sans gluten en ligne – attention aux vignettes - <https://www.200gluten.fr/2018/04/sans-gluten-en-ligne-attention-aux-vignettes/> - consulté le 31 juillet 2019
57. Améli – *Aliments sans gluten* - https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3327.pdf - consulté le 9 septembre 2019
58. Le remboursement des produits sans gluten - <https://nature-et-cie.fr/blog/23-le-remboursement-des-produits-sans-gluten> - consulté le 2 septembre 2019
59. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Blagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C – The Oslo definitions for celiac disease and related terms, *Gut*, 62 (1), 43-52, Jan 2013
60. Alfsen GC, Beiske K, bell H, Marton PF – Low-grade intestinal lymphoma of intraepithelial T lymphocytes with concomitant enteropathy-associated T cell lymphoma : case report suggesting a possible histogenic relationship, *Hum Pathol.* 1989 Sept ; 20(9) :909-13.
61. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult celiac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12 %. *Gut* 1994;35:61-4.

62. Melissa Latorre, Peter H.R. Green – The Role of Corticosteroids in celiac disease, Dec 2012, Volume 57, Issue 12, pp3039-3041
63. INSERM – *Inhibition du transport intestinal de peptides toxiques de la gliadine médiée par un récepteur dans la maladie cœliaque : vers de nouvelles voies thérapeutiques* – consulté le 6 juillet 2019 - <https://anr.fr/Projet-ANR-06-PHYS-0006>
64. Nathalie Vergnolle – une protéine naturelle, l’Elafine contre l’intolérance au gluten ? , 8 avril 2014
65. Cornelius Klöck, Thomas R. DiRaimondo and Chaitan Khosla – role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis – *Semin Immunopathol.*2012 Jul ; 34(4) :513-522
66. Jiang Xia, Matthew Siegel, Elin Bergseng, Ludvig M.Sollid and Chaitan Khosla – Inhibition of HLA-DQ2 Mediated Antigen Presentation by Analogues og a High Affinity 33-residue Peptide from α 2-Gliadin – *J Am Chem Soc.*2006 Feb 15 ; 128(6) : 1859-1867.
67. Nidhi Rawal, MD, MPH, William Twaddell, MD, Alessio Fasano, MD, Samra Blanchard, MD, and Anca Safta – Remission of refractory celiac disease with infliximab in a pediatric patient – *ACG Case Rep J.* 2015 Jan ; 2(2) : 121-123.
68. Van der Woude CJ, Stokkers P, van Bodegraven AA, Van Assche G, Hebzda Z, Paradowski L, et al. Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of NI-0401 (a fully human anti-CD3 monoclonal antibody) in patients with moderate to severe active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1708–1716.
69. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572–2581.
70. Justin L. McCarville, Alberto Caminero, Elena F. Verdu - *Celiac Treatments, Adjuvant Therapies and Alternatives to the Gluten-Free Diet.* In Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editors. *Advances in the Understanding of gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods.* Barcelona, Spain : OmniaScience ; 2015. P.223-253
71. Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, et al. Low-gluten, non-transgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnology Journal.* September 2017. doi: 10.1111/pbi.12837

72. N. Asmar, C. Cellier, S. Khater, A. Trinquand, L. Lhermitte, J. Bruneau, F. Zerbib, N. Cerf-Bensussan, G. Malamut - *Le budésônide est efficace dans les atteintes hépatiques de la Sprue cœliaque réfractaire* – consulté le 5 novembre 2019 - <https://www.snfge.org/content/le-budesonide-est-efficace-dans-les-atteintes-hepatiques-de-la-sprue-coeliaque-refractaire>
73. Julia König, Savanne Holster, Maaïke J Bruins and Robert J. Brummer – Randomized clinical trial : Effective gluten degradation by *Aspergillus niger*-derived enzyme in a complex meal setting. *Front. Pediatr.*, 14 May 2019
74. Bethune MT, Strop P, Tang Y, Sollid LM, Khosla C. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. *Chem Biol* 2006;136:637-47.
75. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman, Mäki M – Glutenase ALV03 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014 Jun ; 146(7) : 1649-58
76. Biomed – *un brevet pour le premier traitement de l'intolérance au gluten*. Volume 25, n°515 page 11, Oct 2014
77. Innovate biopharmaceuticals – *Larazotide INN-202* – consulté le 20 septembre 2019 - <http://www.innovatebiopharma.com/inn-202.html>
78. Klaus Gottlieb, Jill Dawson, Fez Hussain, Joseph A. Murray – Development of drugs for celiac disease : review of endpoints for Phase 2 and 3 trials, *Gastroenterology Report*, Volume 3, Issue 2, May 2015, Pages 91-102
79. Groese J, Gaze ST, Iouk A – Changed gluten immunity in celiac disease by *Necator americanus* provides new insights into autoimmunity, *Int J Parasitol*. 2013 Mar ; 43(3-4) :275-82
80. Safety and tolerability, immunological and intestinal effects, and pharmacokinetics (PK) of dose titration preceding maintenance doses of Nexvax2® in HLA-DQ2.5+ celiac disease (CeD), A. Daveson H. Ee J. Andrews T. King K. Goldstein L. Williams A. Treohan M. Cooreman R. Anderson, , Presentation Number, OP118,
81. Justin L McCarville, Alberto Caminero, Elena F Verdu – Pharmacological approaches in celiac disease – *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Dec ; 25 :7-12
82. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol Rj, Emery L, Taki, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M – Rotavirus infection frequency and risk of

- celiac disease autoimmunity in early childhood : a longitudinal study. *Am Gastroenterol.* 2006 Oct ; 101(10) :2333-40
83. Dr. Benjamin Lebwohl – Celiac disease Risk Linked to Proton Pump Inhibitor Medication, Jan 2014, volume 46, issue 1, pages 36-40
84. RCP ANSM – consulté le 10 septembre 2019 - <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65326798&typedoc=R&ref=R0318498.htm>
85. Thériaque - http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php# - consulté le 5 octobre 2019
86. Thériaque - http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php# - consulté le 5 octobre 2019
87. Thériaque - http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php# - consulté le 5 octobre 2019
88. Tran TH, Smith C, Mangione RA – Drug absorption in celiac disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Dec 14 ; 70(24) :2199-206
89. McFadden JP, Leonard N, Powles AV, Fry L. Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1989 Dec ;121(6) : 759-62
90. Kelly CP et al. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2015 May;148(6):1175-86. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.044. Epub 2015 Feb 3.

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.