



HAL
open science

Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine

Thomas Margotton

► To cite this version:

Thomas Margotton. Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ? De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique et aux conseils en officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03040336

HAL Id: dumas-03040336

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03040336v1>

Submitted on 4 Dec 2020

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.

Université Clermont Auvergne

UFR de Pharmacie

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

MARGOTTON Thomas

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020

**Le gluten : ennemi nutritionnel numéro un ?
De la physiopathologie à la prise en charge
thérapeutique et aux conseils en officine**

JURY :

Président : Madame CIVIALE Marie-Ange, Directeur des Etudes, Maître de Conférences des Universités, UFR de Pharmacie, UCA

Membres : Monsieur BONNET Benjamin, Assistant hospitalo-universitaire, Service d'Immunologie, CHU Gabriel Montpied ; UFR de Médecine, UCA

Monsieur PINEL Alexandre, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine, UCA

Madame PERETON Bénédicte, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités Associé, UFR de Pharmacie, UCA

Madame FARGES Marie-Chantal, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, UCA, Directeur de thèse

Suppléants : Monsieur ROSSARY Adrien, Maîtres de Conférences, UFR de Pharmacie, UCA

Madame BEDHOMME Sabrina, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités Associé, UFR de Pharmacie, UCA

Remerciements

Au jury,

Madame CIVIALE Marie-Ange, Directeur des Etudes, Maître de Conférences des Universités, UFR de Pharmacie, UCA.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma soutenance ainsi que pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ma thèse.

Madame FARGES Marie-Chantal, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, UCA.

Merci infiniment d'avoir accepté d'être ma maître de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à la correction de celle-ci, pour vos conseils et votre disponibilité.

Monsieur BONNET Benjamin, Assistant hospitalo-universitaire, Service

d'Immunologie, CHU Gabriel Montpied ; UFR de Médecine, UCA.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance mais également d'avoir pris de votre temps pour lire ma thèse.

Monsieur PINEL Alexandre, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine, UCA.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance mais également d'avoir pris de votre temps pour lire ma thèse.

Madame PERETON Bénédicte, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités Associé, UFR de Pharmacie, UCA.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance mais également d'avoir pris de votre temps pour lire ma thèse.

A Monsieur Francillon Maxime et Monsieur Mouchoux Christophe ainsi que toutes mes collègues,

Merci de m'avoir fait aimer le travail en officine. Merci de m'avoir permis d'apprendre et de progresser dans mon travail de tous les jours.

A mes amis d'enfance et de promotion,

Merci pour toutes ces belles années, de votre soutien, de votre amitié. On aura quand même bien profité. Sachez que malgré la distance qui peut nous séparer je n'oublie pas.

A ma famille,

Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés et pour l'affection que vous m'avez apportée. Je vous souhaite le meilleur du monde. Prenez soin de vous.

A ma sœur,

Emma sache que je suis très fier de toi, tu as tout pour réussir. Tu auras toujours mon soutien.

A mon père,

Merci papa d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour l'éducation que tu m'as apporté. Merci de m'avoir permis de réaliser des études, pour ton soutien et ton amour.

A ma mère,

Merci maman d'être là pour me soutenir. Merci de m'avoir toujours poussé à travailler même si ce n'est pas ce que j'aimais faire. Grâce à toi, j'ai pu faire les études qui me plaisent. Merci pour l'éducation que tu m'as apporté, les valeurs que tu m'as transmises et ton amour. Merci également à Alain pour tout ce que tu fais depuis que tu fais partie de la famille.

A Emilie,

Merci mon coeur pour tout ce que tu as fait depuis que nos chemins se sont croisés. C'est grâce à toi, ta motivation, ton soutien et ton amour que cette thèse est écrite. Je nous souhaite le meilleur du monde et que notre histoire soit la plus longue et la plus belle possible. Je t'aime.

Merci.

Liste des abréviations :

AA : Acide aminé

Ac : Anticorps

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

Ag : Antigène

AI : Auto-immune

AIE : Anaphylaxie induite par l'effort

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

ALD : Affection longue durée

AN-PEP : *Aspergillus niger*-propyl endopeptidase

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AOECS : Association of european coeliac societies

ATIs : Protéines inhibitrices de l' α -amylase et de la trypsine

BACH2 : BTB Domain And CNC Homolog 2

CCP : Peptides cycliques citrullinés

CCR3 : Récepteur de chimiokine C-C de type 3

CE : Cellules épithéliales

CEC : Coélie-épilepsie-calcification

CD : Cluster de différenciation

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

Cr : Créatine

CTL4 : Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique

DH : Dermatitis herpétiforme

DT1 : Diabète de type 1

EATL : Lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ESPGHAN : Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique

FODMAPs : Fermentable oligosaccharides, disaccharide, monosaccharide and polyols

FPR1 : Formyl peptide receptor 1

FR : Facteur rhumatoïde

GA : Gluten ataxia

GFHGNP : Groupe francophone d'hépto-gastroentérologie et nutrition pédiatrique

GS : Glutélines

GTP : Guanosine triphosphate

GWAS : Genome-wide association studies

Hb : Hémoglobine

HLA : Human leukocyte antigen

HMW : High molecular weight

HSG : Hypersensibilité au gluten

IFN : Interféron

IgA : Immunoglobulines A

IgE : Immunoglobulines E

IgG : Immunoglobulines G

IL : Interleukine

INRAe : Institut National de Recherche Agronomique et de l'Environnement

IRM : Image de résonance magnétique

JDE : Jonction dermo-épidermique

JS : Jonctions serrées

LIE : Lymphocytes intra-épithéliaux

LMW : Low molecular weight

LPPR : Listes des produits et prestations remboursables

LyB : Lymphocyte B

LyT : Lymphocyte T

MC : Maladie cœliaque

Mt : Millions de tonnes

NAA : N-acétyl-aspartate

NCGS : Non celiac gluten sensitivity

NHANES : National health and nutrition examination survey

NK : Natural killer

nsLTPs : Protéines de transferts lipidiques non spécifiques

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OH : Hydroxy

PAI : Projet d'accueil individualisé

PNB : Polynucléaires basophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PCR : Polymerase chain reaction

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RMN : Résonnance magnétique nucléaire

RSG : Régime sans gluten

RP-HPLC : Chromatographie liquide haute performance à phase inversée

SI : Système immunitaire

SR : Sprue réfractaire

SRI : Sprue réfractaire de type I

SRII : Sprue réfractaire de type II

TAGAP : T cell activation rhoGTPase activating protein

TCR : T cell receptor

TEDDY : The environmental determinants of diabetes in the young

TG : Transglutaminase

TGF : Tumor growth factor

TGt : Transglutaminase tissulaire

TH : Thyroïdite d'Hashimoto

Th1 : Lymphocyte T de type helper 1

TLR : Toll-like receptors

TSH : Thyroid-stimulating hormone

VGM : Volume globulaire moyen

Vit D : Vitamine D

Listes des figures :

Figure 1 : Illustrations des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avoine (4)

Figure 2 : Composition d'un grain de blé (7)

Figure 3 : Chromatogrammes des différentes prolamines selon le type de céréales : (A) Gliadines ;(B) Avénine;(C) Hordénines;(D) Sécalines (9)

Figure 4 : Chromatogrammes des différentes glutélines selon le type de céréales : (A) Gluténines ; (B) Hordénines;(C) Sécalines (9)

Figure 5 : Nomenclature et classification des pathologies liées au gluten en date de 2011 (15)

Figure 6 : Répartition de l'AIE au blé en fonction de l'âge et du sexe chez 283 patients atteints de cette pathologie (21)

Figure 7 : Schéma de la technique du Prick-test (25)

Figure 8 : Schéma d'un dosage d'IgE spécifique (27)

Figure 9 : Evolution du ratio NAA/Cr en fonction du temps et des différents régimes appliqués (36)

Figure 10 : Illustrations de vésicules et de papules sur les coudes (A) et sur les genoux (B). Des cloques récentes sur un coude (C). Dépôt granuleux d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique, détecté par immunofluorescence directe(D) (40)

Figure 11 : Photo d'une capsule de Crosby (51)

Figure 12 : Frotti sanguin d'un patient présentant des corps d'Howell-Jolly (60)

Figure 13 : A : Muqueuse intestinale normale ; B : Muqueuse intestinale d'un patient atteint de maladie cœliaque (62)

Figure 14 : Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque selon Fasano et Catassi (65)

Figure 15 : Interaction des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires induisant la maladie cœliaque

Figure 16 : Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ (69)

Figure 17 : Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ8 (69)

Figure 18 : Composition du gluten (72)

Figure 19 : Le gluten, ponts disulfides inter-chaînes et intra-chaînes (73)

Figure 20 : Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) (74)

Figure 21 : Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) (74)

Figure 22 : Activité enzymatique de la TG2 (76)

Figure 23 : Différentes formes de la TG2 (69)

Figure 24 : Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la maladie de cœliaque (74)

Figure 25 : Détection d'IgA anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence indirecte (90)

Figure 26 : Algorithme de diagnostic de la maladie de cœliaque (54)

Figure 27 : Logo « épi barré » (98)

Figure 28 : Exemples d'étiquettes code-barres des produits sans gluten appartenant à la liste des produits et prestations remboursables (101)

Figure 29 : Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la maladie cœliaque (111)

Figure 30 : Autotest GLUTEN AAZ (122)

Figure 31 : Exacto Test Gluten (123)

Figure 32 : Réglementation de l'amidon de blé sur les notices et RCP des médicaments en contenant (128)

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Sources alimentaire de gluten (5)

Tableau 2 : Sources cachées de gluten (4)

Tableau 3 : Teneurs protéique dans le gluten et le gluten vital au sein du blé (6)

Tableau 4 : Classification des protéines du gluten (9)

Tableau 5 : Evolution du titre moyen en Ac anti-gliadine en fonction du régime appliqué et du temps (36)

Tableau 6 : Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent (57)

Tableau 7 : Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'adulte classée en fonction de la fréquence (54)

Tableau 8 : Valeurs biologiques d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale (60)

Tableau 9 : Résumé des manifestations biologiques pouvant être retrouvées dans la maladie cœliaque

Tableau 10 : Récapitulatif des maladies associées à la maladie cœliaque (54)

Tableau 11 : Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque (89)

Tableau 12 : Classification de Marsh-Oberhuber

Tableau 13 : Classification de Corazza et Villanacci

Tableau 14 : Comparaison entre les deux classifications permettant la graduation des atteintes histologiques dans la maladie cœliaque

Tableau 15 : Composants autorisés ou non pour un patient cœliaque (105)

Tableau 16 : Synthèse du déséquilibre nutritionnel que peut présenter un patient sous régime sans gluten (107)

Tableau 17 : Références nutritionnelle pour la population et principales sources alimentaires des principaux oligo-éléments et vitamines (127)

Tableau 18 : Propriétés digestives des plantes et huiles essentielles proposées en phytothérapie et aromathérapie (129)

Liste des annexes :

Annexe 1 : Aliments autorisés (avec ou sans contrôle de teneur en gluten au préalable), interdits en cas de troubles liés au gluten (102)

Annexe 2 : Document Cerfa n°10465*01 « Aliments sans gluten » (97)

Annexe 3 : Liste LPPR des produits diététiques sans gluten (97)

Annexe 4 : Notice d'utilisation de l'autotest GLUTEN AAZ (118)

Annexe 5 : Notice d'utilisation d'Exacto Test Gluten (120)

Annexe 6 : Liste des médicaments fournie par la base de données Theriaque contenant du blé dans leur composition (124)

INTRODUCTION :	1
PARTIE I : LE GLUTEN	2
1. DEFINITION	2
1.1 <i>Etymologie et histoire</i>	2
1.2 <i>Définition actuelle</i>	2
2. LES SOURCES DE GLUTEN	3
2.1 <i>Les sources alimentaires</i>	3
2.2 <i>Les sources cachées de gluten</i>	4
2.3 <i>Le gluten vital</i>	4
3. LOCALISATION ET COMPOSITION DU GLUTEN	5
3.1 <i>Localisation du gluten dans un grain de blé</i>	5
3.2 <i>Composition du gluten</i>	6
3.2.1 Les prolamines	7
3.2.1.1 Gliadines	8
3.2.1.2 Avénine	9
3.2.1.3 Hordénines	9
3.2.1.4 Sécalines	9
3.2.2 Glutélines	9
3.2.2.1 Gluténines	10
3.2.2.2 Hordénines	10
3.2.2.3 Sécalines	10
4. CONSOMMATION MONDIALE DE BLE	11
PARTIE II : LES PATHOLOGIES LIEES AU GLUTEN	12
1. PATHOLOGIES ALLERGIQUES	13
1.1 <i>Allergie respiratoire</i>	13
1.1.1 Définition	13
1.1.2 Epidémiologie	13
1.1.3 Allergènes responsables	14
1.2 <i>Allergie alimentaire au blé</i>	14
1.2.1 Définition	14
1.2.2 Epidémiologie	14
1.2.3 Allergènes responsables	15
1.3 <i>Anaphylaxie en réponse à l'ingestion de blé après une activité physique</i>	15
1.3.1 Définition	15
1.3.2 Epidémiologie	16
1.3.3 Allergènes responsables	17
1.4 <i>Urticaire de contact</i>	17
1.4.1 Définition	17
1.4.2 Epidémiologie	17
1.4.3 Allergène responsable	17
1.5 <i>Diagnostics</i>	18
1.5.1 Prick-tests	18
1.5.2 Dosages spécifiques des IgE	18
1.5.3 Dosages fonctionnels	20
1.5.3.1 Test de provocation bronchique	20
1.5.3.2 Test de provocation orale	20
1.5.3.3 Test de provocation en double aveugle contrôlé par placebo	21
1.5.4 Test d'activation des polynucléaires basophiles	21
2. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES	21
2.1 <i>Ataxie cérébelleuse</i>	22
2.1.1 Définition	22
2.1.2 Epidémiologie	23
2.1.3 Physiopathologie	23
2.1.4 Diagnostic	24

2.1.4.1	Dosage des Ac anti-gliadine	24
2.1.4.2	Spectroscopie et imagerie par résonance magnétique nucléaire.....	25
2.1.5	L'ataxie au gluten et régime sans gluten	25
2.2	<i>Dermatite herpétiforme</i>	27
2.2.1	Définition.....	27
2.2.2	Epidémiologie.....	28
2.2.3	Physiopathologie	29
2.2.4	Diagnostic.....	30
2.2.4.1	Examen clinique.....	30
2.2.4.2	Biopsies cutanées	30
2.2.4.3	Diagnostic sérologique	30
2.2.5	Dermatite herpétiforme et régime sans gluten.....	30
3.	HYPERSENSIBILITE AU GLUTEN	31
3.1	<i>Définition</i>	31
3.2	<i>Epidémiologie</i>	32
3.3	<i>Physiopathologie</i>	32
3.4	<i>Diagnostic</i>	33
3.5	<i>HSG et syndrome de l'intestin irritable</i>	34

PARTIE III : LA MALADIE CŒLIAQUE 35

1.	PRESENTATION	35
1.1	<i>Contexte historique</i>	35
1.2	<i>Définition</i>	36
1.3	<i>Les différents termes et formes cliniques de la maladie cœliaque</i>	36
1.3.1	La forme classique ou typique.....	37
1.3.2	La forme non classique ou atypique.....	37
1.3.3	La forme symptomatique	37
1.3.4	La forme silencieuse ou asymptomatique.....	37
1.3.5	La forme subclinique	37
1.3.6	La forme potentielle	38
1.3.7	La forme latente	38
1.3.8	La forme réfractaire ou de non-réponse au régime sans gluten	38
1.3.9	La forme auto-immune.....	39
1.3.10	La forme séronégative.....	39
1.4	<i>Troubles de la maladie cœliaque</i>	39
1.4.1	Signes cliniques	39
1.4.1.1	Chez l'enfant.....	39
1.4.1.2	Chez l'adulte	40
1.4.2	Signes biologiques	41
1.4.2.1	Anémies.....	41
1.4.2.2	Hypovitaminose D, calcium et phosphore.....	42
1.4.2.3	Autres	43
1.4.3	Signes histologiques	44
1.4.3.1	Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes.....	44
1.4.3.2	Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux.....	45
1.4.3.3	Augmentation de la densité cellulaire du chorion.....	45
1.5	<i>Etiologies</i>	46
1.5.1	Prédisposition génétique.....	46
1.5.2	Allaitement et âge d'introduction du gluten	47
1.5.3	Infection virale.....	48
2.	EPIDEMIOLOGIE	48
2.1	<i>Généralités</i>	48
2.2	<i>Données concernant la population française</i>	50
3.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	51
3.1	<i>Génétique</i>	51
3.1.1	Les molécules HLA.....	51
3.1.2	La liaison des molécules HLA au gluten	53

3.1.3	Autres pistes génétiques	54
3.2	<i>Facteurs environnementaux</i>	55
3.2.1	Le gluten	55
3.2.1.1	Le facteur déclenchant	55
3.2.1.2	Passage de la lumière intestinale au chorion.....	56
3.2.2	Le microbiote	59
3.3	<i>Dérégulation immunitaire</i>	60
3.3.1	La transglutaminase 2	61
3.3.2	Immunité innée	62
3.3.3	Immunité adaptative	64
4.	COMPLICATIONS DE LA MALADIE CŒLIAQUE	65
4.1	<i>Hyposplénisme</i>	65
4.2	<i>Sprue réfractaire</i>	66
4.3	<i>Complications malignes</i>	67
4.3.1	Lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie	67
4.3.2	Adénocarcinome de l'intestin grêle	67
5.	PATHOLOGIES ET TROUBLES ASSOCIES	68
5.1	<i>Pathologies AI</i>	68
5.1.1	Diabète de type 1	68
5.1.2	Thyroïdite d'Hashimoto.....	69
5.1.3	Polyarthrite rhumatoïde.....	70
5.2	<i>Troubles neurologiques</i>	70
5.2.1	Épilepsie	70
5.2.2	Troubles de l'humeur	71
5.3	<i>Troubles de la reproduction</i>	71
5.4	<i>Troubles cardiovasculaires</i>	72
5.5	<i>Troubles osseux</i>	72
5.6	<i>Autres</i>	73
6.	DIAGNOSTIC.....	74
6.1	<i>Clinique</i>	74
6.2	<i>Sérologie</i>	74
6.2.1	IgA anti-endomysium	75
6.2.2	IgA anti-TG2.....	76
6.2.3	IgA et IgG anti-gliadine désamidée.....	76
6.3	<i>Histologie</i>	77
6.3.1	Biopsie duodénale.....	77
6.3.2	Classifications des lésions.....	77
6.3.2.1	La classification de Marsh-Oberhuber	77
6.3.2.2	La classification de Corazza et Villanacci.....	78
6.4	<i>Génétique</i>	79
6.5	<i>Recommandations</i>	79
6.5.1	Chez l'enfant.....	79
6.5.1.1	Sujets des signes évocateurs de la MC	79
6.5.1.2	Sujet symptomatique mais à risque de MC	80
6.5.2	Chez l'adulte	81

PARTIE IV : TRAITEMENTS, PRISES EN CHARGE ET PERSPECTIVES D'AVENIRS POUR LES PATIENTS CŒLIAQUES
..... **82**

1.	TRAITEMENTS.....	82
1.1	<i>Régime sans gluten</i>	82
1.1.1	Généralités	82
1.1.2	Réglementations	83
1.1.2.1	Définitions	83
1.1.2.2	Étiquetages et logo	83
1.1.2.3	Contrôles	84
1.1.3	Prise en charge du régime sans gluten	85

1.1.3.1	Demande de prise en charge par le médecin traitant	85
1.1.3.2	Le remboursement du patient	86
1.1.3.3	Les produits concernés	86
1.1.3.4	Actualisation de la prise en charge	87
1.1.4	Eductions des patients	88
1.1.5	Observance.....	89
1.1.6	Bénéfices	90
1.1.7	Inconvénients et difficultés rencontrées	90
1.1.7.1	Déséquilibre nutritionnel et toxicité potentielle	90
1.1.7.2	Troubles psychologiques et impacts sociaux	91
1.1.7.3	Coût et disponibilité des produits sans gluten	92
1.1.8	L'effet de mode du régime sans gluten	93
1.2	<i>Alternatives au régime sans gluten et nouvelles thérapies</i>	94
1.2.1	Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidases	94
1.2.2	Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale	96
1.2.3	Inhibiteurs de la zonuline	96
1.2.4	Inhibiteurs de la transglutaminase 2	97
1.2.5	Bloqueurs DQ2/DQ8.....	97
1.2.6	Antagoniste de l'interleukine 15	97
1.2.7	Vaccination.....	98
1.2.8	Autres thérapies en développement.....	99
1.2.8.1	Les cellules souches mésenchymateuses	99
1.2.8.2	Necator americanus.....	99
1.2.8.3	Nanoparticules.....	100
2.	SOUTIEN ET PRISE EN CHARGE	100
2.1	<i>Médicale</i>	100
2.2	<i>Nutritionnelle</i>	101
2.3	<i>Associations</i>	102
2.4	<i>A l'officine</i>	103
2.4.1	Autotests	103
2.4.1.1	Autotest GLUTEN AAZ.....	104
2.4.1.2	Exacto Test Gluten	105
2.4.2	Micronutrition	105
2.4.2.1	Probiotiques	105
2.4.2.2	Compléments alimentaires.....	106
2.4.3	Médicaments et gluten	108
2.4.4	Conseils	110
	PARTIE V : VIVRE AVEC LA MALADIE CŒLIAQUE : TEMOIGNAGE D'UN PATIENT	112
	CONCLUSION	116
	ANNEXES	118
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128

Introduction :

Le gluten signifiant « colle » ou « glue » en latin correspond à un ensemble de protéines retrouvées dans certaines céréales telle que le blé la plus connue et consommée dans le monde. L'agriculture et la sédentarisation a permis l'évolution de l'espèce humaine. Cela a eu notamment pour conséquence un changement d'alimentation pour l'Homme. L'ensemble des troubles liés au gluten actuellement recensés se divisent en deux parties : les pathologies allergiques et les pathologies auto-immunes. Il existe une autre pathologie pour laquelle les chercheurs ne savent pas réellement comment la classer : l'hypersensibilité au gluten. Cette dernière reste encore mal connue et se définit par l'apparition de symptômes digestifs et/ou extradiigestifs après une ingestion de gluten en excluant au préalable l'ensemble des autres pathologies liées au gluten. Ce n'est qu'en 2012 qu'elle a été reconnue comme un trouble lié au gluten. Encore aujourd'hui, on ne sait pas si c'est vraiment le gluten ou d'autres composants des céréales qui sont responsables de cette maladie. Il existe quatre pathologies allergiques : l'allergie respiratoire, l'allergie alimentaire au blé, l'anaphylaxie au blé induite par l'effort ainsi que l'urticaire de contact. Elles diffèrent en fonction de la voie de mise en contact avec le ou les allergène(s) incriminés. Les pathologies auto-immunes sont quant à elles au nombre de trois à savoir l'ataxie cérébelleuse, la dermatite herpétiforme et la maladie cœliaque qui est de loin la plus connue et la plus étudiée. Cette dernière correspond à une entéropathie auto-immune se développant chez des sujets génétiquement prédisposés lors de l'ingestion de gluten. Dans l'ensemble de ces pathologies sont retrouvées des symptômes digestifs et/ou extradiigestifs et le seul traitement mis en place à l'heure actuelle consiste en l'éviction totale du gluten dans l'alimentation du malade. Plusieurs traitements sont actuellement à l'étude afin de permettre aux malades d'avoir une alternative au régime sans gluten. La prise en charge du patient résulte de la collaboration de différents professionnels de santé (allergologues, gastroentérologues, diététiciens nutritionnistes et pharmaciens). De la dispensation de conseils à la délivrance de médicaments et/ou de produits de santé, le pharmacien se doit d'accompagner et d'écouter les demandes du patient au quotidien. Le marché du sans gluten est un véritable business pour l'industrie agro-alimentaire notamment durant les deux dernières décennies mais faut-il pour autant faire du gluten un ennemi nutritionnelle numéro un ?

Partie I : Le gluten

1. Définition

1.1 Etymologie et histoire

L'origine du mot gluten provient du latin signifiant colle. Giacomo Beccari fut le premier à définir le terme de gluten en 1745.

La sédentarisation des Hommes avec la naissance de l'agriculture a entraîné un changement important de l'alimentation humaine et notamment une consommation plus importante de céréales et donc du gluten. Ce changement est une des premières causes de l'apparition des pathologies liées au gluten.

C'est au siècle 1^{er} qu'un médecin grec (Aretaeus de Cappadoce) définit la maladie cœliaque. Il la nomme « Koiliakos » signifiant abdomen. En 1887, l'anglais Samuel Gee, médecin et pédiatre, publie une description dite moderne du tableau clinique de la maladie. Sa compréhension de la pathologie ainsi que sa capacité à se familiariser directement avec les travaux d'Aretaeus de Cappadoce permettent de faire avancer la recherche. D'après lui, il s'agit « d'une sorte d'indigestion chronique retrouvée chez les personnes de tout âge » et « si le patient peut-être guéri, il doit le faire avec un régime » (1).

Le gluten a été défini comme la cause de la maladie cœliaque (MC) seulement après la seconde guerre mondiale. Willem Karel Dicke, pédiatre hollandais, a été le premier à instaurer le régime sans gluten (2).

1.2 Définition actuelle

De nos jours, le gluten se définit comme la masse protéique, élastique et visqueuse, restante après extraction de l'amidon par voie humide. Ces propriétés sont utilisées notamment en boulangerie. Il va permettre la levée et la fermentation du pain lors de l'étape du pétrissage.

Le gluten correspond donc à un mélange de protéines. Ces dernières se répartissent en deux groupes :

- Les prolamines ;
- Les glutélines.

Seul le groupe des prolamines est responsable des maladies liées au gluten, les glutélines sont quant à elles non toxiques.

Dans l'industrie agroalimentaire, le gluten est vulgarisé pour définir les protéines toxiques de différentes céréales telles que le blé, l'avoine, le seigle et l'orge (Figure 1) (3).



Figure 1 : Illustrations des céréales de blé, d'orge, de seigle et d'avoine
D'après (4).

2. Les sources de gluten

2.1 Les sources alimentaires

Comme dit précédemment, le gluten est contenu dans les céréales (Tableau 1) Les quatre principales sont le blé, l'avoine, le seigle et l'orge. Ces dernières, notamment le blé, font parties de l'alimentation quotidienne d'un individu. Elles vont être transformées en de nombreux sous-produits (5).

Tableau 1 : Sources alimentaires de gluten

Orge (flocon, farine)	Couscous	Semoule
Bière	Blé (germe, amidon, son, farine)	Épeautre
Chapelure	Malt	Amidon de blé modifié
Levure de bière	Avoine (son, farine)	Pain – Croutons
Boulghour	Pates	Seigle (farine, pain)

D'après (5).

2.2 Les sources cachées de gluten

Le gluten est très souvent utilisé dans l'industrie agroalimentaire à visée humaine et animale mais aussi dans les domaines pharmaceutique et cosmétologique car il présente des propriétés intéressantes dans la confection de différents produits (Tableau 2). En effet, il sert notamment de liant, diluant, lubrifiant ou encore délitant. Il sert d'ingrédient à part entière et permet de lier les sauces, de donner une texture plus homogène ou de la cohésion aux préparations à base de viande ou de certaines charcuteries (6).

Tableau 2 : Sources cachées de gluten

Bouillons, soupes, préparations de soupe	Amidon modifié (si la source n'est pas identifiée)
Certains bonbons et chocolats	Certaines saucisses, charcuteries
Thés et cafés aromatisés	Certaines sauces et marinades
Protéines végétales hydrolysées (si la source n'est pas identifiée)	Certains assaisonnements
Médicaments	Certains cosmétiques (rouge à lèvres, baume à lèvres)
Bain de bouche et dentifrice	Colorants

D'après (4).

2.3 Le gluten vital

Le gluten vital, de blé par exemple, est la protéine naturelle extraite du grain, caractérisée par ses propriétés viscoélastiques une fois réhydratée. Tout d'abord la farine de blé est mélangée avec de l'eau. Le gluten, qui est la fraction protéique insoluble du grain, va alors être séparé de la farine par voie humide. Une fois isolé, il est centrifugé puis séché à une température inférieure à 70°C pour ne pas dégrader ses propriétés. Le gluten, ainsi lyophilisé, va prendre le nom de gluten vital (6).

Contrairement au gluten « classique » celui-ci est plus concentré en protéines. Prenons l'exemple des protéines de blé (Tableau 3) :

Tableau 3 : Teneurs protéiques dans le gluten et le gluten vital au sein du blé

Groupes de protéines	Concentrations en pourcentage (%) pour le gluten classique	Concentrations en pourcentage (%) pour le gluten vital
Gliadines	40 à 45%	45 à 50 %
Gluténines	40 à 45%	50 à 65%

D'après (6).

Le gluten vital est de nos jours produit de manière industrielle. En France, il est largement utilisé dans le domaine de la boulangerie/pâtisserie notamment pour (6) :

- Les viennoiseries enrichies en matières grasses ;
- Les pains dans lesquels on ajoute des céréales ou des œufs ;
- Les pâtons de pain congelés car le gluten se dégrade à une température à -18°C.

3. Localisation et composition du gluten

3.1 Localisation du gluten dans un grain de blé

Nous allons prendre pour un exemple un grain de blé (Figure 2).

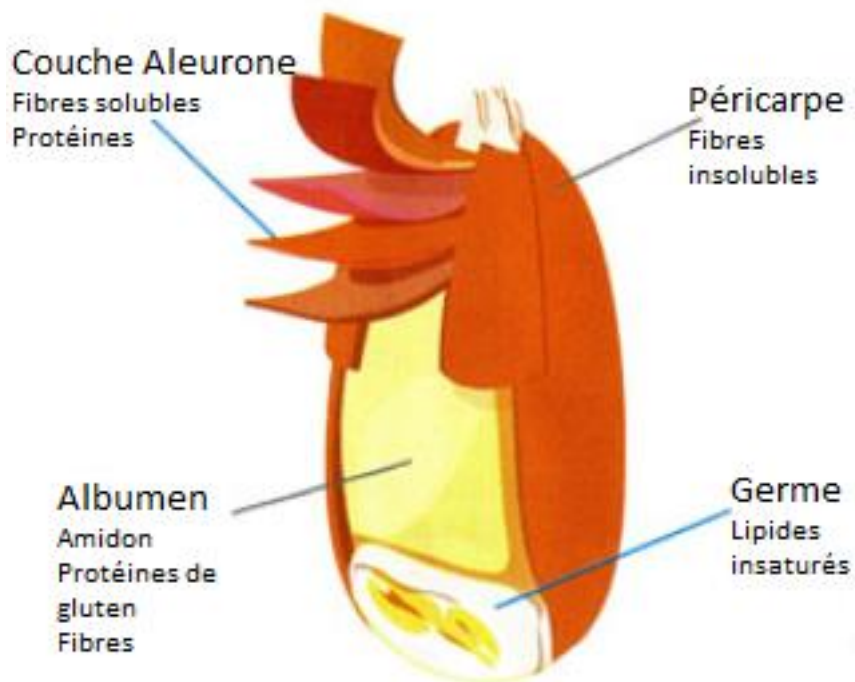


Figure 2 Composition d'un grain de blé

D'après (7).

Le grain de blé est un fruit sec indéhiscent, c'est-à-dire que la graine est soudée à son et y reste. Comme présentée dans la Figure 2 ci-dessus, de l'extérieur vers l'intérieur du grain, sont retrouvés successivement le péricarpe qui est l'enveloppe du fruit, le testa qui constitue l'enveloppe de la graine, puis l'épiderme du nucelle. Enfin, à l'intérieur du grain se situe la couche à aleurone synthétisant des enzymes nécessaires à la croissance du grain, l'albumen qui représente la plus grande partie du grain de blé, mais aussi le germe (8).

Les tissus périphériques, c'est-à-dire le péricarpe et le testa, se composent essentiellement de fibres insolubles (75%), alors que la couche à aleurone et l'albumen contiennent une grande partie des fibres solubles, vitamines et minéraux. Le germe est riche en lipides insaturés. L'albumen est la partie qui donnera la farine. Ce dernier renferme essentiellement l'amidon et les protéines qui constituent le grain de blé. Ces protéines sont présentes à hauteur de 10 à 15% se divisent en deux groupes (9) :

- Les protéines de réserve du grain qui constituent le gluten (environ 85%) c'est-à-dire
 - La gliadine pour le blé ou prolamine ;
 - La gluténine pour le blé ou glutéline.

- Les protéines cytoplasmiques qui assurent la structure du grain (environ 15%) soit
 - L'albumine ;
 - La globuline.

Une autre classification de ces protéines est basée sur leur solubilité (9) :

- L'albumine soluble dans l'eau ;
- Les globulines solubles dans les solutions salines ;
- Les prolamines solubles dans un mélange d'eau et éthanol ;
- Les glutélines solubles dans les solutions acides ou basiques

3.2 Composition du gluten

La connaissance précise de la composition du gluten a été possible grâce à la mise au point une méthode de référence sur l'isolement des protéines du gluten de blé, de l'avoine, de l'orge et du seigle afin d'avoir de meilleurs essais cliniques, diagnostiques, etc. (9).

Tout d'abord, le gluten est composé de deux types de protéines, les prolamines et les glutélines. Selon la céréale, les prolamines et les glutélines ont différentes appellations (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification des protéines du gluten

Céréales	Prolamines	Glutélines
Blé	Gliadines	Glutélines
Orge	Hordénines	Hordénines
Seigle	Sécalines	Sécalines
Avoine	Avénines	Avénines

D'après (9).

Ces protéines possèdent des séquences d'acides aminés semblables ainsi que des poids moléculaires similaires. Cependant, chaque altération de la séquence nucléotidique va entraîner une modification de la protéine. C'est pourquoi selon la céréale, voire même au sein d'une espèce du même genre les prolamines et les glutélines seront différentes. Ces protéines constituent donc un groupe très hétérogène (9).

Schalk K. *et al.* ont donc cherché après extraction à mesurer les proportions de ces protéines en utilisant la chromatographie liquide haute performance à phase inversée (Reverse Phase-High Performance Liquid Chromatography, RP-HPLC) (9). Les fractions de prolamines (100 mg) ont été diluées dans 10 mL d'éthanol et d'eau, les fractions de glutélines (100 mg) ont été dissoutes dans 10 mL de solution d'éthanol. Chaque préparation a été filtrée. La quantification des protéines s'est faite à une absorbance d'UV de 210 nm. Les groupes de protéines ont été séparés en fonction de leur temps de rétention caractéristique, collecté sur plusieurs enregistrements et mis en commun. Seules les protéines de l'avoine n'ont pas été fractionnées car les prolamines de l'avoine sont considérées comme du gluten.

3.2.1 Les prolamines

Ces protéines sont dépourvues de propriétés biologiques. Elles constituent les réserves d'azote, de carbone et de soufre nécessaires à la germination. Ce sont des molécules monomériques caractérisées par de fortes teneurs en acide glutamique (37 à 56%) et en proline (15 à 30%) (10).

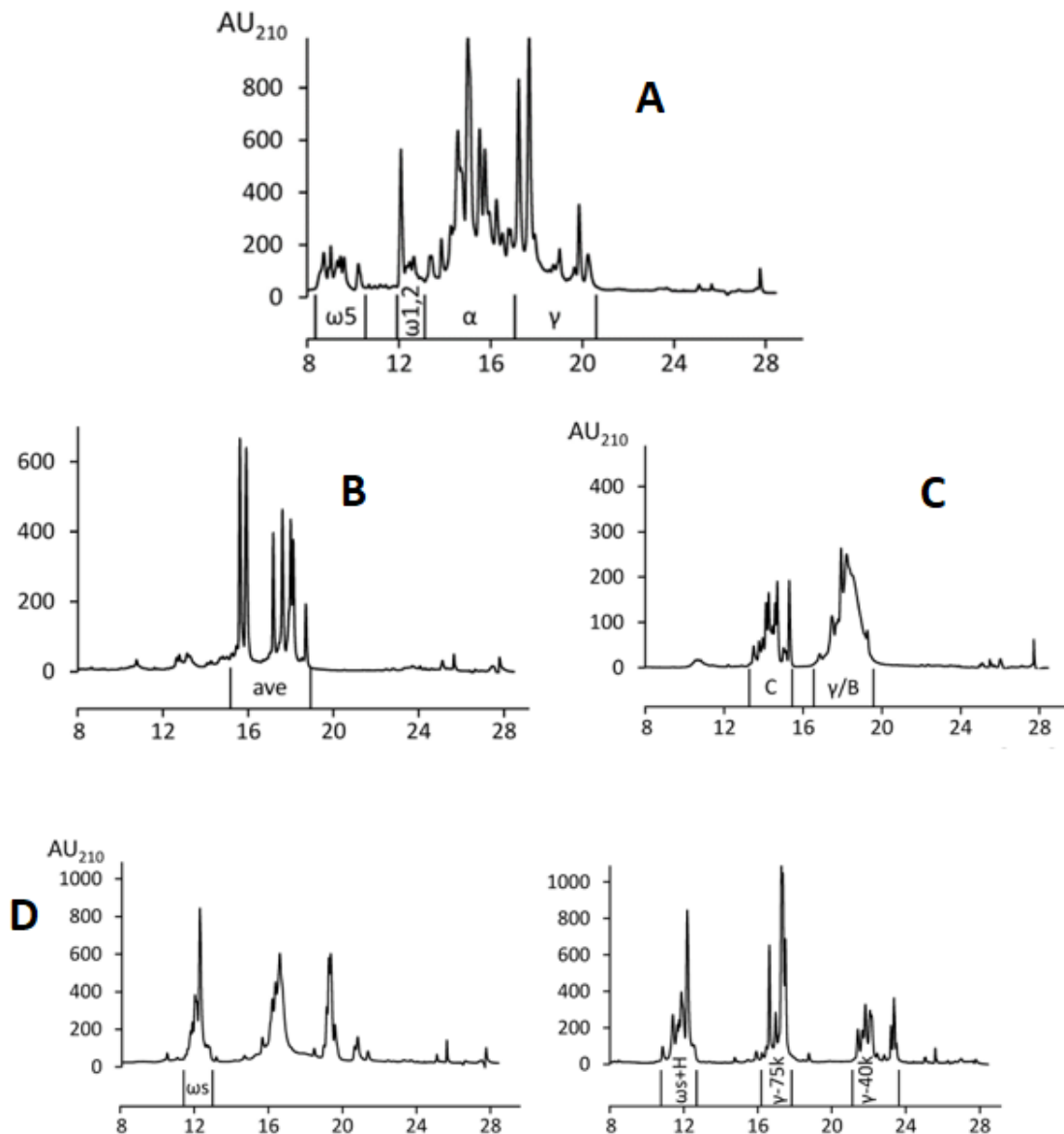


Figure 3 : Chromatogrammes des différentes prolamines selon le type de céréales :
 (A) Gliadines ;(B) Avenine; (C) Hordeinines; (D) Secalines
 D'après (9)

3.2.1.1 Gliadines

En vue des résultats donnés par la RP-HPLC (Figure 3A), les gliadines sont composées de quatre types de protéines : les ω5-, ω1.2-, α- et γ-gliadines. Les gliadines représentent environ 6% des composants de la farine de blé.

3.2.1.2 Avénine

En ce qui concerne l'avoine, une seule protéine a été détectée, l'avénine (Figure 3B). Elle constitue environ 1,3% des composants de la farine d'avoine.

3.2.1.3 Hordénines

Les hordénines sont quant à elles divisées en deux groupes : les C- et γ /B- hordénines. Le chromatogramme (Figure 3C) a été réalisé après réduction des prolamines avec une solution de dithiothréitol (DTT) à 1% qui a un effet réducteur.

Dans la farine d'orge ces prolamines représentent environ 3,1% des constituants.

3.2.1.4 Sécalines

Pour le seigle, deux chromatogrammes (Figure 3D) ont été réalisés. Le premier (à gauche) représente les prolamines non-réduites et le second (à droite) correspond aux prolamines après réduction avec une solution DTT à 1% qui a un effet réducteur.

Il est constaté que les sécalines après réduction se divisent en trois groupes : ω -sécalines (avec une quantité très faible de HMW-sécalines), γ -75k- et γ -40k- sécalines. Les sécalines composent environ 2,5% de la farine de seigle.

3.2.2 Glutélines

Ces glutélines possèdent une forme allongée. De plus, leur composition est différente de celle des prolamines. Elles contiennent des molécules polymériques de masses moléculaires élevées (500 kDa à 10000 kDa). Ces protéines se répartissent généralement en deux classes (après réduction des structures analogues aux prolamines), les glutélines de haut poids moléculaires (High Molecular weight, HMW) et celles de bas poids moléculaires (Low Molecular Weight, LMW). Ces protéines confèrent l'élasticité aux pâtes boulangères après hydratation (11).

Tous les chromatogrammes ci-dessous ont été obtenus après réduction des fractions de glutélines avec une solution de diotéitriol à 1% (9).

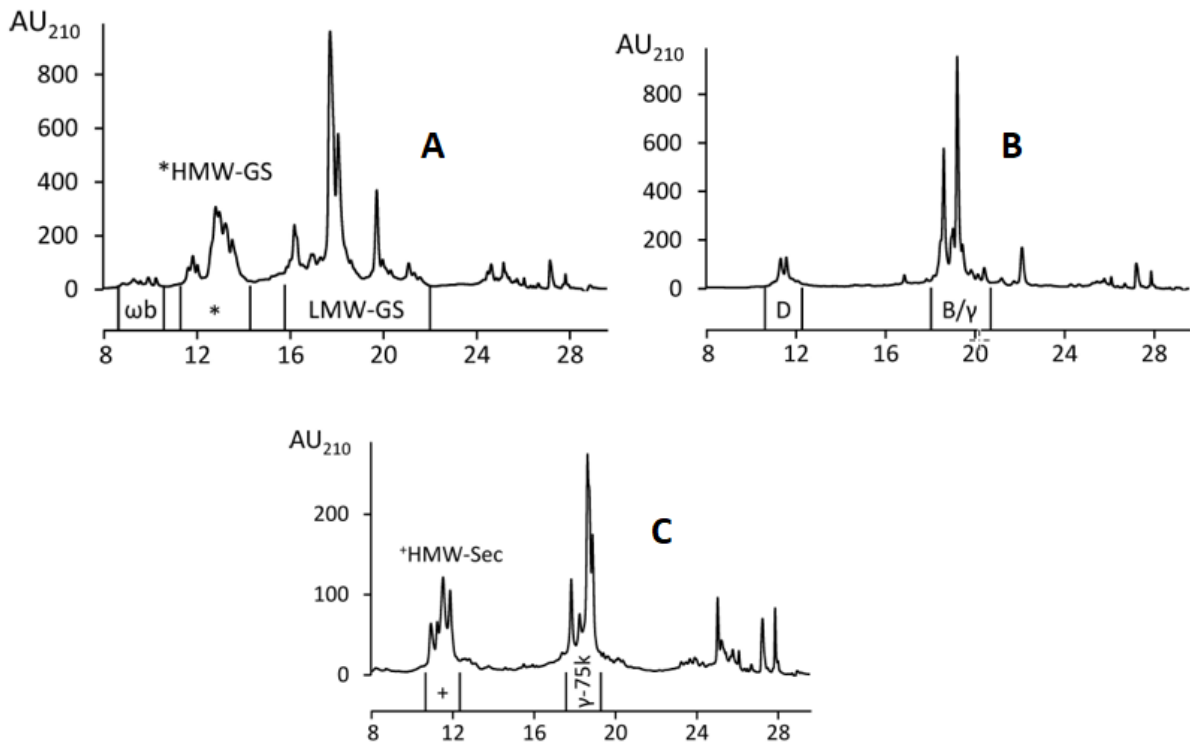


Figure 4 : Chromatogrammes des différentes glutélines selon le type de céréales :
 (A) Gluténines; (B) Hordénines; (C) Sécalines
 D'après (9).

3.2.2.1 Gluténines

La RP-HPLC révèle trois types de gluténines : les ωb-gliadines (en très faible quantité), les HMW-glutélines sous-unités (GS) et les LMW-GS. Ces protéines constituent environ 3% des protéines totales de la farine de blé (Figure 4A).

3.2.2.2 Hordénines

Les sous-unités D- et B/γ-hordénines constituent les glutélines dans la farine d'orge et représentent environ 1% des protéines de cette céréale (Figure 4B).

3.2.2.3 Sécalines

Enfin, la RP-HPLC détecte majoritairement pour le seigle la sous unité HMW-sécaline mais aussi des traces de γ-75k- et γ-40k-sécalines (Figure 4C). Ces glutélines composent 0,5% de la farine de seigle.

4. Consommation mondiale de blé

Le blé est l'une des principales céréales consommées dans l'alimentation humaine et animale, dans le monde, avec le riz et le maïs. C'est pourquoi les données ci-dessous se basent sur cette céréale.

Selon la base des données statistiques de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), l'alimentation humaine englobe 67% de la consommation totale de blé (12). Les autres principales sources de consommation sont l'alimentation animale et les biocarburants. En 2014, 491 millions de tonnes (Mt) de blé ont été utilisées dans l'alimentation humaine. Les statistiques prévoient qu'en 2026 elle passera à 552 Mt, soit une augmentation de 12%. Cet accroissement est en lien avec les pays en voie de développement dont les modes alimentaires se rapprochent de ceux de l'occident. Cette évolution profite à l'industrie agroalimentaire et aux grandes compagnies agricoles.

Une étude de l'Institut National de Recherche Agronomique et de l'Environnement (INRAe) rapporte qu'un habitant français consomme par an environ 47 kg de pain, 6,5 kg de biscuits, 8 kg de pâtes et 30 L de bière (13).

Partie II : Les pathologies liées au gluten

Ces dernières années, à l'échelle mondiale, la prévalence des troubles liés au gluten a augmenté (14). En effet, on estime que 5% de la population mondiale serait affectée par une de ces affections. Chacune d'entre elles répond à une physiopathologie spécifique à la consommation de gluten. Il existe, toutefois, certains points communs au niveau de ces atteintes notamment dans la symptomatologie. Cette augmentation non négligeable de la prévalence a conduit les scientifiques à accélérer les recherches dans ce domaine, permettant des découvertes importantes pour la prise en charge, le diagnostic etc. En 2011, un consensus d'experts a établi une nouvelle nomenclature et classification des pathologies liées au gluten (Figure 5).

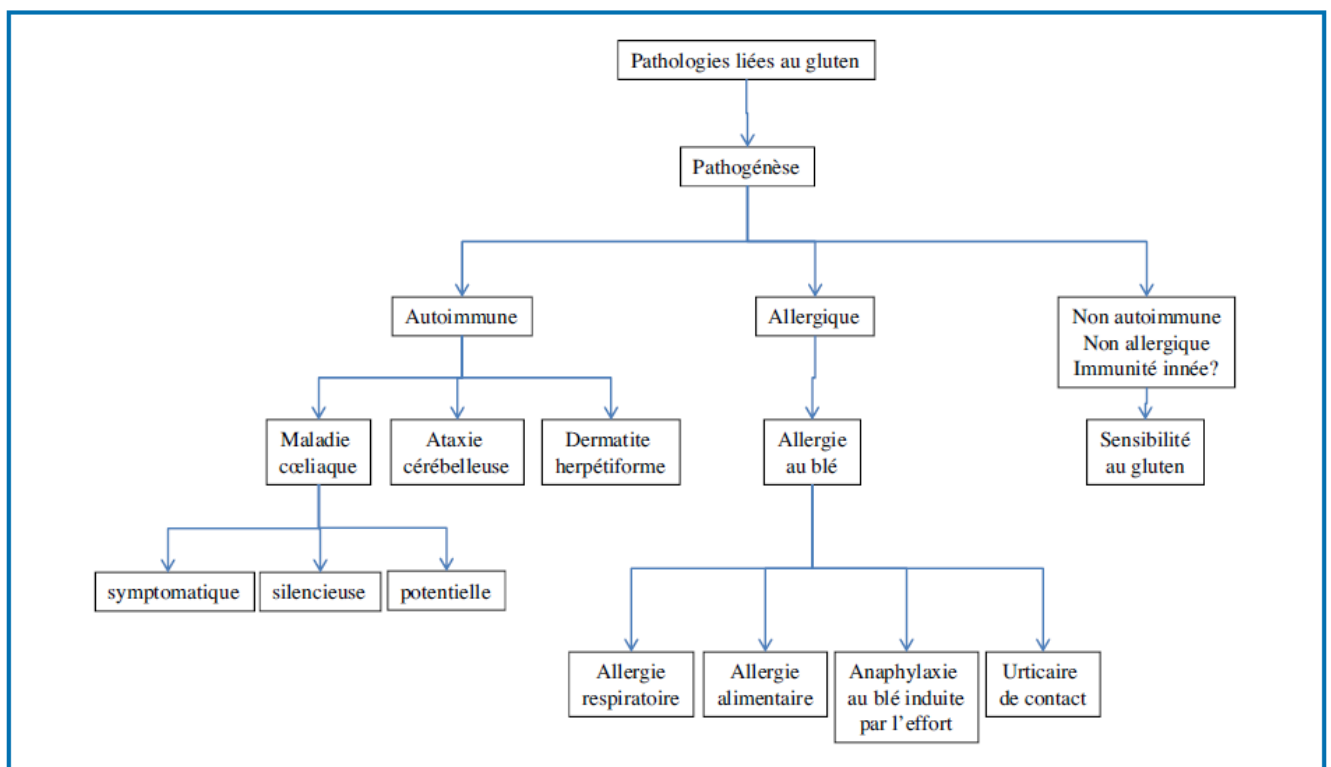


Figure 5 : Nomenclature et classification des pathologies liées au gluten en date de 2011
D'après (15).

Dans cette partie, la maladie cœliaque (MC) ne sera pas traitée. J'ai volontairement décidé qu'elle n'y figure pas car je souhaite en faire une partie à part entière.

1. Pathologies allergiques

Une allergie alimentaire correspond à une réaction du système immunitaire lorsque qu'une substance, alors qualifiée d'allergène, est ingérée. L'allergie se déroule en deux temps. Le premier est la phase de sensibilisation à l'aliment ingéré, qui est asymptomatique. Le système immunitaire va alors produire des anticorps qui sont des immunoglobulines E (IgE) dirigées contre l'allergène. Ces derniers se fixent sur des mastocytes dans les tissus ou des polynucléaires basophiles (PNB) présents dans le sang. Le second temps concorde avec un deuxième contact avec l'allergène. Les mastocytes ou PNB vont alors libérer un certains nombres de substances notamment de l'histamine qui est responsable des symptômes allergiques (cardio-vasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux et cutanés) (16).

Plusieurs allergies liées au gluten ont été décrites. Celles-ci dépendent notamment de la voie mettant en contact l'allergène avec l'organisme à l'appareil respiratoire ou l'appareil digestif et la peau, mais également des allergènes incriminés (17).

1.1 Allergie respiratoire

1.1.1 Définition

Cette allergie est décrite depuis l'empire romain et est également appelée asthme du boulanger. Elle se caractérise par l'inhalation de farine de blé mais également aussi d'autres farines (seigle, orge, avoine, sarrasin, maïs et riz). Les symptômes décrits sont (18) :

- Rhinites ;
- Démangeaisons cutanées ;
- Symptômes oculaires (larmolements, démangeaisons, conjonctivites) ;
- Symptômes respiratoires correspondant aux symptômes de l'asthme (toux, respiration sifflante, difficulté respiratoire, expectoration).

1.1.2 Epidémiologie

Cette pathologie est considérée comme une maladie professionnelle et affecte 10 à 15% des boulangers, pâtisseries et meuniers. De plus, une étude polonaise a montré que 4,2% d'apprentis boulangers développaient des symptômes respiratoires lors de leur première année d'apprentissage et 8,6% après deux ans d'apprentissages (14). Il est reporté que

certain patients souffraient de ces mêmes symptômes lors de l'ingestion d'aliments contaminés par de la farine de blé non cuite.

1.1.3 Allergènes responsables

Avant les années 70, seul l'inhibiteur de l' α -amylase avait été identifié comme l'allergène candidat à ce trouble respiratoire. Avec les progrès scientifiques, il a été démontré que d'autres allergènes sont également responsables de cette allergie (17 ;19) :

- Le groupe des protéines inhibitrices de l' α -amylase et de la trypsine (ATIs), appartenant à une des sous-unités de la famille des albumines/globulines qui confèrent au blé une certaine résistance.
- Des protéines de transferts lipidiques non spécifiques (nsLTPs) ;
- Des familles d'allergènes non-prolaminiques.

1.2 Allergie alimentaire au blé

1.2.1 Définition

L'allergie alimentaire se définit comme l'ingestion de blé ou de gluten de manière générale, entraînant une activation des lymphocytes T (LyT) dans la muqueuse intestinale. Ce phénomène provoque une liaison entre les IgE et des séquences nucléotidiques à haute fréquence. Ce phénomène se répète de nombreuses fois chez les peptides du gluten et/ou les protéines « non gluten » et déclenche le mécanisme de la réaction allergique expliqué précédemment. Cela se manifeste au niveau clinique *via* divers symptômes tels que (15) :

- Brûlures, démangeaisons et gonflement au niveau de la bouche et de la gorge ;
- Rhino-conjonctivite ;
- Rash cutané ;
- Bronchospasme ;
- Douleurs abdominales, nausées, ballonnements et diarrhée ;
- Dans des cas extrêmes choc anaphylactique voir le décès.

1.2.2 Epidémiologie

Selon une étude de l'Académie Européenne de l'Allergie et de l'Immunologie Clinique, la prévalence de l'allergie alimentaire au blé avoisine les 0,4% tout âge confondu (15). Cette

pathologie beaucoup moins courante que l'allergie respiratoire peut être plus dangereuse. Elle s'exprime dans la majorité des cas chez l'enfant et peut s'atténuer avec la croissance. En effet, une étude finlandaise a montré une augmentation de la tolérance du gluten chez l'enfant en fonction de l'âge (59% à 4 ans contre 96% à 16 ans) (15).

Une étude française a montré que l'âge moyen du diagnostic était de 24 mois avec pour principaux symptômes une diarrhée chronique, une cassure de la courbe de poids et un ballonnement abdominal (15).

De plus, les enfants souffrants d'allergie au blé développent également une dermatite atopique (ou eczéma chronique) modérée à sévère (15). Inversement, parmi les enfants ayant une dermatite atopique, 14 à 18% d'entre eux souffrent d'une allergie au blé.

1.2.3 Allergènes responsables

Une étude a montré que les principaux allergènes impliqués dans l'allergie alimentaire sont (17 ;19) :

- Les gliadines, avec une majorité pour la sous-unité ω suivie par les sous-unités α et γ ;
- Les gluténines, avec plus particulièrement la sous-unité LMW-GS ;
- Les nsLTGs.

1.3 Anaphylaxie en réponse à l'ingestion de blé après une activité physique

1.3.1 Définition

L'anaphylaxie induite par l'effort (AIE) au blé est une forme particulière de l'allergie alimentaire (20). Ce trouble ne survient pas spécifiquement en réponse à l'ingestion de blé mais aussi avec d'autres aliments tels que les crustacés ou des médicaments (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), etc.). Comme son nom l'indique les symptômes se manifestent lors d'un effort physique qui a été précédé l'ingestion de l'aliment en cause. Dans de très rares cas, la prise alimentaire s'est faite après l'effort. Le dépistage de l'AIE au blé est clairement défini (20) :

- Existence d'une sensibilisation alimentaire IgE-dépendante ;
- Tolérance de l'aliment sans effort ;
- Tolérance de l'effort physique en absence d'ingestion de l'aliment ;

- Apparition des symptômes dans les 2-4 heures lors d'un exercice physique précédé de l'ingestion de l'aliment.

Une multitude de symptômes plus ou moins graves peuvent survenir. Ils sont semblables à ceux de l'allergie alimentaire « classique ». Les plus retrouvés sont l'urticaire, la diarrhée, les ballonnements et parfois le choc anaphylactique (20).

Pour éviter l'AIE au blé, il suffit de ne pas manger d'aliments en contenant dans les 4-5 heures précédant un exercice physique (20).

1.3.2 Epidémiologie

Une étude récente chinoise a montré que le blé était responsable de 20% des anaphylaxies chez les adolescents (de 10-17ans) et de 42% des anaphylaxies chez les adultes (de 18-50 ans) (21). De plus, cette étude, portant sur 283 patients atteints d'AIE au blé, a permis d'établir la répartition de la pathologie en fonction de l'âge et du sexe (Figure 6).

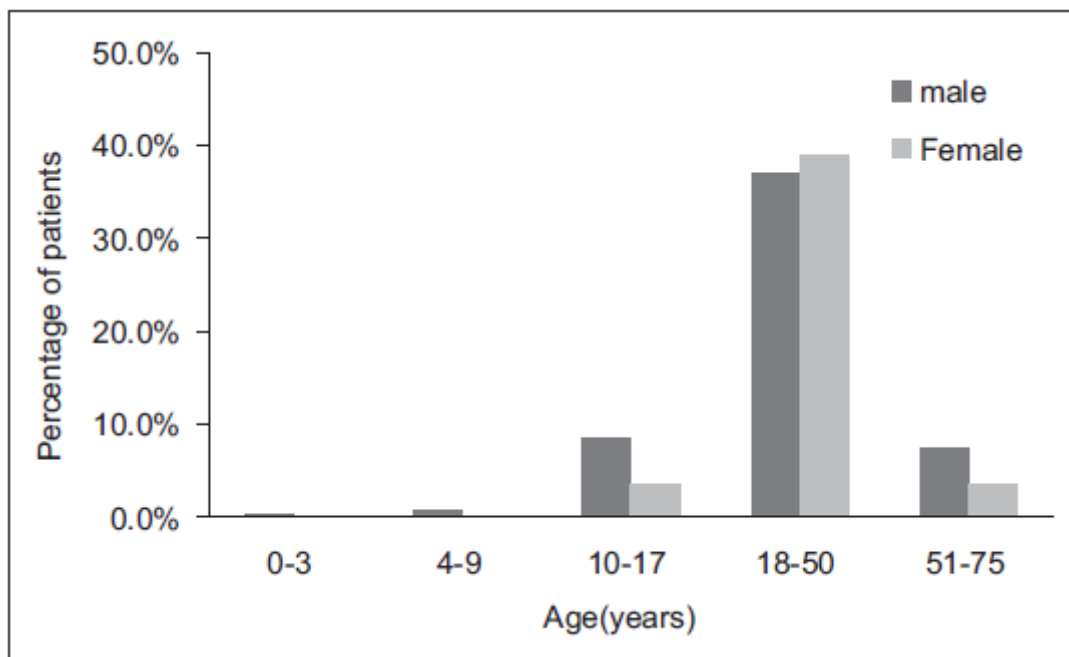


Figure 6 : Répartition de l'AIE au blé en fonction de l'âge et du sexe chez 283 patients atteints de cette pathologie
D'après (21).

Il ressort que la majorité des patients atteints de la maladie sont des adultes âgés de 18 à 50 ans (environ 40%) sans distinction de sexe.

Il est difficile de juger la prévalence de la pathologie en raison notamment de la faible disponibilité des études. Une allergie alimentaire classique affecterait 2,5 à 3,4% de la population (20). De plus, la fréquence d'une AIE générale est quant à elle beaucoup rare et encore plus concernant l'AIE au blé.

1.3.3 Allergènes responsables

Les allergènes du blé associés à cette pathologie ont été clairement identifiés. En effet, le premier appartenant à la famille des gliadines est la sous-unité ω -5 et le second est la sous-unité HMW-GS relevant de la famille des gluténines (19).

1.4 Urticaire de contact

1.4.1 Définition

Il a été démontré dans la littérature que certains allergènes (notamment des protéines) peuvent pénétrer par voie cutanée *via* une activité enzymatique (22). Ce phénomène se manifeste par des lésions prurigineuses avec apparition d'érythème et d'œdème. Les symptômes apparaissent rapidement suite au contact avec l'allergène et disparaissent dans les heures suivantes sans léser la peau. L'œdème survient lorsque les mastocytes cutanés sont activés ce qui va induire un afflux de plasma vers le derme. Les symptômes apparaissent au niveau des zones découvertes dans un premier temps puis peuvent s'étendre ou non et provoquer des symptômes généraux.

1.4.2 Epidémiologie

Tout comme l'allergie respiratoire, l'urticaire de contact fait partie des maladies professionnelles. Il est difficile d'avoir une prévalence sur cette pathologie à cause d'un nombre élevé d'allergènes responsables d'urticaire de contact (fruits, légumes, viandes, plantes, céréales, etc.). Cependant, une étude finlandaise a montré que les boulangers étaient les professionnels les plus atteints dans le domaine de l'alimentation (22). L'étude a recensé sur 5 ans 140 cas sur 100 000 travailleurs, la cause principale étant la farine de blé et de seigle.

1.4.3 Allergène responsable

Un seul allergène a été identifié pour l'urticaire de contact lié au blé. Il s'agit de la sous-unité HMW-GS (19).

1.5 Diagnostics

1.5.1 Prick-tests

Ce sont des tests réalisés afin de diagnostiquer des réactions d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE comme par exemple les allergies alimentaires. Les allergènes testés doivent être d'origines protéiques ou médicamenteux (23). Cela consiste *via* une petite lésion cutanée à mettre en contact l'allergène avec les mastocytes et les basophiles au niveau du derme superficiel. Si le test est positif (*via* la libération d'histamine), une vasodilatation, un œdème dermique avec apparition sur la peau d'une plaque en relief, œdémateuse, couleur de peau normale entourée d'un halo maculeux, érythémateuse apparaissent (24).

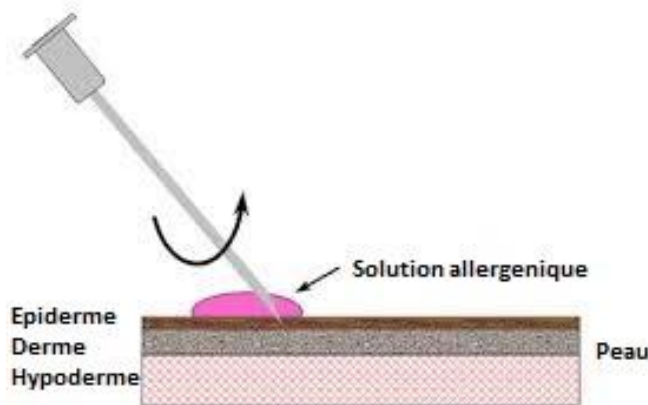


Figure 7 : Schéma de la technique du Prick-test
D'après (25).

Ce test constitue le premier niveau de diagnostic pour les allergies au gluten. Cependant, il possède une faible valeur prédictive qui s'explique par leur faible sensibilité (environ 73%). Cela provient notamment des réactifs utilisés qui sont des mélanges de protéines de blé solubles dans l'eau et le sel. Toute une partie d'allergènes insolubles présents dans le gluten est absente dans ces réactifs. De plus, certaines études ont montré que les réactifs utilisés pour les Prick-tests diffèrent dans la composition en protéines (14). Il y a donc un manque de standardisation et des améliorations sont à envisager au niveau des Prick-tests réalisés pour le diagnostic des allergies liées au gluten.

1.5.2 Dosages spécifiques des IgE

Le dosage spécifique des IgE fait partie avec le Prick-test d'un des premiers tests réalisés pour le dépistage d'une allergie au gluten. Ce test se déroule en 3 étapes. Tout d'abord l'allergène

va être fixé sur un support solide, selon des techniques différentes en fonction du test utilisé. Puis le sérum du patient contenant les IgE est incubé avec l'allergène. Les IgE se fixent alors sur ce dernier. Enfin la révélation du complexe IgE-allergène se fait grâce à un anti-IgE marquée par un fluorochrome, ce qui permet le dosage et la réalisation d'une courbe d'étalonnage (26).

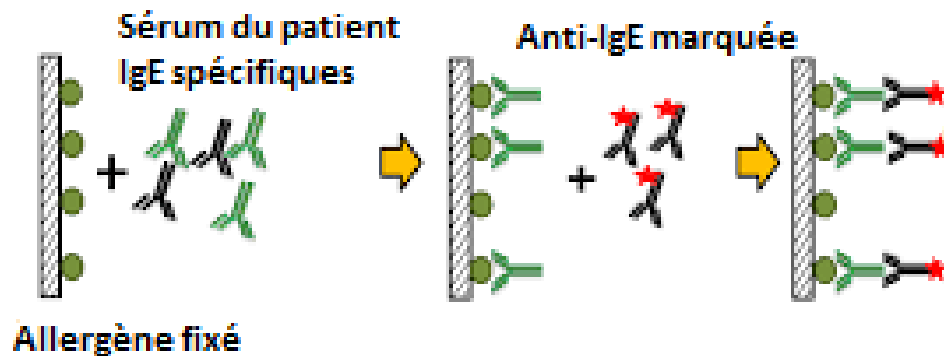


Figure 8 Schéma d'un dosage d'IgE spécifique
D'après (27).

Tout comme le Prick-test, le dosage spécifique des IgE dispose également d'une faible valeur prédictive mais avec tout de même une meilleure sensibilité (entre 75%-80%) accompagné d'une moins bonne spécificité (environ 60%). Ce sont les mêmes raisons que pour le Prick-test qui justifient ce niveau de sensibilité. En revanche, la spécificité s'explique principalement par les réactions croisées existant entre le gluten et le pollen d'herbe.

Cependant, ces dernières années ont permis l'identification moléculaire des allergènes responsables. L'allergologie moléculaire permet donc de surmonter les limites des dosages à base d'extraits de farine de blé, par exemple, et donc d'identifier ainsi que de mieux comprendre les allergènes responsables. En effet, à ce jour, trois allergènes moléculaires permettent le diagnostic d'une pathologie allergique (14) :

- ω 5-gliadines pour l'anaphylaxie au blé induite par l'effort. A noter que le test ne détecterait pas 20% des cas.
- nsLTPs pour l'allergie alimentaire et respiratoire ;
- ATIs pour l'allergie alimentaire et respiratoire.

1.5.3 Dosages fonctionnels

Ces tests sont mis en pratique lorsque que les deux premiers sont non-concluants (14). En effet, des discordances peuvent parfois apparaître entre les tests eux-mêmes mais aussi entre les tests et l'interrogatoire du patient par exemple. Des tests de provocation à l'allergène incriminé permettent de confirmer ou non le diagnostic. Ils sont considérés comme le « gold-standard » pour le diagnostic des allergies alimentaires. Cependant, ils peuvent s'avérer dangereux avec des risques sévères de réaction induite pour le patient et doivent donc être mis en place dans des dispositions adéquates avec un personnel qualifié et du matériel approprié (moyens de réanimation cardiorespiratoires, oxygène, corticoïdes intraveineux, adrénaline, etc.).

Concernant les allergies au gluten, trois tests sont effectués pour le diagnostic de l'allergie respiratoire et alimentaire (14).

1.5.3.1 Test de provocation bronchique

Cet examen est réalisé notamment lors de l'exploration d'un asthme professionnel, comme l'asthme du boulanger, pour évaluer la fonction respiratoire du patient. Dans le cas de l'allergie respiratoire au gluten deux méthodes sont possibles (28) :

- Soit l'allergène est inhalé à des doses croissantes ;
- Soit le patient manipule l'allergène de façon contrôlée. C'est ce qu'on appelle le test réaliste.

Une fois le test effectué, le patient doit rester sous surveillance durant au moins sept heures pour être pris en charge rapidement en cas de réponse allergique.

1.5.3.2 Test de provocation orale

Le test de provocation orale consiste à présenter au patient l'aliment suspecté d'allergénicité (29). Après ingestion d'une faible quantité de cet aliment, l'apparition ou non des symptômes est observée durant les vingt à trente minutes qui suivent.

Si le test est positif alors l'examen s'arrête. Dans le cas contraire, les doses proposées au patient sont progressivement augmentées jusqu'à la confirmation ou non du diagnostic.

1.5.3.3 Test de provocation en double aveugle contrôlé par placebo

L'examen est basé sur la même méthode que celle du test de provocation orale à la différence près qu'elle se déroule en double aveugle (30). En effet, ni le praticien ni le patient ne connaissent l'allergène testé. Ce test est considéré comme le « gold standard » du dépistage mais coûte très cher et est contraignant pour le patient. Aussi son usage est réservé à des situations particulières (allergies multiples, contexte psychologique difficile, etc.).

1.5.4 Test d'activation des polynucléaires basophiles

Ce dernier examen fait partie des tests dits fonctionnels *in vitro* (31). Il a pour but de reproduire la réaction d'hypersensibilité allergique ayant lieu *in vivo*. Il se déroule en deux étapes :

- L'identification des PNB dans le sang du patient ;
- L'identification des PNB activés grâce à la cytométrie en flux.

Pour cela le sang du patient est mis en contact avec l'allergène à tester. Si l'individu présente une hypersensibilité alors une activation des PNB se produira engendrant une dégranulation des PNB ainsi que des modifications phénotypiques membranaires. Ces marqueurs fonctionnels et membranaires sont identifiés par cytométrie en flux (31).

D'après plusieurs études, ce test est une bonne alternative pour les patients à hauts risques au niveau anaphylactique et pour les patients dont les résultats sont contradictoires (14). L'utilité de ce test a notamment été démontrée pour distinguer l'intolérance de l'allergie au gluten. L'intolérance au gluten est liée à une réaction auto-immune (AI) du système immunitaire (SI) contrairement à l'allergie dont le mécanisme a été décrit précédemment. Néanmoins, cet examen reste coûteux et plus technique que les tests « classiques ». Toutefois, il est de plus en plus utilisé dans la pratique clinique.

2. Pathologies auto-immunes

Par définition une maladie auto-immune est un dysfonctionnement du système immunitaire. Ce dernier va alors se retourner contre son propre organisme. Il y a une perte de tolérance immunologique de l'organisme face à ses propres constituants. Les anticorps (Ac) ou cellules de l'immunité vont provoquer des lésions aux niveaux cellulaire ou tissulaire en fonction de la pathologie. Habituellement, il y a un système régulateur qui permet le contrôle d'effecteurs

auto-réactifs (lymphocytes, auto-Ac, etc.). C'est lors du dérèglement de ce système de défense que ces effecteurs peuvent continuer à agir et entraîner l'apparition de la maladie AI.

A ce jour environ 80 maladies AI diverses et variées (diabète de type 1, sclérose en plaques, maladie cœliaque, etc.) sont recensées (32). Ces pathologies touchent 5 à 8% de la population mondiale et affectent à 80% les femmes car les œstrogènes que ces dernières sécrètent ont un rôle dans la régulation de l'auto-immunité.

L'origine d'une maladie AI est difficile à déterminer (32 ;33). Elle provient d'une association de facteurs génétiques, endogènes (microbiote intestinal, inflammation chronique, etc.), exogènes et/ou environnementaux (stress, tabagisme, nutrition, pollution etc.). La génétique contribuerait largement à l'apparition de ces troubles. En effet, les gènes se présentent, selon l'individu, sous plusieurs formes (allèles), on appelle cela le polymorphisme. Ainsi, certains gènes en fonction de l'allèle présenté vont être liés à la maladie. Les premiers gènes incriminés sont les gènes antigènes leucocytaires humains (Human Leukocyte Antigen, HLA) qui vont coder pour des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)). Ces dernières se retrouvent à la surface des cellules permettant au SI de distinguer le soi du non-soi. Il existe différents types de CMH, mais celui qui nous intéresse est le CMH de type II. En effet, les molécules HLA sont retrouvées au niveau des cellules présentatrices d'antigène (Ag) comme les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B (LyB). Elles sont aussi présentes au niveau de l'épithélium thymique et des lymphocytes T (LyT) activés. Une molécule HLA de type II se caractérise par la présence de deux chaînes polypeptidiques (α et β) permettant la liaison avec des Ag mais également des auto-Ag. Ces chaînes sont codées au niveau des régions nommées HLA-DP, -DQ ou -DR du chromosome 6. Avec l'avancée de la recherche, d'autres gènes non-HLA incriminés dans les maladies AI ont été découverts.

2.1 Ataxie cérébelleuse

2.1.1 Définition

Par définition l'ataxie cérébelleuse correspond à une perte de la coordination des mouvements musculaires tels que la marche, la parole, l'équilibre, la déglutition, la vision ou encore les mouvements oculaires (34).

Différentes étiologies peuvent être à l'origine d'une ataxie cérébelleuse. Parmi elles figure le gluten. La littérature anglo-saxonne nomme d'ailleurs cette pathologie « gluten ataxia » (GA) (35). La GA a été définie comme une ataxie sporadique idiopathique en lien avec la présence d'Ac anti-gliadine circulants. Il s'agit soit d'immunoglobulines G (IgG) soit d'immunoglobulines A (IgA). Cette définition se basait sur des tests sérologiques qui étaient disponibles à l'époque. Toutefois, les découvertes de nouveaux marqueurs sérologiques, nettement plus spécifiques des manifestations neurologiques, ont permis l'amélioration du diagnostic (35).

2.1.2 Epidémiologie

D'après une étude anglaise, réalisée sur une durée de 20 ans et incluant plus de 1000 patients atteints d'ataxie cérébelleuse, 15% d'entre eux possédaient une GA parmi toutes les ataxies et 41% présentaient des formes d'ataxie sporadique idiopathique (36).

Tous les patients atteints de GA souffrent des membres inférieurs et donc de la marche. Dans 80% des cas, des troubles oculaires comme le nystagmus (oscillations saccadées et involontaires de l'œil) sont observés. Concernant les symptômes gastro-intestinaux, moins de 10% des patients souffrant de GA en développent et 40% présentent une entéropathie (MC notamment) diagnostiquée par biopsie. Ce qui signifie qu'environ 50% n'ont aucune entéropathie. Enfin, plus de 60% possèdent une atrophie cérébelleuse et tous ont des anomalies affectant dans un premier temps le vermis c'est-à-dire la région médiane du cervelet (35).

L'âge moyen de la découverte de la GA est de 53 ans, cependant des cas pédiatriques ont été recensés. Le début de la maladie est souvent insidieux, néanmoins il arrive que l'ataxie dégénère rapidement (35).

2.1.3 Physiopathologie

La GA a clairement été définie comme une pathologie AI. Des examens *post-mortem* de patients atteints de GA ont révélé une perte plus ou moins importante des cellules de Purkinje appartenant au cortex cérébelleux. La matière blanche cérébelleuse est affectée avec notamment une infiltration de LyT. De plus, le tissu périvasculaire est également touché, se traduisant par la présence de cellules de l'inflammation majoritairement des macrophages mais aussi des LyT et LyB (35).

De plus, il a été mis en évidence l'existence d'une réactivité croisée entre les Ac des cellules cérébelleuses et les protéines du gluten, particulièrement les gliadines (35 ;37). En effet, en mettant en contact les Ac anti-gliadine avec les cellules de Purkinje de manière *in vitro*, on observe une réaction. Cependant d'autres études ont bien montré que les gliadines ne sont pas les seules protéines impliquées dans la maladie. La famille des transglutaminases (TG) joue également un rôle. Ce sont des enzymes tissulaires retrouvées un peu partout dans l'organisme, et douées de multiples rôles. Il a été démontré qu'elles avaient un rôle dans différentes pathologies comme dans la MC. La TG impliquée dans la GA est la TG6, exprimée au niveau cérébral. Cette dernière va entraîner des modifications des gliadines. En effet, les peptides des gliadines sont riches en glutamine et la TG6 va agir sur ces peptides par désamidation de la glutamine, particulièrement abondante dans les peptides de gliadines, en acide glutamique. Les gliadines ainsi désamidées sont alors chargées négativement et ont une réactivité plus forte avec les molécules HLA-DQ2/DQ8 possédant des acides aminés chargés positivement. Cette liaison va entraîner une réponse immunitaire recrutant les LyT CD4+ dans le cervelet ainsi que les LyB et macrophages au niveau périvasculaire. Ce phénomène constitue l'immunité adaptative (35 ;37).

Les TG possèdent également la faculté de se lier aux protéines. C'est pourquoi le complexe TG6/gliadine induit une réaction immunitaire supplémentaire avec la synthèse d'Ac anti-gliadine et d'Ac anti-TG6 de type IgG et IgA. Les études ont prouvé qu'en isolant les Ac anti-TG6, ces derniers réagissaient avec les cellules de Purkinje. De plus, les IgA ont été retrouvées dans le cervelet, le tronc cérébral et le tissu périvasculaire où habituellement elles sont absentes. L'accumulation de tous ces phénomènes immunitaires provoque une inflammation altérant la barrière hémato-encéphalique favorisant d'autant plus l'entrée des Ac liés au gluten dans le système nerveux central (35).

2.1.4 Diagnostic

2.1.4.1 Dosage des Ac anti-gliadine

Dans le cadre du diagnostic de la MC, ce dosage n'est quasiment plus utilisé par son manque de spécificité malgré une très bonne sensibilité. Toutefois, pour mettre en évidence la GA, les Ac anti-gliadine restent le biomarqueur sérologique le plus intéressant pour le diagnostic. Les dosages disponibles se basent sur des résultats issus de patients atteints de MC qui ont

généralement un titrage élevé en Ac anti-gliadine alors que les patients atteints de GA présentent un faible titre d'Ac (36). Un laboratoire anglais a étudié l'importance de ce faible titrage dans le diagnostic de la GA. En effet, les tests précédents évaluaient qualitativement si le résultat du dosage était positif ou négatif par la technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps, Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) (38). Grâce aux nouvelles technologies, les dosages ont pu être automatisés et sont plus performants. C'est pourquoi les chercheurs ont décidé d'affecter des valeurs numériques avec différents paliers pour les Ac anti-gliadine afin d'améliorer le diagnostic de la GA ([0 à 7] U/mL : dosage négatif, [7 à 10] U/mL : dosage à la limite du positif et de > 10 U/mL : dosage positif). En effet, sans cette nouvelle technique de diagnostic beaucoup de patients ne seraient pas dépistés (36).

2.1.4.2 Spectroscopie et imagerie par résonance magnétique nucléaire

Le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) repose les propriétés de noyaux atomiques plongés dans un champ magnétique. Cela va entraîner l'excitation de ces noyaux et créer des ondes de radiofréquence qui vont être convertis soit en une image de résonance magnétique (IRM) soit en un spectre donnant accès des informations biochimiques (39).

La spectroscopie par RMN permet la mesure du rapport de surface du N-acétyl-aspartate (NAA) et de la créatine (Cr) dans le vermis cérébelleux. La NAA est un excellent marqueur de « la santé » des neurones et son suivi permet la surveillance de ces derniers. La Cr est un métabolite stable subissant très peu de variation entre les différentes pathologies. C'est pourquoi la quantification de ce ratio est un très bon diagnostic et permet le suivi de la pathologie en association avec l'IRM. Dans le cas de la GA, une diminution du ratio NAA/Cr est observée (environ à 0,56 au lieu de 1 en situation physiologique) au niveau du vermis et de l'atrophie cérébelleuse (36).

2.1.5 L'ataxie au gluten et régime sans gluten

Ce même laboratoire anglais a montré les bénéfices d'un régime sans gluten (RSG) sur l'amélioration de la pathologie. Pour cela, il s'est basé sur une étude réalisée avec des patients atteints de GA répartis en trois groupes et suivi sur une durée d'un an (36). Un groupe était soumis à un RSG strict, un autre à un RSG partiel et enfin le dernier ne suivait pas de régime

alimentaire spécifique. Les résultats ont montré une très nette amélioration de la pathologie en réponse au régime strict.

Le premier facteur amélioré est le ratio NAA/Cr. Comme le montre le graphique 9 ci-dessous, entre la première spectroscopie effectuée et la seconde une augmentation du ratio est observé chez les patients ayant suivis un régime strict, contrairement aux deux autres groupes pour lesquels le ratio diminue de manière beaucoup plus franche chez ceux n'adhérant pas au RSG (36).

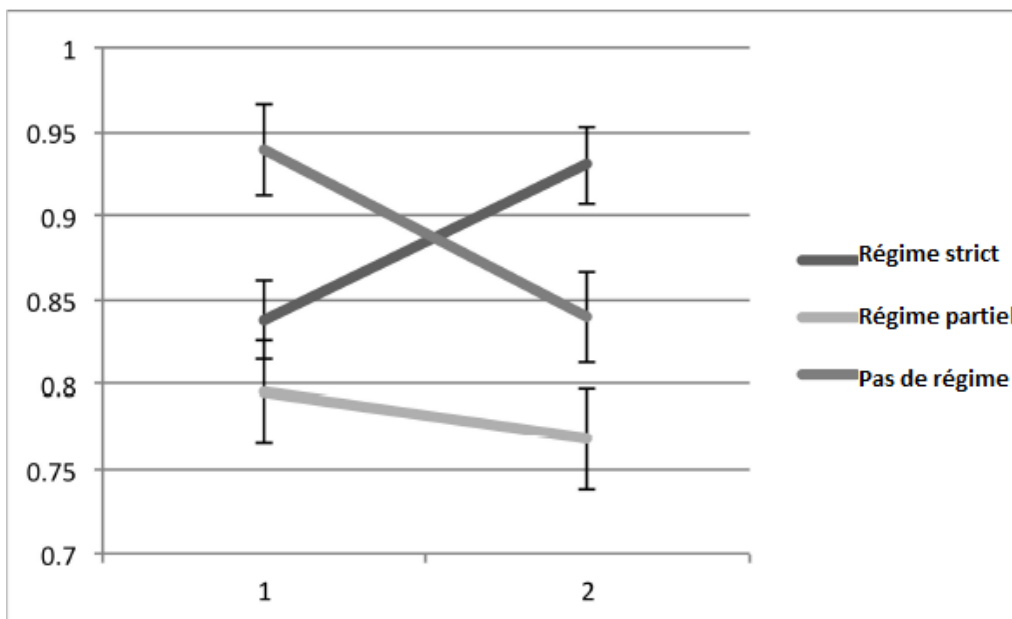


Figure 9 Evolution du ratio NAA/Cr en fonction du temps et des différents régimes appliqués : tous les patients avaient un taux d'Ac anti-gliadine compris entre 3 et 7 U/mL. Les 10 patients suivants le RSG strict ainsi que 4 des 5 patients suivants un RSG partiel ont montré des améliorations du ratio NAA/Cr. Les 6 patients ne suivants pas de régime ont quant à eux tous montré une détérioration du ratio NAA/Cr. D'après (36).

Le deuxième facteur impacté par le RSG est le dosage des Ac anti-gliadine (Tableau 5). En effet, les données de cette étude ont également montré un titre moyen en Ac anti-gliadine nettement abaissé chez patients soumis au régime strict. Une légère diminution est observée pour ceux ayant suivi un régime partiel.

Tableau 5 Evolution du titre moyen en Ac anti-gliadine en fonction du régime appliqué et du temps

RSG appliqué	Titre moyen d'Ac anti-gliadine lors de la première analyse (U/ml)	Titre moyen d'Ac anti-gliadine lors de la seconde analyse (U/ml)
Strict	3,6	1,8
Partiel	4,5	3,8
Pas de régime	4,2	4,2

D'après (36).

Tout ceci se traduit par une amélioration de l'ataxie ou au moins une stabilisation de la pathologie. Cependant, si le diagnostic de la GA n'est pas suffisamment précoce et que l'instauration d'un RSG est lui aussi trop tardif cela influe sur les bénéfices attendus du régime. En effet, la perte des cellules de Purkinje est irréversible et donc un RSG n'aura aucun bénéfice sur ces pertes.

2.2 Dermatite herpétiforme

2.2.1 Définition

La dermatite herpétiforme (DH) se définit comme une manifestation cutanée de la MC. Néanmoins, c'est en 1884 que Louis Duhring décrit cette maladie. Quelques années avant la publication de Samuel Gee sur la MC affirme le rôle majeur du gluten dans cette pathologie (40).

La DH appartient au groupe des dermatoses bulleuses auto-immunes. Ce groupe est très hétérogène de par sa diversité et sa gravité. Ce sont des pathologies peu fréquentes. Elles se caractérisent par des lésions cutanées, provenant d'une réaction auto-immune, entraînant une altération des différents constituants de la peau comme l'épiderme, la jonction dermo-épidermique (JDE) ou le derme superficiel (41).

La DH a pour principaux symptômes une apparition symétrique de vésicules, papules et cloques localisées principalement sur les coudes, les genoux et les fesses (Figures 10-A, B, C) (40). D'autres régions peuvent être atteintes comme le haut du dos, l'abdomen, le cuir chevelu et le visage. Ces éruptions cutanées s'accompagnent de démangeaisons intenses amenant généralement les patients à gratter les vésicules, laissant des croûtes et des cicatrices. De façon exceptionnelle, des lésions peuvent apparaître dans la bouche, les mains et les pieds. Au niveau immunologique, la présence d'un dépôt granuleux d'IgA au niveau de la JDE est

révélée par immunofluorescence directe (Figure 10-D). Enfin, la maladie étant en lien avec la MC, il a été retrouvé chez des patients la même atrophie villositaire de la muqueuse intestinale que dans la MC accompagnée *en sus* d'une inflammation et d'une présence lymphocytaire. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent apparaître chez ces patients. L'intensité de la pathologie est patient-dépendant.

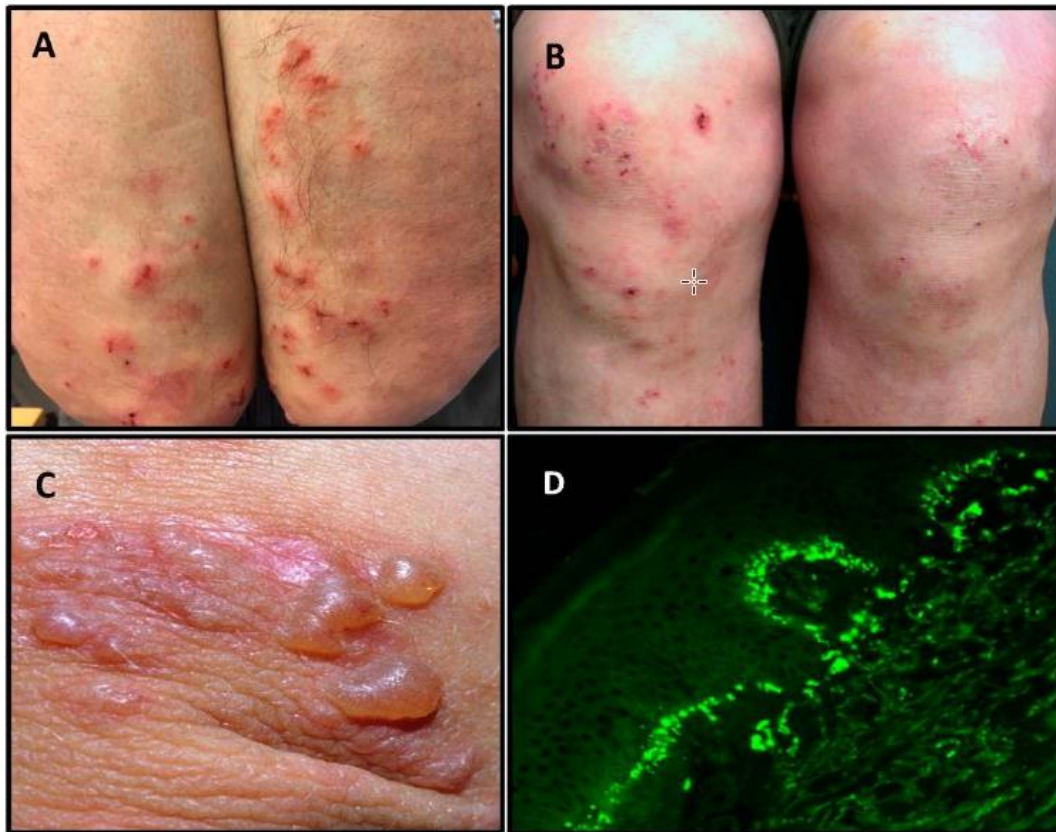


Figure 10 : Illustrations de vésicules et de papules sur les coudes (A) et sur les genoux (B). Des cloques récentes sur un coude (C). Dépôt granuleux d'IgA au niveau de la jonction dermo-épidermique, détecté par immunofluorescence directe(D).

D'après (40).

2.2.2 Epidémiologie

Des études récentes ont montré que la DH est présente plus particulièrement chez les hommes avec un ratio pouvant aller jusqu'à deux hommes atteints pour une femme (40). Cependant d'autres études comportant un nombre important de malades a démontré que le ratio se rapprochait plus d'un équilibre entre les hommes et les femmes mais avec une légère dominance pour les hommes (40). De plus, ce déséquilibre de genre tend à diminuer avec l'âge.

En Europe et Amérique du Nord, l'âge de référence du diagnostic de la DH se situe en 40 et 50 ans (40). Des cas sont recensés dans la population infantile cependant ces derniers restent plutôt rares. En Finlande, parmi 476 patients atteints de DH seulement 4% étaient des enfants. Toujours en Finlande, une étude a montré que l'âge moyen du diagnostic était de plus en plus tard. Pour les hommes, il serait passé de 35 à 51 ans et pour les femmes de 36 à 46 ans (40). Les scientifiques l'expliquent par une moindre consommation de céréales contenant du gluten. En 50 ans, les finlandais auraient diminué de plus de moitié leur consommation expliquant cette augmentation de l'âge du diagnostic.

En termes de prévalence, deux études (finlandaise et anglaise) ont permis de déterminer que la DH touchait 75 personnes sur 100 000 en Finlande et 30 personnes au Royaume-Uni (40). Toutefois, malgré le peu de personnes concernées par cette pathologie, cette dernière reste la manifestation extra-intestinale la plus commune de la MC. Enfin, les scientifiques finlandais et anglais ont recueilli des données au long court, durant 30 et 20 ans respectivement, ce qui a permis d'observer une diminution de l'incidence (40). En Finlande, l'incidence est passée de 5,2 à 2,7 personnes sur 100 000 et de 1,8 à 0,8 personnes au Royaume Uni.

2.2.3 Physiopathologie

La pathogénicité de la DH repose principalement sur le dépôt d'IgA au niveau du derme papillaire (40). L'auto-antigène impliqué identifié appartient à la famille des transglutaminases (TG). Plus précisément, c'est la TG3 retrouvée au niveau épidermique. Tout comme la TG6, la TG3 est très proche du point de vue structural et fonctionnel de la TG2 qui est le marqueur spécifique de la MC. Des études récentes ont démontré que chez des patients atteints de DH, un fort taux d'Ac anti-TG3 était présent dans des milieux de culture intestinaux ainsi que des cellules immunitaires dirigées contre la TG3 au niveau de la muqueuse du petit intestin (40). C'est pourquoi, une hypothèse plausible sur la provenance de la maladie serait que la pathologie débute par une MC « cachée » associée au niveau intestinal d'une sécrétion d'Ac anti-TG2 et anti-TG3. Ceci peut se justifier par la très forte prédisposition génétique des patients atteints de DH et de MC ayant les molécules HLA-DQ2/DQ8. Cette origine intestinale engendrerait une migration des Ac vers le derme papillaire où se formerait des complexes immuns IgA anti-TG3/TG3 à l'origine les lésions cutanées.

2.2.4 Diagnostic

2.2.4.1 Examen clinique

L'examen dermatologique est le premier niveau du diagnostic de la DH. En effet, il permet de détecter et caractériser le type d'éruption cutanée présent. Cependant, il est insuffisant par son manque de spécificité. C'est pourquoi en plus d'un examen dermatologique, le clinicien recherche des signes de la MC, d'autres pathologies AI associées telles que le diabète, la dysthyroïdie et des antécédents familiaux (41).

2.2.4.2 Biopsies cutanées

Le diagnostic se confirme obligatoirement par des biopsies cutanées. La première est celle d'une lésion récente pour confirmer la présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) responsables des micro-abcès au niveau du derme papillaire. De plus, une seconde biopsie en périphérie des lésions est réalisée afin de détecter la présence d'un dépôt granuleux d'IgA par immunofluorescence directe. Un Ac spécifique conjugué à la fluorescéine va se fixer sur le complexe immun IgA anti-TG3/TG3 permettant sa détection par microscopie à fluorescence (41;42).

2.2.4.3 Diagnostic sérologique

La seconde méthode de diagnostic se base sur la sérologie avec la recherche d'IgA anti-TG2 *via* la méthode ELISA. En sachant que la TG3 n'est pas dosable dans la pratique avec les tests existants, le second Ac recherché est l'IgA anti-endomysium, l'endomysium étant un marqueur sérologique dans la MC), par immunofluorescence indirecte (utilisation de deux Ac contrairement à la méthode directe). De plus, si le patient présente un déficit en IgA, les recommandations exigent une recherche complémentaire d'IgG anti-TG2 et d'IgG anti-endomysium (41).

2.2.5 Dermatite herpétiforme et régime sans gluten

Même si la Dapsone (un antibiotique dérivé sulfoné agissant sur l'action des PNN en inhibant les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes) a montré son efficacité sur les lésions, le RSG reste le traitement de référence (41). Cependant dans la DH, l'éruption cutanée répond de manière assez lente au RSG. Il faut plusieurs mois pour que les lésions disparaissent. C'est pourquoi il est important que les patients suivent ce régime de

manière stricte et sur la durée. Cela va également avoir un impact sur la muqueuse intestinale, en effet, tout comme dans la MC, cette dernière se répare et ne montre plus de marque d'inflammation.

Néanmoins, certains patients atteints de DH et soumis à un RSG strict depuis des années peuvent voir apparaître les lésions de la muqueuse intestinale similaires à celles observées lors de la consommation de gluten (41). Ce phénomène a été nommé la DH réfractaire. Cela représente environ 2% des patients ayant une DH. Enfin, des études ont remarqué que certains patients atteints de DH retournaient à un régime alimentaire normal contenant du gluten sans la réapparition de symptôme sans réellement savoir pourquoi (40 ;43).

3. Hypersensibilité au gluten

3.1 Définition

Les premières parutions sur l'hypersensibilité au gluten (HSG) datent de 1978 par Ellis et Linaker (44). Pourtant cette pathologie a très peu intéressé les scientifiques avec un nombre de publications très restreint. Il a fallu attendre 2012 pour qu'elle soit reconnue comme une pathologie liée au gluten (45).

De ce fait, la maladie possède différentes dénominations comme l'HSG, NCGS (non celiac gluten sensitivity), gluten sensitivity. Certains auteurs la nomment hypersensibilité au blé car les travaux cliniques montrent que certains constituants du blé, notamment les ATIs ou encore les agglutinines du blé, engendreraient une HSG (15).

La définition de cette pathologie reste approximative car nombre de facteurs impliqués restent inconnus à ce jour. En effet, les experts ont défini l'HSG comme « une entité clinique au cours de laquelle l'ingestion de gluten entraîne des symptômes digestifs et/ou extradiigestifs qui régressent sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque » (45).

Cliniquement, les premiers symptômes apparaissent dans les heures ou jours qui suivent l'ingestion de gluten et disparaissent relativement vite lorsqu'il y a éviction totale de cette protéine. Ils se traduisent par une association de troubles digestifs et extradiigestifs (35 ont été identifiés) (45). Concernant les manifestations digestives on retrouve principalement :

- Des douleurs abdominales ;
- Des gaz et ballonnements ;
- Un transit irrégulier.

Les principaux symptômes extradiigestifs sont quant à eux très divers comme l'éczéma, les maux de tête, la fatigue chronique, la dépression, l'anémie, l'engourdissement des membres, les douleurs, etc. (15).

3.2 Epidémiologie

Très peu de travaux scientifiques sont disponibles et interprétables dans le domaine épidémiologique (45). Ce manque de données vient principalement d'une symptomatologie très large, d'une définition floue et controversée. Beaucoup de patients s'imposent, sans diagnostic initial, un RSG et enfin il n'existe aucun biomarqueur spécifique de la pathologie connu.

Les rares études exploitables montrent qu'il y aurait une prévalence de 0,6 à 6% dans les pays développés. L'HSG affecterait en majorité les femmes (de 3 à 5,4 femmes pour un homme) d'une quarantaine d'années (45).

3.3 Physiopathologie

Beaucoup de points concernant la physiopathologie ne sont pas encore éclaircis. En effet, l'absence de marqueur(s) connu(s) spécifique(s) de la pathologie rend la compréhension de cette dernière difficile. Cependant, les études disponibles ont montré qu'il existait bien une différence entre l'HSG et les autres pathologies liées au gluten (MC et allergie au blé notamment). Selon plusieurs hypothèses, l'origine de la maladie serait multifactorielle (46).

A contrario des autres pathologies, l'immunité innée serait impliquée en réponse à la consommation de gluten. Ce mécanisme de défense correspond à une réaction immédiate du SI lors d'une atteinte de l'organisme (46). Il n'y a pas de spécificité envers un agent pathogène précis. Ce sont les Ac dits naturels ainsi que des cellules non spécifiques (monocytes, cellules naturelles tueuses (Natural Killer (NK), polynucléaires, lymphocytes), présents en permanence, qui assurent ce rôle. Elles expriment des récepteurs permettant de se lier à certains composés présents chez l'agent pathogène : ce sont les récepteurs Toll-Like (Toll-like receptors, TLR). Dans le cadre de l'HSG, l'augmentation de l'expression des TLR2 ainsi que des

TLR1 est rapportée et est associée à une réponse inflammatoire médiée par une recrudescence des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) (46 ;47).

Contrairement à la MC, les patients atteints de HSG présenteraient une diminution de la perméabilité intestinale avec une augmentation de la barrière épithéliale se traduisant par une élévation de l'expression des jonctions serrées (46 ;47). Le microbiote intestinal jouerait également un rôle dans cette pathologie (15 ;45 ;47). Le déséquilibre de ce microbiote nommé dysbiose est engendré par la consommation de gluten et serait à l'origine de l'augmentation de l'expression des TLR à l'origine des symptômes intestinaux et extra-intestinaux. De plus, une prédisposition génétique serait impliquée dans l'HSG. Une nouvelle fois les gènes HLA auraient un rôle mais ils ne sont pas clairement identifiés. Certaines études incriminent les gènes HLA-DR2/DR4 et d'autres proposent les gènes HLA-DQ2/DQ8 (15 ;45 ;47).

Enfin, des études ont montré que le gluten n'était pas le seul agent responsable de l'HSG (15 ; 45 ;47). D'autres composants du blé auraient un impact sur la pathologie notamment l'ATIs et les agglutinines du blé. Les « fermentable oligosaccharides, disaccharide, monosaccharide and polyols » ou FODMAPs ont également fait l'objet de discussion quant à leur rôle dans la maladie par l'amélioration de la qualité de vie en instaurant un régime pauvre en FODMAPs.

3.4 Diagnostic

Le manque de connaissance sur l'existence de biomarqueurs spécifiques de l'HSG ne permet pas de poser un diagnostic clair et précis. En effet, il se base sur l'exclusion des autres pathologies. Cela se traduit par (15 ;45) :

- Un dosage des IgE spécifique et la réalisation de prick test pour l'allergie au blé ;
- Un dosage des IgA anti-TG2, anti-endomysium, ainsi qu'une analyse génétique HLA DQ2/DQ8. Eventuellement des biopsies au niveau intestinal sont effectuées pour la MC.

Pour que l'analyse soit fiable, les sujets dépistés doivent consommer du gluten. Une fois ces tests effectués, des experts ont mis en place un algorithme permettant un diagnostic fiable. En premier lieu, le but est d'observer et d'évaluer l'évolution de la pathologie avec un RSG d'au moins six semaines. Puis, une réintroduction du gluten est mise en place en double aveugle contrôlé par un placebo pendant trois semaines. Sur ces trois semaines, la deuxième

est une semaine de « repos » sans ingestion de gluten. En pratique, il est très difficile de réaliser ce type de diagnostic de par son coût financier et humain et les contraintes imposées aux patients (15 ;45).

3.5 HSG et syndrome de l'intestin irritable

Le manque de connaissance et d'uniformité dans la définition de l'HSG amènent certains scientifiques à se poser des questions quant à l'appartenance réelle de la pathologie aux troubles liés au gluten. Effectivement certains définiraient l'HSG comme une variante du syndrome de l'intestin irritable (SII) (48 ;49). Ces suppositions viennent du fait que ces deux pathologies ont des points communs tels que les symptômes digestifs, l'absence de marqueurs biologiques ou histologiques et l'amélioration de la pathologie sous régime pauvre en FODMAPs (48 ;49). Ces derniers sont des glucides mal absorbés au niveau digestif et rapidement fermentés par le microbiote intestinal, entraînant une augmentation du volume d'eau intra-luminale (par effet osmotique), une production de gaz, des ballonnements et des douleurs intestinales en lien avec la fermentation. Il a été prouvé qu'un régime pauvre en FODMAPs améliorerait les symptômes du SII (48,49). Ce type de régime induit une réduction de la consommation de céréales, avec ou sans gluten, de fruits et de légumes mais aussi de protéagineux (lentilles, pois chiches, etc.). Le blé possède des glucides appelés fructanes qui appartiennent à la famille des FODMAPs. Une étude a montré que les fructanes induiraient des symptômes spécifiques de l'HSG (49).

Il ne s'agit que des suppositions car la littérature scientifique ne prend pas en compte les symptômes extra-digestifs observés dans l'HSG. Les FODMAPs, contenus par exemple dans le blé, sont présentes en quantité relativement faible et ne peuvent pas induire à eux seuls un SII (15). Alors que de nombreuses études ont été conduites et que certaines réponses ont été apportées sur les différentes pathologies liées au gluten, l'HSG reste encore un mystère à résoudre avec de nombreuses théories plus au moins plausibles (48 ;49).

1. Présentation

1.1 Contexte historique

Comme mentionné précédemment, c'est Samuel Gee qui donne la première définition scientifique de la MC en 1887. Depuis les études de Gee, de nombreuses découvertes ont été faites, conséquence de l'amélioration des outils de diagnostic (50).

Dans les années cinquante, la capsule de Crosby (appareil permettant la réalisation de biopsie intestinale, Figure 11) a permis à Margot Shiner (gastroentérologue et pédiatre allemande) d'associer les atteintes intestinales à l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes. Vers 1960, les premiers liens entre la prédisposition génétique et la maladie sont établis. Dans les années 1970, la découverte des Ac dirigés contre le gluten ainsi que des auto-Ag a permis de formuler les premières hypothèses quant à l'implication du SI dans la physiopathologie ainsi que de l'appartenance de la MC aux maladies AI (50).



Figure 11 : Photo d'une capsule de Crosby

D'après (51).

C'est seulement à partir de 1990 que les premiers tests sérologiques ont été développés. Sur la base de ces tests, des études épidémiologiques de grande envergure ont pu être réalisées et ont permis une perception différente de la MC (50). En effet, jusque-là les scientifiques estimaient que la MC était rare et touchait principalement les enfants. La pratique des tests a permis d'élargir la population atteinte (âge, sexe) et a révélé une certaine fréquence. De plus, ils se sont aperçus que la MC présentait un tableau clinique très variable d'un individu à l'autre, avec des sévérités différentes. Par ailleurs un certain nombre de patients présentait

des complications en lien avec l'association à d'autres pathologies AI ou l'apparition de cancer. Tout ceci a été conforté grâce à l'avancée des connaissances dans la génétique et notamment avec la découverte de l'implication des gènes HLA-DQ2/DQ8 (50).

Toutefois, de nombreuses études sont encore en cours afin de comprendre certains mécanismes impliqués dans les variabilités interindividuelles (50). Les chercheurs estiment que des facteurs génétiques et environnementaux non connus permettraient d'expliquer l'âge d'entrée dans la MC ainsi que son expression clinique. Tout ceci permettant de donner un espoir pour les patients quant à une éventuelle découverte d'un traitement autre qu'un RSG.

1.2 Définition

La première définition de la MC fut publiée en 1970 dans le journal *Acta Paediatrica* comme étant une condition permanente d'une intolérance au gluten avec un aplatissement des muqueuses, reversé par un RSG avec réapparition des symptômes lors de la réintroduction du gluten (52).

La définition actuelle de la MC est « une entéropathie d'origine auto-immune, se développant chez des sujets génétiquement prédisposés, en relation avec l'ingestion de gluten » (15). On parle également d'intolérance au gluten. Dans la population générale, il existe une confusion entre allergie alimentaire et intolérance alimentaire. Le Larousse médical définit une intolérance alimentaire comme un regroupement d'un certain nombre de réactions pathologiques telles que des intolérances à certains nutriments (gluten et lactose principalement) liées à un déficit enzymatique de l'appareil digestif ou des troubles métaboliques (53).

1.3 Les différents termes et formes cliniques de la maladie cœliaque

En 2011, un groupe de médecins et scientifiques, essentiellement européens et américains, a établi une classification de tous les termes employés concernant la MC. Ces définitions ont été décrites et compilées dans un article intitulé « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms » par Ludvigsson JE *et al.* (52).

1.3.1 La forme classique ou typique

On définit cette forme par une entéropathie induite par l'ingestion de gluten, présentant comme principaux symptômes (52) :

- Diarrhée ;
- Malnutrition ;
- Syndrome de malabsorption.

Il est préférable d'employer le terme classique plutôt que typique car cela pourrait signifier que la forme « typique » serait la plus fréquente des formes de MC. A noter que la forme pédiatrique est équivalente à la forme classique.

1.3.2 La forme non classique ou atypique

Elle correspond aux patients souffrant de symptômes gastro ou extra-intestinaux (52). Cependant, ils ne présentent pas de signe de malabsorption. Sont également inclus les patients atteints de carences nutritionnelles importantes ainsi que ceux présentant un unique symptôme (autres que la diarrhée et la stéatorrhée). Une nouvelle fois, le terme non classique plutôt qu'atypique sera retenu pour la même raison citée précédemment.

1.3.3 La forme symptomatique

Ce terme est employé lorsque les auteurs médicaux et/ou scientifiques décrivent des patients présentant des symptômes liés à l'ingestion de gluten (52). Néanmoins, ils ne font pas la différence entre les manifestations intestinales et extra-intestinales.

1.3.4 La forme silencieuse ou asymptomatique

Les individus ayant une forme asymptomatique ne souffrent d'aucun symptôme communément associé à la MC (52). Ils sont diagnostiqués de manière fortuite par exemple lorsque des études sont réalisées sur la MC. Il est fréquent chez ces malades que leur qualité de vie soit altérée car ces derniers peuvent souffrir de divers symptômes influençant la qualité de vie.

1.3.5 La forme subclinique

Le terme subclinique est usité pour désigner les patients atteints de forme silencieuse ou non classique, mais aussi pour ceux présentant des signes cliniques ou biologiques en l'absence de

symptôme. C'est pourquoi les spécialistes ont décidé de définir la forme subclinique comme une maladie se situant en dessous de seuil de détection clinique, ne présentant aucun signe ou symptôme suffisant pour établir un diagnostic dans la pratique (52).

1.3.6 La forme potentielle

Le terme « potentiel » est également employé de différentes manières. Par conséquent, les scientifiques ont souhaité décrire la forme potentielle pour les patients présentant une muqueuse intestinale normale mais ayant un risque accru de développer une MC du fait d'une sérologie positive des marqueurs spécifiques de la maladie (52).

1.3.7 La forme latente

Il existe des confusions entre la forme latente et potentielle. Aussi, les experts ont décidé d'éviter d'employer le terme « latente ». De plus, les chercheurs ont dénombré pas moins de cinq définitions de la MC latente (52) :

- Une sérologie positive avec une muqueuse normale ou une absence d'atrophie villositaire ;
- Une muqueuse normale chez des patients soumis à un RSG mais qui ont eu ou auront une muqueuse intestinale non physiologique ;
- Une équivalence du non-diagnostic de la maladie ;
- La présence d'une autre pathologie AI précédant la MC ;
- Une muqueuse normale, une sérologie négative, associées à la présence d'autres anomalies comme par exemple une augmentation de la perméabilité intestinale.

1.3.8 La forme réfractaire ou de non-réponse au régime sans gluten

Les scientifiques définissent cette forme comme la persistance ou la récurrence des symptômes de malabsorption et autres signes cliniques associés mais aussi la persistance ou la rechute d'une atrophie villositaire malgré le suivi strict d'un RSG sur une durée supérieure à un an (52). Le plus souvent, chez ces patients la sérologie est négative.

Deux types de forme réfractaire sont décrits (52) :

- Le type I : présence d'un phénotype normal de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ;
- Le type II : présence d'une expansion clonale d'une population de LIE incohérente.

1.3.9 La forme auto-immune

Ce terme est employé pour décrire une sérologie d'Ac anti-TG2 ou anti-endomysium positive à deux reprises, ce qui conduira à la réalisation d'une biopsie intestinale. Dans certains cas cette biopsie n'est pas effectuée (54).

1.3.10 La forme séronégative

Cette forme ne figure pas dans la classification d'Oslo. En effet, récemment des études ont employé ce terme pour définir qu'aucun marqueur sérologique n'est détectable mais avec une présence de signes cliniques de malabsorption sévère, qui seront décrits ultérieurement, et d'une atrophie de la muqueuse intestinale (52).

1.4 Troubles de la maladie cœliaque

1.4.1 Signes cliniques

La maladie peut se manifester à tout âge, dès les premiers mois de la vie jusqu'à un âge beaucoup plus avancé. Il existe deux pics d'apparition de la maladie (55) :

- Dans les deux premières années de la vie lors de l'introduction du gluten après le sevrage ;
- A l'âge de 20-30 ans.

C'est pourquoi il existe certaines différences symptomatiques entre les enfants et les adultes atteints de MC.

1.4.1.1 Chez l'enfant

Les principaux symptômes amenant au diagnostic sont l'association d'une diarrhée, d'une anorexie, d'une cassure de la courbe de poids et de la taille, d'une tristesse et d'une apathie. Généralement, l'abdomen est ballonné et un pannicule adipeux (couche adipeuse isolante servant de réserve énergétique très fin (56). Il arrive parfois que certains nourrissons décompensent de manière aiguë avec une diarrhée, des vomissements et une déshydratation. On appelle ce phénomène la crise cœliaque (57).

D'autres symptômes beaucoup moins spécifiques peuvent se manifester chez l'enfant, généralement au-delà de deux ans (douleurs osseuses, retard de puberté, petite taille, etc.) (56). Cela est encore plus difficile à établir lorsque ces signes sont isolés. Ils sont la

conséquence d'une malabsorption chronique affectants différents organes et leurs fonctions. Le tableau 6 ci-dessous résume l'ensemble des symptômes retrouvés chez les enfants et adolescents touchés par la MC (57).

Tableau 6 : Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent

Aménorrhée	Ballonnement abdominal	Douleurs abdominales	Hippocratisme digital	Ostéoporose	Ulcérations intestinales
Anémie ferriprive	Constipation	Douleurs osseuses	Hypoplasie de l'émail dentaire	Petite taille	Vomissements
Anorexie	Diarrhée chronique	Fractures	Hypotrophie fœtale	Retard pubertaire	
Apathie	Dénutrition	Grand front	Invagination	Tétanie	

D'après (57).

1.4.1.2 Chez l'adulte

Chez l'adulte, un certain nombre de signes cliniques similaires à ceux observés chez l'enfant sont retrouvés. A ces symptômes vont s'ajouter d'autres manifestations affectant divers organes et fonctions (57). Le tableau 7 ci-dessous répertorie l'ensemble des symptômes décrits dans la MC. Ils sont classés selon leur fréquence (fréquent ou moins fréquent).

Tableau 7 : Symptomatologie de la maladie cœliaque chez l'adulte classée en fonction de la fréquence

Symptômes peu fréquents			Symptômes fréquents	
Fractures spontanées	Ostéoporose	Ostéomalacie	Diarrhée	Vomissements
Aphose buccale	Glossite	Hypoplasie de l'émail dentaire	Douleurs abdominales	Météorisme
Œdèmes des membres inférieurs	Ascite	Arthralgies	Ballonnement	Amaigrissement malgré hyperphagie
Arthropathies	Ménopause précoce	Aménorrhée	Asthénie	Stéatorrhée
Infertilité	Fausses couches	Neuropathie périphérique		
Ataxie	Epilepsie	Anxiété		
Dépression	Troubles du comportement	Démence		
Kératose folliculaire	Hippocratisme digital	Alopécie		

D'après (54).

Concernant les manifestations digestives, un adulte aura pour principal symptôme une diarrhée (55). Une perte de poids est souvent observée malgré la présence d'une hyperphagie. Cependant les autres signes digestifs sont moins fréquents et moins marqués que chez l'enfant (57). Il est rare d'observer une association de ces symptômes.

Le syndrome de malabsorption ainsi que d'autres mécanismes pas réellement identifiés sont responsables, comme chez l'enfant, de nombreux troubles cliniques (55 ;57). En effet, l'atteinte peut être cutanée avec par exemple une alopécie et un hippocratisme digital. Des troubles neurologiques/cognitifs comme la démence chez les personnes âgées, de l'anxiété, et des crises d'épilepsies sont également observés. D'autres manifestations extradiagnostiques comme les troubles ostéo-articulaires (ostéoporose, fractures, arthralgies, etc.) sont souvent associés à la MC, des dysfonctionnements de la reproduction peuvent être des signes d'une atteinte cœliaque ainsi que des symptômes plus généraux tels que l'apparition d'œdèmes (55 ;57 ;59).

1.4.2 Signes biologiques

Sur le plan biologique, il est possible de retrouver un certain nombre de carences en oligo-éléments et/ou en vitamines, provoquant en partie les signes cliniques mentionnés ci-dessus (54). Des tests sanguins de routines peuvent induire une suspicion de MC (58).

1.4.2.1 Anémies

Il est très fréquent chez les patients atteints de MC développent une anémie (54). Il s'agit la plupart du temps d'une anémie ferriprive induite par une carence martiale. Cela se traduit par une réduction du fer sérique en deçà de 5 $\mu\text{mol/L}$ ainsi que d'une baisse du taux de ferritine (protéine de stockage du fer) inférieur à 10 $\mu\text{g/L}$. Généralement, cette carence se traduit par une anémie microcytaire conséquence d'une diminution du taux d'hémoglobine (Hb) et du volume globulaire moyen (VGM). Les normes varient en fonction de l'âge et du sexe. Le tableau 8 ci-dessous résume cette atteinte hématologique (60).

Tableau 8 : Valeurs biologiques d'une anémie microcytaire induite par une carence martiale

	Anémie microcytaire induite par carence martiale	Valeurs normales
Hb (g/dL)	Homme : <13 Femme : <12 Enfant : <11	Homme : 13-18 Femme : 12-16 Enfant : 11-14,5
VGM (fL)	Adulte : <80 Enfant : <71	Adulte : 82-98 Enfant : 74-91
Fer sérique (μ mol/L)	<5	12-30
Ferritine (μ g/L)	<10	Homme : 30-280 Femme : 20-120

D'après (60). VGM : volume globulaire moyen.

Enfin, d'autres anémies peuvent se manifester mais ces dernières sont plus rares (60) :

- L'anémie normocytaire avec un volume globulaire moyen (VGM) normal ;
- L'anémie macrocytaire avec un VGM élevé ;
- L'anémie dimorphe reflète d'un mélange d'hématies microcytaires, normocytaires et parfois macrocytaires.

Cette variabilité de taille des globules rouges est liée à la malabsorption du fer, des folates (vitamine B9) et/ou de la vitamine B12 indispensables à la synthèse des hématies (54).

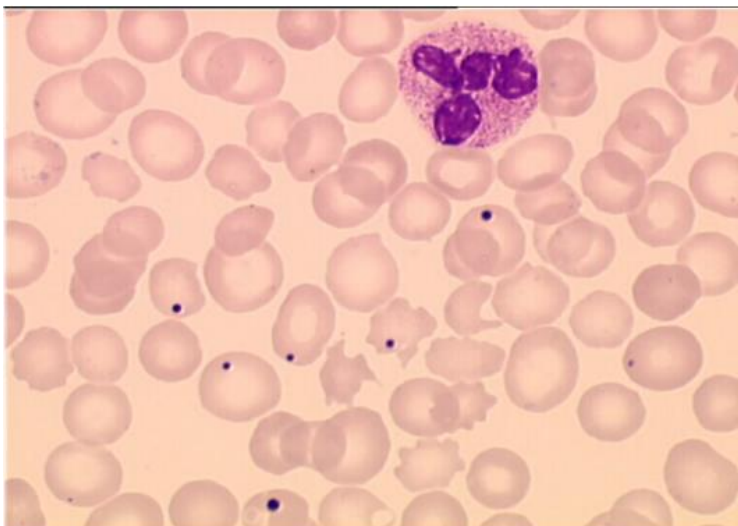
1.4.2.2 Hypovitaminose D, calcium et phosphore

Une autre anomalie biologique relativement fréquente chez les patients cœliaques est le manque de vitamine D (Vit D) (59). En effet, la Vit D est absorbée au niveau de l'iléon en se liant à des acides gras. Néanmoins, chez les individus ayant une MC il existe une atrophie villositaire empêchant la Vit D d'être absorbée correctement. Cette dernière intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal mais aussi au niveau rénal lors de leur réabsorption. La forme hydroxylée, la 25(OH)Vit D, est également impactée *via* la stéatorrhée qui participe à sa mauvaise réabsorption au niveau de la circulation entéro-hépatique. En l'absence de supplémentation et l'adoption d'un RSG, cela va entraîner à terme une hypovitaminose D, une hypocalcémie et une hypophosphorémie créant des atteintes ostéo-articulaires et d'autres maladies AI pour lesquelles la Vit D serait impliquée.

1.4.2.3 Autres

Enfin, d'autres anomalies biologiques peuvent être retrouvées lors d'une analyse sanguine d'un patient atteint de MC, notamment, augmentation des transaminases (ALAT/ASAT) peut être observée sans réellement savoir l'origine (60).

Lors d'un frottis sanguin, il est possible de mettre en évidence, chez un petit nombre de patients, des modifications de la membrane et du cytoplasme des hématies, comme par exemple la présence de corps de Howell-Jolly (60). Ce sont des petites boules d'ADN anormalement retrouvées en périphérie des globules rouges. De plus, dans certains cas, une thrombocytose (nombre de plaquettes > 450G/L) est observable. Ces deux symptômes sont révélateurs d'un mauvais fonctionnement de la rate connu sous le nom d'hyposplénisme. Cette atteinte splénique est une porte ouverte aux infections bactériennes (pneumocoque, méningocoque, etc.) mais également aux maladies AI et complications associées à la MC (54).



*Figure 12 : Frottis sanguin d'un patient présentant des corps d'Howell-Jolly
D'après (60).*

Pour terminer, le syndrome de malabsorption implique d'autres carences :

- Des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Concernant la vitamine K, cela peut engendrer un déficit en facteurs vitaminiques K dépendants (II, VII, IX et X) se traduisant par un allongement du temps de saignement ;
- Une hypoalbuminémie provoquant notamment des œdèmes ;
- Une hypomagnésémie ;
- Un déficit en zinc.

Le tableau 9 ci-dessous résume l'ensemble des troubles biologiques :

Tableau 9 : Résumé des manifestations biologiques retrouvées dans la maladie cœliaque

	Troubles biologiques	
Atteintes hématologiques	Carence martiale Carence en folates Carence en vitamine B12	→ Anémie ferriprive Anémie microcytaire, normocytaire, macrocytaire, dimorphe
	Thrombocytose Présence de corps d'Howell-Jolly	→ Hyposplénisme
Atteintes ostéo-articulaires	Hypovitaminose D Diminution 25-OH-Vit D Hypocalcémie, hypophosphorémie	
Autres	Élévation des transaminases Carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) Déficit en facteur vitamine K dépendant (II, VII, IX et X) Hypoalbuminémie Déficit en zinc, hypomagnésémie	

1.4.3 Signes histologiques

Les atteintes histologiques furent les premières manifestations décrites, en association avec les symptômes cliniques, elles permettent le diagnostic de la MC (61 ;62). On distingue quatre types d'anomalies :

- Une atrophie villositaire ;
- Une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ;
- Une hyperplasie des cryptes ;
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

1.4.3.1 Atrophie villositaire et hyperplasie des cryptes

L'épithélium intestinal, est un épithélium glandulaire composé de villosités et de cryptes (ou glandes) de Lieberkühn (61 ;62). Au niveau de cet épithélium, se trouvent essentiellement des entérocytes et des cellules calciformes participant à l'absorption des nutriments et autres substances. Une hauteur villositaire physiologique doit avoir un rapport villosités/cryptes de deux à trois.

L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec une augmentation du nombre de mitoses dans le but de garder une certaine épaisseur de

l'épithélium (62). Elle peut s'étendre très largement avec une atteinte variable au niveau de l'intestin grêle. Généralement, elle est présente et marquée au niveau du duodénum. Ceci explique les difficultés d'absorption mais il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des symptômes et l'atteinte villositaire (62).

1.4.3.2 Augmentation des lymphocytes intra épithéliaux

Les LIE sont représentés par des LyT mémoires capables d'agir rapidement en cas d'une atteinte de l'organisme. Ils sont composés essentiellement de LyT CD8⁺ ayant un récepteur aux Ag (ou T Cell Receptor, TCR) de type $\alpha\beta$. On retrouve également quelques LyT $\gamma\delta$ et des cellules NK. En situation physiologique, on dénombre un maximum de 30 LIE pour 100 cellules épithéliales (62).

Dans le cadre la MC, ce chiffre atteint 40 à 150 LIE pour 100 CE. Cette augmentation est l'un des premiers signes histologiques observables dans la MC, avant même la moindre lésion épithéliale (62).

1.4.3.3 Augmentation de la densité cellulaire du chorion

Le chorion (ou *lamina propria*) fait partie de la muqueuse intestinale, il est séparé de l'épithélium par la membrane basale. Il correspond à du tissu conjonctif lâche.

Lors de la MC, une augmentation de sa densité cellulaire est observée. Différents types cellulaires sont retrouvés (62). Majoritairement, ce sont des plasmocytes qu'on retrouvera essentiellement à la partie supérieure de la muqueuse. Sont également retrouvés des LyT, des PNE et des PNN. Cette augmentation est en lien avec l'atteinte de l'épithélium avec des entérocytes cubiques, dédifférenciés et tassés les uns contre les autres.

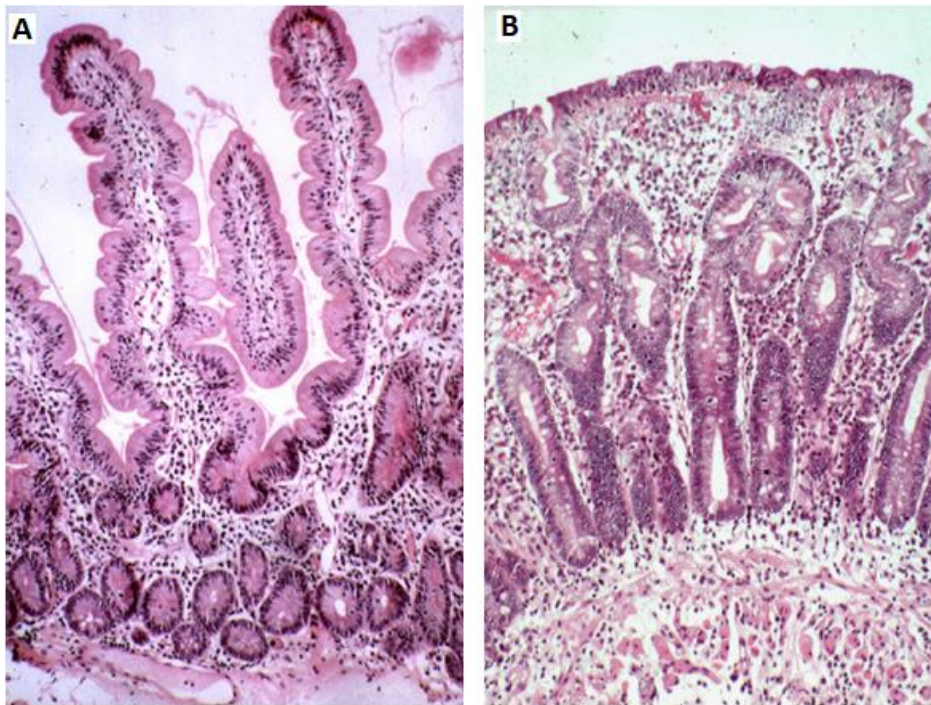


Figure 13 A : Muqueuse intestinale normale ; B: Muqueuse intestinale d'un patient atteint de maladie cœliaque
D'après (62).

1.5 Etiologies

1.5.1 Prédisposition génétique

Comme beaucoup de pathologies AI, la prédisposition génétique est l'une des causes principales de la survenue de la maladie (15 ;54). Les gènes, identifiés depuis plusieurs décennies, sont ceux codant pour le CMH de classe II, les molécules HLA. Les études ont montré que 95% des patients atteints de la MC possédaient un HLA DQ2 et les 5% restants disposaient d'un HLA DQ8. Néanmoins, ces gènes n'expliquent pas totalement cette prédisposition car ils représentent, selon les études, 36 à 53% de la MC. De plus dans la population générale, 30% des individus possèdent le gène DQ2 et seulement 3% d'entre eux sont susceptibles de développer la maladie.

Toutes les pathologies AI disposent d'une forte composante héréditaire, la MC n'y déroge pas. En effet, environ 10 à 15% des patients cœliaques sont susceptibles de transmettre la maladie à leur descendance (15 ;54). Une très forte concordance, entre 75 et 80%, est présente chez les jumeaux monozygotes.

Cependant, mis à part les deux faits mentionnés ci-dessus, de nombreuses études ont cherché à identifier d'autres parties du génome susceptibles d'être impliquées dans la MC (15;54). A ce jour, les chercheurs auraient identifié plus de 100 gènes non-HLA associés à la pathologie. Toutefois, la compréhension des mécanismes sous-jacents à l'implication de ces gènes reste encore limitée, mais ils peuvent conduire à la découverte de nouvelles voies impliquées dans la pathogénèse de la maladie.

1.5.2 Allaitement et âge d'introduction du gluten

De nombreuses études ont été faites pour savoir si l'âge d'introduction du gluten et l'allaitement faisaient partis des facteurs de risque pour développer la MC. Elles montrent le plus souvent des résultats contradictoires. Je me suis alors basé sur une seule étude suédoise nommée TEDDY acronyme de « The Environmental Determinants of Diabetes in the Young » qui a concerné une cohorte d'environ 6500 nouveaux nés issus de quatre pays (Finlande, Allemagne, Suède et Etats-Unis) dépistés avec un génotype HLA à haut risque de développer une MC (63).

L'étude montre que l'âge d'introduction du gluten varie en fonction des pays. L'âge de référence est de 6 mois, les suédois sont les premiers à l'introduire et les américains les derniers. Néanmoins, les résultats ont montré qu'inclure le gluten dans l'alimentation avant quatre mois ou après six mois n'augmenterait pas les risques de développer la MC ou sa forme AI (63).

Les chercheurs ont également cherché à savoir si l'allaitement avait un impact sur le développement de la maladie. La durée moyenne de l'allaitement dans cette population était de 8 mois. Ils se sont aperçus, que les enfants allaités au-delà de 1 mois après le premier contact alimentaire avec gluten, avait un risque accru de développer des Ac-antiTG2 mais pas forcément la MC (63).

Les scientifiques ont donc conclu que l'âge d'introduction du gluten n'était pas un facteur de risque pour développer la MC. La perte de la tolérance au gluten peut se faire à tout âge en fonction de facteurs environnements actuellement méconnus. Cependant, ils émettent l'hypothèse que la différence d'apparition de la pathologie entre les pays (plus élevé en Suède) proviendrait de la quantité de l'apport de céréales contenant du gluten au moment du sevrage (63).

1.5.3 Infection virale

Depuis plusieurs années, différentes études ont montré que certains agents infectieux et plus particulièrement les virus étaient déclencheurs de la MC. Chez la souris, une infection virale induisait la sécrétion d'interféron (IFN) de type 1 (IFN- α et IFN- β), agirait sur la tolérance orale du gluten et donc induirait la MC (64). Chez l'homme, les traitements à base d'IFN- α peuvent amener à l'apparition de la maladie. De plus, une étude épidémiologique suédoise a montré que les nouveau-nés contractant plusieurs infections virales lors des premiers mois de la vie avaient une plus grande incidence à développer la MC (64). Les chercheurs ont identifié que les virus appartenant à la famille des Réovirus seraient ceux qui provoqueraient une plus grande prévalence chez les patients infectés. De manière générale, il est fréquent de subir des infections liées aux Réovirus durant l'enfance et plus particulièrement lorsque que l'immunité maternelle diminue et la diversification alimentaire (notamment par l'apport de céréales) se met en place. C'est durant cette période que les nouveau-nés sont susceptibles de développer la MC (64). Il a été montré aussi que les personnes ayant une MC avaient un niveau plus élevé d'Ac dirigés contre les Réovirus que les personnes saines, confortant l'hypothèse qu'une infection intestinale liée à ces virus altérerait la réponse immunitaire à un Ag oral comme le gluten et donc déclencherait le développement de la MC. Néanmoins, cela ne concernerait qu'un certain type de Réovirus induisant une augmentation de certains médiateurs de l'inflammation comme l'IFN- α altérant la tolérance orale au gluten (64).

2. Epidémiologie

2.1 Généralités

La MC est l'une des maladies AI les plus fréquentes dans la population mondiale. Cependant des disparités apparaissent en fonction des populations. En effet, on observe une fréquence plus faible au Japon et en Afrique sub-saharienne (54). *A contrario*, la prévalence augmente significativement en Europe et aux Etats-Unis depuis ces trente dernières années. Pour autant les différentes formes notamment les formes silencieuses et latentes peuvent entraîner une sous-estimation de la maladie.

Les scientifiques se rejoignent sur le modèle de l'iceberg de la MC (Figure 14) établi par Fasano et Catassi (65). Il permet d'expliquer qu'à un temps donné la maladie s'exprime peu sur le plan clinique. Tout en bas de l'iceberg figurent les sujets sains présentant seulement une

susceptibilité génétique (molécule HLA-DQ2/DQ8). Au-dessus la forme latente, avec l'apparition d'Ac spécifiques en l'absence d'atteinte de la muqueuse reste toujours immergée. La dernière partie, la moins immergée de l'iceberg, représente la forme silencieuse avec une atteinte histologique et des Ac positifs. La partie visible de l'iceberg en surface représente les patients présentant des symptômes cliniques ainsi que des Ac positifs, une prédisposition génétique et des lésions histologiques. Ce modèle montre que le diagnostic n'est pas évident et que donc la réalisation d'études épidémiologiques l'est encore moins. L'iceberg permet également d'observer que la forme symptomatique est beaucoup moins fréquente que les formes silencieuses ou latentes (65).

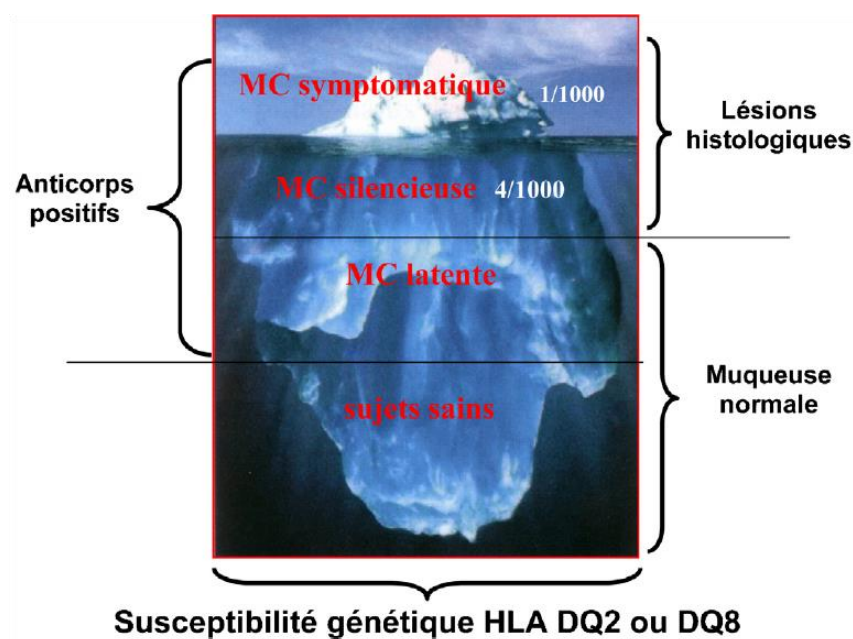


Figure 14 : Modèle de l'iceberg de la maladie cœliaque selon Fasano et Catassi
D'après (65).

La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) estime que seulement 20% des patients atteints de MC sont clairement identifiés et diagnostiqués aux États-Unis même si la proportion des patients non diagnostiqués tend à diminuer avec le temps avec une prévalence équivalente (66).

De plus, l'incidence de la forme classique de la MC diminue très nettement au sein de la population tandis que la forme non classique augmente. Globalement, l'incidence est en augmentation durant les décennies. Les études estiment que l'on passe de 2 à 3 nouveaux cas

pour 100 000 habitants, à 9 voire 13 nouveaux cas ces dernières années. L'amélioration des procédés de diagnostic, et notamment la sérologie spécifique de la pathologie, a permis d'observer ces évolutions d'incidence et de prévalence (66).

En termes de prévalence cette dernière est en augmentation (66). En Europe, elle est estimée à 1% avec des différences en fonction des pays, par exemple la prévalence est de 0,3% en Allemagne contre 2,4% en Finlande. Le plus fort taux de prévalence a été reporté en Afrique du Nord avec 5,6%. Les américains estiment que la prévalence a quadruplé en 40 ans pour atteindre une valeur à 0,8%. Néanmoins, tous ces chiffres dépendent des critères utilisés pour le diagnostic, des populations étudiées ainsi que le type de recrutement des patients pour effectuer ces études. En effet, la prévalence peut vite augmenter si les patients présentent des pathologies associées à la MC comme le diabète de type 1 (3 à 6%), l'ostéoporose (1 à 3%) ou encore si des patients ont des liens de parentés avec des patients cœliaques (65;66).

Le diagnostic de la MC se fait soit durant la petite enfance, mais de plus en plus le dépistage se fait à l'âge adulte. Ainsi les études montrent que 20% des patients seraient diagnostiqués après 60 ans. Etant une maladie AI, la MC affecte deux à trois fois plus la population féminine que les hommes (15).

2.2 Données concernant la population française

En France, le manque de données épidémiologiques concernant l'ensemble du territoire est remarquable. A ce jour, aucune étude ne permet d'établir une prévalence globale de la MC chez les sujets français. Il est estimé qu'elle affecterait comme en Europe environ 1% de la population et que seulement 10 à 20% de la population serait diagnostiquée (67).

Une étude lilloise des années 2000 a évalué qu'environ 0,25% de patients adultes de la région serait touché par la maladie (68). En 2001, le Groupe francophone d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP) a montré que selon les régions, l'incidence variait de 0,32 à 0,57 cas pour 1000 naissances (68). Cette étude montre également que 73% des cas sont détectés durant la première année de vie et que chez 80% des sujets les principaux symptômes cliniques concernent le retard de croissance staturo-pondéral.

Une étude marseillaise incluant presque 6000 patients suspectés de MC rapporte que 1,8% d'entre eux présentant la MC (68). Néanmoins, cette valeur ne représente pas la prévalence

car les patients étaient déjà triés comme étant « suspects ». De plus, les patients dépistés avaient entre 15 mois et 80 ans et 72% étaient des femmes.

Ainsi, en France ou ailleurs dans le monde, les données épidémiologiques concernant la pathologie sont relativement rares car certains facteurs sont encore inconnus, ne permettant pas d'avoir des études précises à grande échelle (68).

3. Physiopathologie

De nombreuses recherches depuis les années 2000 ont été effectuées afin de comprendre la MC. A ce jour, sa physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Cependant, les scientifiques sont d'accord pour dire que cette maladie résulte de l'interaction entre la génétique, des facteurs environnementaux ainsi qu'une défaillance immunitaire (Figure 15).

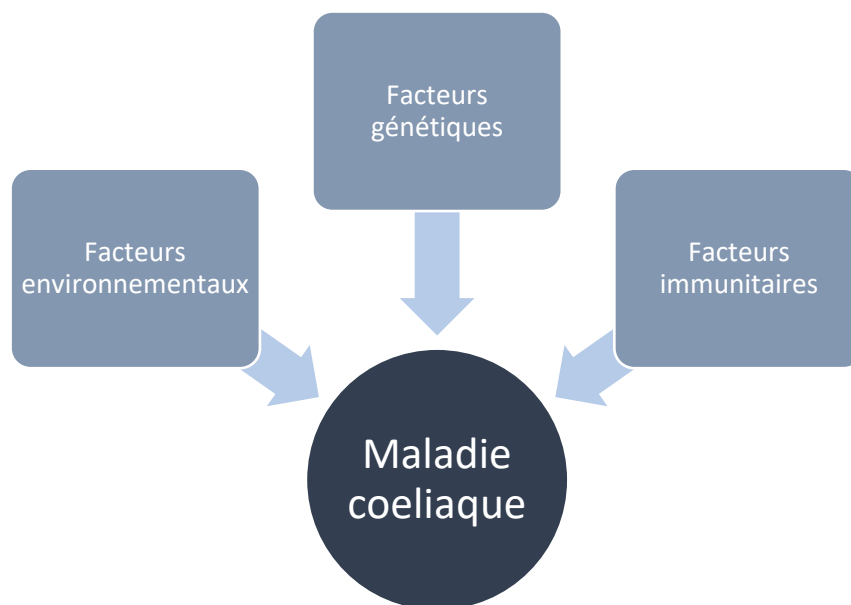


Figure 15 : Interaction des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires induisant la maladie coéliqua

3.1 Génétique

3.1.1 Les molécules HLA

Tout comme pour la GA et la DH, il existe une très forte prédisposition génétique pour les molécules HLA-DQ2/DQ8 chez les patients atteints de MC (69). Les molécules HLA-DQ, appartenant au CMH de classe II et encodées sur le chromosome 6p21.3, permettent de présenter les peptides du gluten. Ce sont des récepteurs de surface cellulaire situés au niveau

des cellules présentatrices d'Ag (CPA). Comme le montre la figure 16 ci-dessous les molécules HLA-DQ sont des hétérodimères :

- La chaîne α est divisée en deux (α_1 et α_2) et est codée par le gène HLA-DQA1 :
- La chaîne β est divisée en deux (β_1 et β_2) et est codée par le gène HLA-DQB1.

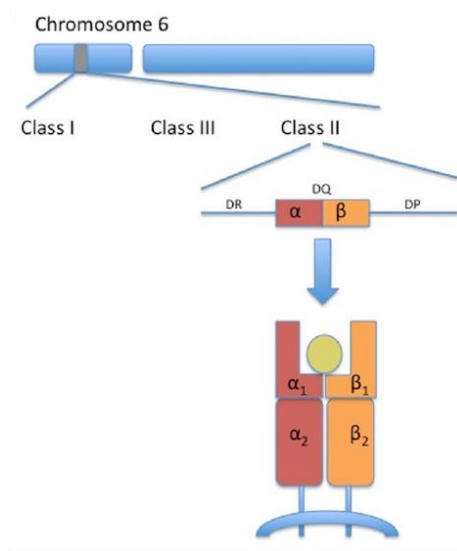


Figure 11 : Localisation et présentation d'une molécule HLA-DQ
D'après (69).

Dans la MC, la génétique est complexe (69 ;70). En effet, les allèles des gènes DQA1 et DQB1 sont très nombreux, de configurations et de types différents, et ils influencent les risques de développer la maladie. En effet, l'allèle DQB1*02, lorsqu'il se situe sur les deux chromosomes (ou homozygote), est considéré comme l'allèle présentant le risque le plus élevé de contracter la MC. Des études ont montré qu'en présence de cet allèle homozygote, la réponse immunitaire est plus forte. La configuration HLA la plus représentée chez les patients cœliaques est la molécule hétérozygote HLA-DQ2.5 (DQB1*02/DQA1*05). Les formes homologues à DQ2.5 représentent un risque plus faible. Quant à HLA-DQ8, il se compose de la chaîne α codée par DQA1*03:01 et la chaîne β codée par DQB1*03:02. Généralement il est associé avec l'hétérodimère HLA-DR4, formant l'haplotype DR4-DQ8. Les individus héritant de DQ2 et de DQ8 semblent être les personnes les plus à risque, même si cette association est très rare. Néanmoins, l'hétérodimère HLA-DQ8 homozygote présente un risque plus élevé à comparer de l'HLA-DQ8 hétérozygote.

Des études ont reporté qu'une forme atypique pouvait être présent chez une minorité de patients (69,70). Cette forme a été nommée le « demi-hétérodimère » signifiant que le malade présente seulement un seul allèle HLA-DQ2 ou -DQ8. Parmi ces patients, la très grande majorité portait l'hétérodimère DQ2.5 avec comme allèle DQB1*02. Enfin les patients développant la MC ne possédant ni la molécule HLA-DQ2 ou -DQ8 sont extrêmement rares.

3.1.2 La liaison des molécules HLA au gluten

Le rôle des molécules HLA a bien été défini au sein de la MC. Ces dernières agissent en lien avec la TG2. HLA-DQ2 et -DQ8, *via* leurs propriétés physicochimiques et leur spécificité à se lier aux peptides désamidés du gluten, ont un rôle clé dans la maladie (69). Il a été montré que ce sont ces hétérodimères que l'on retrouve le plus dans la maladie car ils possèdent une capacité de fixation des peptides très forte par rapport à d'autres.

Au niveau structural, les molécules HLA possèdent des charges positives capables de se lier avec des charges négatives (69). Concernant HLA-DQ2, comme le montre la figure 20, un résidu lysine (en position β 71) est apte à lier sur différentes positions (P4, P6 et P7) des résidus chargés négativement. Pour HLA-DQ8, c'est un peu différent, il s'agit du polymorphisme de la position β 57 qui confère un terrain favorable à la liaison des résidus chargés négativement et plus particulièrement en P9 (Figure 17) (69). Cependant ce polymorphisme lui confère la propriété de lier les peptides du gluten sans forcément avec une liaison positive/négative.

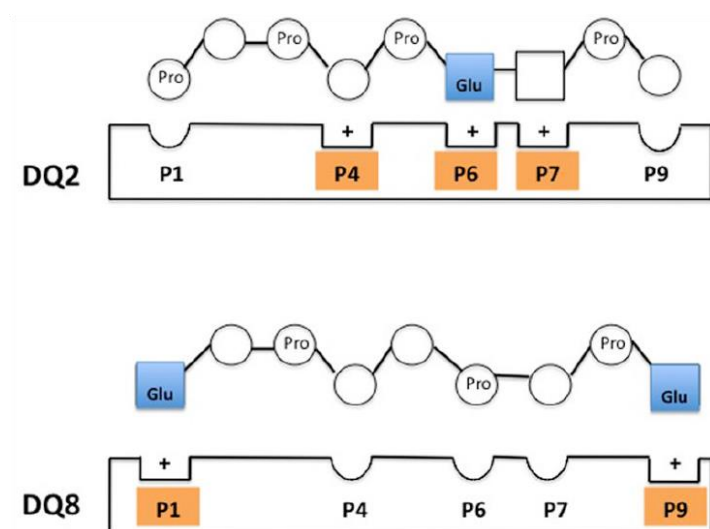


Figure 17 : Liaison des peptides du gluten avec les molécules HLA-DQ2/DQ8
D'après (69)

Cette liaison au niveau des CPA constitue la première étape de la réponse immunitaire. En effet, les peptides liés sont présentés aux LyT CD4⁺ (69). Il a été montré que la taille du peptide présenté a un impact sur la stimulation des LyT CD4⁺. Plus le peptide est grand, plus la réponse immunitaire sera importante. En aucun cas la MC provient d'une altération des molécules HLA-DQ2/DQ8 mais ce sont les caractéristiques des protéines du gluten qui vont engendrer cette réponse immunitaire (69).

3.1.3 Autres pistes génétiques

Hormis la très forte prédisposition génétique pour le système HLA, ce dernier n'explique qu'environ 40% de l'héritabilité de la maladie. Les 60% restant se répartissent entre différents facteurs génétiques non-HLA et semblent avoir un rôle dans la MC. Des études ont identifié trois autres régions chromosomiques reconnues comme étant des facteurs de prédisposition génétique de la MC (70) :

- La CELIAC 2 située au sur le chromosome 5q31-33 contenant des gènes codants pour des cytokines ;
- La CELIAC 3 localisée sur le chromosome 2q33 impliqué notamment dans la régulation négative de la réponse immune ;
- La CELIAC 4 portée par le chromosome 19p13.1 impliqué dans certaines pathologies AI et notamment les maladies inflammatoires intestinales.

Récemment les Genome-wide association studies (GWAS) ont identifié pas moins d'une centaine de gènes non-HLA susceptibles d'être impliqués dans la MC (71). Parmi eux, 28 sont impliqués dans l'immunité innée et adaptative tels que les gènes codant pour l'interleukine (IL)-2, IL-21, l'antigène 4 du LTc (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, (CTLA4)), le récepteur de chimiokine C-C de type 3 (C-C chemokine receptor type 3, CCR3) ou l'IL-12A et la protéine activatrice des LT la RhoGTPase (T Cell Activation RhoGTPase Activating Protein, TAGAP).

3.2 Facteurs environnementaux

3.2.1 Le gluten

La figure 18 permet de rappeler la composition du gluten et plus particulièrement celle du blé (72).

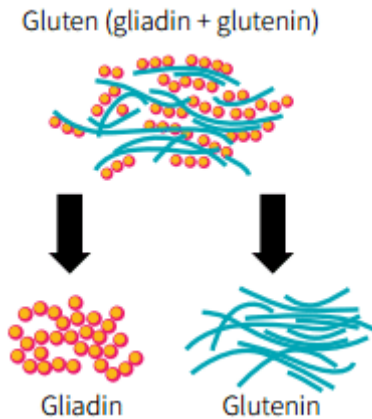


Figure 18 : Composition du gluten
D'après (72)

3.2.1.1 Le facteur déclenchant

Dans la MC, ce sont les protéines de stockage du blé, de l'orge, du seigle et de l'avoine qui constituent la toxicité de ces céréales (50 ;54 ;72). Plus précisément le groupe des prolamines dont les gliadines pour le blé, sont les protéines toxiques. Dans le blé, c'est la sous-unité α -gliadine qui est la plus délétère car elle présente un fragment toxique (immunogène), le 33-mer, constitué de 6 épitopes toxiques spécifiques de la molécule HLA-DQ2 (PFPPQQ et PYPQPQ) ainsi qu'un autre épitope également spécifique de cet hétérodimère chevauchant le 33-mer. Ce fragment est plus particulièrement nocif que les autres car il est résistant à la protéolyse. Le nom de prolamine provient de leur forte teneur en résidus proline (30%) et glutamine (15%). Cette haute teneur en ces 2 acides aminés (AA), et plus particulièrement en proline, confère aux prolamines une résistance à la digestion par les acides gastriques, les enzymes pancréatiques et celles de la bordure en brosse intestinale car elles n'ont pas d'activité prolyl-endopeptidase capable de cliver les peptides contenant des résidus prolines. De plus, ces protéines forment de nombreux ponts disulfides entre résidus cystéines au sein d'une même protéine de gliadine (intra-chaînes) mais aussi avec les gluténines (inter-chaînes)

ainsi que des liaisons hydrogènes créant des agrégats très solides difficiles d'accès aux enzymes digestives.

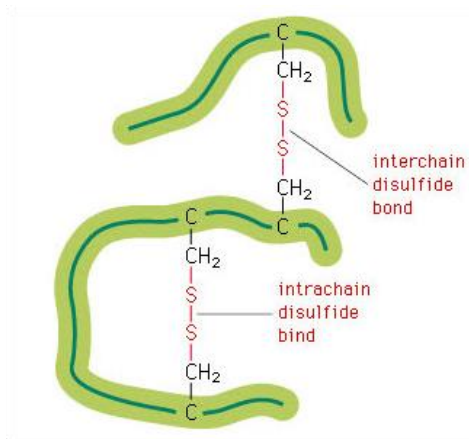


Figure 19 : Le gluten, ponts disulfides inter-chaînes et intra-chaînes
D'après (73).

La proline, retrouvée dans ces peptides partiellement digérés, possède une structure tridimensionnelle facilitant la liaison avec les molécules HLA-DQ2/DQ8. Ceci permet d'expliquer en partie cette prédisposition génétique observée dans la MC. La digestion incomplète des fragments de gliadine va alors déclencher chez l'individu différents mécanismes immunitaires ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale, comme si le gluten agissait comme un micro-organisme venant infecter l'organisme (50;54;72;73).

3.2.1.2 Passage de la lumière intestinale au chorion

Physiologiquement, l'absorption des nutriments et autres antigènes se fait essentiellement à travers l'épithélium intestinal. Les entérocytes sont liés entre eux de manière solide grâce à différentes jonctions : les jonctions serrées (JS), les jonctions adhérentes et les desmosomes. Deux types de voies sont impliqués (74) :

- La voie paracellulaire, implique majoritairement les JS entre lesquelles passent les ions et les petites molécules (<600 Da) jusqu'au chorion ;
- La voie transcellulaire est une voie plus complexe car elle met en jeu différentes cellules intestinales. Elle permet le passage des plus grandes molécules et notamment des peptides. A travers les entérocytes, les peptides sont en grande partie digérés (environ 90%) *via* l'endocytose et le système lysosomal. Ces dernières sont libérées sous forme de courts peptides et/ou d'AA au niveau du chorion. Les 10% restants

passent la barrière intestinale de manière intacte. Ce sont ces protéines non altérées qui déclenchent la réaction immunitaire, soit directement au sein de l'entérocyte en formant un exosome (complexe CMH-peptide-endosome) qui sera libéré dans le chorion, soit au niveau du chorion sous l'influence du complexe CMH-peptide.

Les patients cœliaques présentent des altérations de la barrière intestinale entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale *via* ces deux mécanismes d'absorption (74).

3.2.1.2.1. La voie paracellulaire

Plusieurs études quant à l'implication de cette voie ont été réalisées. Certaines émettent l'hypothèse qu'un défaut de perméabilité paracellulaire précéderait le déclenchement de la MC. Des études génétiques ont mis en évidence des polymorphismes du gène MYO9B, codant pour une myosine non-conventionnelle, ainsi que les gènes PARD3 et MAGI2, en lien avec les JS, et la MC. (74).

De plus, il a été clairement identifié qu'une altération des JS était responsable de ce défaut de perméabilité (74). En effet, les JS sont soumises à diverses agressions et notamment les cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL15, IFN- γ , etc.). Dans les années 2000, Fassano et ses collaborateurs ont découvert la zonuline, une protéine produite par l'épithélium d'un patient cœliaque lorsque la gliadine se trouve dans la lumière intestinale. La zonuline a pour rôle d'accroître la perméabilité paracellulaire en agissant sur les JS (74).

Toutefois, l'implication de la voie paracellulaire est controversée par certains scientifiques (74). Ils estiment que malgré l'augmentation de la perméabilité et de l'altération des JS, les peptides du gluten sont trop volumineux pour passer à travers cette voie.

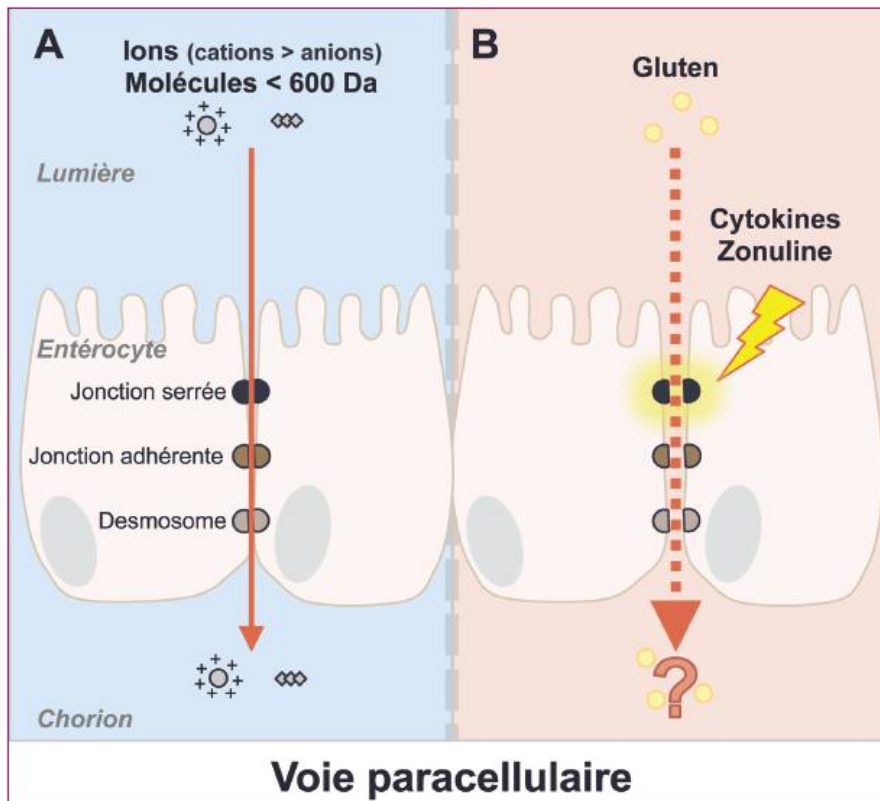


Figure 20 : Passage paracellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B)
D'après (74).

3.2.1.2.2. La voie transcellulaire

Le passage de la gliadine par la voie transcellulaire est intimement lié au récepteur cluster de différenciation (CD) 71 et aux IgA anti-gliadine (73). Le CD71 est un récepteur ayant plusieurs rôles que l'on peut retrouver un peu partout dans l'organisme. Il participe notamment à la fixation de la transferrine et possède une légère affinité de fixation avec les IgA. Physiologiquement, les CD71 se situent exclusivement au niveau des membranes basolatérales des entérocytes et des cryptes. Lors de la MC, une surexpression de CD71 est observée au sein de l'épithélium et plus particulièrement au niveau de la membrane apicale des entérocytes (donc directement en contact avec la lumière intestinale) (74). Cette surexpression peut-être provenir de plusieurs étiologies comme une carence martiale, une inflammation ou une infection.

Les IgA anti-gliadine font parties de la réponse immunitaire de la MC (74). Habituellement ces Ac sont sécrétés dans la lumière intestinale afin de se lier avec les Ag pour former un complexe immun qui sera éliminé. Cependant avec la présence de CD71 au niveau apical, ce complexe

va se fixer à ces récepteurs et favoriser l'entrée des gliadines au niveau du chorion et d'amplifier la réponse immunitaire. On estime que la TG2 serait également impliqué dans le transport du gluten grâce au flux apico-basal.

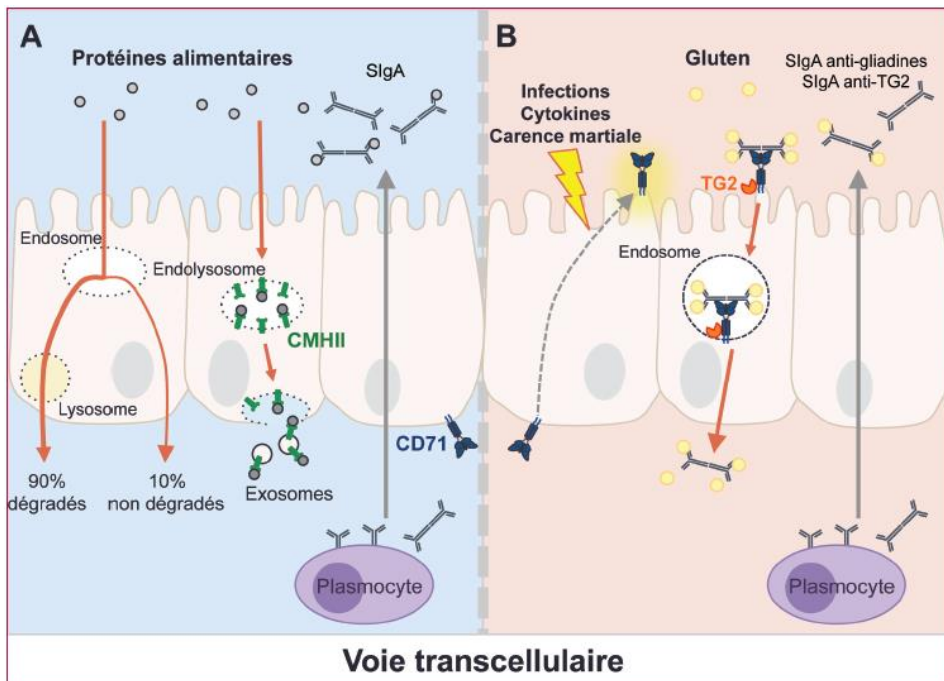


Figure 21 : Passage transcellulaire à l'état physiologique (A) et chez un patient cœliaque (B) D'après (74).

3.2.2 Le microbiote

Le microbiote intestinal fait l'objet de beaucoup d'études depuis ces 10 dernières années (75). Cela a permis d'identifier de nombreux rôles de cette flore extrêmement riche et complexe. Il fait encore l'objet de questions qui nécessitent encore des éclaircissements. Ce que l'on sait, c'est qu'il occupe une place majeure dans la maturation et la régulation du SI. Un déséquilibre de la flore intestinale peut être une des causes d'un certain nombre de troubles touchant l'ensemble de l'organisme.

Concernant la MC, un lien a été établi entre le microbiote et la pathologie (75). Cependant, beaucoup d'incertitudes demeurent quant à son réel rôle. Les études semblent montrer que la flore intestinale semblerait être impliquée dans la pathogénèse de la maladie et/ou dans sa progression et/ou dans le développement des manifestations cliniques. Les chercheurs estiment que son implication viendrait de différentes manières (75) :

- La digestion des peptides du gluten, agissant sur la tolérance alimentaire ;

- La perméabilité intestinale *via* la libération de zonuline et l'expression des JS ;
- La maturation la muqueuse intestinale ;
- La régulation de l'activité du SI avec l'expression d'un certain nombre de facteurs pro- et anti-inflammatoires.

Les patients cœliaques présentent une dysbiose (75). Un débat existe pour savoir si ce déséquilibre joue un rôle dans la pathogénèse et/ou découle de l'inflammation liée à la MC. Des études ont montré que la composition du microbiote pouvait être en lien avec le type d'alimentation chez les nouveau-nés (allaitement exclusif *versus* laits infantiles) et le génotype HLA (75). Il a été mis en évidence que le microbiote des malades se caractérise par une élévation importante des bactéries du genre *Bacteroides*, *E. Coli*, *Proteobacteria* et *Staphylococcus* et une baisse des bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Toutefois selon les études, les échantillons et les méthodes d'analyses, les résultats peuvent diverger.

Certains aspects concernant son rôle ne sont toujours pas clairs mais il a été démontré que (75) :

- Le microbiote intestinale participe et intervient dans l'inflammation liée au gluten ;
- Un microbiote « type » de la maladie n'est pas clairement identifié, mais certaines altérations microbiennes sont systématiquement révélées dans les échantillons ;
- Des patients sous RSG retrouvent une flore équilibrée, d'autres non et ont une persistance des symptômes. Supposant que le RSG serait en partie responsable de cette persistance ;
- L'utilisation de probiotiques sélectionnés avec une efficacité prouvée entraînerait une amélioration de l'inflammation et des symptômes.

3.3 Dérégulation immunitaire

La défaillance du SI est la dernière pièce du puzzle déclenchant la MC. La compréhension quant à son implication et la manière dont il agit, fait l'objet de nombreuses recherches afin de développer d'éventuelles thérapeutiques. Le rôle de la TG2 ainsi que l'implication de l'immunité innée et adaptative sont les clés de cette pathologie AI (76).

3.3.1 La transglutaminase 2

La TG2 ou TG tissulaire (TGt) est ubiquitaire et appartient à une famille d'enzymes agissant sur tous les types de cellule (76). Elle catalyse la transamidation (modifiant une action amide) ou la désamidation (enlevant une fonction amide) des résidus glutamine au sein de protéines/peptides substrats (Figure 22). Ces enzymes sont calcium-dépendantes. Cela entraîne des liaisons inter/intramoléculaires très résistantes rendant difficile la dégradation des protéines.

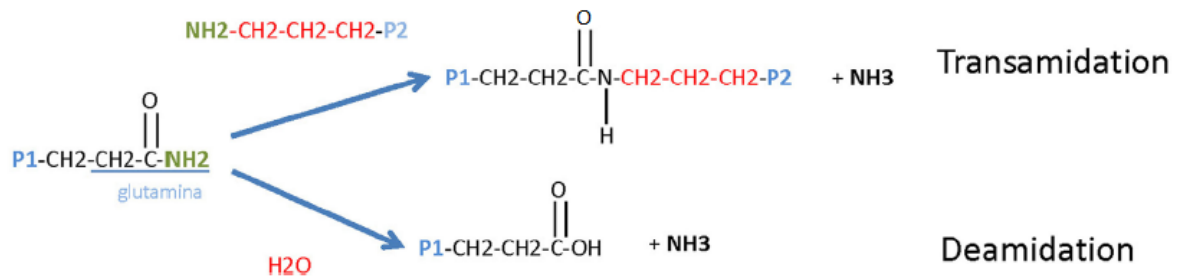


Figure 22 : Activité enzymatique de la TG2
D'après (76).

La TG2 est présente aux niveaux intracellulaire et extracellulaire. Selon sa localisation, cette dernière possède une conformation fermée et une ouverte (77) :

- Au sein des cellules, la présence de guanosine triphosphate (GTP) et l'absence de calcium confèrent à la TG2 un état inactif et une forme fermée ;
- Le milieu extracellulaire possède quant à lui une faible concentration en GTP et une teneur en calcium plus élevée. Cet environnement est favorable à l'activation de la TG2 avec une conformation ouverte. Néanmoins à l'état physiologique, du fait que le domaine extracellulaire baigne dans un environnement oxydant, la TG2 est inactive malgré sa forme ouverte, *via* la formation de ponts disulfides. Des conditions extracellulaires favorables à la réduction, comme par exemple un état inflammatoire, sont requises pour l'activation de la TG2.

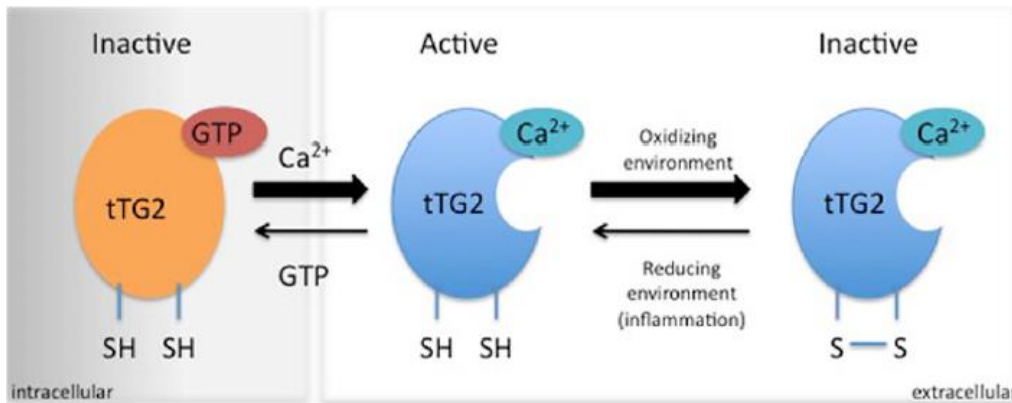


Figure 23 : Différentes formes de la transglutaminase 2

T Transglutaminase 2 : transglutaminase 2 (TG2) tissulaire ; SH : groupement thiol des acides aminés ; Ca^{2+} : calcium ionisé.

D'après (69).

Chez les patients cœliaques, la TG2 est surexprimée au niveau de la muqueuse intestinale. La désamidation des peptides de gliadine (pour le blé) provoque la conversion de la glutamine en glutamate conférant des charges négatives à la gliadine ainsi désamidée, ce qui va renforcer la liaison entre les molécules HLA-DQ2/DQ8 et les peptides du gluten au niveau des CPA (69,76). De plus, la TG2 agit également comme un auto-Ag, contribuant au processus inflammatoire et à l'atteinte histologique. Les études montrent que la formation des auto-Ac dirigés contre la TG2 est liée à la formation du complexe gliadine/TG2 mais aussi à la conformation de cette dernière. En effet, la réponse immunitaire se fait seulement lorsque la conformation de la TG2 est active (69;76).

En résumé, la TG2 possède deux actions au sein la MC, tout ceci étant en lien avec la prédisposition génétique et la consommation de gluten (69;76) :

- Modifie les peptides du gluten afin de créer des Ag amenant à une réponse immunitaire *via* le système HLA ;
- Agit également comme auto-Ag sous certaines conditions.

3.3.2 Immunité innée

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne du SI. Elle met en jeu différents types cellulaires et acteurs moléculaires induisant notamment une réponse inflammatoire (50;69). Lors du déclenchement de la MC, l'immunité innée se déclenche *via* l'action de cytokines pro-

inflammatoires et plus particulièrement l'IL-15 ainsi que l'IFN- α . Ces dernières vont induire l'activation des cellules dendritiques et autres CPA ainsi que les différentes fonctions des LIE.

Il a été montré que l'IL-15 avait un rôle majeur dans le déclenchement de la réponse immunitaire (50;69). En effet, cette dernière possède de multiples fonctions (au sein de l'immunité innée mais aussi adaptative) et va notamment permettre la prolifération et le recrutement des LIE de type LyT CD8⁺ au niveau de la muqueuse intestinale, favorisant également leur action cytotoxique. De plus, l'IL-15 est surexprimée au cours de la MC au niveau des entérocytes et des autres cellules mononuclées du chorion. Ce phénomène va induire sur les LyT, l'expression des récepteurs aux cellules NK (comme par exemple les NKG2D, un récepteur activateur appartenant à la superfamille des lectines de type C, exprimé par la plupart des cellules naturelles tueuses (Natural Killer, NK) et par la majorité des sous-populations lymphocytaires T cytotoxiques (lymphocytes T CD8⁺, $\gamma\delta$, et NKT) et le CD94/NKG2C) où physiologiquement ils ne sont pas présents. Ces récepteurs vont alors interagir avec les cellules épithéliales (*via* leur CMH de classe I retrouvé chez toutes les cellules nucléées). L'augmentation de l'expression des récepteurs aux cellules NK parmi les LIE va conduire à une attaque et une destruction anormales des cellules épithéliales chez les patients cœliaques. L'IL-15 va également limiter l'apoptose des LIE en leur conférant des signaux anti-apoptotiques puissants, engendrant une accumulation de ces derniers au niveau de la muqueuse. Enfin, l'IL-15 est capable de bloquer une cytokine, le facteur de croissance tumorale β (tumor growth factor, (TGF)- β) qui agit sur le rétrocontrôle des réponses immunitaires et plus généralement sur l'auto-immunité (50 ; 69).

Outre la forte implication de l'IL-15 et des LIE, d'autres voies engagées dans l'immunité innée de la MC ont été identifiées au cours de ces dernières années (54). L'ATIs (protéines inhibitrices de l' α -amylase et de la trypsine) aurait également un rôle avec le complexe TLR4-MD2-CD14 qu'il activerait et agirait sur la libération de cytokines pro-inflammatoires ainsi que sur la régulation de marqueurs de maturation. Enfin, toutes ces altérations au niveau de la muqueuse intestinale induiraient une surproduction des PNN ainsi que de l'IL-8 et que la gliadine semblait avoir un effet direct sur le recrutement des PNN *via* un de ces récepteurs, le récepteur du peptide de formyle (Formyl Peptide Receptor 1, FPR1) (54).

3.3.3 Immunité adaptative

Au niveau intestinal, l'immunité adaptative est très présente. En effet, un large panel de cellules immunitaires agit afin de préserver l'homéostasie immunitaire et notamment le maintien de la tolérance orale (54;69;76). La majorité de ces cellules se situent au niveau du chorion où les CPA vont interagir avec les LyB et LyT naïfs afin d'induire une différenciation de ces derniers pour qu'ils agissent de différentes façons et de manière beaucoup plus spécifique.

Chez les patients cœliaques, la dérégulation de l'immunité adaptative est la conséquence de la présentation du complexe HLA-DQ2/DQ8-gliadine désamidée, *via* les CPA, aux LyTCD4⁺ (54;69;76). Ces LyT CD4⁺ naïfs deviennent alors spécifiques des peptides du gluten induisant leur prolifération ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, de métalloprotéases ainsi que de facteurs de croissance. L'hyperplasie des cryptes serait la conséquence de la destruction notamment des villosités par les LyT CD8⁺ et les LyNK et l'incapacité des cellules souches à compenser ces pertes malgré les facteurs de croissance. L'une des cytokines clés de la réponse immunitaire est l'IFN- γ produit en excès lors de la présentation de la gliadine aux LyT CD4⁺. Cette cytokine agit de différentes manières. Elle va favoriser, avec l'IL-21 et l'IL-2, l'action des LyTc sur la muqueuse intestinale. Habituellement, l'IFN- γ peut participer à la différenciation des LyT CD4⁺ et plus particulièrement en LyT de type helper 1 (Th1) qui participent au maintien de la réponse immunitaire en aidant par exemple les LyB à exercer leur commutation isotopique, c'est-à-dire à produire des Ac spécifiques (IgA et IgG) de la pathologie (54;69;76).

Récemment, les études génétiques menées sur les LyT CD4⁺ ont permis d'observer une diminution d'expression du gène BACH2 chez les patients cœliaques (76). Ce gène est un régulateur de l'immunité. Dans le cadre de la MC, la sous-expression du facteur de transcription BTB Domain And CNC Homolog 2, (BACH2) va permettre de maintenir l'inflammation *via* la surexpression des LyTH1 mais aussi à travers les LyT régulateurs (LyTreg), qui ne sont pas effectifs sans ce gène. BACH2 intervient également dans la régulation de la maturation des LyB. Sa diminution impacte donc indirectement le maintien de l'homéostasie du SI.

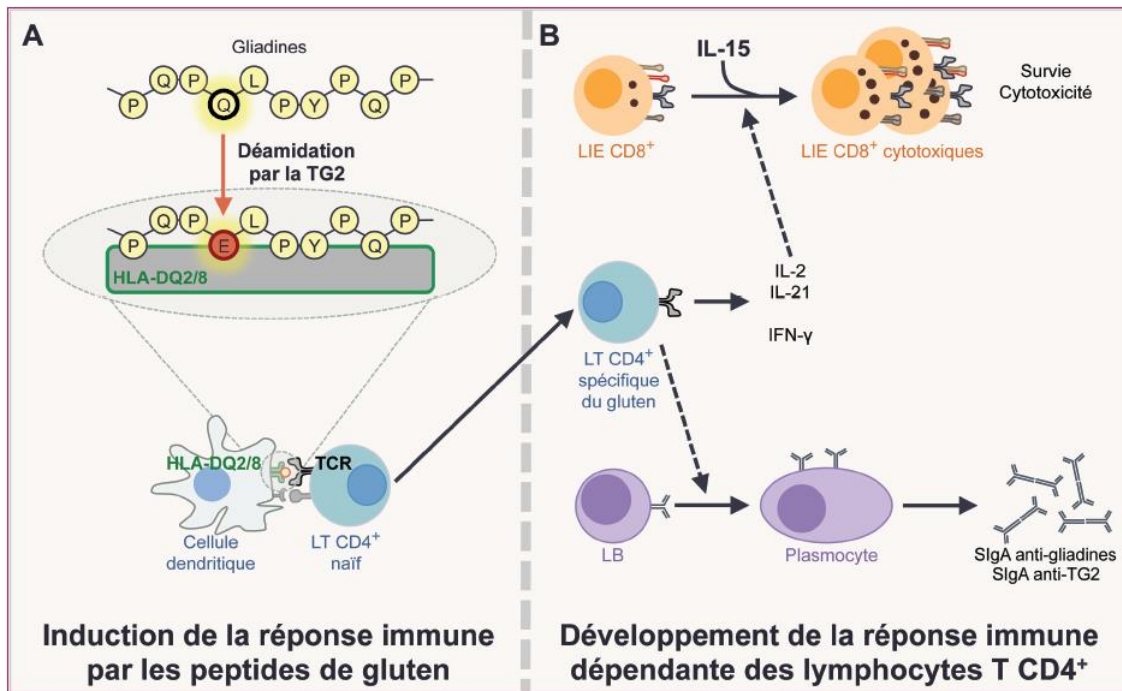


Figure 124 : Représentation schématique de la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque
 LIE : lymphocytes intra épithéliaux; LT CD4+ : lymphocytes T CD4+ ; IL-2, IL-21 : interleukines 2 et 21 ; IFN- γ : interféron- γ ; SlgA : IgA sériques, Transglutaminase 2 : TG2
 D'après (74).

4. Complications de la maladie cœliaque

Dans la très grande majorité des cas, les patients ne présentent pas de complications en lien avec la MC. Toutefois un faible part d'entre eux, 1% des patients diagnostiqués, développent des complications comme l'hyposplénisme, une MC réfractaire (ou sprue réfractaire), une jéjunite ulcéreuse mais aussi des cancers (54). Tous les patients sont susceptibles d'en développer malgré le suivi strict d'un RSG. Néanmoins ces complications ont été majoritairement retrouvées chez ceux dont le diagnostic était tardif (au-delà de 50 ans), ceux n'observant pas un RSG strict et ceux présentant une molécule HLA-DQ2 homozygote (54).

4.1 Hyposplénisme

L'hyposplénisme est observé chez environ 30% des patients adultes cœliaques, valeur pouvant atteindre 80% chez ceux présentant des complications (53). Le développement de cette atteinte est lié à la survenue des complications et autres pathologies AI associées à la MC. Cependant, cela peut être également en lien avec une infection bactérienne, c'est pourquoi il est hautement recommandé chez ces patients de se vacciner contre la méningite et le pneumocoque (54).

4.2 Sprue réfractaire

La résistance au RSG ou MC réfractaire ou sprue réfractaire (SR) est divisée en deux catégories : primaire et secondaire (54). La première correspond à une absence d'amélioration des symptômes malgré l'instauration d'un RSG. Quant à la seconde, elle concorde avec une récurrence des symptômes suite à une amélioration de ces derniers durant une période plus ou moins longue. La sprue réfractaire est révélée par la persistance du syndrome de malabsorption, d'une perte de poids et de diarrhée avec également une persistance de l'atrophie villositaire après la mise en place d'un RSG depuis au moins une année et d'une sérologie négative. Deux à 10% des patients présenteraient une SR. En fonction du phénotype des LIE présents au niveau de la muqueuse intestinale obtenue par biopsie, il existe deux types de SR (54) :

- SR de type I (SRI) avec des LIE normaux présentant des phénotypes CD3⁺ et CD8⁺ ;
- SR de type II (SRII) avec des LIE anormaux ne présentant pas les phénotypes CD3⁺ et CD8⁺ à la surface de la cellule mais en présence du CD3⁺ à l'intérieur de la cellule. De plus on observe un réarrangement des gènes du récepteur $\gamma\phi$ des cellules T (TCR $\gamma\phi$).

Chez ces patients, une jéjunite ulcéreuse survient dans environ 30% des cas de SRI et environ 70% des cas de SRII (54;77). Cela est objectivé par des ulcérations de la muqueuse au niveau de jéjunum, de différentes tailles en fonction de l'atteinte, dans lesquelles un infiltrat inflammatoire provenant des LIE anormaux retrouvés dans la SRII est observé.

Selon le type de SR, le pronostic est très différent. Le taux de survie à 5 ans oscille entre 80 et 96% pour le type I et varie de 44 à 58% pour le type II (54;77). De plus, les patients présentant une SRII ont 33 à 52% de risque de développer dans les 5 ans, après le diagnostic, un lymphome T intestinal. Lors d'une atteinte SRI le même risque est de 14%. En vue de ces chiffres, les cliniciens mettent en place un traitement. Pour le SRI, on se base sur un traitement immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate), tandis que le SRII est traité par ciclosporine et traitement chimiothérapique (cladribine et fludarabine) en association avec des Ac monoclonaux (alemtuzumab). La transplantation de cellules souches autologues ainsi que l'utilisation d'Ac anti-IL-15 chez certains patients ont montré des résultats prometteurs (54;77).

4.3 Complications malignes

Chez les patients atteints de la MC, le risque de survenue de cancer est multiplié par 2, augmentant significativement la mortalité chez ces patients (77). Les cancers les plus susceptibles d'être développés lors d'une MC sont les lymphomes ainsi que les cancers digestifs comme les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx, l'adénocarcinome de l'intestin grêle, le cancer du côlon, le carcinome hépatocellulaire et l'adénocarcinome du pancréas. A noter que les patients cœliaques auraient un risque de cancer du sein diminué par rapport à la population générale. Néanmoins lorsqu'un RSG est correctement suivi cela diminue significativement le risque de développer un cancer.

4.3.1 Lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie

Le lymphome T primitif du tube digestif associé à une entéropathie (Enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL) représente la complication la plus grave de la MC (54;77). Le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5%. Cela reste une manifestation rare touchant le plus souvent des adultes (des hommes) de plus de 50 ans. Un patient cœliaque a un risque multiplié par 6 de développer ce cancer. Il est courant que lors de la découverte de ce lymphome, la mise à jour d'une MC et/ou de l'une de ses complications soit synchrone.

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques avec un amaigrissement, de la fièvre, des douleurs abdominales, une occlusion, une perforation, des ulcérations, une péritonite, etc. (53;76). L'EATL se caractérise au niveau histologique par une infiltration pan-pariétale diffuse (jéjunum, iléon ou autres sites extra-digestifs), de cellules de grandes tailles de différentes formes. A distance de ces lésions, il est important de faire des analyses (histologique et phénotypique) afin d'identifier une MC ou SR associée. Les études phénotypiques évoquent une différence chez ces grandes cellules tumorales (54;77). En effet, elles expriment le plus souvent CD3, CD103 et CD30 (faisant référence aux LIE) avec une activité cytotoxique activée. L'index de prolifération est supérieur à 80%. Le traitement repose essentiellement sur un traitement chimiothérapeutique/immunosuppresseur et la transplantation de cellules souches autologues.

4.3.2 Adénocarcinome de l'intestin grêle

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est extrêmement rare de manière générale, cependant chez les patients cœliaques ce dernier est plus commun (54). Localisé habituellement au

niveau du jéjunum, il reste cependant plus rare que les lymphomes et se manifeste plus particulièrement chez les femmes. Dans ce type de cancer digestif, il n'y a pas de formes réfractaires observées en amont. Les signes cliniques pouvant amener à sa découverte, sont la survenue soudaine d'une occlusion et/ou d'une anémie intestinale associées à une MC active ou un RSG suivi depuis une courte durée.

5. Pathologies et troubles associés

Le nombre de pathologies et troubles associées à la MC sont très nombreux et également d'une très grande diversité (maladies AI, idiopathiques, chromosomiques, troubles osseux, etc.) (78). Il existe un risque accru de développer une MC chez les patients présentant une autre maladie AI, mettant en cause notamment la prédisposition génétique. On estime que 15 à 25% des patients cœliaques présentent ou développeront au moins une autre maladie AI (78).

5.1 Pathologies AI

5.1.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie AI glandulaire se développant chez des individus génétiquement susceptibles médiée par les LyT (79;80). Elle se traduit par une atteinte pancréatique détruisant les cellules productrices d'insuline : les cellules β des îlots de Langerhans. Parmi les patients atteints de DT1, 15 à 30% présentent une maladie AI thyroïdienne et 3 à 12% développent une MC. Il a été montré que dans la grande majorité des cas, le diagnostic de la MC se faisait après la découverte d'un DT1. Dans un premier temps, le lien entre ces deux pathologies a été fait *via* le partage en commun du génotype des molécules HLA mais récemment d'autres facteurs non génétiques ont montré qu'ils avaient un rôle important dans l'association de ces deux maladies (79;80).

Les deux haplotypes HLA conduisant à une prédisposition au risque de développer un DT1 et/ou une MC sont HLA-DR4-DQ8 et HLA-DR3-DQ2 (79;80). Comme expliqué précédemment, beaucoup de personnes possèdent ces phénotypes sans être malade, c'est pourquoi d'autres facteurs sont impliqués dans ces pathogénies. Des études mettent en lumière qu'une altération de la muqueuse intestinale pourrait influencer un DT1 et donc renforcer le lien entre la MC et le DT1 (79;80). L'étude TEDDY a montré que l'âge d'apparition des Ac anti-îlots précède l'apparition des Ac anti-TG2, émettant l'hypothèse que les Ac anti-îlots

augmenteraient le risque de développer des Ac induisant la MC (80). Enfin, les mêmes pistes environnementales que pour la MC ont fait l'objet d'études concernant le développement d'un DT1 (80). L'association d'une prédisposition génétique, d'infections virales durant l'enfance, du régime alimentaire ainsi que de la composition du microbiote sont impliqués dans la pathogénie de ces deux maladies, néanmoins de nombreux points restent encore à être élucidés concernant leur association.

5.1.2 Thyroïdite d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto (TH) figure comme l'une des principales maladies AI retrouvées au sein de la population, principalement chez les femmes (79). Elle est fréquemment associée à d'autres pathologies AI endocrines (13 à 20% des sujets sont atteints de DT1). La TH correspond dans la majorité des cas à une hypothyroïdie (baisse des hormones T3 et T4) et donc une augmentation de la thyrostimuline, ou thyrotrophine, (thyroid-stimulating hormone, TSH). La maladie se caractérise par la présence d'Ac anti-thyro-peroxidase et/ou d'Ac anti-thyroglobuline.

La MC et les pathologies thyroïdiennes AI comme la TH sont souvent associées (79). Le risque de développer une maladie AI thyroïdienne est multiplié par quatre et qu'il y aurait 1,25 à 19% des patients cœliaques qui auraient une TH. De plus, l'atteinte intestinale, similaire à celle retrouvée dans la MC (atteint des villosités, altérations des JS, augmentation des LIE, etc.), aurait un rôle dans le développement de la TH. En effet, des chercheurs ont mis en évidence que 2 à 3 ans post-diagnostic d'une MC, il était possible de retrouver dans 16,4% des cas des Ac dirigés contre la thyroïde (79). Une nouvelle fois la prédisposition génétique facilite les explications de l'association de ces deux maladies qui partagent les gènes HLA-DR3-DQ2 et HLA-DR4-DQ8, le gène CTLA4 et bien d'autres. Les scientifiques parlent d'un axe intestin-thyroïdien avec comme principale acteur, le microbiote (81). Un déséquilibre de ce dernier jouerait un rôle important dans l'interaction entre la MC et la TH. De plus, chez les patients cœliaques il a été observé que les Ac anti-TG2 se fixaient au niveau des follicules thyroïdiens renforçant cette idée de coopération entre les deux. De plus les Ac associés à la MC pourraient contribuer au développement d'un dysfonctionnement thyroïdien.

5.1.3 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est défini comme une maladie chronique inflammatoire AI systémique provoquant une destruction articulaire, une invalidité progressive ainsi que diverses atteintes de l'organisme (82). Elle est caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale et systémique ainsi que la présence d'auto Ac plus ou moins spécifiques : le facteur rhumatoïde (FR), des Ac anti-peptides cycliques citrullinés (CCP), etc. Elle affecterait entre 0,5 et 20% des personnes, avec une prédominance pour les femmes et les personnes âgées des pays industrialisés.

De multiples études ont défini un axe intestin-articulation, suggérant que la PR proviendrait d'un état inflammatoire chronique au niveau de l'intestin précédant la survenue d'atteintes articulaires (82). Bien qu'affectant différents organes, la MC et la PR partagent de nombreux points communs comme une atteinte gastro-intestinale dans la PR et rhumatologique dans la MC, une épidémiologie semblable, des gènes impliqués dans les deux pathologies, des facteurs environnementaux communs (infections, nutritons, dysbiose) et une augmentation de la perméabilité intestinale.

5.2 Troubles neurologiques

Ces dernières années, il a été émis l'hypothèse que le gluten (ou un autre composé nutritionnel) pouvait être en lien avec le développement de maladies mentales. Des études ont suggéré l'existence d'une association entre la MC et des pathologies psychiatriques/neurologiques, comme l'épilepsie, l'ataxie, l'autisme, la schizophrénie et les troubles de l'humeur. Néanmoins le lien entre ces pathologies et le gluten reste encore flou.

5.2.1 Épilepsie

Depuis de nombreuses années des études ont mis en évidence un lien entre la MC et l'épilepsie (83). Le mécanisme associant ces deux maladies n'est pas connu, néanmoins différentes hypothèse ont été émises. L'épilepsie peut se développer lors de certaines manifestations immunitaires et notamment la MC. Ajouté à cela, des recherches suggèrent que les Ac de la MC pourraient être neurotoxique ou induire une neurotoxicité (83).

De plus, une récente étude a permis de regrouper les données et résultats de différents articles de 1970 à 2017 concernant l'épilepsie et la MC et d'en faire une synthèse (84). Cette

rétrospection a identifié certains points. Il existe une augmentation de la prévalence de l'épilepsie chez les patients cœliaques et réciproquement. Les patients atteints de MC souffrant de symptômes neurologiques ne présentent généralement pas de symptômes gastro-intestinaux. Il semblerait que certaines formes d'épilepsies se manifesteraient plus fréquemment lors d'une atteinte cœliaque, comme le syndrome CEC (cœliaque-épilepsie-calcifications cérébrales). Il serait bénéfique également d'étudier la sérologie des patients épileptiques dont l'origine est inconnue afin d'identifier l'éventuelle présence d'Ac dirigés contre la MC (84). De plus, le RSG serait bénéfique pour les épilepsies venant d'une origine cœliaque. Enfin, les Ac anti-TG6 devraient faire l'objet d'étude plus approfondie afin de déterminer si ces derniers permettraient d'identifier les patients présentant une sensibilité au gluten et le risque de développer une épilepsie (84).

5.2.2 Troubles de l'humeur

L'association entre une sensibilité au gluten et des troubles de l'humeur et plus particulièrement un trouble dépressif a fait l'objet d'études dès le début des années trente (85). Les premières hypothèses suggéraient que l'instauration d'un RSG pourrait améliorer un trouble dépressif chez les patients cœliaques. De plus, il a été observé que les patients atteints d'une MC souffrant de dépression présentaient des antécédents personnels et/ou familiaux de troubles de l'humeur et des traits de personnalité dépressive. Néanmoins, les études ont montré l'implication de mécanismes immuno-inflammatoires dans les troubles de l'humeur, avec notamment une élévation des cytokines pro-inflammatoires (85). L'augmentation du taux de ces dernières agirait sur la déplétion en sérotonine qui régule l'équilibre de l'humeur, le sommeil etc. Enfin le syndrome de malabsorption serait également impliqué dans ces troubles (85). En effet, certaines vitamines et autres métabolites sont indispensables au bon fonctionnement du système nerveux et donc le manque de ces éléments pourrait être impliqué dans l'apparition de ces troubles.

5.3 Troubles de la reproduction

Les données cliniques et épidémiologiques actuelles montrent que les femmes atteintes de MC n'étant pas diagnostiquées présentent une augmentation significative d'un retard de puberté, d'une ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire (86). Plus de 50% des femmes cœliaques ne suivant pas un RSG déclarent avoir vécu une fausse couche ou une issue

défavorable de grossesse. Consommer un régime « normal » contenant du gluten induit, chez ces patientes, une augmentation du risque de fausse couche (environ 15% contre 6%) ainsi qu'une diminution de la fertilité (1,9 naissance contre 2,5 habituellement) et du poids à la naissance en dessous de la moyenne (86). On estime qu'environ 4% des infertilités féminines d'origine inconnue proviendrait d'une MC. Ces phénomènes s'amenuisent lors de l'instauration et le suivi d'un RSG strict sur le long terme. De plus, des études ont montré que lors d'une grossesse, une amélioration partielle de la MC pouvait être observée. A contrario, la MC impliquerait une carence en folates, vitamines B12 ainsi que d'autres carences nutritionnelles, accrue lors d'une grossesse (78; 86).

5.4 Troubles cardiovasculaires

Les premières études mettant en lien les maladies cardiovasculaires et la MC surviennent aux alentours de 1960. Le risque d'accident cardiovasculaire chez ces patients est doublé par rapport à la population générale alors que beaucoup de patients cœliaques présentent une hypocholestérolémie et le pourcentage de fumeurs est inférieur à la moyenne (87). Les atteintes cardiovasculaires observées sont multiples et fonction des différentes formes de la MC. La cardiomyopathie est la manifestation retrouvée le plus fréquemment chez les patients cœliaques. D'autres pathologies cardiovasculaires ont été recensées avec la MC comme les thromboses, les thrombo-embolies, les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les arythmies. Néanmoins, l'application du RSG strict permettrait d'améliorer la grande majorité des atteintes cardiovasculaires, toutefois certains dommages causés sur le cœur ne sont pas réversibles (87).

5.5 Troubles osseux

L'intestin a un rôle très important dans la minéralisation du squelette. Comme mentionné précédemment la MC entraîne régulièrement des carences en Vit D. A long terme, la MC non prise en charge entraîne des troubles osseux jusqu'à la possible apparition d'ostéoporose (59) Cette atteinte osseuse est la plus fréquente chez les patients cœliaques pouvant affecter 75% d'entre eux, avec ou sans symptômes digestifs, quels que soient l'âge et le sexe. Souvent c'est une forme sévère et réfractaire aux médicaments que contractent les malades. Associé à cette pathologie, le risque de fractures osseuses est multiplié par 43 chez les patients atteints de MC à cause d'une densité minérale osseuse plus faible (59). Cependant l'instauration d'un RSG

permet plus ou moins de normaliser ce trouble. La prévalence de la MC est également plus élevée chez les malades ostéoporotiques. Différentes étiologies ont été référencées chez les patients cœliaques atteints d'ostéoporose (59) :

- Une malabsorption du calcium, de la Vit D, des nutriments, de l'albumine etc. entraînant une malnutrition ;
- Un apport insuffisant de calcium dans l'alimentation à cause d'une intolérance au lactose souvent associées à la MC ;
- Une hyperparathyroïdie secondaire liée au manque de calcium favorisant la résorption osseuse ;
- Une inflammation système entraînant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires favorisant la synthèse des ostéoclastes ;
- Un hypogonadisme, en lien avec un déséquilibre hormonal et une malnutrition, entraînant des troubles hormonaux (ménopause précoce, résistance aux androgènes, hyperprolactinémie, etc.) pouvant induire une ostéoporose.

5.6 Autres

Un nombre très important de maladies associées à la MC a été reporté ces dernières années pour pouvoir toutes les détailler. De plus, il est fréquent que les mécanismes sous-jacents permettant de les associer ne soient pas connus. Le tableau 10 ci-dessous permet de faire un état des lieux des différentes maladies recensées chez des patients cœliaques :

Tableau 10 : Récapitulatif des maladies associées à la maladie cœliaque

Maladies autoimmunes		Maladies idiopathiques	Maladies chromosomiques
Diabète de type 1	Anémie hémolytique auto-immune	Cardiomyopathie dilatée	Syndrome de Down
Thyroïdite d'Hashimoto	Carence en IgA	Epilepsie avec ou sans calcifications	Syndrome de Turner
Maladie de Graves	Gastrite atrophique auto-immune	Ataxie cérébelleuse	Syndrome de Williams
Hépatite auto-immune	Syndrome de Sjögren	Neuropathie périphérique	
Cirrhose biliaire primitive	Sclérodermie	Crises myocloniques multiples	
Dermatite herpétiforme	Lupus érythémateux systémique	Sclérose en plaques	
Vitiligo	Polymyosite	Atrophie cérébrale	
Maladie d'Addison	Polyarthrite rhumatoïde	Maladies intestinales inflammatoires chroniques	
Alopécie	Myasthénie grave	Sarcoïdose	
Psoriasis	Maladie de Berger	Atopie/allergies	

D'après (54).

6. Diagnostic

Le diagnostic de la MC se base sur la présence de caractéristiques cliniques, d'une sérologie positive des Ac spécifiques de la MC, d'atteintes histologiques *via* la réalisation de biopsies de l'intestin grêle ainsi qu'une amélioration de la pathologie lors de l'instauration d'un RSG (88-93).

6.1 Clinique

L'apparition des premiers symptômes cliniques et/ou biologiques constitue les premiers éléments permettant de poser un diagnostic. Comme mentionné précédemment, ces signes sont d'une très grande diversité pouvant évoluer durant la vie du patient (cf. tableaux 6,7 et 9). De nos jours, la MC est beaucoup moins sous-estimée qu'auparavant, cependant elle reste difficile à diagnostiquer. L'anamnèse ainsi que les examens cliniques doivent être réalisées de façon minutieuse afin de ne pas passer à côté (88).

6.2 Sérologie

L'utilisation massive des tests sérologiques depuis le début du siècle a entraîné une augmentation significative des diagnostics de MC (88). Cela permet l'identification de sujets suspects et par la suite de confirmer le diagnostic via une évaluation histologique. Plusieurs

marqueurs sérologiques sont utilisés afin de réaliser les dépistages. Ils ont plus ou moins une sensibilité et/ou une spécificité élevée. On les classe en deux groupes (88) :

- Les auto-Ac dirigés contre des auto-Ag : Ac anti-endomysium et Ac anti-TG2 ;
- Les Ac dirigés contre l'agent toxique : Ac anti-gliadine et Ac anti-gliadine désamidée.

Ces Ac sont des IgA ou des IgG. Dans la pratique, les IgG seront dosés essentiellement lors que les patients potentiellement cœliaques souffrent d'une déficience en IgA. Le tableau 11 ci-dessous résume l'ensemble des marqueurs sérologiques utilisés dans le diagnostic de la MC.

Tableau 11 : Performance des marqueurs sérologiques pour le diagnostic de la maladie cœliaque

Marqueurs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Commentaire
Ac anti-TG2	IgA : 98 IgG : 70	IgA : 98 IgG : 95	Test de référence
Ac anti-endomysium	IgA : 95 IgG : 80	IgA : 99 IgG : 97	Opérateur dépendant, nécessite l'immunofluorescence
Ac anti-gliadine désamidée	IgA : 88 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 98	Comparable à TG2
Ac anti-gliadine	IgA : 85 IgG : 80	IgA : 90 IgG : 80	N'est plus recommandé

D'après (89).

6.2.1 IgA anti-endomysium

L'endomysium correspond au tissu conjonctif autour du muscle lisse. Les IgA anti-endomysium se liant à l'endomysium va produire un aspect très typique visible *via* l'immunofluorescence indirecte (88 ;90). Il est nécessaire de quantifier les valeurs obtenues car même un faible titre d'IgA est spécifique de la MC. Les IgA sériques vont cibler à l'intérieur de l'endomysium la TG2. Ce test figure comme une analyse très sensible et spécifique, néanmoins il est très onéreux car le substrat utilisé provient d'un tissu d'œsophage du singe ou du cordon ombilical humain. L'évaluation de l'immunofluorescence peut engendrer également des variabilités d'interprétation, nécessitant des opérateurs expérimentés afin d'obtenir des résultats précis (88 ;90).

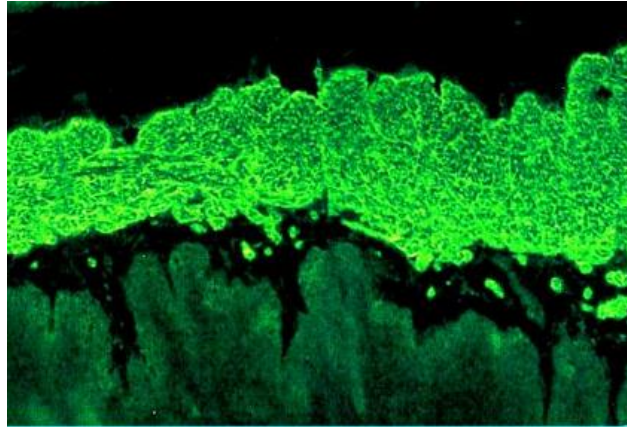


Figure 25 : Détection d'IgA anti-endomysium au niveau d'un tissu œsophagien d'un singe par immunofluorescence indirecte D'après (90).

6.2.2 IgA anti-TG2

En 1997, on a découvert que la cible des Ac anti-endomysium était la TG2. Depuis, la TG2 humaine a été commercialisée très largement permettant la réalisation de tests immunoenzymatiques de type ELISA (88-90). Il est beaucoup plus facile à réaliser et moins onéreux tout en restant hautement sensible et spécifique. C'est pourquoi, il figure comme le test de choix pour le diagnostic de la MC un peu partout dans le monde, néanmoins il existe des différences entre les kits commercialisés pouvant engendrer des différences au niveau de la qualité du test.

6.2.3 IgA et IgG anti-gliadine désamidée

Ils figurent comme les derniers tests sérologiques commercialisés. Ils se basent sur la technique ELISA et se montrent d'une très grande fiabilité pour le dépistage de la MC (89). Il n'y a pas forcément d'avantage par rapport aux Ac anti-TG2. Toutefois, les essais des IgG anti-gliadine désamidée sont légèrement plus sensibles que ceux recherchant et quantifiant les IgG anti-TG2. Ainsi, la recherche des s IgG anti-gliadine désamidée est le test de choix lorsque les patients présentent un déficit en IgA ou encore pour les enfants de moins de 2 ans car la sensibilité des autres tests est plus faible avant cet âge (89). A noter que les Ac anti-gliadine furent les premiers tests mis au point en 1980 mais ne sont plus recommandés pour le diagnostic de la MC.

6.3 Histologie

6.3.1 Biopsie duodénale

L'histologie, en concordance avec des résultats sérologiques positifs, est considérée comme le gold standard pour le diagnostic de la MC. Les premiers signes histologiques évocateurs d'une entéropathie peuvent être visibles lors d'une endoscopie (88). On observe alors une atteinte des plis duodénaux (fissurés, aplatis, diminution du nombre et/ou de la taille, muqueuse en mosaïque etc.). Néanmoins, les observations endoscopiques manquent de sensibilité et de spécificité. C'est pourquoi, la réalisation de biopsies lors d'une fibroscopie œsogastroduodénale est nécessaire pour confirmer le diagnostic (88). Ces biopsies doivent être effectuées lorsque les patients ne sont pas sous RSG (ingestion d'au moins 3g de gluten par jour pendant au moins deux semaines). Les lésions histologiques peuvent se répartir de façon hétérogène au niveau du duodénum ou de la partie supérieure du jéjunum. Il est important que plusieurs prélèvements soient réalisés. Il est recommandé d'effectuer quatre biopsies au niveau de la deuxième partie du duodénum et deux autres au niveau du bulbe. Il est essentiel pour une bonne évaluation des échantillons que ces derniers soient faits avec une bonne orientation.

6.3.2 Classifications des lésions

Durant ces dernières décennies de multiples classifications histologiques de la MC ont été mises en place afin d'améliorer au fil du temps la communication entre les pathologistes et les cliniciens. Deux principales classifications sont utilisées de nos jours, celle de Marsh modifiée par Oberhuber et plus récemment celle de Corazza et Villanacci (88). Elles utilisent comme critères l'hyperplasie des cryptes, l'atrophie villositaire et l'augmentation des LIÉ.

6.3.2.1 La classification de Marsh-Oberhuber

Elle catégorise la MC selon 4 états (du type 0 au type 3) (88). Cette répartition est majoritairement utilisée pour le diagnostic des patients cœliaques. Il est parfois difficile pour certains d'entre eux d'évaluer leur état ou même de mettre en évidence la maladie à son début.

Tableau 12 : Classification de Marsh-Oberhuber

Classification de Marsh-Oberhuber	Critères histologiques		
	LIE > 40 pour 100 CE	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Type 0	Non	Non	Non
Type 1	Oui	Non	Non
Type 2	Oui	Oui	Non
Type 3a	Oui	Oui	Oui (partielle)
Type 3b	Oui	Oui	Oui (subtotale)
Type 3c	Oui	Oui	Oui (totale)

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux
D'après (88).

6.3.2.2 La classification de Corazza et Villanacci

Dans le but de simplifier la graduation de la MC, Corazza et Villanacci ont établi cette classification divisant les lésions en deux catégories, non atrophiques (grade A) et atrophiques (grade B) (88).

Tableau 13 : Classification de Corazza et Villanacci

Classification de Corazza et Villanacci	Critères histologiques		
	LIE > 40 pour 100 CE	Hyperplasie des cryptes	Atrophie villositaire
Grade A	Oui	Oui ou non	Non
Grade B1	Oui	Oui	Oui (partielle ou subtotale)
Grade B2	Oui	Oui	Oui (totale)

LIE : lymphocyte intra-épithéliaux
D'après (88).

La comparaison des deux méthodes de classification (Tableau 14) plaide en faveur de celle de Corazza et Villanacci qui permet de mieux identifier les stades de la MC (54).

Tableau 14 : Comparaison entre les deux classifications permettant la graduation des atteintes histologiques dans la maladie cœliaque

Classification de Marsh-Oberhuber	Classification de Corazza et Villanacci
Type 1	Grade A
Type 2	
Type 3a	Grade B1
Type 3b	
Type 3c	Grade B2

6.4 Génétique

Le phénotypage des molécules HLA-DQ2/DQ8 ne figure pas comme le test de référence pour le diagnostic de la MC cependant il peut s'avérer utile dans certains cas (88) :

- Un résultat négatif peut être utile afin d'exclure la MC ;
- Lorsque la sérologie est négative et qu'il y a une atteinte histologique caractéristique ou inversement ;
- Pour identifier les patients à risque parmi les membres d'une famille afin d'envisager un éventuel dépistage ;
- Pour les patients atteints d'autres maladies AI susceptibles de contracter une MC.

Les tests sont réalisés par des techniques de biologie moléculaire et plus particulièrement l'amplification en chaîne par polymérase (Polymerase chain reaction, PCR) (91). C'est une méthode analytique permettant de détecter des séquences d'ADN spécifiques grâce à un procédé d'amplification moléculaire. Ce test se base déroule en trois étapes se répétant de nombreuses fois de façon automatisée (91) :

- La dénaturation de l'ADN, c'est-à-dire la séparation des deux brins d'ADN ;
- L'hybridation de l'ADN à étudier avec des amorces complémentaires ;
- La polymérisation de l'ADN grâce à une enzyme, la Taq polymérase, permettant la synthèse du brin d'ADN à partir des amorces.

6.5 Recommandations

6.5.1 Chez l'enfant

Le Comité de Nutrition de la société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) recommande deux démarches différentes de diagnostics de la MC pour la population pédiatrique (92;93).

6.5.1.1 Sujets des signes évocateurs de la MC

Pour ces patients souffrants des symptômes évoqués dans le tableau 6, la démarche consiste dans un premier temps à rechercher les IgA anti-TG2 associé à un dosage des IgA totales (92; 93). Si le taux de ces derniers est faible (<0,2g/L) alors il est recommandé de doser les IgG

caractéristiques de la MC et plus particulièrement les IgG anti-gliadine désamidée (valable aussi pour les enfants de moins de deux ans). Certains cas de faux négatifs peuvent se manifester (c'est-à-dire une sérologie négative) lorsque par exemple les patients sont sous RSG ou ont moins de deux ans ou un traitement immunosuppresseur ou une entéropathie liée à une perte de protéines. Lorsque les IgA anti-TG2 s'avèrent positives, la démarche est différente en fonction de leur taux (91;92) :

- Si le taux d'IgA anti-TG2 est inférieur à dix fois la limite supérieure des valeurs normales, des prélèvements biopsiques doivent être réalisés.
 - Si les lésions sont classées type 2 ou 3 selon la classification de Marsh-Oberhuber alors le diagnostic est confirmé.
 - Si les lésions sont classées type 0 ou 1 alors d'autres examens doivent être effectués.
- Si le taux d'IgA anti-TG2 est supérieur à dix fois la limite supérieure des valeurs normales, la réalisation de biopsies n'est pas obligatoire. Pour le confirmer le diagnostic, il est possible d'effectuer une sérologie IgA anti-endomysium et/ou un typage HLA.

6.5.1.2 Sujet symptomatique mais à risque de MC

Ce groupe correspond aux patients atteints de maladie associées à la MC (DT1, TH, etc.) ou ayant des sujets apparentés au premier degré à un patient cœliaque (92;93). Il est recommandé dans un premier temps d'effectuer un typage HLA. L'absence de HLA-DQ2/DQ8 exclue de façon très probable la présence d'une MC. Si le typage montre une prédisposition génétique alors un dosage des IgA anti-TG2 est recommandé :

- Si la sérologie est négative alors un nouveau dosage devra être effectué dans les deux-trois ans à venir.
- Si la sérologie est positive alors il doit être envisagé de réaliser des biopsies. Un dosage préalable des IgA anti-endomysium doit être fait si le taux d'IgA anti-TG2 est inférieur à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. Si la sérologie IgA anti-endomysium est négative alors les sérologies doivent être répétées tous les trois à six mois sous un régime classique contenant du gluten.

6.5.2 Chez l'adulte

Le diagnostic de la MC chez l'adulte se fait selon un algorithme (92;93). Dans un premier temps, la sérologie des IgA totales et IgA anti-TG2 est recommandée. En fonction du taux de ces dernières (bas ou haut), la réalisation de biopsies ou d'autres sérologies (IgA anti-endomysium, IgG anti-TG2, IgG anti-gliadine désamidée) seront effectuées. La réalisation d'études génétiques n'est pas recommandée dans la pratique mais il peut permettre l'exclusion de la maladie. La figure 26, ci-dessous, permet de résumer les étapes permettant le diagnostic de la MC (54).

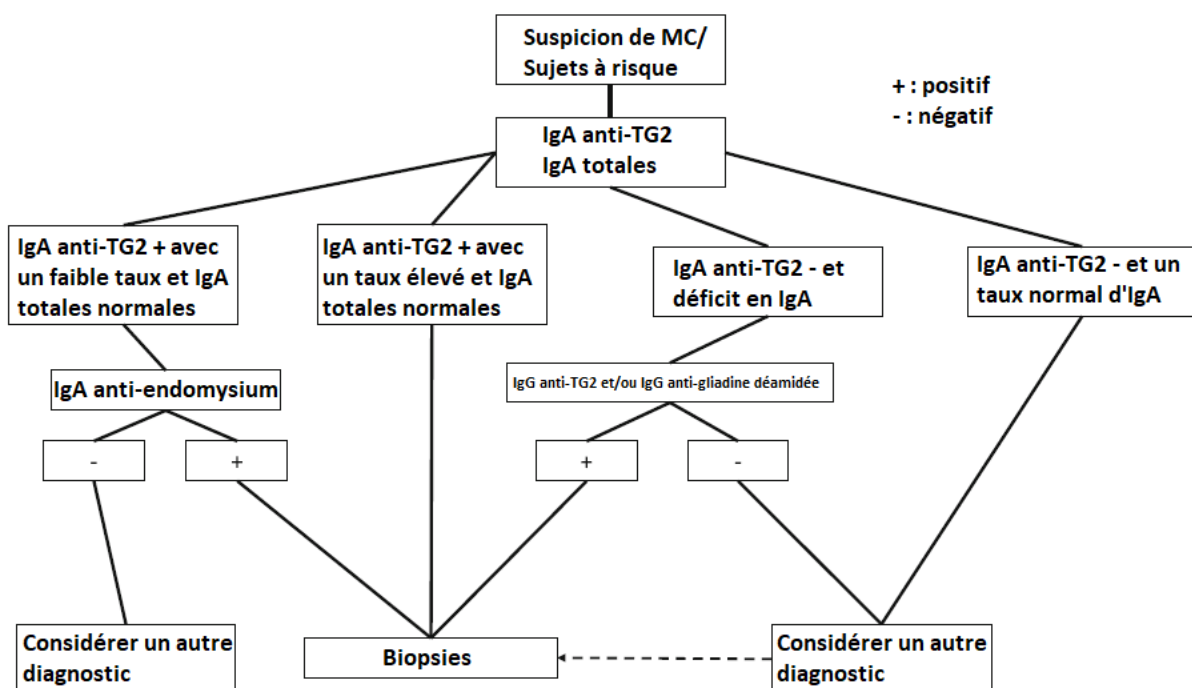


Figure 26 : Algorithme de diagnostic de la maladie cœliaque
D'après (54).

Partie IV : Traitements, prises en charge et perspectives d'avenirs pour les patients cœliaques

1. Traitements

1.1 Régime sans gluten

1.1.1 Généralités

Actuellement, le seul traitement disponible contre les troubles liés au gluten décrits précédemment consiste en l'éviction du gluten (3 ;94). Comme mentionné précédemment, le gluten est contenu dans quatre céréales : le blé, l'orge, le seigle et l'avoine. Le cas de l'avoine est un peu différent des autres de par sa faible teneur en prolamines, elle peut être tolérée chez certains patients. Néanmoins le risque de contamination croisée (culture, récolte, transport, stockage, conditionnement) avec les autres céréales est élevé, c'est pourquoi la consommation d'avoine est par conséquent interdite de manière générale.

En théorie, l'instauration d'un RSG semble assez simple, toutefois la consommation des aliments contenant du gluten (Tableau 1) et toutes les sources cachées de gluten (Tableau 2) fait partie de l'alimentation quotidienne d'une personne vivant dans un pays industrialisé, rendant la pratique de ce régime beaucoup plus compliqué que ce qu'il ne peut paraître. L'annexe 1 permet de faire un état des lieux des produits autorisés, interdits et ceux autorisés après la réalisation d'un contrôle en cas de maladies liées au gluten (3;94).

Le marché du sans gluten est devenu depuis les 2 dernières décennies un véritable business pour l'industrie agro-alimentaire. En 2016 dans le monde, il atteignait une valeur de 3,5 milliards de dollars et les estimations disent qu'en 2020 ce marché atteint les 4,7 milliards de dollars (95). Le pays le plus consommateur du « sans gluten » est les Etats-Unis. En Europe ce sont l'Angleterre et l'Italie sont les plus gros marchés. La France quant à elle était un peu en retard, néanmoins en 2014 le marché français a augmenté de 38% et les estimations révèlent que le marché français va devenir le premier marché du sans gluten européen au début de cette décennie. En effet, 6,4% de la population française sont concernés par des troubles digestifs dont 1% est atteint de la MC, 5% sont hypersensibles et enfin 0,4% est allergique aux protéines de blé dont le gluten (95). Les principales industries se partageant en France le marché sont (96) :

- Schär
- Herta
- Gerblé sans gluten
- Harrys
- Barilla
- Panzani
- Carrefour
- Auchan
- Bjorg

Les produits manufacturés par ces marques permettent aux malades d’avoir une alimentation semblable à celle de la population générale. En effet, on va retrouver différents types de farines (riz, maïs, châtaigne, sarrasin, etc.), du pain, des pâtisseries et viennoiseries, des pâtes sèches, des pâtes (à pizza, feuilletées, brisées etc.), des biscuits et céréales, des bonbons, des plats préparés/surgelés (96).

1.1.2 Réglementations

1.1.2.1 Définitions

Le *Codex Alimentarius* a mis en place différentes définitions en fonction de la teneur en gluten de l’aliment ou du produit final destiné à la consommation (97) :

- Les aliments exempts de gluten sont des produits composés, fabriqués ou constitués à partir :
 - D’éléments ne contenant pas de blé, de seigle, d’orge, d’avoine ainsi que leurs variétés croisées. La teneur en gluten ne doit pas dépasser 20 mg/kg au total.
 - D’éléments contenant du blé, du seigle, de l’orge, de l’avoine ainsi que leurs variétés croisées mais étant traités spécialement afin de retirer le gluten pour que la teneur en gluten ne dépasse pas au total 20 mg/kg.
- Les aliments spécialement traités pour réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg, contenant d’éléments à base de blé, de seigle, d’orge, d’avoine ou de leurs variétés croisées.

1.1.2.2 Etiquetages et logo

La commission des communautés européennes a mis en place un règlement (n°41/2009) relatif à la composition et à l’étiquetage des denrées alimentaires convenant aux personnes souffrant d’une intolérance au gluten (98). Ce règlement permet aux fabricants d’apposer la

mention « très faible teneur en gluten » pour les aliments spécialement traités en vue de réduire leur teneur en gluten entre 20-100 mg/kg. La mention « sans gluten » ne peut figurer que sur les denrées alimentaires dont la teneur en gluten ne dépasse les 20 mg/kg. Ces deux mentions doivent figurer à proximité du nom du produit vendu.

Le logo « épi barré » (Figure 27) permet aux consommateurs de sans gluten d'être assurés que le produit le possédant appartient aux aliments qualifiés comme étant exemptés de gluten. Ce logo a été créé par l'association cœliaque du Royaume-Uni et est maintenant la propriété de l'association européenne des sociétés cœliaques (Association of European Coeliac Societies, AO ECS). Cette dernière autorise les associations nationales comme l'association française des intolérants au gluten (AFDIAG) à l'utiliser. L'AFDIAG a déposé le logo représentant un épi barré à l'institut national de la propriété intellectuelle (99). En France, ce logo permet de référencer pas moins de 3500 références actuellement disponibles. Les adhérents de l'association ont la possibilité de bénéficier d'une liste, réactualisée annuellement, des produits estampillés du logo.



Figure 27 : Logo « épi barré »
D'après (98).

1.1.2.3 Contrôles

Les contrôles qualités sont indispensables pour assurer la conformité des produits. Cependant selon si le produit possède une des deux mentions citées ci-dessus ou le logo, les mesures à prendre par les fabricants sont différentes (99). En effet, pour qu'une denrée alimentaire dispose du logo « épi barré » les industriels doivent réaliser des analyses et obtenir une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg. De plus, un audit doit être réalisé auprès de l'AO ECS afin de justifier l'absence de contamination, par des résidus de gluten, à chaque étape de fabrication,

conditionnement, expédition, etc. Pour continuer de bénéficier du logo, tout ceci doit être renouveler chaque année. Les produits bénéficiant de la mention « sans gluten » sont quant à eux non soumis à ces contrôles réguliers. Les fabricants doivent seulement prouver lors d'un contrôle par la direction des fraudes que le produit en question a bien une teneur en gluten inférieure à 20 mg/kg.

Concernant les méthodes d'analyses, ces dernières doivent être validées et calibrées avec une limite de détection de la teneur en gluten inférieure ou égale à 10 mg/kg (97). La détermination quantitative du gluten repose sur une méthode immunologique de type ELISA ou toutes autres méthodes équivalentes en termes de sensibilité et spécificité. L'Ac utilisé pour la détection doit être spécifique des peptides toxiques du gluten et ne doit pas interagir avec les autres constituants du produit à analyser.

1.1.3 Prise en charge du régime sans gluten

Les patients cœliaques ont la possibilité, depuis 1996 en France, de bénéficier d'une prise en charge des produits sans gluten en suivant un protocole bien défini par la sécurité sociale (100).

1.1.3.1 Demande de prise en charge par le médecin traitant

La première étape du remboursement est la confirmation du diagnostic de la MC *via* les biopsies afin de montrer une atteinte histologique. A partir de là, le médecin traitant du patient peut faire une demande, auprès de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM), d'affection longue durée (ALD). Selon l'état du patient, deux types d'ALD sont possibles (100) :

- ALD non exonérante permettant un remboursement à 100% des examens médicaux et à 60% des produits sans gluten ;
- ALD hors liste ou polyopathie invalidante permettant une prise en charge totale des examens médicaux et des produits sans gluten. Seuls les patients présentant des complications ou des pathologies associées invalidantes peuvent en bénéficier.

Une fois la demande d'ALD évaluée et acceptée par la CPAM, le médecin traitant adresse au patient une ordonnance de prescription de produits diététiques sans gluten d'une validité de 6 mois ou d'1 an.

1.1.3.2 Le remboursement du patient

Les démarches de remboursement doivent être réalisées par le patient. Cette demande se fait uniquement 1 seule fois par mois. Il doit transmettre à sa CPAM différents documents (100) :

- Un document Cerfa n°10465*01 « Aliments sans gluten » (Annexe 2) où les étiquettes spécifiques des produits concernés doivent y être collées.
- Une facture mensuelle des achats
- Une attestation sur l'honneur justifiant le paiement des achats mensuels
- Une photocopie de l'ordonnance du médecin traitant.

Toutefois le remboursement des produits est seulement partiel. En effet, le montant de remboursement des denrées se base sur le tarif des listes des produits et prestations remboursables (LPPR). Cela signifie que ce n'est pas le prix réel d'achat du produit qui est pris en compte par la CPAM. De plus, le remboursement mensuel est plafonné (100) :

- Pour les patients âgés de 10 ans et plus, le remboursement maximal est de 45,73€ par mois sur la base du tarif LPPR ;
- Pour les patients âgés de moins de 10 ans, le remboursement maximal est 33,54€ par mois sur la base du tarif LPPR.

Selon l'ALD conférée au malade, ce montant sera remboursé à 60% (le reste peut être pris en charge par une mutuelle) ou à 100%. Dans tous les cas, la différence entre le prix réel d'achat et le tarif LPPR reste à la charge du patient, ainsi que tous les dépassements éventuels du plafonnement de remboursement.

1.1.3.3 Les produits concernés

Les produits diététiques sans gluten sont répartis en 4 catégories : les farines, les pains, les pâtes et les biscuits (100). Ces produits sont classés en fonction de la catégorie dans laquelle ils appartiennent sur une liste LPPR (Annexe 3). Pour faire partie de cette liste, le fabricant doit obtenir un numéro d'agrément donné par le ministère de la Santé, certifiant que le produit respecte les normes des aliments dits « sans gluten » définies par le *Codex alimentarius* ainsi que les normes d'assurance qualité en vigueur. De plus, le fabricant doit apposer, sur l'emballage de l'aliment, une étiquette (Figure 28) code-barres détachable et autocollante, spécifiant la catégorie auquel il appartient ainsi que sa tranche de poids. Tous

ces produits sont disponibles sur internet, en pharmacie, dans les magasins diététiques ainsi que les grandes surfaces.



*Figure 28 : Exemples d'étiquettes code-barres des produits sans gluten appartenant à la liste des produits et prestations remboursables
D'après (101).*

1.1.3.4 Actualisation de la prise en charge

En juin 2019, un décret a été publié expliquant que l'identification de l'ensemble des produits bénéficiant d'un code LPPR allait être modifiée (101). Cela entraîne notamment la modification des codes-barres des produits sans gluten. Les autorités ont imposé que ces changements soient opérés avant le 1^{er} Avril 2020. L'AFDIAG a fait savoir que cela allait avoir des répercussions sur le remboursement des produits car les fabricants ont accolé aux produits fabriqués les anciens codes-barres et l'ensemble des produits mis en vente au-delà du 1^{er} Avril 2020. Ces derniers possédant les anciens codes-barres subissent cependant un refus de prise en charge depuis la date butoir.

Le média en ligne spécialisé dans le sans gluten, « Because Gus », a réalisé différents questionnaires (102). Cela a permis notamment d'estimer que seulement 41% des patients cœliaques réalisés les démarches afin d'obtenir un remboursement, que 28% n'ont jamais essayé et que 23% ont abandonné. Ces chiffres confirment la lourdeur et la complexité des démarches à réaliser. C'est pourquoi la sécurité sociale tente d'alléger les procédures. En effet, avec l'application mobile Ameli, les malades atteints de la MC peuvent scanner directement les étiquettes codes-barres LPPR et envoyer directement une demande auprès de sa CPAM.

1.1.4 Educations des patients

Afin d'améliorer l'observance, d'observer des bénéfices, l'éducation thérapeutique et la compréhension du RSG ainsi que de la pathologie en elle-même sont primordiales chez les patients (103). Le principe de base est l'exclusion totale du gluten à vie. Néanmoins parmi les malades cœliaques, la sensibilité au gluten peut être extrêmement variable d'un individu à un autre et également au sein d'un même individu au cours de sa vie. Cela signifie qu'un patient peut ingérer une quantité importante de gluten par jour sans présenter aucun symptôme et d'autres développeront des signes cliniques à la moindre ingestion d'une quantité minime de gluten. Ce type de patients, présentant peu ou pas de symptômes, peut être amené à ne pas respecter un régime strict. Il est nécessaire d'insister et de montrer que l'ingestion de gluten peut engendrer des effets néfastes, sur le plus ou moins long terme, pour leur santé.

Dans tous les cas, un malade doit être sensibilisé aux risques et aux pièges du quotidien pouvant survenir (103). L'apprentissage de la lecture des étiquettes est l'un des principaux enjeux permettant d'éviter toutes contaminations accidentelles. En effet, énormément de composants des produits issus notamment de l'industrie agro-alimentaire sont sources de gluten (104). Le tableau 15 résume les composants autorisés (n'étant pas une source de gluten) ou interdits (étant une source de gluten) pouvant figurer sur l'étiquette d'un produit (105). La connaissance approfondie des aliments, des techniques de cuisine/pâtisserie permet au malade d'améliorer l'observance du RSG. Pour limiter les contraintes qui peuvent être présentes lors de l'instauration d'un RSG, un accompagnement des patients par différents professionnels qualifiés (médecins, psychologue, diététicien, pharmacien notamment) est nécessaire pour une très grande majorité des patients.

Tableau 15 : Composants autorisés ou non pour un patient cœliaque

Composants autorisés pour un patient cœliaque	<ul style="list-style-type: none"> • Acidifiants • Agar-agar • Alginate • Amidon (sans autre précision) • Amidon modifié • Amidon transformé • Antioxygènes • Arômes • Arôme de malt • β carotène • Carraghénanes • Collagène • Colorants • Conservateurs • Dextrines, Dextrose • Émulsifiants • Exhausteurs de goût • Extrait de levure • Extrait de malt • Extrait d'algues • Farine de guar et de caroube • Féculé de pommes de terre • Ferments lactiques • Fructose • Gélatine alimentaire • Glucose et Sirop de Glucose • Glutamate • Gomme arabique • Gomme de guar • Gomme de xanthane • Gomme d'acacia • Graisse animale • Graisse végétale • Inuline, Lécithine • Maltodextrines • Oligofructose • Pectine • Polyols • Polydextrose • Quinoa • Sarrasin ou blé noir, stabilisants
Composants interdits pour un patient cœliaque	<ul style="list-style-type: none"> • Amidon de blé • Amidon issu des céréales interdites • Acides aminés végétaux • Assaisonnement (sans autre précision) • Avoine • Blé ou froment • Épeautre (blé ancestral) • Féculé de blé • Féculé (sans autre précision) • Gélifiants non précisés • Kamut (blé ancestral) • Malt • Matières amylacées • Orge • Pain azyne (farine de blé non levée) • Polypeptides • Protéines végétales • Seigle • Triticale (hybride de blé et de seigle) • Gruau • Liant protéinique

D'après (105).

1.1.5 Observance

L'observance (ou l'adhérence) au RSG est le point essentiel de l'amélioration de l'état général d'un patient cœliaque. La mesure de l'adhérence est difficilement faisable à très grande échelle. En 2009, une revue systématique a été réalisée au Royaume-Uni, se basant sur 38 études publiées entre 1980 et 2007 (106). Dans un premier temps, il a été observé que selon les auteurs, la définition de l'adhérence au RSG était différente selon son mode d'évaluation et de sa quantification. En effet, des études considèrent que les patients adhérents au RSG étaient ceux qui avaient un régime qualifié « d'assez strict » ou « strict » tandis que d'autres estiment que ce sont seulement ceux qui suivent un régime « strict » qui peuvent être considérés comme adhérents. Selon les études, les méthodes d'évaluations de l'observance sont différentes. Par exemple, elles peuvent se baser sur le nombre de portions de gluten qu'un patient peut ingérer dans une semaine, sur la quantité (en mg) de gluten ingéré, sur des déclarations plus ou moins précises du malade, sur des critères histologiques ou encore sérologiques. Toutes ces modalités d'évaluation montrent qu'une analyse précise des données est complexe et inappropriée. Outre ces contraintes analytiques, les taux d'adhérence stricte oscillent entre 44 et 90%. Les taux de non-adhérence complète sont quant à eux estimés entre 0 et 32% (la plupart ayant une non-adhérence inférieure à 5%) (106). Une majorité des non-observant stricts a été reportée chez les enfants et les groupes ethniques minoritaires. Cependant, une majorité des patients cœliaques, plus de 60%, a été catégorisée comme étant partiellement non-adhérent.

Les études ont examiné une multitude de facteurs, démographiques, psychologiques, et culturels ainsi que la présence d'autres pathologies et traitements pouvant interagir avec l'observance du RSG (106). Il ressort que les facteurs ayant une forte concordance avec l'adhérence du régime sont des facteurs cognitifs, émotionnels et socioculturels. De plus, un suivi diététique, l'appartenance à un groupe de soutien et/ou une association pour les malades cœliaques renforcent également l'acceptabilité et l'adhérence au régime. Il est compliqué de savoir si ces chiffres sont réellement représentatifs car les patients n'étant pas ou peu adhérents au RSG peuvent être plus susceptibles à ne pas participer aux études, entraînant une éventuelle surestimation du taux des malades observant au RSG.

1.1.6 Bénéfices

L'instauration du RSG, si ce dernier est suivi, permet aux patients cœliaques d'améliorer très nettement leur état physiologique et parfois même psychologique. Dans la très grande majorité des cas on observe une amélioration et une guérison rapide des symptômes digestifs est observée (50;66). Les manifestations extra-digestives telles que les atteintes osseuse et hépatique régressent généralement aussi. Les carences observées au cours de la maladie, notamment les anémies, sont également corrigées. Classiquement, on observe une baisse des marqueurs sérologiques après quelques mois de pratique alimentaire et ils deviennent généralement négatifs au bout de 6 mois à 1 an de RSG. En terme de prévention, le RSG a montré de très bons résultats, notamment dans l'apparition d'une ostéoporose, d'une éventuelle pathologie AI associée à la MC (DT1, TH, etc.) ou encore la survenue de complications malignes précédemment exposés. Ces améliorations et la prévention d'autres pathologies induisent une réduction des coûts de soins de santé du patient et également une augmentation de l'espérance de vie semblable à celle de la population générale.

Bien qu'une amélioration de l'atteinte de la muqueuse intestinale soit visible, la guérison complète de cette dernière est rarement obtenue (107;108). Selon plusieurs études, la cicatrisation de la muqueuse est variable en fonction des patients. Après un an de suivi d'un RSG, la muqueuse cicatrise dans 57 à 76% des cas. Une étude algérienne a montré que la repousse villositaire était visible dans 69% des cas au bout d'un an de RSG, toutefois celle-ci peut être totale, partielle ou débutante selon les patients (108). Néanmoins, malgré une adhérence stricte au régime alimentaire, une persistance de l'inflammation de la muqueuse est observable dans certains cas où cette dernière est totalement atrophiée. Cette inflammation résulte de la persistance de l'augmentation des LIE accompagnée généralement d'une sérologie positive, montrant l'importance d'un diagnostic rapide et de qualité chez les malades cœliaques.

1.1.7 Inconvénients et difficultés rencontrées

1.1.7.1 Déséquilibre nutritionnel et toxicité potentielle

Il est admis que le RSG est un régime déséquilibré pouvant entraîner paradoxalement des carences nutritionnelles ou maintenir celles déjà présentes. Les études montrent que le plus souvent, les produits sans gluten ou à faible teneur en gluten ont une valeur nutritionnelle

plus faible, de qualité inférieure, avec une sensation en bouche pas forcément agréable pour le consommateur (107). De plus, la multitude d'enquêtes réalisées présentent le RSG comme étant un régime déficient en fibres, protéines, vitamines et oligo-éléments et d'un autre côté un régime riche en matières grasses, glucides, sucres, FODMAPS et sodium. Il est alors fréquent que les patients prennent du poids, pouvant amener au surpoids et même parfois l'obésité facteur de risque de développer une maladie cardiovasculaire.

Le danger de contamination croisée est une source de toxicité. De plus, une étude récente a révélé que les personnes (cœliaques ou non) suivant un RSG montraient une présence plus élevée de métaux lourds (plomb, cadmium, mercure et arsenic) dans le sang et les urines par rapport aux personnes ayant un régime qualifié d'usuel (107). Les auteurs estiment que c'est dû à une consommation plus importante de poissons et de riz. Une autre source de toxicité potentielle est la consommation de certains additifs alimentaires utilisés dans les processus de fabrication des produits sans gluten. Les chercheurs ont incriminé la TG microbienne largement utilisée dans l'industrie du sans gluten car elle mime fonctionnellement la TG2.

Tableau 16 : Synthèse du déséquilibre nutritionnel que peut présenter un patient sous régime sans gluten

<p>Carences nutritionnelles pouvant se manifester lors d'un RSG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo-éléments : fer, calcium, potassium, zinc, magnésium, sélénium • Vitamines : A, groupe B, C, D et E • Fibres : oligofructoses, inuline, fructanes • Protéines • Acides aminés essentiels • HDL cholestérol
<p>Composants nutritionnels pouvant être en excès lors d'un RSG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sodium • Graisses et acide gras saturés • Sucre, saccharose • Glucides dont saccharose et FODMAPS (mono et disaccharides, oligosaccharides et polyols)

D'après (107).

1.1.7.2 Troubles psychologiques et impacts sociaux

Toute modification alimentaire est susceptible de provoquer des troubles psychologiques. Les patients suivant un RSG n'en dérogent pas (104;107). Des cas de vigilance excessive pour éviter à tout prix la consommation de gluten et l'anxiété liée à cette pratique ont été reportés. L'adhérence au RSG est associée un changement important de la routine quotidienne, des activités pratiquées et des habitudes alimentaires. Par exemple, les courses alimentaires

peuvent se révéler contraignantes pour des patients avec notamment l'obligation d'un décryptage attentif des étiquettes. Pour les enfants et par voie de conséquence les parents manger à la cantine peut s'avérer compliquer. De manière générale, il est important pour un enfant d'appartenir à un groupe et d'éviter diverses moqueries éventuelles, ce qui peut être le cas pour ces enfants et donc être une source de non-adhérence au régime. Ainsi le RSG est une source d'isolation sociale potentielle quel que soit l'âge (104;107). Il a été mis en évidence que les patients avaient tendance à moins fréquenter les restaurants, les bars, moins honorer les invitations par peur de consommations accidentelles ou de contaminations croisées. Ces situations pouvant être stressantes et difficiles à accepter peuvent contribuer à l'installation progressive d'une dépression chez certains d'entre eux.

1.1.7.3 Coût et disponibilité des produits sans gluten

Précédemment, il a été mentionné qu'un des bénéfices de l'instauration d'un RSG était la diminution des coûts de soins de santé. La contrepartie de cette dernière est le coût élevé d'un tel régime. Selon plusieurs études, le prix élevé et le manque de disponibilité des produits sans gluten affectent significativement le manque d'observance du RSG (104;109). Des chercheurs américains ont réalisé une étude en 2006 sur le coût et les disponibilités des produits sans gluten et une autre en 2016 (109). Ils ont pu alors comparer leurs données. Les résultats ont montré que malgré une diminution du prix des produits sans gluten sur dix ans, ces derniers restaient significativement plus coûteux que les produits de l'alimentation dite classique. La grande distribution et la production de masse sont responsables de cette baisse des prix. Cela a permis également d'étendre la disponibilité des produits à travers les différents moyens de distribution. Néanmoins, l'étude expose que malgré l'amélioration de ces deux points, cela reste insuffisant et les qualifie de fardeau pour les patients cœliaques. C'est pourquoi, dans certains pays une aide est accordée aux patients. Par exemple, la France propose une prise en charge de la part de la Sécurité sociale, le Canada allège la fiscalité sur les produits sans gluten, le Royaume-Uni prescrit des produits sans gluten ou encore certaines assurances privées suédoises peuvent couvrir jusqu'à une hauteur de 5000 dollars les enfants diagnostiqués cœliaques (104;109).

1.1.8 L'effet de mode du régime sans gluten

Tandis que pour les patients souffrants de troubles liés au gluten, le RSG peut s'avérer contraignant, difficile à suivre... de nos jours il est devenu de plus en plus populaire au sein de la population occidentale (107). La médiatisation, la sortie de nombreux livres à succès, la popularité auprès de personnes influentes (personnalités people, sportifs, influenceurs...) font du RSG une mode, voir même, un nouveau mode d'alimentation pour certains. Des estimations montrent qu'environ 25% des personnes suivant un RSG le font sans connaître réellement les conditions d'un bon suivi (par exemple demander des plats sans gluten au restaurant et finir par un dessert en contenant). Ces personnes sont à la recherche de différents bénéfices (110) :

- Faire disparaître des symptômes, pour la plupart, digestifs sans aucun diagnostic médical préalable ;
- Obtenir des bénéfices non prouvés par la communauté scientifique comme par exemple que le RSG est meilleur pour la santé car sain « healthy » en anglais, il donne plus d'énergie et fait perdre du poids.

Lorsque le gluten est remplacé par une personne ne souffrant d'aucun trouble lié au gluten, cette dernière prend le risque de contracter un déficit d'apports en fibres, glucides, vitamines et minéraux résultant du déséquilibre alimentaire provenant d'un RSG mal effectué. Cela peut entraîner, à terme, de la fatigue et des désagréments digestifs dus à une fragilisation de la paroi intestinale (95)

Concernant le cas des sportifs, certains estiment que le RSG améliore leur performance et leur endurance. L'exemple le plus parlant est le tennisman Novak Djokovic (devenu égérie de la gamme sans gluten de la marque Gerblé) à qui on a diagnostiqué en 2011 la MC et qui depuis l'instauration d'un RSG est devenu l'un des meilleurs joueurs de la planète (actuellement numéro 1 mondial). En 2015, un questionnaire d'une étude incluant 910 athlètes ne souffrant pas de MC a révélé que 41% d'entre eux déclarent avoir suivi un RSG durant leurs carrières sportives (110). Parmi ces sportifs, 13% l'ont adopté pour des raisons médicales et 57% après un autodiagnostic d'une sensibilité au gluten. Néanmoins rien ne prouve que le RSG exerce des bénéfices sur les performances sportives et les symptômes gastro-intestinaux, soulevant l'idée de l'existence d'un effet nocebo concernant le gluten. De plus, les éventuelles carences

nutritionnelles mentionnées dans le tableau 16 semblent contradictoires avec des meilleures performances.

1.2 Alternatives au régime sans gluten et nouvelles thérapies

Une majorité des malades cœliaques perçoivent le RSG comme un traitement frustrant altérant leur qualité de vie, et pour certains les symptômes persistent malgré l'adhérence stricte. C'est pourquoi les scientifiques sont actuellement à la recherche d'alternatives ou de traitements complémentaires efficaces au RSG. La plupart des thérapies sont en phase préclinique et certaines ont débuté les essais cliniques. La figure 29 synthétise les différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la MC.

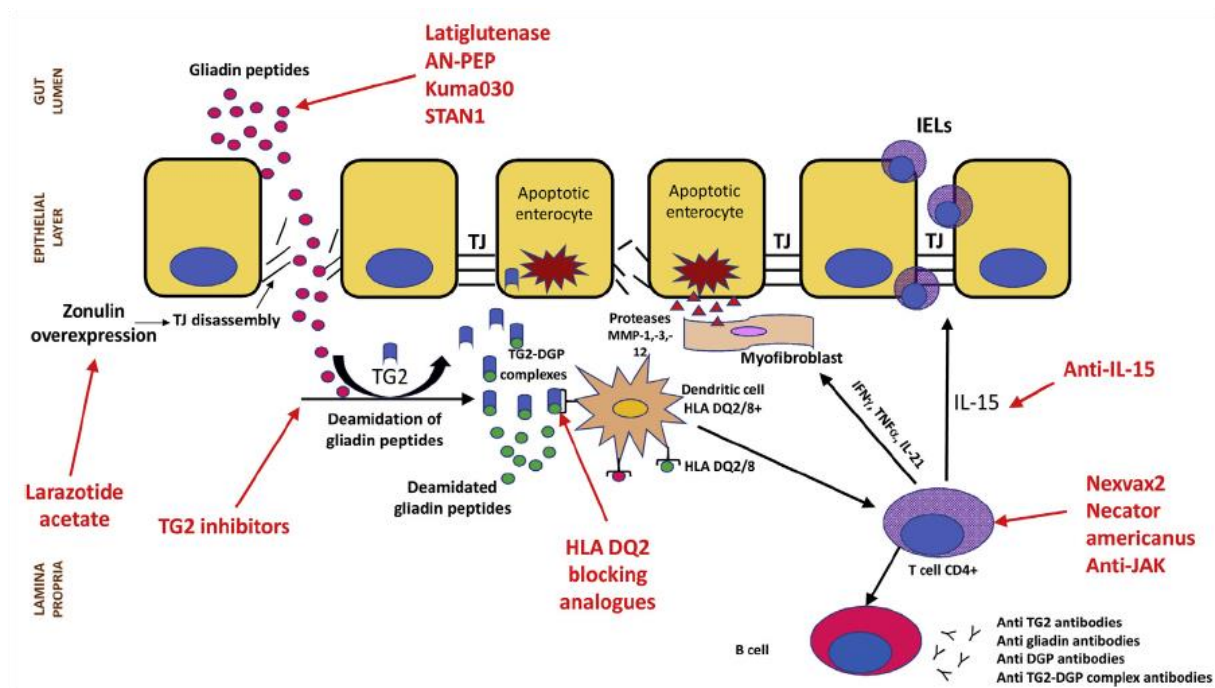


Figure 29 Différentes approches thérapeutiques pour le traitement de la maladie cœliaque
D'après (111).

1.2.1 Digestion du gluten à l'aide d'endopeptidases

Une endopeptidase permet le clivage des liaisons protéiques au sein d'une protéine. A partir de ça, les scientifiques ont donc mis en place différentes études cliniques afin d'étudier le profil d'endopeptidases sur la digestion du gluten avant qu'il atteigne le chorion et déclenche la cascade pathogénique de la MC (111). Latigluténase est l'endopeptidase la plus étudiée. Elle résulte de la combinaison de 2 peptidases recombinantes administrées par voie orale pouvant digérer le gluten en petits fragments, ciblant les résidus glutamine et proline :

- L'isoforme 2 de l'endoprotéase B dérivée de l'orge ;
- La propyl endopeptidase issue de la bactérie *Sphingomonas capsulata*.

Les essais ont montré que latigluténase étant capable de digérer seulement des petites quantités de gluten, n'est pas une alternative au RSG mais peut être utile pour les patients ingérant accidentellement du gluten (111). Différentes études cliniques de phase 2 ont été réalisées, montrant que l'apport de latigluténase n'avait pas réellement d'effet sur les symptômes par rapport au groupe placebo et selon les essais cliniques elle pouvait atténuer ou non les atteintes histologiques (111). Néanmoins, en se basant sur les résultats de ces études, une autre à montrer que latigluténase agissait sur les symptômes des patients ayant une sérologie positive (IgA anti-TG2) et adhérant au RSG.

Une autre endopeptidase est à l'étude à savoir l'*Aspergillus niger*-propyl endopeptidase (AN-PEP) provenant du champignon du même nom (111). Elle est capable de digérer des petites quantités de gluten au sein de repas complexe dans l'estomac de volontaire sain ou atteint de sensibilité au gluten non cœliaque (SGNC). Une étude en double aveugle, avec un placebo, se déroulant en deux parties à chercher à prouver l'innocuité et l'efficacité de l'AN-PEP. Dans un premier temps sur 16 patients cœliaques suivant un RSG, 7 g par jour, pendant deux semaines, de gluten ont été administrés avec l'AN-PEP (111). Puis après une pause de deux semaines, une nouvelle introduction de gluten a été réalisée avec cette fois soit le placebo soit l'AN-PEP. Les résultats n'ont montré aucun effet indésirable, une bonne qualité de vie, la sérologie restait négative et aucun changement au niveau de la muqueuse intestinale n'a été observé. Suite à ces résultats encourageant, d'autres études de phase 2 sont cours et les résultats en attente, en espérant pouvoir élargir l'étude à un nombre supérieur de patients cœliaques et sur une durée plus longue.

D'autres endopeptidases font l'objet d'études comme Kuma 030, Kumas 062 ou STAN1 (111;112). Les « Kuma » sont des protéases génétiquement modifiées issues de la kumamilisin-As (une collagénase acide) produites par la bactérie *Alicyclobacillus sendaiensis*. Les modifications induites permettent à ces dernières d'obtenir une plus grande spécificité et efficacité concernant la dégradation du gluten au niveau de l'estomac. Les études pré-cliniques concernant Kuma030, sur des LyT spécifiques de la MC, rapportent une réduction dose dépendante de la réponse inflammatoire et de la production de LyT. Les études cliniques de phase 1 ont débuté pour Kuma062. STAN 1 est quant à elle une combinaison d'enzymes

microbiennes, l'aspergillopepsine (provenant d'*Aspergillus niger*) et de la dipeptidyl peptidase IV (issue d'*Aspergillus oryzae*) retrouvées dans certains compléments alimentaires. Conçues pour dégrader le gluten avant son absorption dans le tractus gastro-intestinal, une étude clinique n'a cependant pas montré de réelle efficacité sur la sérologie toujours positive après une année de traitement sur des patients résistants au RSG avec des taux d'IgA anti-TG2 élevés (111;112).

1.2.2 Séquestration de la gliadine dans la lumière intestinale

Le polymère synthétique non absorbable, BL-7010 (association de styrène de sulfate et d'hydrométhyle méthacrylate), présente une forte affinité pour l' α -gliadine. Son rôle est de séquestrer la gliadine dans la lumière et d'éviter que ses fragments immunogènes n'atteignent le chorion. Les études pré-cliniques ont observé une efficacité de BL-7010, en préventif, sur la survenue des différentes atteintes histologiques (113). Les études cliniques de phase 1 et 2 ont été effectuées, les résultats ne sont pas encore disponibles.

1.2.3 Inhibiteurs de la zonuline

Comme mentionné précédemment, la zonuline est un des acteurs de la physiopathologie de la MC. L'altération de la perméabilité intestinale, *via* son action sur les JS, en fait une cible thérapeutique potentielle. La molécule à l'essai actuellement agit comme un antagoniste de la zonuline, est le larazotide acétate qui est un octopeptide synthétique ayant une forte homologie avec une toxine (zonula occludens) du choléra (111). Les études précliniques ont montré que le larazotide réduisait la perméabilité intestinale faite à une exposition au gluten ainsi qu'une diminution du processus inflammatoire (111). Concernant les études cliniques, les essais de phase 1 démontrent une tolérance ainsi qu'une innocuité. Néanmoins, les essais de phase 2 ne sont pas très convaincants quant à l'amélioration de la perméabilité *versus* les groupes placebos (111). Il est à noter que les patients participants bénéficiaient, toutefois, d'une amélioration des symptômes ainsi qu'une diminution des taux d'IgA anti-TG2. De plus, le larazotide a été testé sur des patients non répondants au RSG, les résultats montrent qu'une faible dose (0,5mg) de la molécule permettait de réduire significativement les symptômes cliniques (111). La synthèse des différentes études permettent de conclure que le larazotide est bénéfique pour améliorer la tolérance à l'apport de faibles quantités de gluten, comme

par exemple lors d'une ingestion par inadvertance. Par ailleurs, il améliore la qualité de vie des patients non répondants au RSG.

1.2.4 Inhibiteurs de la transglutaminase 2

Inhiber la TG2 a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières décennies. Les premières molécules à l'étude agissaient en bloquant l'accès au substrat empêchant donc l'activation de la TG2. D'autres permettent de se lier irréversiblement à la TG2 ce qui la rend totalement inactive. Les essais précliniques ont permis de prouver l'efficacité des inhibiteurs de la TG2 sur les effets toxiques du gluten (111). Toutefois, n'étant pas spécifiques de la TG2, ils peuvent se lier à d'autres TG présentes dans d'autres tissus et ainsi engendrer de sévères effets indésirables. C'est pourquoi de nouveaux inhibiteurs (ZED1098, ZED1219, ZED1227) beaucoup plus spécifiques de la TG2, environ 70 à 225 fois plus, ont été développés (110). ZED1227 a montré des résultats probants sur des modèles murins avec une bonne inhibition de la TG2 tout en se propageant très peu au niveau systémique. Actuellement en phase 2, les résultats de ZED1227 ne sont pas encore connus (111). L'un des enjeux de ces molécules est leur innocuité. En effet, la TG2 exerce également d'autres rôles tels que la cicatrisation des plaies et le développement de pathologies AI décrits chez des souris en réponse à un traitement avec des inhibiteurs de la TG2 (111).

1.2.5 Bloqueurs DQ2/DQ8

L'idée de bloquer la voie de présentation de la gliadine, *via* les molécules HLA DQ2/DQ8 présents sur les CPA, aux LyT est très intéressante (111). En effet, cela permettrait d'inhiber la réponse immunitaire et inflammatoire chez les patients cœliaques. Des premières études précliniques sont actuellement en cours (111). Différentes difficultés sont cependant à prendre en compte dans cette approche thérapeutique. Par exemple, ces molécules présentent un effet agoniste partiel ne permettant pas un blocage complet de cette voie et pouvant induire également une sévère immunosuppression.

1.2.6 Antagoniste de l'interleukine 15

L'IL-15 est une cytokine clé de la réponse immunitaire de la MC. Inhiber son signal est l'une des possibilités évoquées afin de diminuer notamment la prolifération des LIE et de freiner la capacité anti-apoptotique conférée par l'IL-15. Les essais thérapeutiques ont été menés afin de trouver un éventuel traitement pour les patients présentant une sprue réfractaire

(111;113). Différentes molécules sont à l'étude. L'une d'entre elle est Hu-Mik- β -1, un Ac monoclonal bloquant le récepteur β des IL-2 et IL-15. Actuellement Hu-Mik- β -1 en est aux essais de phase 1 chez des patients réfractaires au RSG. Trois essais de phase 2 sont en cours sur des patients non-répondants au RSG, avec une SRII ou au stade pré-lymphome pour étudier l'anticorps monoclonal anti IL-15, à savoir l'AMG 714 (111,113). Les résultats montrent une amélioration des symptômes et une diminution du nombre de LIE. Toutefois, des effets indésirables ont été rapportés comme par exemple un syndrome cérébelleux, une infection pneumococcique, une tuberculose, etc. Enfin différents mécanismes anti-apoptotiques (Bcl-2, JAK 1, JAK 3 etc.), *via* l'IL-15, ont été identifiés. Le Tofacitinib est un inhibiteur pan-JAN bloquant le signal anti-apoptotique. Il est déjà utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les essais précliniques sur des modèles de souris cœliaques ont montré des bénéfices sur les manifestations pathologiques donnant un espoir pour une thérapie efficace pour les malades (111 ; 113).

1.2.7 Vaccination

L'initiation de la MC débute par une perte de la tolérance orale vis-à-vis du gluten et plus particulièrement des peptides toxiques de la gliadine. C'est pourquoi un traitement par immunothérapie *via* une vaccination au gluten est une possibilité thérapeutique envisagée par les chercheurs, le but étant de désensibiliser les patients cœliaques aux peptides de la gliadine (111,113). Le vaccin Nexvax2 résulte de la combinaison de trois peptides (NPL001, NPL002 et NPL003) de 15 à 16 AA spécifiques de l'activation des LyT chez les patients cœliaques présentant les allèles HLA-DQ2.5, un phénotype retrouvé dans une grande majorité des malades. Le principe de Nexvax2 est le même que pour les traitements de désensibilisation utilisés pour les allergies alimentaires ou environnementales (113). Cela consiste à injecter par voie intradermique le vaccin afin que la réponse lymphocytaire ne soit plus agressive contre le gluten *via* la mise en place du processus inflammatoire. Les premiers essais cliniques de phase 1 ont permis de démontrer que les doses de ce vaccin devaient être administrées de manière *crescendo* et espacée dans le temps dans le but d'obtenir et de maintenir un taux suffisamment élevé des trois peptides mentionnés ci-dessus le seuil étant de 900 μ g, sans provoquer une réponse immunitaire et une atteinte histologique (113). Les effets indésirables observés apparaissent 2 à 5 heures après la dose initiale injectée. Ils sont semblables aux symptômes gastro-intestinaux associés à l'ingestion du gluten chez les

patients cœliaques. C'est pourquoi le profil d'innocuité de Nexvax2 est considéré comme acceptable et que des essais de phase 2 sont en cours (113).

1.2.8 Autres thérapies en développement

1.2.8.1 Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont douées de nombreuses propriétés au sein de l'organisme. Elles possèdent un fort pouvoir immunorégulateur et régénérateur affectant la plupart des cellules et molécules impliquées dans la cascade inflammatoire chronique (111). Les études *in vitro* ont démontré que les CSM agissaient sur l'ensemble des phénomènes immunitaires de la MC, notamment sur l'inhibition de la sécrétion et des fonctions de l'IL-15, sur la capacité de lyse cellulaire des NK, sur la maturation et l'activation des CPA tout en protégeant la muqueuse intestinale (111). De plus, les CSM sont impliquées dans l'inhibition de la réponse proliférative des LyT spécifiques du gluten mais également dans l'augmentation du taux d'apoptose et l'inhibition de l'IFN- γ et de l'IL-21 (111). C'est pourquoi chez des patients atteints de SR sévère des injections de CSM autologues ont été faites. Il s'en est suivi une disparition des lésions de la muqueuse associée à une rémission. Ces résultats suggèrent que les CSM pourraient être plus largement utilisées chez les patients cœliaques présentant ou non des complications.

1.2.8.2 *Necator americanus*

Il a été émis l'hypothèse qu'une infection parasitaire intestinale permettait de réguler le SI et pourrait éventuellement agir dans la prévention de l'apparition de maladies AI et allergiques. Dans les pays développés, en l'absence d'exposition à ces parasites durant l'enfance pourrait éventuellement expliquer l'apparition de maladies AI à l'âge adulte. C'est pourquoi d'après cette hypothèse les scientifiques ont imaginé un protocole afin d'inoculer un parasite chez des patients cœliaques, le *Necator americanus* (114). Ce parasite est responsable chez l'Homme de l'ankylostomose. Il est retrouvé un peu partout mais plus particulièrement dans les régions tropicales et tempérées. Une étude a été réalisée dans le but de faire ingérer, à des patients cœliaques inoculés, des doses croissantes de gluten durant 52 semaines afin d'observer l'apparition de symptômes et les atteintes intestinales (114). Les résultats ont montré que ces patients ne présentaient pas d'atteinte villositaire, que leur qualité de vie était améliorée et que le taux d'IgA anti-TG2 diminuait malgré l'augmentation de la quantité de gluten ingérée.

Les conclusions issues de ces résultats supposent que le *Necator americanus* sécrète des protéines anti-inflammatoires régulant l'immunité et la tolérance au gluten chez les malades. C'est pourquoi dans le futur l'extraction et la purification de ces protéines pourrait être envisageable (112;115).

1.2.8.3 Nanoparticules

L'utilisation des nanoparticules dans la MC fait partie des thérapies en devenir (111;113). CNP-101 est une protéine de gliadine enfermée dans une matrice polymère chargée négativement de nanoparticules (111). Cette dernière est censée induire une tolérance du gluten dans la MC. Les premiers résultats des essais de phase 2, qui sont toutefois préliminaires, montrent une réduction de la réponse inflammatoire et notamment de l'IFN- γ . Toutefois d'autres travaux sont nécessaires pour établir un éventuel profil thérapeutique. TIMP-GLIA, est également à l'étude (113). C'est un produit expérimental à base de nanoparticules. Le but de la recherche est de prouver que le produit est capable d'induire une tolérance immunitaire vis-à-vis du gluten *via* une présentation d'antigènes non-inflammatoires. Ce dernier a reçu l'accord pour débiter les premiers essais cliniques.

2. Soutien et prise en charge

2.1 Médicale

Les médecins gastro-entérologues, les pédiatres ou même les généralistes sont les premiers acteurs dans la prise en charge de la MC (116). Ce sont eux qui diagnostiquent la maladie et qui instaurent le RSG. Il est primordial que leurs discours soient convaincants pour que le RSG et le suivi de la pathologie s'effectuent de la manière la plus rigoureuse possible. En moyenne, un contrôle annuel est réalisé afin d'évaluer l'état général du patient. Des prises de sang régulières sont prescrites dans le but de déterminer l'efficacité du RSG. En effet, avec l'éviction du gluten la sérologie des Ac spécifiques de la MC devient négative en moyenne au bout d'un an. Dans certains cas, des biopsies de muqueuse intestinale sont réalisées en guise de contrôle pour mettre en évidence la régression des lésions. Elles ne sont généralement pas recommandées dans la population pédiatrique. Tous ces contrôles peuvent s'espacer si le patient est en bonne santé depuis plusieurs années. Toutefois, une consultation médicale s'impose lorsque des symptômes persistent ou que de nouveaux symptômes apparaissent.

Les médecins peuvent être un soutien psychologique pour le patient et son entourage et sont une aide pour mieux comprendre la maladie.

Les médecins ont la possibilité de proposer aux familles dont les enfants doivent suivre un RSG, d'établir un projet d'accueil individualisé (PAI) (116). Il s'agit d'un document écrit permettant de synthétiser les adaptations nécessaires pour un enfant au sein des différentes collectivités (crèche, école, collège, lycée, activités extrascolaires, etc.). Il est mis en place en collaboration avec le médecin traitant, la famille, les responsables (administratif et de la restauration) de l'établissement, le médecin et l'infirmier(e) de l'établissement. Le médecin traitant devra alors spécifier, sur une ordonnance, le régime alimentaire que l'enfant devra suivre dans le cadre de sa pathologie.

2.2 Nutritionnelle

L'accompagnement nutritionnel d'un patient cœliaque, par un diététicien nutritionniste ou un médecin nutritionniste, est très vivement recommandé (3;117). Ce sont des professionnels qualifiés connaissant parfaitement la pratique d'un RSG, la lecture des étiquettes, les pièges à éviter, etc. Différentes consultations sont proposées afin d'expliquer l'importance du RSG (aliments avec ou sans gluten, naturel ou transformés, plan alimentaire, équilibre alimentaire pour couvrir les besoins nutritionnels (atteintes des valeurs nutritionnelles de références, etc.), de répondre aux différentes questions du patient et de trouver des solutions aux problèmes rencontrés. Grâce à eux, les patients peuvent bénéficier de recettes variées, limitant la monotonie du régime. Ils permettent aussi de sensibiliser l'entourage du malade pour que l'adhérence soit maximale. Les consultations suivantes permettent d'avoir un suivi régulier du patient notamment sur l'évolution du poids et l'organisation qu'il a mis en place pour maintenir son régime. La dispensation de conseils est primordiale pour éviter au maximum le risque de contamination croisée plus particulièrement au domicile du patient (3 ; 117) :

- Les produits sans gluten doivent être rangés dans un espace dédiés. Par exemple un placard et un rayon du réfrigérateur, spécifiques aux produits sans gluten.
- Le nettoyage méticuleux des surfaces de travail, des appareils ménagers, des ustensiles de cuisine, de la vaisselle ayant été en contact avec des aliments contenant du gluten, doit être réalisé à chaque fois.

- Les plaques et la grille du four, les plaques à pâtisserie doivent être recouvert de papier sulfurisé.
- L'emploi d'ustensiles en plastiques ou inox est à privilégier à ceux en bois car ces derniers se nettoient difficilement et du gluten pourrait s'incruster dedans. Il en est de même par exemple pour un grille-pain.

Comme mentionné précédemment, l'éviction stricte du gluten peut s'accompagner de carences nutritionnelles et/ou d'excès d'apports en graisses, sucres, etc. Pour remédier à cela les professionnels de la diététique et de la nutrition conseillent aux patients cœliaques d'adopter un régime méditerranéen adapté à la MC (116). Ce dernier est largement reconnu comme étant pour prévenir les carences et certaines comorbidités. Il se compose essentiellement de fruits, légumes, légumineuses, d'herbes aromatiques, de céréales et d'huile d'olive. Les produits laitiers, la viande et le poisson sont consommés de manière modérée. Nutritionnellement parlant, c'est un régime riche en fibres, antioxydants, médiateurs anti-inflammatoires, vitamines, minéraux, oligo-éléments, de bonnes graisses (HDL cholestérol), de protéines variées avec une majorité d'origine végétale. Il est métaboliquement équilibré et agit favorablement sur le microbiote intestinal. L'alimentation joue un rôle important dans la prise en charge des patients cœliaques, il en va de même pour la pratique d'une activité physique adaptée à chacun afin de prévenir différentes comorbidités (surpoids, diabète, cholestérol, etc.) susceptibles d'impacter la vie de ces personnes (104).

2.3 Associations

L'adhésion à une association pour les patients cœliaques est fortement conseillée par les différents professionnels de santé. Les données disponibles montrent que les patients adhérents à une association ont une meilleure connaissance de leur pathologie ainsi que des mesures hygiéno-diététiques à suivre. Dans le monde entier, il existe des associations de patients permettant la diffusion d'informations diverses et permettent également le soutien aussi bien physique que psychique des malades et de leurs entourages. L'AOEC, précédemment citée, est une association indépendante à but non lucratif (118). Elle regroupe 38 associations nationales à travers l'Europe représentant les patients cœliaques. Ainsi chacune d'entre elles est représentée à l'international et partage les nouvelles informations, la reconnaissance des produits sans gluten (le logo épi de blé barré) par les patients. L'AOECS est en partenariat avec d'autres organisations internationales comme par exemple

l'association nationale cœliaque américaine (National Celiac Association) et son homologue au Canada (Canadian Celiac Association). En France, l'AFDIAG fondée 1989 compte environ 5000 adhérents. Trois missions principales organisent la vie quotidienne de l'association (119) :

- Informer les patients, le grand public, les professionnels de santé et de l'alimentation ;
- Défendre l'intérêt des malades auprès des différentes instances gouvernementales et des professionnels de l'agroalimentaire ;
- Soutenir la recherche médicale.

De nombreuses activités sont proposées aux adhérents (119). En effet, des ateliers de cuisine, des stages d'éducation nutritionnelle sont organisés pour les patients. Des animations, des campagnes de sensibilisation, des colloques médicaux ainsi que des formations (dans les universités, les écoles d'infirmières, d'ingénieures, etc.) font également partis des nombreuses actions que mène l'AFDIAG régulièrement.

2.4 A l'officine

2.4.1 Autotests

Les autotests sont des dispositifs médicaux destinés aux patients souhaitant être renseignés sur la présence éventuelle d'un marqueur biologique caractéristique d'un état physiologique ou pathologique. L'avantage de ces tests c'est qu'ils sont réalisables par le patient à son domicile. En aucun cas, ils permettent de confirmer un diagnostic. Ils servent d'orientation diagnostique et la confirmation de l'autotest doit être réalisée par un test en laboratoire qui sera interprété par un biologiste. Tous ces autotests doivent être disponibles dans les pharmacies. La plupart fonctionnent grâce à la technique d'immuno-chromatographie. Le patient va déposer un échantillon biologique (sang, urine, salive) sur une bandelette. Une migration de l'échantillon va se faire sur une bandelette et en fonction de la positivité ou non du résultat, un complexe coloré apparaît sur la bandelette quelques minutes plus tard. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande l'utilisation des autotests possédant le marquage conformité européenne (CE). Elle conseille de les acheter en pharmacies ou sur le site internet des fabricants, de ne pas hésiter à demander conseil aux pharmaciens et de bien lire la notice d'utilisation présente à l'intérieur de l'autotest.

Dans le cadre de la MC, des autotests ont été commercialisés (120). Selon les laboratoires qui les ont développés, ils permettraient de diagnostiquer plus de patients car les médecins ne pensent pas forcément à la MC au moment de poser un diagnostic. De plus, ils peuvent être recommandés lors du suivi d'RSG au long court. Ces autotests se basent sur la détection des auto-Ac liés à la MC *via* un échantillon sanguin. Dans le but d'un dépistage de la MC, l'ANSM déconseille le suivi d'un RSG avant la réalisation de l'autotest car cela pourrait fausser les résultats. De plus, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ESPGHAN préconisent d'utiliser des autotests détectant les Ac IgA anti-TG2 mais aussi un déficit éventuel en IgA totales. En effet, si le test ne détecte pas un défaut en ces immunoglobulines cela peut rendre le résultat faussement négatif. Actuellement deux types d'autotests sont disponibles sur le marché en fonction de l'Ac qu'ils détectent (120).

2.4.1.1 Autotest GLUTEN AAZ

L'autotest GLUTEN (Figure 30) est commercialisé par le laboratoire AAZ-LMB. Il permet le dépistage de la MC en détectant la présence des IgA anti-TG2 (121). Il est la deuxième génération des autotests fabriqués par le laboratoire pouvant détecter un déficit en IgA alors que les premiers tests conçus ne le pouvaient pas. Le déficit sera mis en évidence par une absence de la bande contrôle sur le test. L'étude réalisée sur cet autotest montre une sensibilité de 95,7% et une spécificité de 97,1% par rapport au test de routine en laboratoire de biologie. Une étude praticabilité suggère que plus de 98% des participants arrivent à avoir un résultat interprétable. L'annexe 4 rapporte la notice d'utilisation de cet autotest.



Figure 30 : Autotest GLUTEN AAZ
D'après (122).

2.4.1.2 Exacto Test Gluten

Le test Exacto (Figure 31) a été conçu par le laboratoire Biosynex. Contrairement à l'autotest du laboratoire AAZ-LMB, celui-ci permet le dépistage de la MC *via* la détection des IgG anti-gliadine désamidée (123). Il ne suit donc pas les recommandations préconisées par la HAS et l'ESPHGAN. Le laboratoire justifie ce mode de détection en disant les IgG anti-gliadine désamidée étaient plus sensibles que les IgA anti-TG2 et que la séropositivité de ces IgG survenait avec une quantité plus faible de gluten ingéré. Or les études montrent que ces deux Ac sont assez similaires en termes de sensibilité et de spécificité. L'avantage de ce dosage est qu'il permet de limiter le nombre de faux négatifs lié à un déficit en IgA totales. Des études ont été mises en place afin d'examiner les performances de l'autotest. Une corrélation de 96,7% entre l'autotest Exacto et les tests effectués en laboratoire de routine clinique est retrouvée. L'autotest présente une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 97,9%. De plus 100% des participants ont réussi à obtenir un résultat correct et interprétable et 99,1% d'entre eux ont interprété le résultat du test correctement. L'annexe 5 permet de retrouver la notice d'utilisation de l'autotest.



Figure 13 : Exacto Test Gluten

D'après (123).

2.4.2 Micronutrition

2.4.2.1 Probiotiques

Les différentes instances scientifiques définissent les probiotiques comme étant des microorganismes vivants (bactéries, levures...) capables d'apporter un certain nombre de bénéfices sur la santé lorsque ces derniers sont administrés en quantité adéquate. Il est important de faire la différence entre les pro- et les prébiotiques (124). Ces derniers sont des composés contenus dans notre alimentation, principalement issus des fibres alimentaires. Ils

vont être résistants à la digestion et vont induire des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal pour produire un effet bénéfique sur la santé (113;124;125).

Les probiotiques sont capables de produire des substances inhibitrices ciblant les pathogènes, de bloquer l'adhésion à leurs sites, de favoriser l'absorption des nutriments et des prébiotiques, de dégrader les récepteurs des toxines. D'une manière générale ils modulent l'immunité innée et adaptative. Plusieurs essais pré-cliniques et cliniques ont été conduits afin d'évaluer l'effet des probiotiques sur la MC. Les principaux résultats de ces études montrent que les probiotiques apportent des différents types de bénéfices sur la MC (113;125). La première est qu'ils facilitent la digestion des peptides du gluten en petits fragments non-immunogènes, éliminant ou réduisant le déclenchement de la maladie. Les probiotiques agissent également dans le maintien de la barrière intestinale, en stabilisant notamment les JS, et de ce fait ils limitent le passage des peptides de gliadine au sein du chorion. La régulation du SI ainsi que de l'homéostasie du microbiote intestinal font également partis des mécanismes améliorant les symptômes de la MC. Les principales souches bactériennes étudiées sont des souches du genre *Lactobacilli*, *Bifidobacterium* ainsi que *Saccharomyces*. Il est difficile de savoir actuellement si les probiotiques peuvent figurer comme une thérapie pour les malades cœliaques (124;125). Trop peu d'études cliniques ont été réalisées afin de connaître les réels bénéfices qu'ils peuvent apporter. Il en est de même pour les prébiotiques (125).

Néanmoins, il semblerait intéressant à l'officine de conseiller des prébiotiques et/ou des probiotiques. En effet, les différents laboratoires pharmaceutiques, comme Nutergia, Pileje, Aragan, etc. se disputant le marché de la micronutrition, expliquent que leurs produits sont capables d'induire des effets bénéfiques notamment sur les désordres intestinaux. C'est pourquoi selon mon avis, le conseil de probiotiques et/ou prébiotiques à des patients cœliaques pourrait les aider à limiter les symptômes gastro-intestinaux et la dysbiose qu'ils présentent.

2.4.2.2 Compléments alimentaires

Précédemment j'ai mentionné les divers troubles biologiques que pouvaient présenter les patients cœliaques (Tableau 9) ainsi que les carences que pouvaient apporter un RSG (Tableau

16). De manière générale, il est important d'avoir une alimentation variée et équilibrée permettant d'apporter au corps humain l'ensemble des micronutriments (vitamines, oligo-éléments et sels minéraux) nécessaires à son bon fonctionnement. Les personnes souffrant de malabsorption intestinale, comme les patients cœliaques, sont d'autant plus susceptibles de présenter des carences. La supplémentation en micronutriments, *via* l'utilisation de compléments alimentaires, peut aider à limiter voire corriger ces carences (126;127). A l'officine de très nombreux compléments alimentaires sont disponibles. Le conseil de ces derniers peut être intéressant pour des patients cœliaques voulant apporter les micronutriments essentiels qui peuvent être manquants ou en faible quantité dans leur alimentation. Prenons l'exemple du zinc, pouvant être déficitaire dans la MC. Il assure de nombreux rôles dans le corps humain comme le bon fonctionnement du SI, des fonctions cognitives, il agit sur les phanères, la synthèse de l'ADN, etc. Les vitamines du groupe B sont essentielles au bon fonctionnement du système nerveux, du SI, de l'hématopoïèse etc. Bien d'autres oligo-éléments (cuivre, fer, magnésium, etc.) et vitamines (A, C, D, etc.) sont indispensables pour avoir un bon état général (physique et psychologique). Il est nécessaire d'adapter le conseil des compléments alimentaires à l'état du patient mais aussi de prévenir d'éventuelles carences pouvant survenir à une période donnée. Les tableaux 17 permettent de répertorier les références nutritionnelles pour la population (RNP) en oligo-éléments et vitamines en fonction de l'âge et du sexe (127).

Tableau 17 : Références nutritionnelle pour la population et principales sources alimentaires des principaux oligo-éléments et vitamines

	Chrome (µg)	Cuivre (mg)	Fer (mg) *	Fluor (mg)	Iode (µg)	Sélénium (µg)	Zinc (mg)
0-4 mois	1-10	0,2-0,6	6-10	0,1	50	15	2
4-12 mois	10-20	0,7	6-10	0,2	70	20	3
1-3 ans	25	0,8	7	0,5	80	20	6
4-6 ans	35	1,0	7	0,8	90	30	7
7-9 ans	40	1,2	8	1,2	120	40	8
10-12 ans	45	1,5	10	1,5	150	45	10
13-15 ans	50	1,5	16	2,0	150	50	10
16-19 ans	50	1,5	16	2,0	150	50	10
20-55 ans	55	1,5	16	2,0	150	50	10
- enceinte de 7-9 mois	60	2,0	30	2,0	200	60	14
- allaitante	55	2,0	10 – 20*	2,0	200	60	19
55-75 ans	60	1,5	9	2,0	150	60	11
13-15 ans	50	1,5	13	2,0	150	50	13
16-19 ans	50	1,5	13	2,0	150	50	13
20-65 ans	65	2,0	9	2,5	150	60	12
65-75 ans	70	1,5	9	2,5	150	70	11
> 75 ans		1,5	10	2,0	150	80	12
Sources alimentaires principales	levure de bière pomme de terre céréales, champignon	cacao oléagineux, fromage crustacés coquillages céréales complètes	boudin, foie, viande légumes secs céréales, coquillages épinards, asperges pois mangetout	crustacés poisson, céréales (sel fluoré*)	poisson, coquillages fromage, champignons légumes verts (sel iodé*)	poisson, crustacés coquillages, volaille œuf, céréales germe de blé, brocoli, noix du Brésil, ail	fromage, viande, oléagineux, œuf céréales légumineuses, graines de courge sésame, huîtres

	A (µg)	B1 (mg)	B2 (mg)	B3-PP (mg)	B5 (mg)	B6 (mg)	B8 (µg)	B9 (µg)	B12 (µg)	C (mg)	D (µg)	E (mg)	K (µg)	
0-1 an	350	0,2	0,4	3	2	0,3	6	60-85	0,5	50	20-25	4	4-10	
1-3 ans	400	0,4	0,8	6	2,5	0,6	12	120	0,8	60	10	6	15	
4-6 ans	450	0,6	1	8	3	0,8	20	140	1,1	75	5	7,5	20	
7-9 ans	500	0,8	1,3	9	3,5	1	25	180	1,4	90	5	9	30	
10-12 ans	550	1	1,3	10	4	1,3	35	250	1,9	100	5	11	40	
13-15 ans	600	1,1	1,4	11	4,5	1,5	45	300	2,3	110	5	12	45	
16-19 ans	600	1,1	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	110	5	12	65	
20-75 ans	600	1,1	1,5	11	5	1,5	50	300	2,4	110	5	12	45	
- enceinte de 7-9 mois	700	1,8	1,6	16	5	2	50	550	2,6	120	10	12	45	
- allaitante	950	1,8	1,8	15	7	2	55	450	2,8	130	10	12	45	
> 75 ans	600	1,2	1,6	11	5	2,2	60	300-400	3	120	10-15	20-50	70	
10-12 ans	550	1	1,4	10	4	1,3	35	250	1,9	100	5	11	40	
13-15 ans	700	1,3	1,6	13	4,5	1,6	45	300	2,3	110	5	12	45	
16-19 ans	800	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	110	5	12	65	
20-75 ans	800	1,3	1,6	14	5	1,8	50	330	2,4	110	5	12	45	
> 75 ans	700	1,2	1,6	14	5	2,2	60	330-400	3	120	10-15	20-50	70	
Sources alimentaires	beurre fromage œuf poisson	germe de blé céréales viande noix poisson cacao	lait fromage germe de blé, viande œuf poisson	céréales viande arachide poisson	lait fromage céréales viande œuf poisson	germe de blé céréales viande graines noix, ail poisson	germe de blé céréales noix arachide œuf poisson	germe de blé céréales céréales noix arachide œuf poisson	germe de blé céréales légumi- neuses graines légumes verts	coquil- lages poisson lait fromage	légumes fruits	poisson jaune d'œuf beurre	huiles 1 ^{ère} pression à froid germe de blé	légumes verts huile de colza germe de blé

D'après (127).

2.4.3 Médicaments et gluten

Les médicaments et autres produits disponibles à l'officine font parties des sources cachées de gluten (128). En effet, il peut arriver que certaines spécialités délivrées à l'officine en contiennent. Le pharmacien et l'équipe officinale ont un rôle important dans l'analyse de la composition des produits dispensés. Face à un patient cœliaque la lecture attentive des compositions des spécialités est nécessaire afin d'éviter une consommation accidentelle. Par exemple, l'amidon de blé est utilisé comme excipient dans certains médicaments pouvant

servir de diluant, liant, délitant ou lubrifiant selon la forme pharmaceutique. Il est inscrit à la liste des excipients à effet notoire et ne possède pas de dose seuil.

Un des moyens de savoir si un médicament contient du gluten est de se rendre sur le site internet theriaque.org (127). En effet, ce site est une base de données nationale régulièrement mise à jour sur les médicaments disponibles. Il permet d'effectuer des recherches sur n'importe quel médicament et d'obtenir des informations quant à la composition et la teneur des excipients. De plus, le moteur de recherche est très intuitif permettant notamment de connaître la liste des spécialités contenant un excipient comme l'amidon de blé. L'annexe 6 recense 110 médicaments contenant du blé et donc potentiellement du gluten. On retrouve par exemple le Spasfon en comprimés, le Dolirhume, le Tanganil, le Paracétamol 1g du laboratoire Sandoz, etc. Les formes pharmaceutiques en poudres et effervescentes ne contiennent jamais du gluten. De plus, la Pharmacopée Européenne a imposé un seuil limite en teneur d'amidon de blé dans la composition des médicaments. C'est pourquoi la quantité de gluten présente dans un comprimé est au maximum de 100 mg/kg (128). Selon les autorités de santé, tous les médicaments contenant des traces de gluten peuvent donc être considérés comme sûrs et appropriés avec la MC contenu du faible poids d'un comprimé ainsi que de la fréquence de consommation limitée. C'est pourquoi dans la notice ou les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des médicaments contenant du blé figure une mention expliquant que l'utilisation de cette spécialité est possible en cas de MC malgré la présence de trace éventuelle de gluten (128). Cependant, pour les personnes allergiques au blé ces médicaments sont prohibés (Figure 32) (128).

Recommandations 2008

RCP

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.

NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> XXX ?

Contre-indications

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

Si vous êtes allergique (hypersensible) au blé, en raison de la présence d'amidon de blé.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Ce (Médicament) peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque

Figure 32 : Réglementation de l'amidon de blé sur les notices et résumé des caractéristiques des médicaments en contenant
D'après (128).

2.4.4 Conseils

L'officine est le lieu de proximité principal pour les patients. Cela permet d'obtenir des informations et des conseils auprès de professionnels de santé. Le pharmacien est capable d'écouter les diverses difficultés rencontrées par les malades mais aussi d'agir en conséquence. Imaginons que si un patient suspecte une personne d'une atteinte cœliaque et souhaite effectuer un autotest, l'équipe officinale doit prendre le temps d'expliquer les différentes modalités nécessaires (comme ne pas suivre un RSG avant confirmation du diagnostic) afin que la réalisation et le résultat de l'autotest soient la plus fiable possible. De plus, l'orientation vers les associations telle que l'AFDIAG peut aider les patients (127). Même si le pharmacien n'est pas un spécialiste de la nutrition, il possède les connaissances permettant de rappeler les bases d'un RS et de la complémentation nutritionnelle.

En sus de la dispensation des médicaments, le pharmacien peut conseiller divers produits de phytothérapie ou d'aromathérapie pouvant aider les patients cœliaques souffrants de divers troubles digestifs ou extradiigestifs. Pour ma part, je trouve que ce sont des méthodes simples et efficaces permettant d'éviter quelques fois la consommation (parfois excessive) de médicaments. Le tableau 18 permet de résumer les différentes plantes et huiles essentielles

(HE) pouvant être utilisées afin d'améliorer les troubles digestifs que peuvent rencontrer les patients atteints de MC (129). De nombreux produits sont disponibles à l'officine et peuvent être consommés de différentes manières comme par exemple des gélules de phytothérapie, des gouttes d'HE, des capsules associant plusieurs HE, des infusions, des tisanes, des ampoules associant diverses plantes, etc. Il est important d'écouter la demande du patient afin de délivrer le meilleur conseil possible et d'instaurer une relation de confiance entre le patient et le professionnel de santé.

Tableau 18 : Propriétés digestives des plantes et huiles essentielles proposées en phytothérapie et aromathérapie

Propriétés	Phytothérapie	Aromathérapie
Antispasmodiques (ballonnements, flatulences, douleurs abdominales, etc.)	Camomille romaine, Matricaire, Menthe poivrée, Mélisse, Verveine odorante, Basilic, Saugé	Cardamome, Menthe poivrée, Citron
Laxatives	Par effet stimulant : Bourdaine, Cascara, Séné Par effet de lest : Psyllium, Ispaghul	Gingembre, Basilic tropical, Estragon
Anti-diarrhéiques	Salicaire, Fraisier	Cannelle de Ceylan
Carminatives (spasmodiques, anti-inflammatoires, amélioration de la circulation sanguine digestive)	Badiane de chine, Anis vert, Fenouil, Aneth odorant, Coriandre, Angélique	Cumin, Fenouil, Basilic tropical, Estragon

D'après (129).

Partie V : Vivre avec la maladie cœliaque : témoignage d'un patient

Pour terminer ma thèse, j'ai recueilli le témoignage d'un patient cœliaque âgé de 24 ans afin de mieux comprendre le quotidien de ces malades. Cela se présente sous forme de questions/réponses.

- A quel âge le diagnostic de la MC a t'il été posé ?

« Mon diagnostic s'est fait vers l'âge de 2 ans mais les premiers signes sont apparus bien avant. Mes parents estiment que la maladie s'est déclenchée aux alentours de mes un an. »

- Comment les médecins ont été amenés à poser le diagnostic ?

« Cela fut un vrai parcours du combattant. A l'époque la MC était beaucoup moins connue. Mes parents ont remarqué chez moi un changement de comportement inhabituel. Je semblais être triste, je souriais beaucoup moins qu'avant. Je souffrais de troubles de la digestion (constipation, ballonnements, diarrhée, etc.) et de fatigue. Dans un premier temps, le pédiatre qui me suivait n'était pas forcément inquiet de mon état. Il expliquait à mes parents que cela pouvait arriver. Chaque petit rhume pouvait dégénérer et entraîner des complications comme des otites ou des bronchites à répétition. Cela m'a amené à faire de multiples séjours à l'hôpital. Le pédiatre a finalement pris conscience qu'il y avait un problème car ma courbe de poids était cassée et que toutes ces infections n'étaient pas normales. J'ai alors été orienté auprès d'un gastroentérologue afin de réaliser de nombreux tests. J'ai été hospitalisé durant deux semaines. Mes parents m'ont dit que les médecins ont envisagé beaucoup de diagnostics sans penser en priorité à la MC. Les analyses biologiques montraient des carences. C'est après la réalisation de plusieurs biopsies que la MC a été envisagée et que la sérologie a confirmé le diagnostic. »

- Quel a été l'impact de la découverte de la maladie pour vous et votre entourage proche, notamment votre famille ?

« Pour mes parents, mes frères et ma famille en général, ce fut un soulagement de savoir pourquoi je souffrais autant. Des tests génétiques ont été réalisés. Il s'est avéré que mon père portait le gène pouvant provoquer la maladie. Aucune autre personne de ma famille ne souffre d'intolérance au gluten. Mes parents ont dû apprendre ce qu'était le RSG. »

- Comment avez-vous vécu la maladie durant votre enfance ? Pensez-vous que cela a eu un impact au niveau social, plus particulièrement à l'école ou lors d'activités extra-scolaires ?

« Les souvenirs de mon enfance sont mitigés. J'ai toujours été très heureux et bien entouré durant mon enfance. J'allais très souvent chez le médecin pour le suivi de ma maladie et j'en garde un mauvais souvenir. De plus, mes parents m'ont dit que j'avais eu du mal à me faire des amis à l'école. Tout petit je restais seul et je ne voulais jouer avec personne. Ce n'est qu'à partir de mes 7-8 ans que j'ai commencé à me faire des amis et à jouer avec eux. L'école n'a pas toujours été très simple pour moi, par exemple lorsque je devais me rendre à la cantine scolaire, car mes parents travaillaient, je subissais des moqueries de la part des autres élèves car j'avais un menu différent. C'était la même chose lorsqu'un goûter était organisé et que je ne pouvais pas manger les différents gâteaux, etc. Avec le temps et le soutien de mes parents j'ai appris à accepter ma maladie et que plus j'allais grandir et moins les moqueries seraient présentes. Ce qui m'a beaucoup aidé au niveau social c'est le sport que j'ai commencé à pratiquer en club, ce qui a pu me permettre de me dépenser et m'amuser comme un enfant « normal ». Je me rappelle m'être rendu plusieurs fois durant les vacances scolaires au centre aéré, cependant mes parents ne m'inscrivaient pas lorsqu'il y avait des activités par exemple de cuisine ou des journées pique-nique pour, je suppose, éviter d'éventuelles moqueries et/ou que j'ingère du gluten accidentellement. »

- En grandissant et en prenant votre indépendance avez-vous réussi à gérer votre maladie ?

« Mon adolescence et le début de ma vie d'adulte ne fut pas si évidente que ça. J'avais une vie normale comme la majorité des jeunes, je sortais avec mes amis et profitait de la vie. A mes 18 ans, un évènement dans ma vie a fait que j'ai commencé à ingérer volontairement du gluten. Je n'avais jamais fait ça auparavant. Je vivais encore chez mes parents et je me cachais pour manger tout ce qui m'était interdit comme des gâteaux ou des viennoiseries. J'étais bien évidemment malade à chaque fois car la moindre ingestion de gluten fait que je me « vide » totalement dans les heures qui suivent. Un jour mes parents s'en sont rendus compte et ont immédiatement contacté mon médecin qui m'a envoyé consulter un psychologue afin de m'aider à surmonter mon mal-être. En quelques mois, ce trouble du comportement, que j'avais adopté, avait disparu. Le psychologue m'a beaucoup aidé à comprendre pourquoi

j'avais fait ça. Avec du recul, je sais que c'était uniquement pour me faire du mal. Depuis je mène une vie d'adulte stable et épanouie. »

- Est-ce que vous vous privez de certaines activités par rapport à votre maladie ? Qu'est ce qui est le plus dur dans votre quotidien ?

« On ne peut pas dire que je me prive de certaines choses car depuis mon enfance je sais ce qui m'est interdit. Le plus compliqué c'est pour mon entourage, lorsque je suis invité chez des amis par exemple. Ce sont plus eux qui se privent car ils ne veulent pas faire d'erreur et me rendre malade accidentellement. Mes amis et ma famille proches savent depuis le temps et gèrent très bien la préparation des apéritifs, des repas, etc. Il est vrai que je me rends rarement au restaurant surtout avec des personnes qui ne sont pas forcément au courant de ma maladie. Je n'aime pas spécialement annoncer au serveur que je suis intolérant au gluten. Plusieurs fois même en l'annonçant en début de repas j'avais certaines préparations que je ne pouvais pas manger car je savais qu'il y aurait du gluten dedans. Certains restaurants mettent sur la carte les différents allergènes contenus dans les plats ce qui simplifie les choses. Et si je devais définir la chose la plus contraignante dans mon quotidien se serait de contrôler les étiquettes des aliments que j'achète au supermarché. Mais depuis le temps je sais quels produits acheter et c'est quelque chose que je fais systématiquement de manière machinale. »

- Avez-vous un suivi médical régulier ?

« Quand j'étais plus jeune, je me rendais très régulièrement chez le médecin pour surveiller mon état de santé. Mais depuis mes 19-20 ans les consultations chez le médecin se font très rares. Je ne suis plus retourné voir le gastro-entérologue depuis des années. Mon état de santé est bon. Les seules fois où je me rends chez mon médecin généraliste c'est lorsque je ne me sens vraiment pas bien comme pour la grippe par exemple ou lorsque j'ai besoin d'un certificat pour la pratique de mon activité sportive. Actuellement on peut dire que je m'y rends une à deux fois par an mais ce n'est pas pour le suivi de ma maladie. »

- Etes-vous au courant de la prise en charge des produits sans gluten ? Si oui, est-ce que vous en bénéficiez ? Si non, pourquoi ?

« Oui, je sais que l'assurance maladie peut prendre en charge en partie les produits sans gluten que j'achète au supermarché. Mes parents faisaient les démarches pour bénéficier du remboursement car ce sont des produits qui coutent chers. Depuis que j'ai pris mon indépendance je ne fais plus les démarches nécessaires car je trouve que cela prend beaucoup de temps. De plus, j'achète au final très peu de produits sans gluten mis à part les pâtes et quelques gâteaux lorsque je ne suis pas chez moi. Je cuisine beaucoup et je réalise la grande majorité des préparations moi-même (tartes, pâtisseries, apéritifs, etc.). Cela coûte beaucoup moins cher et je suis sûr de ce que je mange. »

- Est-ce que vous vous tenez au courant sur les découvertes en lien avec la maladie ? Avez-vous un espoir qu'un jour un traitement permettant de consommer du gluten soit mis en circulation ?

« Je m'informe très peu sur l'évolution des connaissances de ma maladie. Mes parents se sont beaucoup informés sur la MC, pour essayer de comprendre et de savoir si un traitement, autre que le RSG, était possible. Je sais qu'il y a des études qui sont en cours pour trouver un traitement mais je ne suis pas capable de dire quels sont les résultats de ces études. Personnellement je vis très bien le fait de manger sans gluten. Quand des personnes apprennent que je suis intolérant au gluten, ils pensent que c'est une véritable punition car je ne peux pas me rendre dans les restaurations rapides type « fast-food » ou manger des gâteaux. Je leur réponds que je n'ai jamais été habitué à manger ce genre de choses et donc je ne ressens pas ce manque. C'est pourquoi si un jour un médicament pouvait me permettre de manger comme tout le monde je serais bien évidemment content. Mais je ne l'attends pas comme s'il allait changer ma vie, je ne sais même pas si je serai capable de changer mes habitudes alimentaires de manière radicale. Je pense que les personnes qui sont impatientes de bénéficier de ce traitement sont celles qui ont été habituées à consommer des produits avec gluten et qui se sentent frustrer de ne plus pouvoir en manger. »

Conclusion

Il est estimé que 5% de la population mondiale seraient affectés par un trouble lié au gluten. En France, c'est un chiffre non négligeable d'autant plus si on prend en compte les personnes non diagnostiquées vivant avec une de ces pathologies. Les données montrent notamment que la prévalence et l'incidence de la MC sont en hausse. Cela est certainement en lien avec la démocratisation de cette pathologie, une meilleure connaissance de cette dernière et de meilleurs outils de diagnostics. Un % de la population européenne contracterait la MC. En France, 6,4% de la population sont concernés par des troubles digestifs dont 1% est atteint de la MC, 5% sont hypersensibles et enfin 0,4% est allergique aux protéines de blé dont le gluten. Cette dernière catégorie d'individus n'est pas concernée par des troubles digestifs.

Le gluten a donc un réel impact sur la population et le seul moyen à l'heure actuelle, pour les personnes souffrant d'une de ces pathologies, de le contrecarrer et de le supprimer totalement de leur alimentation. L'éviction de ce dernier n'est vraiment pas une chose simple à faire. En effet, il est retrouvé dans un grand nombre d'aliments couramment consommés mais aussi dans de très nombreux produits alimentaires transformés, que l'on ne soupçonne pas, car le gluten est largement utilisé dans la composition de ces produits. L'industrie agro-alimentaire s'est adaptée aux attentes des consommateurs atteints de pathologie liée au gluten mais aussi à ceux qui bien que supportant le gluten ont décidé de la supprimer de leur alimentation, notamment pour gagner en confort digestif en développant des gammes de produits exemptés de ces protéines. Ainsi, les ventes de ces produits sans gluten ont explosé. En pensant que le gluten était mauvais pour la santé, un effet de mode s'est installé.

Ce régime strict restreint les choix alimentaires et peut entraîner de nombreuses exclusions. Ce n'est pas le fait de supprimer le gluten qui pose problème mais ce par quoi il est remplacé. En effet, supprimer le gluten peut entraîner des apports insuffisants en glucides, fibres, vitamines et minéraux qu'il faut alors combler. La prise en charge des patients par des professionnels de santé est en somme primordiale. L'accompagnement diététique, nutritionnel et moral des patients a une grande importance dans cette prise en charge quand on connaît les contraintes que rencontrent ces personnes dans leurs quotidiens. L'un des premiers professionnels de santé accessible rapidement est le pharmacien. Depuis quelques années, des autotests pour dépister la MC ont été commercialisés et proposés en officine afin de pouvoir dépister plus de personnes. Face aux patients atteints de troubles digestifs ou face à

des adeptes du « sans gluten », le pharmacien a également un rôle d'écoute et doit veiller à la bonne dispensation des médicaments afin d'éviter d'éventuelles contaminations accidentelles. De plus, de par ses connaissances, il peut orienter et conseiller les patients afin d'améliorer au mieux leurs quotidiens, notamment en termes de rééquilibrage alimentaire en collaboration avec des diététiciens nutritionnistes pour limiter les déficits d'apports en fibres, glucides, vitamines, minéraux et oligoéléments *via* les compléments alimentaires. Quel que soit l'individu, face à l'éviction du gluten, un suivi médical et paramédical permettrait d'éviter les déséquilibres alimentaires qui pourraient entraîner, à terme, de la fatigue et des désagréments digestifs dus à une fragilisation de la paroi intestinale.

L'espoir de la mise en place d'un traitement thérapeutique est permis pour les patients cœliaques. De nombreuses recherches sont en cours. Des études cliniques montrent des résultats encourageants. Il reste cependant du chemin avant qu'un de ces traitements soit mis en circulation. Toutefois, la prise en charge de ces troubles digestifs restera toujours multidisciplinaire. Pour conclure à l'exception des patients atteints de troubles digestifs avérés, le gluten ne doit pas être considéré comme l'ennemi nutritionnel numéro un.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,







Brigitte VENNAT


Le président du Jury,



Marie-Ange CIVIALE




Annexes

Annexe 1 : Aliments autorisés (avec ou sans contrôle de teneur en gluten au préalable), interdits en cas de troubles liés au gluten

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
Laits, produits laitiers 	<ul style="list-style-type: none"> Entier, demi-écrémé, écrémé, liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT Lait de chèvre et brebis Lait fermenté nature Préparations à base de soja nature 	<ul style="list-style-type: none"> Laits parfumés Préparations à base de soja parfumé 	
Dérivés du lait 	<ul style="list-style-type: none"> Yaourts, suisses « nature » et aromatisés Fromage blanc « nature » et aromatisé fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés... 	<ul style="list-style-type: none"> Yaourts aux fruits Yaourts au soja Desserts frais lactés Fromages à tartiner Fromages à moissures 	<ul style="list-style-type: none"> Desserts lactés à base de céréales et muesli Fromages panés
Viandes 	<ul style="list-style-type: none"> Fraîches Surgelées au naturel Conserves au naturel 	<ul style="list-style-type: none"> Cuisinées : du traiteur, surgelées ou en conserve Vielles hachées 	<ul style="list-style-type: none"> Quenelles Vielles panées, en croûte
Charcuteries 	<ul style="list-style-type: none"> Jambonneau non pané, bacon Poitrine salée fumée ou non Lardons Industrielles : rillettes de canard, d'oie, confit de fole gras au naturel 	<ul style="list-style-type: none"> Jambon blanc (ou épaule) de porc, jambon cru Pâtés et galantines Chorizo, cervelas, salami Farce charcutière Boudin noir et blanc Purée et mousse de fole gras Saucissons, saucisses séchées Autres rillettes Charcuteries de volailles Autres charcuteries 	<ul style="list-style-type: none"> Jambonneau pané Pâté en croûte, friand, quiche, bouchée à la reine Charcuteries panées
Produits de la mer 	<ul style="list-style-type: none"> Poissons frais, salés, fumés Tous les poissons surgelés au naturel Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc Crustacés, mollusques « nature » Tous les œufs de poisson 	<ul style="list-style-type: none"> Surimi Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, du commerce ou surgelés) Beurre de poisson et de crustacés, tarama 	<ul style="list-style-type: none"> Poissons panés, fumés et panés Quenelles Bouchées, crêpes, quiches aux fruits de mer
Œufs 	<ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés 	<ul style="list-style-type: none"> Omelette du commerce Œufs en gelée 	


GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
Céréales et dérivés, légumineuses et pommes de terre 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide • Fécule de pommes de terre • Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz • Farine, pain, biscottes, biscuits, viennoiseries, pâtes, et autres spécialités SANS GLUTEN • Légumes secs : froids, en conserve au naturel, surgelés au naturel, farine de légumes secs (pure) • Soja et farine de soja (pure) • Châtaignes et leurs farines (pures) • Maïs et dérivés : fécule de maïs, flan de maïs, semoule, grains • Sarrasin (blé noir) et farine pure, galettes pures faites maison • Millet et dérivés : semoule • Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca, sorgho • Arrow-root (dictame) • Igname • Patate douce • Topinambour • Fruits à pain • Quinoa 	<ul style="list-style-type: none"> • Pommes de terre cuisinées du commerce, en botte ou surgelées • Pommes dauphines • Pommes noisettes, frites (surgelées) • Ragoût et gratin de pommes de terre • Autres préparations à base de pommes de terre (traiteur, surgelées ou en conserve) • Chips, purée en flocons • Galettes du commerce et des crêperies à base de riz, millet et sarrasin • Céréales soufflées à base de maïs, de riz (pétales de maïs, riz soufflé...) 	<ul style="list-style-type: none"> • Blé (froment) et ses dérivés : farine, fécule de blé, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannelloni, ravioli, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, aux noix, au chocolat, viennois...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, pain grillé, croûtons etc... gâteaux secs sucrés, gâteaux salés (biscuits apéritif), pâtisseries, préparations pour pâtisserie, chapelure, pain azyme, pâtes surgelées ou en botte pour tarte, galettes du commerce et des crêperies à base de blé • Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt • Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices • Céréales soufflées contenant des céréales incompatibles (muesli, blé soufflé...) • Épeautre, kamut®, triticale • Avoine* et ses dérivés : flocons, céréales...

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
Boissons 	<ul style="list-style-type: none"> • Eau du robinet • Eaux minérales ou de source • Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, soda au cola... • Vins, alcools (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bière • Panaché • Boissons déshydratées 	
Divers 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiments nature • fines herbes • Levure de boulanger • Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café • Chicorée 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiments préparés • Aides-culinaires (bouillon de légumes déshydratés, fond de sauce...) • Moutarde • Levure chimique • Autres épices 	<ul style="list-style-type: none"> • Hosties

GROUPES	Autorisés sans restriction	Autorisés après contrôle de la composition (étiquettes, A.F.D.I.A.G.)	Incompatibles
Légumes 	<ul style="list-style-type: none"> Tous les légumes verts : frais, surgelés nature, en conserve nature 	<ul style="list-style-type: none"> Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés Potage et soupe en sachet ou en boîte 	
Fruits frais 	<ul style="list-style-type: none"> Tous autorisés : frais, en conserve nature, surgelés nature 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits confits Figues sèches en vrac Desserts à base de fruits 	
Fruits oléagineux 	<ul style="list-style-type: none"> Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches, sésame : frais ou grillés « nature » Olives, avocat 	<ul style="list-style-type: none"> Fruits oléagineux autres que « nature » Mélange de fruits secs 	
Corps gras 	<ul style="list-style-type: none"> Beurre, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'ole 	<ul style="list-style-type: none"> Matières grasses allégées Margarine Sauces 	
Sucres et produits sucrés 	<ul style="list-style-type: none"> Sucre de betterave, de canne (blanc et roux), caramel liquide Miel, confiture et gelées pur fruit, pur sucre Cacao pur Sorbets de fruits 	<ul style="list-style-type: none"> Sucre glace, sucre vanillé Crèmes de marrons, pâtes de fruits Dragées Nougats Bonbons, chewing-gums Poudres instantanées pour petits-déjeuners Pâtes à tartiner Pâtes d'amandes Autres chocolats et friandises Desserts glacés Préparations Industrielles en poudre pour desserts lactés (crème, flan, entremets) Entremets en boîte Décorations pour gâteaux Autres produits sucrés 	<ul style="list-style-type: none"> • Cornets de glace

D'après (105).

Annexe 2 : Document Cerfa n°10465*01 « Aliments sans gluten »

 N° 10465*01	assurance maladie ALIMENTS SANS GLUTEN prise en charge
identification	
coller ci-dessous les étiquettes des aliments et produits	
S 1127	

D'après (100).

Annexe 3 : Liste LPPR des produits diététiques sans gluten

CODE	ALIMENT	TARIF
1101909 / 103N02.1	Participation à l'achat pour 100 g de FARINE	0,45 €
1168380	Participation à l'achat pour 500 g de FARINE	2,25 €
1192220	Participation à l'achat pour 1000 g de FARINE	4,50 €
1129061	Participation à l'achat pour 3000 g de FARINE	13,50 €
1162680 / 103N02.2	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 100 g et < 150 g	0,48 €
1101803	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 150 g et < 200 g	0,72 €
1177545	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 200 g et < 250 g	0,96 €
1122975	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 250 g et < 300 g	1,20 €
1153208	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 300 g et < 350 g	1,44 €
1102777	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 350 g et < 400 g	1,68 €
1191858	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 400 g et < 450 g	1,92 €
1160800	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 450 g et < 500 g	2,16 €
1140045	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 500 g et < 600 g	2,40 €
1141961	Participation à l'achat pour PAIN ≥ 600 g	2,88 €
1134866	Participation à l'achat pour 250 g de poids sec de PÂTES	1,40 €
1181050	Participation à l'achat pour 500 g de poids sec de PÂTES	2,80 €
1113210	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 40 g et < 50 g	0,51 €
1110529	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 50 g et < 75 g	0,64 €
1176741	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 75 g et < 100 g	0,96 €
1199535	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 100 g et < 115 g	1,27 €
1190557	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 115 g et < 125 g	1,46 €
1127435	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 125 g et < 150 g	1,59 €
1151497	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 150 g et < 165 g	1,91 €
1114266	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 165 g et < 175 g	2,10 €
1126542	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 175 g et < 200 g	2,23 €
1118287	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 200 g et < 225 g	2,54 €
1193998	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 225 g et < 250 g	2,86 €
1100086	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 250 g et < 300 g	3,18 €
1132548	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 300 g et < 400 g	3,81 €
1120120	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 400 g et < 500 g	5,08 €
1155331	Participation à l'achat pour BISCUITS ≥ 500 g	6,35 €

D'après (100).

Annexe 4 : Notice d'utilisation de l'autotest GLUTEN AAZ




NOTICE D'UTILISATION


- autotest GLUTEN® est un autotest de dépistage de la maladie cœliaque sur un prélèvement de sang obtenu au bout du doigt.
- autotest GLUTEN® est un dispositif de diagnostic in vitro à usage unique.
- autotest GLUTEN® est destiné à une utilisation par des particuliers dans un cadre privé.
- Lisez attentivement et complétez la notice d'utilisation avant de commencer le test.
- Faites le test dans un endroit bien éclairé. Munissez-vous d'une montre ou d'un chronomètre.

ÉTAPE 1

1. Ouvrez le sachet **A** et sortez la cassette test **B**. Posez-la sur une surface plane et propre.



2. Dévissez le bouchon du flacon de diluant **C**, ouvrez le tube plastique **D** et déposez le tube capillaire **E** à portée de main.




ÉTAPE 2

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



2. Sortez la lingette désinfectante **F** de son sachet, désinfectez le bout du doigt et attendez que votre doigt sèche.



ÉTAPE 2 (suite)


3. Prenez l'autopiqueur **G** et enlevez son capuchon transparent. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fortement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.



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



CONTENU DU KIT



- Sachet **A**
- Cassette test **B**
- Tube plastique **D** contenant un tube capillaire en verre **E**
- Flacon de diluant **C**
- Pipette **H**
- Pansement **I**
- Lingette désinfectante **F**
- Autopiqueur **G**

ÉTAPE 3

1. Prenez le tube capillaire **E** et placez-le horizontalement dans la goutte de sang jusqu'à ce qu'il soit complètement rempli.



2. Placez le tube capillaire **E** rempli dans le flacon de diluant **C** et refermez-le avec son capuchon.



ÉTAPE 3 (suite)

3. Agitez par retournement le flacon de diluant **C** plusieurs fois, jusqu'à ce que le sang du tube capillaire **E** soit complètement mélangé avec le diluant.




4. Enlevez à nouveau le capuchon du flacon de diluant **C** et prélevez l'échantillon dilué à l'aide de la pipette **H** en pressant sa poire.



ÉTAPE 3 (suite)

5. Placez la pipette **H** à la verticale et déposez 3 gouttes de l'échantillon dilué dans le puits de dépôt **S** de la cassette test **B**.



ÉTAPE 4

1. Notez l'heure et attendez 5 minutes avant de lire le résultat.
2. Appliquez le pansement **I**.



5 MIN

Interprétation des résultats au verso

Ne lisez pas au-delà de 10 min

AAZ AG 09-A (2019/0415) - Notice d'utilisation autotest GLUTEN®

Annexe 6 : Liste des médicaments fournie par la base de données Theriaque contenant du blé dans leur composition

Spécialités contenant l'excipient père ble

ABUFENE 400MG CPR	DESINTEX 250MG/50MG CPR
ACEBUTOLOL ZEN 200MG CPR	DEXAMBTOL 500MG CPR
ACEBUTOLOL ZEN 400MG CPR	DI HYDAN 100MG CPR
ADIAZINE 500MG CPR	DIAMOX 250MG CPR
ALLOPURINOL ARW 100MG CPR	DICYNONE 500MG CPR
ALLOPURINOL ARW 200MG CPR	DIPHANTE 100MG CPR
ALLOPURINOL ARW 300MG CPR	DIPHANTOINE 100MG CPR
ALLOPURINOL EG 100MG CPR	DISULONE 100MG/200MG CPR
ALLOPURINOL EG 200MG CPR	DOLIRHUME 500MG/30MG CPR
ALLOPURINOL EG 300MG CPR	DOLIRHUMEPRO CPR
ALLOPURINOL SDZ 100MG CPR	ENTECET CPR
ALLOPURINOL SDZ 200MG CPR	ESIDREX 25MG CPR
ALLOPURINOL SDZ 300MG CPR	EXACYL 500MG CPR
ARIPIPRAZOLE MYL 10MG CPR ORODISP	FLAGYL 250MG CPR
ARIPIPRAZOLE MYL 15MG CPR ORODISP	FLAGYL 500MG CPR
ARTANE 2MG CPR	FURADANTINE 50MG GELULE
ARTANE 5MG CPR	GARDENAL 100MG CPR
BECILAN 250MG CPR	GARDENAL 10MG CPR
BELUSTINE 40MG GELULE	GARDENAL 50MG CPR
BEVITINE 250MG CPR	HEPTAMINOL RCA 187,8MG CPR
BIPROFENID LP 100MG CPR	HEXASTAT 100MG GELULE
CANTABILINE 400MG CPR	IMOVANE 3,75MG CPR
CERIS 20MG CPR	IMOVANE 7,5MG CPR
CLARITHROMYCINE SDZ 25MG/ML BU 100ML	KETOPROFENE ZEN LP 100MG CPR
CLARITHROMYCINE SDZ 50MG/ML BUV 60ML	LARGACTIL 100MG CPR
CYNOMEL 0,025MG CPR	LARGACTIL 25MG CPR
DANTRIUM 100MG GELULE	LEGALON 70MG CPR
DANTRIUM 25MG GELULE	LIORESAL 10MG CPR
	MALOCIDE 50MG CPR
	MEGAMAG 45MG GELULE

METHOTREXATE BLN 2,5MG CPR
METRONIDAZOLE BGA 250MG CPR
METRONIDAZOLE BGA 500MG 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
TRIHXY RCA 2MG CPR
TRIHXY RCA 5MG CPR
TRIMEBUTINE MYC 100MG CPR
TRIMEBUTINE MYL 100MG CPR
VITAMINE B1 AWC 250MG CPR
VITAMINE B6 RCA 250MG CPR
VOGALENE 15MG GELULE
ZOPICLONE ZEN 7,5MG CPR

D'après (126).

Références bibliographiques

1. Dowd B, Walker-Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-7.
2. 110. Présentation et histoire [Internet]. La Maladie Cœliaque. 2015 [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/presentation-et-histoire/>
3. Fayet L, Guex E, Bouteloup C. Le régime sans gluten : les points pratiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2011;25(3):196-8.
4. Blé ? Orge ? Avoine ?... - B.NW ** Bourgogne Marche nordique ** Burgundy Nordic Walking ** B.NW [Internet]. 2015 [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://homonordicus.canalblog.com/archives/2015/06/20/32246636.html>
5. Gluten : les aliments avec et sans, exemples de menus sans gluten [Internet]. IRBMS. 2017 [cité 11 août 2020]. Disponible sur: <https://www.irbms.com/gluten-quelles-sont-les-sources-alimentaires/>
6. 2016_DesLieux-GlutenWeb_Pages-1.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: http://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/11/2016__Etat_Des_Lieux_GlutenWeb_Pages-1.pdf
7. Le Gluten [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <http://tpe-chewing-gum-naturel-biodegradable.e-monsite.com/pages/le-gluten.html>
8. Vol19-5-Barron.pdf [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/3757/36011/file/Vol19-5-Barron.pdf>
9. Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf KA. Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. Sestak K, éditeur. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0172819.
10. Protéines alimentaires - Les prolamines [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: http://biochim-agro.univ-lille1.fr/proteines/co/ch3_II_a.html
11. Protéines alimentaires - Les gluténines [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: http://biochim-agro.univ-lille1.fr/proteines/co/ch3_II_b.html
12. Céréales. In: Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO 2017-2026 [Internet]. OECD; 2017 [cité 27 août 2020]. (Perspectives agricoles de l'OCDE et de la FAO). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/agriculture-and-food/perspectives-agricoles-de-l-ocde-et-de-la-fao-2017-2026/cereales_agr_outlook-2017-7-fr
13. CIAG34-4-Juin.pdf [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/5737/43339/file/CIAG34-4-Juin.pdf>
14. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, *et al*. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *WJG*. 2015;21(23):7110-9.
15. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2016;51(5):248-58.
16. Allergies [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>

17. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10(1):13.
18. Tovoli F. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *WJCC.* 2015;3(3):275.
19. Juhász A, Belova T, Florides CG, Maulis C, Fischer I, Gell G, *et al.* Genome mapping of seed-borne allergens and immunoresponsive proteins in wheat. *Sci Adv.* 2018;4(8):eaar8602.
20. 6-3_Anaphylaxie_alimentaire_effort.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/ALLERGIE_ALIMENTAIRE/6-3_Anaphylaxie_alimentaire_effort.pdf
21. Jiang N-N, Wen L-P, Li H, Yin J. A New Diagnostic Criteria of Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis in China. *Chinese Medical Journal.* 2018;131:2049.
22. 9.5_urticaire_contact.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/ALLERGOLOGIE_PROFESSIONNELLE/9.5_urticaire_contact.pdf
23. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, Masieri S. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018 Jan-Feb;32(1 Suppl. 1):19-24. PMID: 29552869
24. com.univ.collaboratif.utils.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397716258
25. Nassar C. EXPLORATIONS ALLERGOLOGIQUES. Communication orale lors de la journée de l'Association de Pharmacie hospitalière des régions Nord et Picardie le 13/03/2018. Document pdf disponible sur: aphnep.org › pdf › Journee, consulté le 20 mars 2020
26. BIOLOGIE_ALLERGIE_25-02-10.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/desc_2010/BIOLOGIE_ALLERGIE_25-02-10.pdf
27. immuno3an03-techniques_utilisant_marquage.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/immuno3an03-techniques_utilisant_marquage.pdf
28. 7-14_Tests_provocation.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-14_Tests_provocation.pdf
29. Diagnostic - AFPRAL [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/diagnostic>
30. Le diagnostic [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/generalites/le-diagnostic>
31. Test d'activation des basophiles [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumiere-sur/test-dactivation-basophiles/>
32. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
33. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-l-human-leukocyte-antigen-hla>

34. Reinaud DF. Ataxie cérébelleuse : symptômes et facteurs de risque [Internet]. Concilio. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/neurologie-ataxie-cerebelleuse>
35. H M, K A, D A, P C, M H, Cs H, *et al.* Consensus Paper: Neuroimmune Mechanisms of Cerebellar Ataxias [Internet]. Cerebellum (London, England). 2016 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823827/>
36. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sanders DS, Zis P, Croall I, Shanmugarajah PD, *et al.* The Significance of Low Titre Antigliadin Antibodies in the Diagnosis of Gluten Ataxia. *Nutrients*. 2018;10(10):1444. doi: 10.3390/nu10101444
37. Protéines alimentaires - Modification des protéines [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://biochim-agro.univ-lille.fr/proteines/co/ch3_III_b.html
38. Magniez M. La technique ELISA [Internet]. Biotechnologie. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.technobio.fr/article-18589062.html>
39. Guiu B, Petit J-M, Walker PM, Loffroy R, Hillon P, Brunotte F, *et al.* Spectroscopie par résonance magnétique : le nouveau standard pour quantifier la stéatose hépatique ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(10-11):967-70. doi: 10.1016/j.gcb.2009.05.011.
40. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018 May 12;10(5):602. doi: 10.3390/nu10050602
41. pnds_-_dermatite_herpetiforme_dh.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_dermatite_herpetiforme_dh.pdf
42. Menzinger S, Frassati-Biaggi A, Fraitag S, Leclerc-Mercier S. Immunofluorescence directe en dermatologie : principales indications. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019;2019(508):48-55.
43. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2019;44(7):728-31.
44. Ellis A, Linaker BD. Non-coeliac gluten sensitivity ? *Lancet* 1978 ;1(8078):1358-9. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92427-3
45. Hypersensibilité au gluten/au blé non cœliaque : mode ou réalité ? *Revue Française d'Allergologie*. 2019;59(3):212-3.
46. Chatenoud L. Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique? *Med Sci (Paris)*. 2002;18(12):1183-4.
47. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, *et al.* Non-coeliac gluten sensitivity: All wheat attack is not coeliac. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(40):7201-10.
48. GUIBERT Élodie et PONS Ophélie, AL-KEBSI Selwan, FAURE Mélina, RHOUMY Ophélie et SCHAFF Bénédicte. Rapport de projet de filière « FODMAPs et nutrition: ce qu'il faut savoir » UFR de Pharmacie et UFR de Médecine et des Professions Paramédicales, Université Clermont Auvergne, 2018.
49. Rinninella E, Cintoni M, Mele MC, Gasbarrini A. Irritable Bowel Syndrome (IBS) and Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): Where Is the Culprit Hiding? *Nutritional Tips for Gastroenterologists*. *Nutrients*. 2019;11(10):2499. doi: 10.3390/nu11102499.

50. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. La maladie cœliaque en 2009 : un futur sans régime ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009;33(8-9):635-47.
51. e253.jpg (640x480) [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.gastrolab.fi/iamp4/196/e253.jpg>
52. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
53. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - intolérance alimentaire [Internet]. [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/intolérance_alimentaire/13947
54. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142.
55. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les manifestations cliniques de la maladie cœliaque *Le lettre de l'Hépatogastroentérologue*. 2012;XV(6).
56. Pannicule : définition de PANNICULE, subst. masc. | La langue française [Internet]. 2019 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition-pannicule/>
57. Les manifestations de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Pathologie Biologie*. 2013;61(3):e53-5.
58. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/56-les-anemies-microcytaires>
59. Dos Santos S, Lioté F. Manifestations ostéo-articulaires liées à la maladie cœliaque et aux intolérances au gluten. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2016;83(4):218-21.
60. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/anomalies-morphologiques-des-hematies/20-enseignements/146-morphologie-erythrocytaire-partie-3-anomalies-de-couleur-de-contenu-inclusions>
61. chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
62. Verkarre V, Brousse N. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. 2013;61(2):e13-9.
63. Aronsson CA, Lee H-S, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, *et al.* Age at Gluten Introduction and Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2015;135(2):239-45.
64. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181. eCollection 2018 Sep.
65. Lamireau T, Clouzeau H. Épidémiologie de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. 2013;61(2):e1-4.
66. Oxentenko AS, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(12):2556-71.
67. Maladie cœliaque [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/les-maladies-liees-au-gluten/maladie-coeliaque/>

68. Épidémiologie de la maladie cœliaque en France. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2014;2014(464):12-4.
69. Kupfer SS, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):639-60. doi: 10.1016/j.giec.2012.07.003.
70. Martina S, Fabiola F, Federica G, Chiara B, Gioacchino L, Francesco DM, *et al*. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 9):17-21.
71. Bush WS, Moore JH (2012) Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. *PLoS Comput Biol* 8(12): e1002822. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
72. gliadin-and-gluten-leaky-gut.png (330×610) [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://mk0dietvsdiseasecuno2.kinstacdn.com/wp-content/uploads/2016/06/gliadin-and-gluten-leaky-gut.png>
73. Gluten Chemistry and Functionality [Internet]. *Food Science Toolbox*. 2018 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://cwsimons.com/gluten-chemistry-and-functionality/>
74. Clément B-J, Lebreton C, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Perméabilité intestinale et maladie cœliaque. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2015;9(1):19-26.
75. Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, De Angelis M, Francavilla R. Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(12):1824. doi: 10.3390/nu10121824
76. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Front Med*. 2017;4:137.
77. Bruneau J, Cheminant M, Khater S, Canioni D, Sibon D, Trinquand A, *et al*. Rôle du pathologiste dans le diagnostic de la maladie cœliaque et de ses complications. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(498):30-8.
78. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie*. 2013;61(2):e21-6.
79. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7):814. doi: 10.3390/nu10070814
80. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr*. 2019;1-8.
81. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocr Connect*. 2017;6(4):R52-8.
82. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis–celiac disease relationship: Joints get that gut feeling. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(11):1038-47.
83. Bashiri H, Afshari D, Babaei N, Ghadami MR. Celiac Disease and Epilepsy: The Effect of Gluten-Free Diet on Seizure Control. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):751-4.
84. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol*. 2019;266(7):1557-65.
85. Brietzke E, Cerqueira RO, Mansur RB, McIntyre RS. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;84:368-75.

86. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, *et al.* Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(4):241-9.
87. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol.* 2017;9(8):652-66.
88. celiac-disease-french-2016.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-french-2016.pdf>
89. Rashid M, Lee J. Tests sérologiques dans la maladie coéliqua. *Can Fam Physician.* janv 2016;62(1):e11-7.
90. Lutteri L, Liège C. Marqueurs sérologiques de la maladie coéliqua. [cité 30 avr 2020]. Communication orale lors des jeudis de Fleurus, 18-12-2008. Disponible sur: www.lesjeudidefleuris.org.
91. Deluzarche C. PCR [Internet]. Futura. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/genetique-pcr-91/>
92. Le diagnostic de la maladie coéliqua au laboratoire : recommandations actuelles. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2014;2014(464):15-20.
93. Schibli S, Spalinger J, Nydegge A. Mise à jour des recommandations pour le diagnostic de la maladie coéliqua (ESPGHAN 2012). Disponible sur: www.fondacionaac.org
94. Cegarra M. Le régime sans gluten : difficultés du suivi. *Archives de Pédiatrie.* 2006;13(6):576-8.
95. Le « sans gluten » dans nos assiettes [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=D&q=https://www.laboratoire-lescuyer.com/lescuyer_blog/download/pdf/post_id/156/&ust=1599413820000000&usg=AOvVaw3O TWbVDGMCBZ7bTwwiLyXk&hl=fr&source=gmail
96. Aboudou S, Nakashima M, Bissingou M, Gendrey D, Rulence A. Les produits sans gluten. *Master Nutrition et Sciences des Aliments, Université de Lille, année 2017-2018.* :55. Disponible sur: http://www.campusm4i.fr/wp-content/uploads/2018/01/Etude-de-march%C3%A9-Les-produits-Sans-Gluten-A.Rulence-S.Aboudou-M.Nakashima-M.Bissingou-D.Gendrey_963_1.pdf
97. fr.pdf [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/shproxy/fr/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B118-1979%252FCXS_118f_2015.pdf
98. 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 [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R0041&from=FR>
99. Le logo « épi barré » [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/au-quotidien/le-logo-epi-de-ble-barre/>
100. Association Française Des Intolérants Au Gluten. Guide de remboursement des produits sans gluten - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/17847959-Association-francaise-des-intolerants-au-gluten-guide-de-remboursement-des-produits-sans-gluten.html>

101. Actualités - AFDIAG - Association Française Des Intolérants Au Gluten - bien vivre sans gluten [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/actualites/que-vont-devenir-nos-remboursements-modification-des-codes-lpp/>
102. Gus B. Se faire rembourser ses produits sans gluten ? [Internet]. Because Gus. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://because-gus.com/se-faire-rembourser-ses-produits-sans-gluten/>
103. Schmitz J. Le régime sans gluten chez l'enfant. *Pathologie Biologie*. 2013;61(3):129-33.
104. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, *et al.* Support for patients with celiac disease: A literature review. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):146-59.
105. documents-alimentation-sans-gluten.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-alimentation-sans-gluten.pdf>
106. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;30(4):315-30.
107. Lerner A, O'Bryan T, Matthias T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet. *Front Pediatr*. 2019 15;7:414. doi: 10.3389/fped.2019.00414. eCollection 2019
108. Tagzout D, Tebaibia A, Oumnia N, Benfenatki N. Facteurs prédictifs de la cicatrisation muqueuse sous régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque. *Rev Med Int* 2019;40,suppl 2 :A137-A138.
109. Lee AR, Wolf RL, Lebwohl B, Ciaccio EJ, Green PHR. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Nutrients*. 2019;11(2):399. doi: 10.3390/nu11020399.
110. Niland B, Cash BD. Health Benefits and Adverse Effects of a Gluten-Free Diet in Non-Celiac Disease Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(2):82-91.
111. Caio G, Ciccocioppo R, Zoli G, De Giorgio R, Volta U. Therapeutic options for coeliac disease: What else beyond gluten-free diet? *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(2):130-7.
112. Maladie cœliaque : enfin un traitement ? *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(506):10.
113. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45.
114. *Necator americanus* [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/baobab/BAOBAB.nsf/\(allDocParRef\)/Necator_americanus?opendocument&format=print](http://www.inrs.fr/baobab/BAOBAB.nsf/(allDocParRef)/Necator_americanus?opendocument&format=print)
115. Brèves : Traitement hors norme de la maladie cœliaque. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mars 2016;2016(480):16.
116. L'intolérance au gluten au quotidien [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/suivi-medical-vie-quotidienne>
117. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient souffrant d'une maladie cœliaque. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(567):55-8.
118. About AO ECS | Association of European Coeliac Societies (AO ECS) [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.aoecs.org/about-aoecs>

119. Qui sommes-nous ? [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/lafdiag/qui-sommes-nous/>
120. Les autotests gluten [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/actualites/les-autotests-gluten/>
121. notice_autotest_gluten_2019.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: https://www.autotest-sante.com/medias/fichiers/notice_autotest_gluten_2019.pdf
122. Gus B. L'autotest pour diagnostiquer la maladie cœliaque chez soi [Internet]. Because Gus. 2019 [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://because-gus.com/l-autotest-pour-diagnostiquer-la-maladie-coeliaque-chez-soi/>
123. Notice test gluten [Internet]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/wp-content/uploads/2019/02/notice-test-gluten.pdf>
124. Quelle différence entre prébiotiques et probiotiques ? [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/quelle-difference-prebiotiques-probiotiques>
125. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and Probiotics. *Nutrients* 2019;11(10):2375. doi.org/10.3390/nu11102375
126. Thériaque [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#
127. FAQ - AFDIAG - Association Française Des Intolérants Au Gluten - bien vivre sans gluten [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/faq>
128. Excipient-à-effet-notoire-2009-p82.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.afdiag.fr/phototheque/photos/pdf/Excipient-%C3%A0-effet-notoire-2009-p82.pdf>
129. Millet F. Le grand guide des huiles essentielles. Marabout référence, 2013 ;479 p.

Résumé

Le gluten appartient aux protéines de stockage du blé, de l'orge, de seigle et de l'avoine. Plus précisément, ce sont les prolamines responsables de la toxicité de ces céréales. Différentes pathologies liées au gluten ont été recensées et la dernière classification de ces dernières datent de 2011. Elles ont été classées en trois grands groupes : les pathologies allergiques (allergie respiratoire, allergie alimentaire, anaphylaxie au blé induite par l'effort et l'urticaire de contact), les pathologies auto-immunes (maladie cœliaque, ataxie cérébelleuse, dermatite herpétiforme) et le dernier groupe range une pathologie inclassable à l'heure actuelle, l'hypersensibilité au gluten. La maladie cœliaque est une entéropathie d'origine auto-immune, se développant chez des sujets génétiquement prédisposés, en relation avec l'ingestion de gluten. De nombreux tableaux cliniques de cette pathologie existent et englobent une multitude de symptômes plus ou moins spécifiques, rendant le diagnostic difficile. Ces dernières années les méthodes de diagnostic ont été améliorées afin de pouvoir prendre en charge les malades le plus précocement possible. Le seul traitement pour ces pathologies est l'instauration d'un régime sans gluten. C'est un régime contraignant, difficile à suivre car le gluten se cache dans de nombreux produits alimentaires. Il est important que les patients bénéficient d'une prise en charge totale : un bon diagnostic, une prise en charge nutritionnelle optimale, un suivi médical et une disponibilité au quotidien. Le pharmacien d'officine a sa part à jouer dans cette prise en charge, il est le professionnel de santé le plus accessible au quotidien capable d'écouter et de répondre aux différentes attentes du patient. Des autotests pour le dépistage de la maladie cœliaque sont disponibles en officine, il est nécessaire que le pharmacien associe à la vente de l'un d'entre eux, un conseil de qualité ainsi que les démarches nécessaires en cas de résultat positif.

Mots clés : Gluten - Maladie cœliaque - Pathologies liées au gluten - Prise en charge – Régime sans gluten