



HAL
open science

Troubles digestifs liés au gluten, maladie cœliaque et sensibilité non cœliaque au gluten : physiopathologies, manifestations cliniques, épidémiologies, méthodes de diagnostic et avancées thérapeutiques

Antoine Etchegorry

► To cite this version:

Antoine Etchegorry. Troubles digestifs liés au gluten, maladie cœliaque et sensibilité non cœliaque au gluten : physiopathologies, manifestations cliniques, épidémiologies, méthodes de diagnostic et avancées thérapeutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04488414

HAL Id: dumas-04488414

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04488414v1>

Submitted on 4 Mar 2024

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.

Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Soutenue publiquement le 05/12/2022
Par Antoine ETCHEGORRY
Né le 26 janvier 1995 à Bayonne (64)
Thèse n°24 – Année 2023

**TROUBLES DIGESTIFS LIES AU GLUTEN, MALADIE
CŒLIAQUE ET SENSIBILITE NON CŒLIAQUE AU GLUTEN**
Physiopathologies, Manifestations Cliniques, Épidémiologies, Méthodes de
diagnostic et Avancées thérapeutiques

U.F.R des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux

Sous la direction du Docteur Arnaud COURTOIS

JURY

Président : Dr. Arnaud COURTOIS
1er Assesseur : Dr. Alain DECENDIT
2ème Assesseur : Dr. Antoine PERROMAT

Remerciement

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Arnaud Courtois,
Pour avoir trouvé le sujet intéressant et avoir accepté d'encadrer cette thèse,
Pour votre disponibilité et vos précieux conseils,
Pour votre implication sans faille dans les longues relectures,
Pour le temps que vous m'avez consacré

Au membre du jury, Monsieur le Professeur Alain Decendit
Pour avoir accepté de rejoindre le jury de cette thèse,
Pour votre enseignement et votre implication,

Au membre du jury, Docteur en Pharmacie Antoine Perromat :
Pour avoir accepté de rejoindre le jury de cette thèse,
Pour s'être impliqué dans sa lecture en parallèle de son activité professionnelle,
Pour tous les bons souvenirs,

A Camille,
Pour ta patience et ta compréhension,
Pour m'avoir motivé pendant plus d'une année à travailler tous les week-ends,
Pour les beaux projets qui nous attendent une fois cette thèse terminée,

A mes chers parents,
Pour m'avoir transmis les valeurs de la vie et du travail, pour votre présence, votre amour et
votre soutien,
Pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans jamais manquer de rien,
Avec tout mon amour

A ma chère sœur,
Pour ton soutien et surtout pour m'avoir appris à toujours persévérer,
Avec ton mon amour,

A mes amis,
Fais pendant ces merveilleuses, et malgré tout un peu trop courtes, études de Pharmacie,
Merci pour toute votre amitié, votre soutien et tous ces bons moments que nous avons
passés ensemble, ainsi que tous ceux qui arriveront,
Je vous en remercie infiniment

Table des matières

Remerciement	3
Liste des Figures	8
Liste des Tableaux	9
Glossaire	10
Liste des Abréviations	12
Introduction.....	15
1. Gluten et troubles liés au gluten.....	17
1.1. Description du Gluten.....	17
1.2. Les troubles liés au gluten	18
1.2.1. Maladie Cœliaque	19
1.2.2. La Sensibilité Non Cœliaque au Gluten	20
2. Maladie Cœliaque	22
2.1. Rappel sur l'anatomie de l'intestin grêle.....	22
2.2. Physiopathologie de la maladie cœliaque.....	26
2.2.1. Digestion du Gluten.....	26
2.2.2. Transglutaminase Tissulaire	27
2.2.3. Importance du groupe CMH dans la maladie cœliaque	28
2.2.4. Cascade immunitaire provoquée par l'ingestion de gluten.....	30
2.2.5. Impact d'une l'inflammation persistante sur la structure de l'intestin et classification de MARSH	32
2.3. Tolérance et immunité	34
2.3.1. Moyens d'exposition à l'antigène	35
2.3.2. Induction de la tolérance	36
2.4. Manifestation clinique de la maladie	40
2.4.1. Manifestation clinique de la maladie.....	40
2.4.2. Maladie cœliaque classique	41
2.4.3. Maladie cœliaque non classique	42
2.4.4. Maladie cœliaque asymptomatique	43
2.5. Épidémiologie de la maladie cœliaque.....	44
2.5.1. En France	44
2.5.2. En Europe	44
2.5.3. Dans le monde.....	44
2.5.4. L'iceberg cœliaque	48
2.5.5. Qui diagnostiquer ?	49

2.6.	Méthodes de diagnostic	50
2.6.1.	Gluten Challenge	50
2.6.2.	La Sérologie	52
2.6.3.	Biopsie	56
2.6.4.	Étude du groupement CMH du patient.....	57
2.6.5.	Schéma général de diagnostic.....	58
2.6.6.	Pourquoi la maladie cœliaque est-elle difficile à diagnostiquer ?.....	61
2.7.	Facteurs influençant l'apparition de la maladie cœliaque	62
2.7.1.	Facteur(s) génétique(s)	62
2.7.2.	Les signaux cellulaires	62
2.7.3.	Un terrain commun à plusieurs troubles liés à l'immunité.....	64
2.7.4.	Facteurs Environnementaux	65
3.	Sensibilité Non Cœliaque Au Gluten	70
3.1.	Définition	70
3.2.	Description de la Sensibilité Non Cœliaque au Gluten.....	70
3.2.1.	Manifestation clinique de la maladie.....	71
3.2.2.	Explications possibles de l'origine des symptômes	72
3.2.3.	Autres causes possibles de la SNCG	75
3.3.	Connaissance physiopathologiques actuelles	79
3.4.	Épidémiologie	80
3.5.	Diagnostic de la maladie.....	81
3.5.1.	Le syndrome de l'intestin irritable	81
3.5.2.	Diagnostic de la maladie	82
3.5.3.	Protocole de diagnostic.....	84
4.	Découvertes et nouveautés des dernières années.....	90
4.1.	Concernant la maladie cœliaque et la sensibilité non cœliaque au gluten	90
4.1.1.	Les améliorations possibles du RSG	90
4.1.2.	Les limites du régime sans gluten	94
4.1.3.	Les nouveaux traitement potentiels	95
4.1.4.	Amélioration du diagnostic par ordinateur.....	107
4.2.	Nouveautés et découvertes spécifiques à la maladie cœliaque	108
4.2.1.	Nouveaux marqueurs de diagnostic	109
4.2.2.	Nouvelles méthodes de suivi du RSG.....	118
4.2.3.	La réalisation d'une biopsie intestinale est-elle indispensable pour confirmer le diagnostic ?.....	120

4.2.4.	Facteurs influençant sur l'apparition de la MC.....	123
4.2.5.	Pistes de Traitement	130
4.2.6.	Mécanisme potentiel des manifestations extra intestinales.....	135
4.3.	Nouveautés et découvertes spécifiques à la Sensibilité Non Cœliaque au Gluten.	138
4.3.1.	Diagnostic	138
4.3.2.	Traitement contre la SNCG.....	150
	Conclusion	152

Liste des Figures

Fig 1 : Schéma représentant la composition d'un grain de blé.....	17
Fig 2 : Schéma représentant l'anatomie de l'intestin grêle	23
Fig 3 : Représentation des valvules conniventes	24
Fig 4 : Représentation des villosités	25
Fig 5 : Bordure en brosse d'entérocytes photographiée en microscopie électronique	25
Fig 6 : Schéma représentant la métabolisation de la glutamine en acide glutamique par la tTG2	28
Fig 7 : Représentation de l'interaction entre le CMH de classe II et des peptides issus du gluten.....	30
Fig 8 : Pathogenèse de la maladie cœliaque	31
Fig 9 : Les différents états de la tTG2 et les causes des changements d'états	32
Fig 10 : Représentation des différents stades de lésions intestinales dans la classification de Marsh.....	34
Fig 11 : Mécanismes de la tolérance orale.....	40
Fig 12 : Distribution géographique de la prévalence de la maladie cœliaque (%).....	46
Fig 13 : Distribution géographique de la consommation de blé (g/hab/j)	47
Fig 14 : Distribution géographique du groupe HLA-DQ2 (%)	47
Fig 15 : Distribution géographique du groupe HLA-DQ8 (%)	48
Fig 16 : Représentation de l'iceberg cœliaque.....	48
Fig 17 : Stratégie de diagnostic chez les patients ne présentant pas de de déficience en IgA au départ	59
Fig 18 : Stratégie de diagnostic chez les patients présentant un IgA connu au départ.....	60
Fig 19 : Représentation de l'induction de LTh suite à la réponse inflammatoire envers les antigènes ingérés	69
Fig 20 : Questionnaire d'évaluation complété par le patient	85
Fig 21 : Echelle permettant l'évaluation de l'ampleur des symptômes.....	86
Fig 22 : Diagramme de flux représentant le processus de diagnostic de la SNCG.....	88
Fig 23 : Comparaison des concentrations moyennes en lipides entre les patients souffrants de maladie cœliaque et ceux n'en étant pas encore atteints.....	116
Fig 24 : Récapitulatif des symptômes extra-digestifs potentiels attribués à la maladie cœliaque	136
Fig 25 : Comparaison de la taille des villosités intestinales entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle	139
Fig 26 : Comparaison de la profondeur des cryptes intestinales entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle	140
Fig 27 : Comparaison de la densité intraépithéliale en lymphocytes entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle	141
Fig 28 : Représentation de l'importance des variables identifiées par la méthode LASSO afin d'identifier un transcrite permettant le diagnostic de la sensibilité non cœliaque au gluten.	145
Fig 29 : Comparaison de la concentration sérique en zonuline les groupes de malades et le groupe contrôle.....	148

Liste des Tableaux

Tableau 1 rassemblant les signes et symptômes de la maladie cœliaque classique, chez l'adulte et l'enfant	41
Tableau 2 répertoriant les symptômes digestifs et extra-digestifs de la sensibilité non cœliaque au gluten et leur fréquence associée chez les malades.....	72
Tableau 3 décrivant les manifestations cliniques de la sensibilité non cœliaque au gluten, retenus lors de la conférence de Salerne.....	83

Glossaire

ARN long non codant : Transcrit d'une longueur supérieure à 200 nucléotides et qui ne code pas pour une protéine

Auto-immun : Qualifie une maladie causée par l'hyperactivité du système immunitaire à l'encontre de substances ou de tissus qui sont normalement présents dans l'organisme

Borborygme : Bruits émis par les intestins, parfois dans l'estomac, pendant la digestion

Cellules mononucléées sanguines périphériques : Toutes les cellules du sang périphérique ayant un seul noyau non polylobé, c'est à dire les lymphocytes et les monocytes.

Chyme : Liquide qui se trouve dans l'estomac avant l'entrée du duodénum, composé de nourriture partiellement digérée, d'eau, d'acide chlorhydrique et de diverses enzymes de la digestion

Endomysium : Gaine de tissu conjonctif lâche enveloppant chacune des fibres d'un muscle, présente notamment entre les myofibrilles des cellules musculaires lisses du tractus gastro-intestinal

Eructation : Expulsion de gaz du tube digestif, par la bouche ou le nez

Gliadine : Classe de protéine présente chez le blé et d'autres céréales, composant le gluten et responsables de la maladie cœliaque chez les individus prédisposés

Histones : Protéines localisées dans le noyau des cellules, principal composant protéiques des chromosomes et permettant la compaction de l'ADN en structures appelées nucléosomes.

Hyperplasie : Terme désignant une hypergénèse, un volume anormalement important d'un tissu organique ou d'un organe, due à l'augmentation du nombre de ses cellules

Immunodominant : Qui est le plus facilement reconnu par le système immunitaire et qui influence donc le plus la spécificité des anticorps produits (ex : Epitope immunodominant)

LASSO : Méthode qui permet à la fois la sélection des variables et la régularisation afin d'améliorer l'exactitude et l'interprétation du modèle statistique en résultant

LT_{H1} : Lymphocytes T helper conduisant à l'augmentation de la réponse cellulaire, principalement des macrophages et des LTK

Méthode de correction de Benjamini-Hochberg : cette procédure fait en sorte que les p-values augmentent en fonction de leur nombre et du taux de p-values non-significatives. Elle fait partie de la famille de correction type FDR (False Discovery Rate). Etant peu conservatrice (= peu sévère), elle est bien adaptée aux situations où l'on cherche à sélectionner un grand nombre de caractères potentiellement intéressants. Elle est très souvent utilisée dans les problématiques d'expression différentielle.

Micro-ARN : ARN simple brin, non-codant et d'une longueur d'une vingtaine de nucléotides.

Prolamines : Protéines de stockage présentes dans les graines de céréales et qui possèdent une teneur élevée en proline et glutamine.

Sensibilité : Caractéristique d'un test statistique mesurant sa capacité à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée

Spécificité : Caractéristique d'un test statistique mesurant sa capacité à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée

Syndrome cerebelleux : Ensemble de signes et de symptômes caractéristiques de l'atteinte du cervelet.

Transcriptome : Ensemble des ARN issus de la transcription du génome

Valeur prédictive positive : Probabilité qu'un résultat positif indique que le patient souffre réellement du trouble testé

Valeur prédictive négative : Probabilité qu'un résultat négatif indique que le patient ne souffre pas du trouble testé

Zonula-occludens : Jonctions serrées caractéristiques des tissus épithéliaux, bloquant la circulation des fluides entre les cellules et assurant l'étanchéité entre différents compartiments tissulaires.

Liste des Abréviations

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

ARNInc : ARN long non codant

ATI : Amylase Tripsine Inhibitor : Inhibiteurs de l' Amylase-Trypsine

EATL : Enteropathy Associated T cell Lymphoma : Lymphomes T intestinaux associés aux entéropathies

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition : Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique :ASPGHAN

Foxp3+ : Protéine impliquée dans la réponse immunitaire, principal régulateur du développement et de la fonction des LTreg

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue

GSRS : Gastrointestinal Symptom Rating Scale

GWAS : Genom-Wide Association Study : Etude d'association pangénomique

HAS: Haute Autorité de Santé

IA : Intelligence Artificielle

IFN- γ : Interferon Gamma

LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LTh1 : Lymphocyte T Helper de type 1

LTreg : Lymphocytes T régulateurs

LTCD4+ : Lymphocytes T CD4+

LTK : Lymphocyte T Killer

MC : Maladie Cœliaque

NKT : Natural Killer T

PEP : Prolyl EndoPeptidase

ppm : Partie par million

RALDH2 : Retinaldéhyde déshydrogénase 2

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SNCG : Sensibilité Non Cœliaque au Gluten

SNP : Single Nucleotide Polymorphism : Polymorphisme d'un seul nucléotide

Introduction

La maladie cœliaque et la sensibilité non cœliaque au gluten font partie des entéropathies inflammatoires les plus fréquentes en France et dans le monde, on estime leur prévalence combinée à 1-2 % de la population occidentale, pour les estimations les plus raisonnables. Les symptômes de la maladie cœliaque sont provoqués par l'ingestion de gluten, ce qui semble également être le cas dans le cas de la sensibilité non cœliaque au gluten. Le mot gluten signifie simplement « colle » en latin et rassemble tout un ensemble de protéines naturellement présentes dans de nombreuses céréales, notamment le blé.

La découverte, ou plutôt la redécouverte de la première ne remonte qu'à environ 130 ans, de plus, la responsabilité du gluten dans ce trouble n'a été faite qu'au milieu du 20ème siècle. La seconde, quant à elle, n'a été différenciée de la première que depuis environ un cinquantaine d'année. Ce sont donc des maladies relativement récentes pour lesquelles les mécanismes ne sont pas encore totalement connus, particulièrement pour la sensibilité non cœliaque au gluten, dans laquelle la culpabilité du gluten n'a même pas pu être clairement établie.

Avec l'amélioration des méthodes de diagnostic, de plus en plus d'individus sont diagnostiqués comme atteints de maladie cœliaque ou de sensibilité non cœliaque au gluten. Cependant, l'augmentation de la sensibilisation du public à cette maladie, dont les symptômes sont particulièrement communs, a entraîné un auto-diagnostic de plus en plus fréquent également.

La seule alternative actuellement disponible pour les malades est le régime sans gluten, l'éviction totale de ce dernier permet l'amélioration du confort des patients. On assiste actuellement à un emballement autour du gluten et du sans-gluten. On prête des effets de plus en plus néfastes au gluten, ce dernier provoquerait, d'après certaines sources peu fiables, des troubles aussi graves que, le diabète, la schizophrénie voire l'autisme, entre autres. Le régime sans gluten, soutenu par de nombreux sportifs, augmenterait, quant à lui, les performances sportives, le confort de vie et serait également meilleur pour la santé. La conduite de ce régime, de plus en plus populaire rend, cependant, le diagnostic beaucoup plus difficile et la plupart des produits consommés sont de moins bonne qualité diététique que leur équivalent contenant du gluten, ce qui est contre-productif.

Cet engouement a également des aspects positifs, le marché potentiel augmentant la recherche dans le domaine, et permettant donc une amélioration du confort de vie des malades, en améliorant les qualités gustatives, diététiques, l'offre la texture et le goût des différents produits, mais aussi le développement de stratégies de diagnostics et des solutions alternatives au régime sans gluten.

Les informations que l'on peut obtenir sur la maladie cœliaque et l'intolérance non cœliaque au gluten sont tellement nombreuses qu'il est difficile de faire la différence entre des informations issues de sources fiables et celles issues de rumeurs, tout de même exposées partout sur internet.

Dans un premier temps, nous présenterons les caractéristiques de la maladie cœliaque, sa physiopathologie, ses manifestations cliniques, son épidémiologie, les méthodes de diagnostic associées et enfin les facteurs influençant son apparition.

Dans un deuxième temps, la sensibilité non cœliaque au gluten sera présentée de la même manière, dans la mesure du possible, cette dernière étant largement moins connue et étudiée que la première.

Enfin, les découvertes de ces dernières années seront détaillées, spécifiquement les nouveautés concernant les nouvelles méthodes de diagnostic, le développement de nouveaux outils de suivi du régime sans gluten, la découverte de nouveaux facteurs pouvant influencer l'apparition des maladies, et, enfin, les nouvelles pistes de traitement actuellement à l'étude.

1. Gluten et troubles liés au gluten

1.1. Description du Gluten

La domestication de l'agriculture par l'Homme a commencé il y a environ 10 000 ans. Il cultive les premières céréales, résultats de croisements spontanés de différentes graminées sauvages. En sélectionnant les plants en fonction des caractéristiques voulues et en procédant à de nombreux croisements, le blé, avec plus de 25 000 variétés, est, avec le riz, la céréale la plus consommée dans le monde.ⁱ

Le gluten est le nom donné à l'ensemble des différentes protéines entourant la réserve d'amidon chez les céréales. On le retrouve chez quatre céréales différentes :

- Blé
- Orge
- Seigle
- Avoine

Bien que toutes ces céréales puissent être impliquées dans les troubles qui seront décrits, nous nous focaliserons sur le blé, principal responsable de ces derniers.

Le grain de blé comprend trois parties principales (voir Fig 1) :

- L'amande farineuse, ou albumen, 80-85 % du grain, est la réserve énergétique, constituée principalement d'amidon, entourée d'une matrice protéique
- Les enveloppes, représentant environ 10-15 % de la masse du grain
- Le germe, 2-3 %

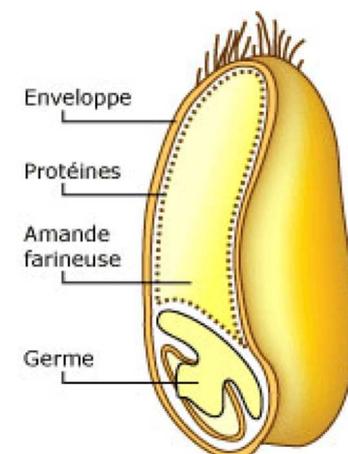


Fig 1 : Schéma représentant la composition d'un grain de bléⁱⁱ

Le gluten représente environ 75 % de la fraction protéique du blé, est insoluble dans l'eau et est constitué de deux types de protéines distinctes :

- La prolamine, protéine monomérique de stockage est particulièrement riches en proline et en glutamine. Elle n'est pas soluble dans l'eau. On nomme la prolamine du blé la gliadine.
- La glutéline, protéine de réserve, représente plus de 45 % des protéines de la farine de blé. Ce sont des agrégats constitués de sous-unités avec une masse moléculaire très variable, stabilisés par des ponts disulfures et par hydrophobie. Ils sont de forme allongée et procurent ses caractéristiques viscoélastiques à la pâte à pain.

Le gluten se forme lors de l'humidification de la farine et ce dernier, grâce à ces caractéristiques, permet de donner de l'élasticité à la pâte, ce qui l'aidera à lever, donnant une texture plus moelleuse et améliorant la conservation de sa forme. De plus, les deux types de protéines forment alors un maillage, grâce aux liaisons disulfures, qui permet de capturer le CO₂ résultant de la respiration de la levure de boulanger.

Cependant, malgré ces qualités gustatives et pour l'industrie agroalimentaire, le gluten de blé est à l'origine de plusieurs troubles. En effet, la domestication ne remonte qu'à quelques milliers d'années, ce qui n'est pas suffisant pour qu'une adaptation parfaite du tube digestif à l'ingestion de ces céréales, contenant une grande variété d'antigènes, s'effectue naturellement.

1.2. Les troubles liés au gluten

Actuellement, 5 troubles différents sont associés au gluten :

- Allergie au gluten,
- Ataxie au gluten,
- Dermatite herpétiforme,
- Maladie cœliaque,
- Sensibilité non cœliaque au gluten.

L'ingestion de gluten provoquera, en fonction du trouble dont le patient souffre, divers symptômes, d'intensité variables, après et pendant une période variant également en fonction du trouble.

On peut catégoriser ces troubles en fonction du mécanisme sous-jacent. La maladie cœliaque, la dermatite herpétiforme et l'ataxie au gluten sont des troubles auto-immuns alors qu'on retrouve logiquement un mécanisme allergique pour l'allergie au gluten. Ce dernier mécanisme concerne également d'autres troubles liés au blé, comme l'urticaire de contact, l'asthme du boulanger (allergie respiratoire), et l'anaphylaxie au blé induite par l'effort. Le mécanisme de la sensibilité non cœliaque au gluten n'est, quant à lui, pas encore établi.

Nous allons ici nous concentrer sur la Maladie Cœliaque (MC) et la Sensibilité Non Cœliaque au Gluten (SNCG).

1.2.1. Maladie Cœliaque

La maladie Cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique de la muqueuse intestinale. Elle est provoquée par l'ingestion de gluten, chez certains individus prédisposés.

Elle est décrite pour la première fois au deuxième siècle apr. J.-C., par Aratée de Cappadoce, un médecin grec de l'antiquité. La distension abdominale, les diarrhées chroniques et la perte de poids observées chez les jeunes enfants sont qualifiés de « syndrome chronique de malabsorption ». Il détermine que l'origine de la maladie est intestinale et la nomme « maladie cœliaque », « koeliakos » désignant la cavité abdominale.

Sa première description moderne revient à Samuel Gee, médecin pédiatre anglais, en 1888. Il décrit chez l'enfant des signes digestifs principaux :

- Une diarrhée chronique
- Un épuisement
- Des troubles de la croissance

Il attribue empiriquement cette maladie à un changement de régime alimentaire, grâce à ses observations sur ses patients, dont l'état s'améliore ou rechute en fonction des saisons.

Des recherches sont menées par plusieurs médecins, qui cherchent le meilleur régime alimentaire à prescrire et les aliments à proscrire. Plusieurs restrictions sont tentées, indépendamment ou simultanément (graisse, sucre, lait...) mais ils s'avèrent soit inefficaces soit trop pauvres énergétiquement, ne permettant pas non plus une croissance normale.

Dans les années 1940, on comprend enfin que les troubles sont causés par la consommation de pain. En effet, on a observé, pendant la deuxième guerre mondiale, une large diminution du nombre de cas et une remontée flagrante très vite après la fin de cette dernière. Cela a pu être corrélé au pain, qui était absent des régimes en temps de guerre. De plus, les quatre céréales sont identifiées.

C'est dans les années 1950s que les premières observations de l'inflammation de la muqueuse intestinale sont faites, on observe également l'hyperplasie des cryptes et l'atrophie villositaire. Cette découverte permet de mettre le premier test diagnostique en place, la biopsie.

Des études sont menées, au niveau familial, dans les années 1960s, et suggèrent des facteurs génétiques quant à son apparition.

La description histologique de la maladie arrive à son terme dans les années 1970s, avec l'observation de l'augmentation de la densité des lymphocytes intraépithéliaux.

Aujourd'hui, la maladie cœliaque est l'entéropathie la plus répandue et la plus présente dans le monde.

1.2.2. La Sensibilité Non Cœliaque au Gluten

La sensibilité non cœliaque au gluten a été décrite beaucoup plus récemment que la maladie cœliaque. C'est en 1978 que paraît, pour la première fois, un article traitant de ce trouble dans une revue scientifique médicale, « The Lancet ». Le cas d'un patient y est décrit, ce dernier souffre de diarrhées et de douleurs abdominales et ses symptômes régressent lors de l'introduction d'un régime sans gluten.

Cette description correspond parfaitement à la description de la maladie cœliaque. Cependant, on ne retrouve aucun signe de dégradation de la muqueuse intestinale ou d'augmentation de la densité lymphocytaire.

Suite à ce cas, une étude est menée, sur 8 femmes souffrant des mêmes symptômes. On se retrouve dans la même situation que précédemment, leurs symptômes s'améliorent avec la consommation d'un régime sans gluten mais on ne retrouve aucune lésion intestinale. De plus, elles ne souffrent pas d'allergie au blé.

Dans les années 1990s, de plus en plus de malades atteints de symptômes digestifs liés au gluten, mais ne découlant pas de la maladie cœliaque, sont constatés. Le nombre de cas permet de penser qu'il y aurait bien un trouble lié au gluten, autre que la maladie cœliaque.

Dans ce sens, depuis 2010, 3 conférences ont permis d'établir une définition cohérente, ainsi que des critères de diagnostic. Cela permet d'ancrer ce trouble dans la stratégie de diagnostic mais également d'affirmer son existence, bien que ses origines, le mécanisme pathologique et les marqueurs de diagnostic ne soient pas connus.

2. Maladie Cœliaque

L'assurance maladie française définit la maladie cœliaque comme une maladie intestinale chronique et auto-immune liée à l'ingestion de gluten, formé à partir de la gliadine contenue dans certains produits céréaliers. Elle survient chez des personnes génétiquement prédisposées. »ⁱⁱⁱ

La Haute Autorité de Santé, quant à elle, la définit comme une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. Elle affecte principalement le tractus gastro-intestinal. Elle se caractérise par une inflammation chronique de la muqueuse du petit intestin pouvant conduire à une atrophie des villosités intestinales, une malabsorption et d'autres manifestations cliniques. Ces manifestations cliniques peuvent débuter aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte ».^{iv}

Ces deux définitions nous permettent de saisir les notions importantes liées à ce trouble. Il s'agit d'une maladie inflammatoire auto-immune localisée au niveau de la muqueuse intestinale. Celle-ci est provoquée par l'ingestion d'un antigène alimentaire, la gliadine, chez des sujets prédisposés. Cette inflammation provoque principalement, chez les malades, une atrophie des villosités et donc une malabsorption des nutriments.

2.1. Rappel sur l'anatomie de l'intestin grêle

L'intestin grêle, ou petit intestin, est le composant le plus long du tube digestif, avec une taille pouvant varier de 4 à 7m, et occupe une partie importante de la cavité abdominale. Il est divisé en trois parties (voir Fig 2).^v

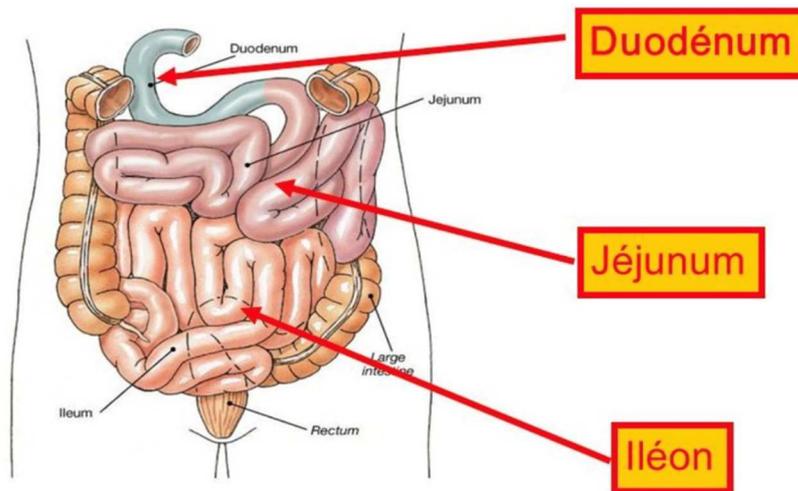


Fig 2 : Schéma représentant l'anatomie de l'intestin grêle^{vi}

- Le Duodénum, le segment initial, fait suite à l'estomac et est la seule partie immobile de l'organe. C'est dans le duodénum que sont déversées les sécrétions hépatopancréatiques. Les enzymes, ainsi introduites, poursuivent la digestion des protéines, sucres et lipides. Il est également responsable de la vitesse à laquelle l'estomac se vide via un système de signalisation hormonal. ^{vii}
- Le Jéjunum est le segment central qui fait suite au duodénum. Sa fonction principale est l'absorption des petits nutriments, fonction permise grâce à la digestion enzymatique ayant eu lieu au niveau du duodénum et à l'augmentation de la surface d'échange, via la présence de plis circulaires. C'est ici que se fait la majeure partie de la digestion et de l'absorption des éléments nutritifs. ^{viii ix}
- l'Iléon est le troisième et dernier segment, qui fait suite au jéjunum et précède le gros intestin. Avec une taille allant de 2 à 4m, il s'agit du segment le plus long. Son objectif est d'absorber les molécules de vitamine B₁₂ (Cobalamine), les sels biliaires ainsi que tout ce qui ne l'a pas été par le jéjunum. De la même manière que ce dernier, la surface de contact est optimisée. Cependant, en plus des plis circulaires, on retrouve cette fois des villosités intestinales. ^x

Comme précisé dans les descriptions du jéjunum et de l'iléon, la présence de circonvolutions au niveau de la surface d'échange permet d'augmenter la surface de contact avec le chyme, et, ainsi, de grandement augmenter l'absorption des nutriments par les entérocytes.

Les premières circonvolutions que l'on retrouve sont de nombreux plis circulaires de la muqueuse, appelés valvules conniventes ou replis annulaires (voir Fig 3). Ces valvules, hautes d'environ 5mm, multiplient la surface d'absorption par 3 et sont complétées par des villosités intestinales.



Fig 3 : Représentation des valvules conniventes^{xi}

Les villosités, structures de 0,5 à 1,6mm de longueur en forme de doigt (voir Fig 4), permettent encore de multiplier la surface d'absorption par 30. Les capillaires présents dans ces villosités permettent le transport des acides aminés et des sucres simples de la lumière intestinale à la circulation sanguine générale. Les lipides sont transportés, quant à eux, via les chylifères, des vaisseaux lymphatiques, sous la forme de chylomicrons.^{xii} Ces derniers sont des lipoprotéines qui ont pour rôle le transport des lipides exogènes depuis le lieux de l'absorption, l'intestin, vers les tissus adipeux périphériques.

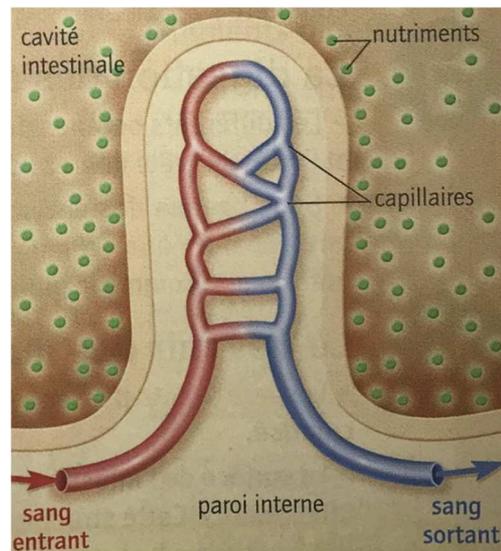


Fig 4 : Représentation des villosités^{xiii}

De plus, afin de faciliter encore plus le passage des nutriments de la lumière intestinale à la circulation interne, l'épithélium intestinal n'y est épais que d'une cellule. La grande majorité de celles-ci sont des entérocytes, cellules dédiées à l'absorption de nutriments et dont le pôle exposé au compartiment externe comporte un dernier type de circonvolution.

En effet, les entérocytes possèdent, sur leur pôle apical, une bordure en brosse, ou microvillosités, qui sont semblables à des villosités mais au niveau cellulaire (voir Fig 5). Leur but est, encore une fois, d'augmenter la surface d'échange, plus de 600 fois dans ce cas, mais pas seulement. On y trouve également des enzymes responsables de la dernière phase de digestion des sucres, enchâssées dans la membrane plasmique et à proximité des transporteurs correspondants.

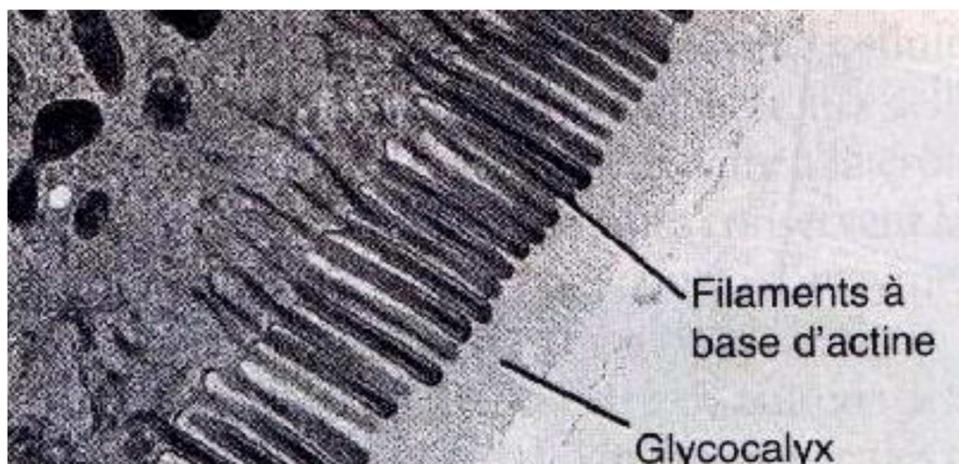


Fig 5 : Bordure en brosse d'entérocytes photographiée en microscopie électronique^{xiv}

Enfin, une couche de mucus, contenant glycoprotéines, enzymes et électrolytes, le glycocalyx, recouvre l'ensemble de l'épithélium gastro-intestinal.

Ainsi, bien que présentant des barrières efficaces et sélectives, certains pathogènes restent capables de les traverser. L'évolution a permis de contrer ce phénomène, en effet, l'intestin présente plus de cellules lymphoïdes et produit plus d'anticorps que n'importe quel autre organe du corps humain.^{xv}

2.2. Physiopathologie de la maladie cœliaque

2.2.1. Digestion du Gluten

Chaque jour, un régime occidental apporte en moyenne entre 15 et 20g de gluten. Le gluten est difficilement digestible, à cause de sa teneur élevée en proline et en glutamine. En effet, la présence de ces deux acides aminés en proportions importantes rend le gluten résistant à l'action des différentes enzymes digestives. Le gluten ne peut ainsi pas être décomposé en briques élémentaires, les acides aminés, mais le sera en différents fragments peptidiques. Ces peptides pourront avoir un effet inducteur sur la maladie cœliaque. Il existe de nombreux peptides immunogènes, le principal étant le peptide 33-mer, produit par la digestion de l' α -gliadine et considéré comme le peptide immunodominant dans le cadre de la maladie cœliaque.^{xvi}

Après ingestion puis digestion partielle du gluten, les peptides issus de la dégradation, et potentiellement néfastes, sont au contact de la muqueuse intestinale. Grâce à divers mécanismes, les peptides pourront traverser cette membrane et ainsi activer le système immunitaire. Il existe deux voies différentes pour l'absorption des peptides :

- La voie trans-cellulaire : Les entérocytes transportent les peptides depuis la lumière intestinale vers le compartiment sanguin. Cette voie est celle qu'emprunte la majorité des antigènes. Elle est régulée et conduit les antigènes à une dégradation lysosomale, les réduisant à des peptides inoffensifs.
- La voie para-cellulaire : Les peptides passent à travers des jonctions serrées, entre les différentes cellules. Par cette voie, les antigènes ne sont que partiellement dégradés,

voire restent totalement intacts. Cette voie, contrôlée, conduit à une tolérance vis-à-vis des antigènes concernés.

L'épithélium intestinal, en plus de simplement absorber les nutriments, constitue une interface entre les milieux extérieur et intérieur. Cette interface, qui joue également le rôle de première barrière, contrôle précisément le passage des antigènes de la lumière intestinale vers la sous-muqueuse. L'importance de ce trafic pourrait être l'élément décisif qui tranche entre tolérance et réaction immunitaire.

2.2.2. Transglutaminase Tissulaire

Une fois la couche de cellules épithéliales franchie, les peptides immunogènes sont présents dans le compartiment interne et, plus précisément, au niveau de la lamina propria. La lamina propria est constituée de tissus conjonctifs et est fortement irriguée par des vaisseaux sanguins, afin de collecter les éléments nutritifs issus de la digestion. Son arrangement complexe de molécules structurelles, gênant la progression des virus et bactéries, et la présence de cellules immunitaires pouvant se mouvoir dans ce milieu, attestent de la deuxième fonction de la lamina propria, son rôle de barrière immunitaire.

C'est dans ce milieu, entre autres, qu'on trouve la transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2). La transglutaminase tissulaire est une enzyme présente dans de nombreux types cellulaires et qui peut remplir de nombreuses fonctions. Dans notre cas, elle possède une capacité de désamidation sur les peptides et les protéines, en métabolisant les acides aminés « glutamine » en « acide glutamique » (voir Fig 6). Cette désamidation transforme la charge positive sur l'acide aminé en charge négative, ce qui va avoir son importance par la suite.

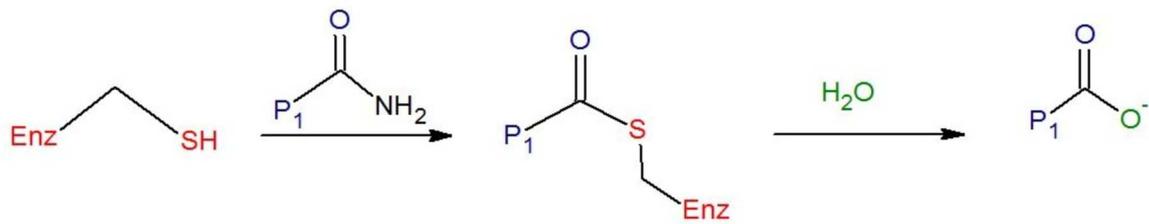


Fig 6 : Schéma représentant la métabolisation de la glutamine en acide glutamique par la tTG2^{xvii}

Elle devrait principalement être, dans des conditions non pathologiques, sous sa forme inactivée. Cependant, son expression et son activité augmentent dans le cas de tissus ou de cellules soumis à un stress inflammatoire. ^{xviii} En effet, il a été montré, in-vitro, que la tTG2 extracellulaire pouvait être activée par la présence d'IFN- γ ^{xix}, une des cytokines principales produite par les lymphocytes T activés, puis libérée dans la muqueuse intestinale. Il semblerait que ce phénomène se fasse de manière indirecte, via la libération d'un cofacteur protéique qui, à son tour, déclenche l'activation de TgT2.^{xx}

2.2.3. Importance du groupe CMH dans la maladie cœliaque

Comme il est précisé dans la définition de l'assurance maladie française, une prédisposition génétique est indispensable au développement de la maladie cœliaque.

Le meilleur exemple de ces facteurs génétiques est le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), qui est le mieux connu. Chez l'humain, le CMH est un ensemble de gènes, localisés sur le chromosome 6. Cet ensemble, par sa complexité, ne peut être identique chez deux individus qui ne sont pas de vrais jumeaux. Des sous-groupes sont ainsi utilisés afin de classifier les différents types de gènes et d'allèles codant pour le CMH.

Il existe, chez l'humain, deux classes de CMH :

- Le CMH de classe I, présent à la surface de l'ensemble des cellules nucléées de notre corps, permettant à notre système immunitaire de reconnaître le soi. Ainsi, si le CMH de type I n'est pas présent, ou en trop faible quantité, sur la surface de la cellule, cela déclenche l'intervention des lymphocytes NK qui la détruisent. Il existe 3 groupes de CMH de classe I : A, B ou C. Chaque groupe correspond à une sous-région génomique qui code pour une glycoprotéine.

- Le CMH de classe II, présent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, permet de présenter l'antigène à d'autres cellules immunitaires (Lymphocytes T). Là encore, il en existe 3 groupes : DP, DQ et DR.

Dans notre cas, le gluten est intégré par les cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques. Celles-ci vont venir dégrader la chaîne peptidique et enchâsser les fragments ainsi formés sur des molécules de CMH de classe II. L'ensemble est ensuite dirigé vers la membrane plasmique, où il pourra être présenté aux lymphocytes T.

La maladie cœliaque est fortement associée avec les sous-groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8. En effet, les malades souffrant de maladie cœliaque sont quasi-exclusivement de ces deux sous-groupes là. 90 à 95 % des malades atteints de MC portent le variant HLA-DQ2.5, et le reste des malades est divisé entre les variants HLA-DQ2.2 et HLA-DQ8. Cela s'explique par le fait que les fragments de gluten ne puissent être présentés que par ces différents variants.

Dans la population occidentale, 40 % exprime un de ces sous-groupe. Or, dans cette même population, on ne retrouve pas une prévalence de 40 % de malades atteints de maladie cœliaque. Cela montre bien que l'appartenance à un de ces variants CMH, bien que nécessaire, n'est pas suffisant pour expliquer l'apparition de ce trouble. Cela indique donc que d'autres facteurs, génétiques ou environnementaux, influeraient sur l'apparition de la maladie cœliaque. ^{xxi xxii}

La désamidation, effectuée par la transglutaminase tissulaire de type 2, entraîne une augmentation de l'affinité des antigènes pour les molécules d'HLA-DQ2 et HLA-DQ8. En effet, la conformation, ainsi que les charges moléculaires, de ces deux types d'HLA correspondent très bien à différents fragments de la chaîne d'acides aminés, après intervention de la tTG2 (voir Fig 7). En effet, un peptide comportant la glutamine, dotée d'une charge positive, posséderait une affinité bien inférieure. La métabolisation de la glutamine en acide glutamique, comportant une charge négative, augmente l'affinité des peptides avec le CMH. Les cellules présentatrices d'antigènes vont donc, chez les individus génétiquement prédisposés par leur groupe CMH, présenter plus facilement et/ou fréquemment les antigènes aux lymphocytes T CD4+ et aux lymphocytes B.

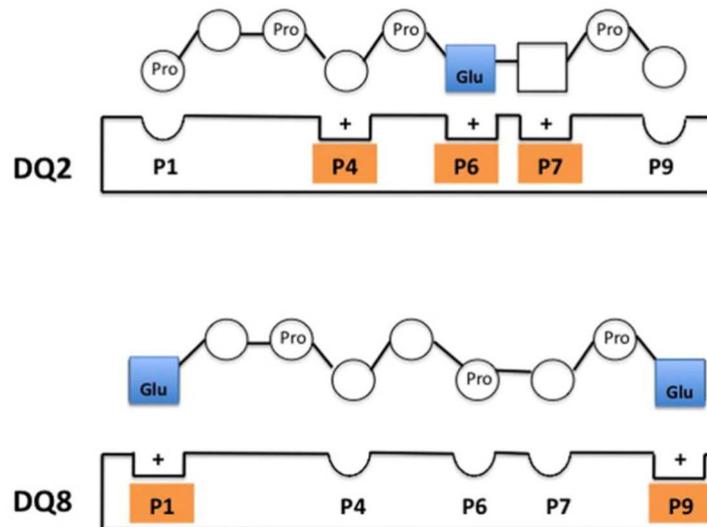


Fig 7 : Représentation de l'interaction entre le CMH de classe II et des peptides issus du gluten^{xxiii}

2.2.4. Cascade immunitaire provoquée par l'ingestion de gluten

La présentation régulière de peptides immunogènes issus du gluten va également entraîner une dérivation de ce dernier. Si l'antigène est présenté à des lymphocytes T CD4+ qui le reconnaissent, ces derniers vont se différencier et produire des cytokines pro-inflammatoires Il- 2, 4, 5, 13, 17 et 21, ainsi que l'interféron gamma. Les lymphocytes B, quant à eux, répondent à la présentation par une réponse humorale, en sécrétant des anticorps dirigés contre les différents peptides immunogènes issus du gluten.

Cependant, la présentation régulière de ces peptides va entraîner une dérivation du système immunitaire. En effet, l'enzyme tTG2 est régulièrement liée aux peptides immunogènes problématiques et ces deux éléments peuvent donc être présentés de manière concomitante au système immunitaire. Cela va entraîner, progressivement, la création et la sécrétion d'anticorps dirigés contre la transglutaminase tissulaire de type 2. Ces anticorps auto-immuns vont donc provoquer la dégradation de la lamina propria, où on retrouve cette enzyme.

Le cocktail de cytokines inflammatoires produit par les LT CD4+ induit la mobilisation d'autres cellules de l'immunité. Les macrophages, sous l'influence de cytokines comme l'IL-21 ou l'IFN- γ , se mettent à produire d'importantes quantités d'IL-15.

L'IL-15, à son tour, permet le recrutement des lymphocytes T intra-épithéliaux ainsi que leur multiplication et a également un effet anti-apoptotique sur les lymphocytes T Natural Killer (NKT) ainsi que sur les lymphocytes T mémoires CD8+. Ces lymphocytes intra-épithéliaux vont avoir un effet délétère sur l'épithélium en détruisant les entérocytes via l'utilisation de la perforine. La production continue d'IL-15 va donc entraîner le maintien des cellules immunitaires qui ciblent les antigènes liés au gluten et ne permettent donc pas une tolérance envers ceux-ci. ^{xxiv}

L'ingestion de gluten, sa digestion partielle, sa potentialisation par la tTG2, sa fixation par les HLA-DQ2 ou DQ8, sa présentation aux cellules de l'immunité y répondant, puis, la cascade immunitaire qui suit aboutissent à la destruction des entérocytes. De plus, l'état d'inflammation, à l'origine du recrutement des cellules immunitaires, peut persister si l'apport de gluten n'est pas arrêté et, au long cours, cette réaction immunitaire et l'inflammation qui en découle vont avoir des conséquences sur l'intégrité de l'intestin (voir Fig 8).

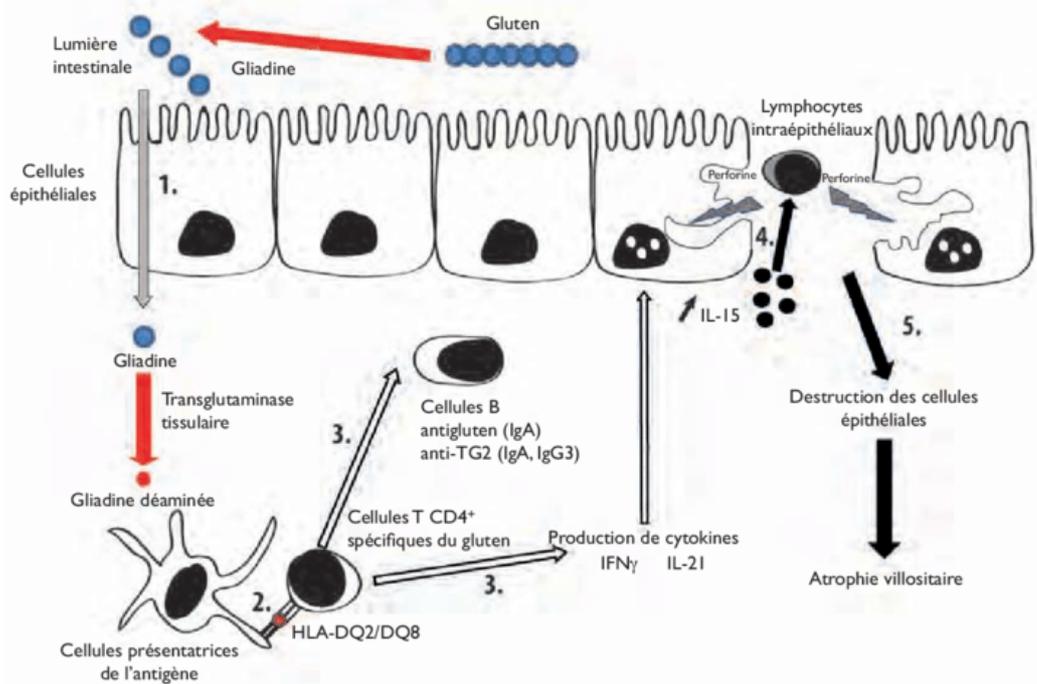


Fig 8 : Pathogénèse de la maladie cœliaque^{xxv}

2.2.5. Impact d'une l'inflammation persistante sur la structure de l'intestin et classification de MARSH

Dans le cas où un individu prédisposé continue à ingérer du gluten après qu'il y soit devenu hypersensible, le système immunitaire continuera de s'activer à son contact et provoquera une inflammation persistante avec des conséquences sur la structure même de l'intestin. La persistance de l'inflammation provoquera elle-même la réactivation de tTG2 pourtant inactives (voir Fig 9).

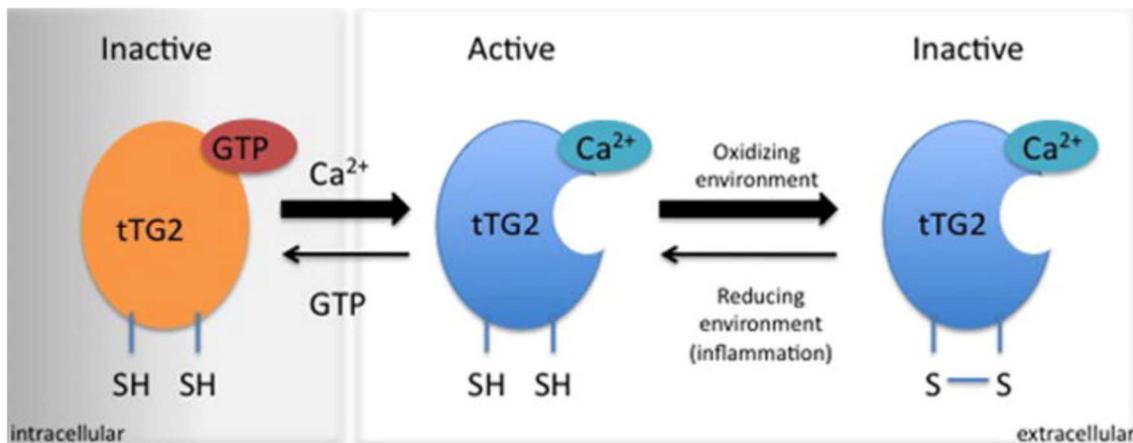


Fig 9 : Les différents états de la tTG2 et les causes des changements d'états^{xxvi}

Comme dit précédemment, les lymphocytes sont dirigés vers les peptides toxiques du gluten et, par la même occasion, vers la transglutaminase tissulaire de type 2. Cette réaction auto-immune entraîne la destruction des entérocytes ainsi que de l'épithélium intestinal de surface en lui-même. On a donc une agression des villosités intestinales qui va pouvoir être détectée et mesurée grâce à la classification de MARSH.

En fonction de la dégradation de l'épithélium intestinal, on peut classifier l'avancement de la maladie cœliaque. La classification de Marsh, modifiée par Oberhuber, qui est présentée ci-dessous, décrit l'évolution des lésions intestinales en 6 stades successifs. Cette description propose une meilleure description des lésions histologiques, en subdivisant le stade 3 de la classification originelle en 3 sous-catégories (voir Fig 10).^{xxvii}

- Le stade 0, dit de « pré-infiltration » : Il correspond à une trop grande infiltration de lymphocytes dans la muqueuse, en cas d'ingestion de gluten. La muqueuse apparaît

comme normale ou pratiquement normale lors de l'inspection sous microscope. Le passage vers le stade suivant peut se produire spontanément ou si le gluten n'est pas banni de l'alimentation. Ici, le rapport Crypte / Villosité est normal avec un ratio de 1 / 3 à 1 / 2.

- Le stade 1, dit « Infiltratif » : Encore une fois, la muqueuse est quasiment normale mais l'infiltration des lymphocytes épithéliaux est beaucoup plus importante et ces derniers représentent alors plus de 40 % des cellules épithéliales.
- Le stade 2, dit « Infiltratif-hyperplasique » : En plus de l'importante infiltration lymphocytaire de l'épithélium, on la retrouve également dans le chorion. De plus, on assiste à une hyperplasie des cryptes. C'est à dire que les sillons sont allongés par rapport à un tissu sain, cela est dû à une augmentation trop importante de la multiplication cellulaire de l'épithélium cryptique, causée par l'inflammation persistante et donc due à l'ingestion de gluten. Les villosités, quant à elles, ne sont pas affectées à ce stade.
- Le stade 3, décrit comme « Atrophique-hyperplasique » : En plus de l'hypertrophie des cryptes et de l'infiltration lymphocytaire, on retrouve des lésions destructrices des villosités, ces dernières sont atrophiées. On a également une modification des entérocytes qui perdent leur bordure en brosse, ce qui entraîne une diminution de la capacité d'absorption intestinale. Ce stade est sous-divisé en les trois stade suivant par Oberhuber, afin de proposer une meilleure description des lésions histologiques :
 - Stade 3A : Atrophie villositaire légère ou partielle, avec le ratio Crypte/Villosité compris entre 1 / 2 et 1.
 - Stade 3B : Atrophie villositaire importante, avec le ratio Crypte / Villosité > 1.
 - Stade 3C : On a ici une disparition complète des villosités intestinales.

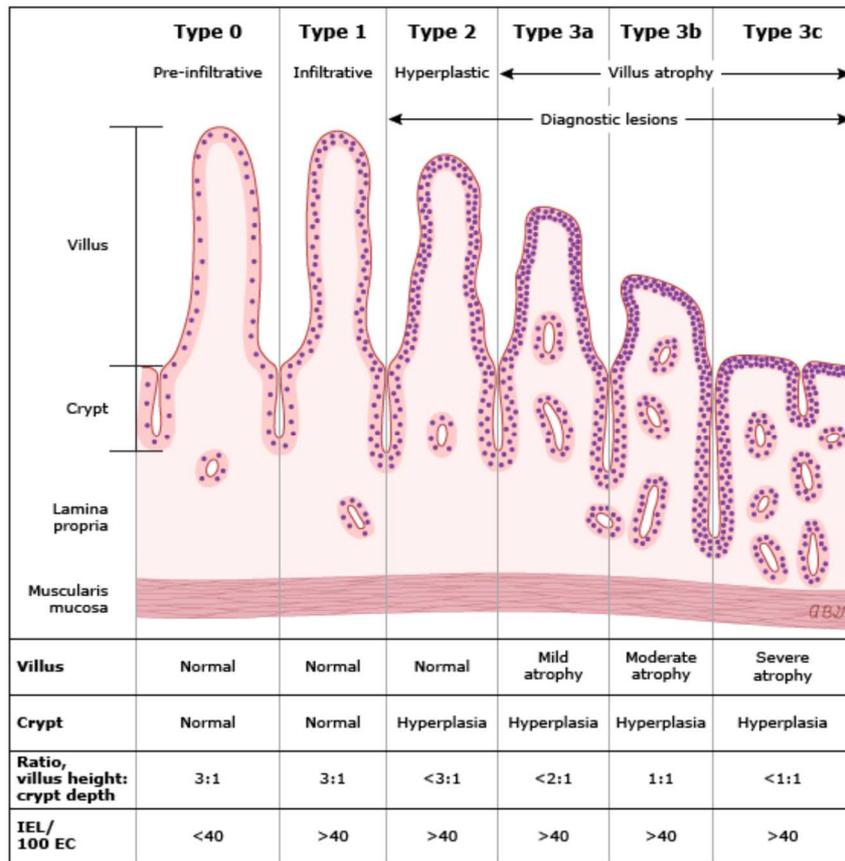


Fig 10 : Représentation des différents stades de lésions intestinales dans la classification de Marsh^{xxviii}

La persistance de la consommation de gluten entraîne une inflammation persistante qui, à son tour, va provoquer des dommages. Cela est particulièrement visible sur la muqueuse intestinale, où elle provoque un recrutement de cellules immunitaires ainsi que leur activation. Ces dernières, une fois activées, vont venir cibler et détruire l'épithélium intestinal, dont les entérocytes, entraînant principalement l'atrophie des villosités intestinales, et donc, diminuant considérablement l'absorption des nutriments.

2.3. Tolérance et immunité

Le Tissu Lymphoïde Associé à l'Intestin (GALT) est l'organe immunitaire le plus imposant du corps humain et est également la voie principale d'exposition à des antigènes. La réaction par défaut vis-à-vis des antigènes rencontrés dans l'intestin est la tolérance. Le but de cette tolérance étant de ne pas déclencher de réaction immunitaire face aux antigènes ingérés, on l'appelle donc tolérance orale.

Divers mécanismes permettant le développement de cette interaction sont impliqués et dépendent de la quantité d'antigène ingérée. Une grande quantité déclenchera les réactions d'anergie et de délétion, alors qu'une faible quantité entrainera une induction de LTreg.

2.3.1. Moyens d'exposition à l'antigène

Bien que sujettes à la digestion, une petite partie des protéines ingérées, ou les peptides en résultant, peuvent atteindre le système immunitaire, retrouvé directement sous l'épithélium.

Pour cela, l'antigène doit donc traverser l'épithélium, ce qui est possible par plusieurs voies, en fonction des caractéristiques de l'antigène, comme sa taille et sa solubilité :

- La voie trans-cellulaire : l'antigène est intégré par des entérocytes dans leurs vésicules digestives, les lysosomes, qui poursuivent la dégradation avant de libérer l'antigène dégradé au niveau du pôle basal de la cellule, où il est disponible pour les cellules présentatrices d'antigènes.
- La voie paracellulaire : l'antigène passe entre les cellules. Dans une situation normale, les liaisons serrées entre les cellules de l'épithélium intestinal ne permettent pas ce passage.
- Via les cellules caliciformes : Ces dernières sont les cellules qui produisent la mucine, un des composants de nombreux mucus et qui permettent une grande lubrification ainsi que la protection des épithéliums contre les agressions. Ces cellules permettent le passage d'anticorps, solubles et de faibles poids moléculaires, et présentent ceux-ci à une population de cellules dendritiques associée à la tolérance immunitaire.
- Via les phagocytes intestinaux : Les macrophages et les cellules dendritiques sont capables de prélever des échantillons d'antigènes directement depuis la lumière intestinale sans rompre les jonctions serrées.

Bien que la contribution de chacun de ces passages possibles sur la tolérance doive toujours être déterminée, il semblerait que la tolérance soit plus facilement associée au faible poids moléculaire et à la solubilité. En effet, il semblerait que cela soit le seul passage qui conduit directement à celle-ci, via des cellules dendritiques dédiées. Le gluten, et les peptides

associés, ne sont pas de faibles poids moléculaires et ne sont pas particulièrement solubles, ce qui pourrait réduire les possibilités d'accès à la tolérance.

2.3.2. Induction de la tolérance

2.3.2.1. Les Lymphocytes T régulateurs

Le rôle des LTreg est de maintenir la tolérance en réduisant le nombre de lymphocytes T effecteurs, comme les LTCD4+, via plusieurs moyens possibles :

- En sécrétant des cytokines suppressives,
- En consommant l'IL-2, activatrice du système immunitaire,
- En détruisant directement les lymphocytes qui sont ciblés, par cytolysse directe,
- En exprimant des molécules inhibitrices à leur surface,

Ils peuvent également jouer un rôle suppresseur ou inhibiteur sur les cellules présentatrices d'antigène, également via des molécules de surface.

Ces derniers sont indispensables pour le développement de la tolérance orale, et plus précisément les périphériques, induits par la présence d'antigène et portant le marqueur Foxp3+. En effet, en cas de mutation du gène de ce dernier, on observe de nombreuses allergies alimentaires et, dans le cas de sa suppression, la tolérance orale n'est plus possible.

D'autres populations de LTreg existent, comme les LThelper3 et les LTreg1. L'expression de TGFβ par les LTh3 semble induite par l'ingestion d'antigènes. La relation avec les LTreg Foxp3+ est pour le moment mal connue mais il semblerait que leurs deux actions reposent sur la production de TGFβ. Les LTh3 sont également capables d'induire les LTreg Foxp3+ via cette production. L'implication des LTreg1 dans la tolérance orale est également très mal connue, les résultats des études étant contradictoires. Cependant, on sait que ces LTreg1 expriment l'IL-10 et jouent un rôle important dans la prévention des colites, dont la maladie cœliaque fait partie.

Les différentes populations de LTreg et leurs relations sont encore mal comprises, à cause du nombre de zones d'ombres restantes. On ne sait toujours pas si elles sont toutes capables de produire de l'IL-10 et elles pourraient également présenter des marqueurs de surfaces

communs entre elles. De plus, il semblerait que la sécrétion d'IL-10 par les LTreg1 dépende de la concentration en IL-27, montrant encore la complexité et les interactions potentielles entre toutes les populations de LTreg, cette dernière interleukine ayant à la fois des effets pro et anti-inflammatoires.

2.3.2.2. L'induction de la tolérance orale par la voie des LT régulateurs

Il semblerait que la tolérance orale, via les LTreg, débute par la capture de l'antigène dans la lamina propria, par des cellules dendritiques pro-tolérance. Elles migreraient ensuite dans des ganglions lymphatiques où elles induiraient la différenciation de LT naïfs en LTreg, grâce à un mécanisme reposant sur le TGF β et l'acide rétinoïque. En effet, ce dernier est indispensable pour diriger les LTreg nouvellement différenciés vers l'intestin, grâce au déclenchement de l'expression de récepteurs et d'intégrines. Les cellules dendritiques permettent cela en métabolisant le rétinol en acide rétinoïque, grâce à la production d'une enzyme spécifique, la RALDH2. De plus, elles expriment également fortement une autre enzyme, impliquée dans l'induction de LTreg Foxp3+.

Les LTreg induits vont donc se diriger vers la lamina propria et s'y multiplier grâce à la grande concentration en IL-10 dans le milieu. L'IL-10 est produite en grande quantité par les macrophages. Sans cette migration précise, l'installation de la tolérance orale via ce mécanisme ne serait pas possible. Des études effectuées sur le modèle murin ont montré que des individus qui seraient déficients au niveau des éléments permettant cette migration présenteraient une tolérance orale incomplète.

Enfin, une fois dans la lamina propria, en cas de présentation de l'antigène pour lequel ils sont spécifiques, leur action de régulation va rentrer en jeu et permettre cette tolérance orale.^{xxix}

Un rôle complémentaire pourrait également être joué par le foie. Dans les cas d'exposition à de hautes doses d'antigène, la tolérance orale pourrait être provoquée par la délétion de LT CD4+ et LT CD8+. Ce mécanisme serait dû aux cellules dendritiques plasmacytoïdes présentes dans le foie. Le foie étant l'un des premiers sites d'exposition à des antigènes, les cellules dendritiques présentes sont impliquées dans la suppression rapide des LT. Dans un deuxième temps, des LTreg sont générés.

Les amygdales pourraient également jouer un rôle dans la constitution de cette tolérance orale, compte tenu de leur position avantageuse. On retrouve, chez ces dernières, une concentration élevée en LTreg CD4+ Foxp3+ et en LTreg spécifiques aux allergènes. Lors de la comparaison des amygdales d'individus atopiques (prédisposés aux allergies) et atopiques, on a remarqué que la concentration en cellules immunitaires était plus importante chez les individus atopiques. Cela suggère que les cellules immunitaires présentes dans les amygdales jouent un rôle dans l'induction de la tolérance orale et peut être également envers les allergènes inspirés.

2.3.2.3. Anergie

Ici, l'anergie est définie comme le manque de réaction de la part des lymphocytes à l'encontre d'un antigène même lors de la présentation de celui-ci. C'est un des mécanismes principaux permettant une tolérance orale et son maintien chez les lymphocytes auto-réactifs. La régulation positive des gènes associés est principalement due au facteur activateur « facteur nucléaire des lymphocytes T activés » ou NFAT. De plus, les gènes de l'ubiquitine ligase transmembranaire E3 sont également régulés positivement.^{xxx}

L'anergie serait provoquée par une stimulation sous-optimale, par exemple quand le récepteur des LT est stimulé sans les co-signaux appropriés. L'absence de co-stimulation entrainerait la formation d'un homo-dimère NFAT:NFAT et ce dernier entrainerait l'activation des gènes associés, comme celui de la ligase E3. Ces gènes entraineraient, à leur tour l'anergie des lymphocytes.

Les LT qui sont devenus « anergiques » à la suite de la rencontre avec un antigène perdent leur capacité de migration, ils restent donc à l'emplacement de la rencontre. Cependant, ils peuvent inhiber la migration de LT réactifs dans cet emplacement. Cela montre bien que les LT « anergiques » induisent et amplifient le signal de tolérance.^{xxxi}

2.3.2.4. Délétion

Afin de maintenir l'homéostasie immunologique et d'empêcher des réactions délétères contre le soi, les cellules dendritiques « tolérantes » peuvent entrainer l'apoptose d'autres

lymphocytes T. Dans la rate, par exemple, certaines cellules dendritiques provoquent l'apoptose des LT4+ par contact cellulaire, via contact entre le ligand de Fas (FasL), présent sur les CDs, et le récepteur Fas des LT.^{xxxii} Cela pourrait donc être un des mécanismes expliquant la tolérance orale. D'autres ont été mis en évidence sur le modèle murin, tel que l'interaction avec les récepteurs TRAIL.^{xxxiii}

De plus, il semblerait que les cellules dendritiques soient capables de réprimer et inactiver les lymphocytes mémoires T4 et T8, inhibant les réponses immunitaires ultérieures.^{xxxiv xxxv xxxvi xxxvii} La tolérance des lymphocytes mémoires est souvent résistante à une induction, endogène ou médicamenteuse, visant les mécanismes de tolérances des LT naïfs.^{xxxviii} De plus, la réaction des LT mémoires est mal contrôlée par les immunosuppresseurs.^{xxxix} Comprendre le mécanisme exact de la délétion et de la gestion des lymphocytes mémoires pourrait donc permettre d'améliorer le traitement de diverses maladies ou ceux-ci jouent un rôle prépondérant, comme la maladie cœliaque ou le diabète de type 1.

L'apoptose des LT4 et LT8 serait induite par le mécanisme Fas/FasL. Fas est une protéine transmembranaire comprenant un « death domain », indispensable à l'induction de l'apoptose. Cela se produit lors de la rencontre de Fas et de son ligand, FasL, leur rencontre permet le recrutement d'une protéine associée au « death domain » et cela résultera, au final, à la formation du complexe de mort cellulaire. Cependant, cet aspect de la tolérance n'est pas encore bien connu et de nombreux autres mécanismes pourraient être en cause dans cette délétion.

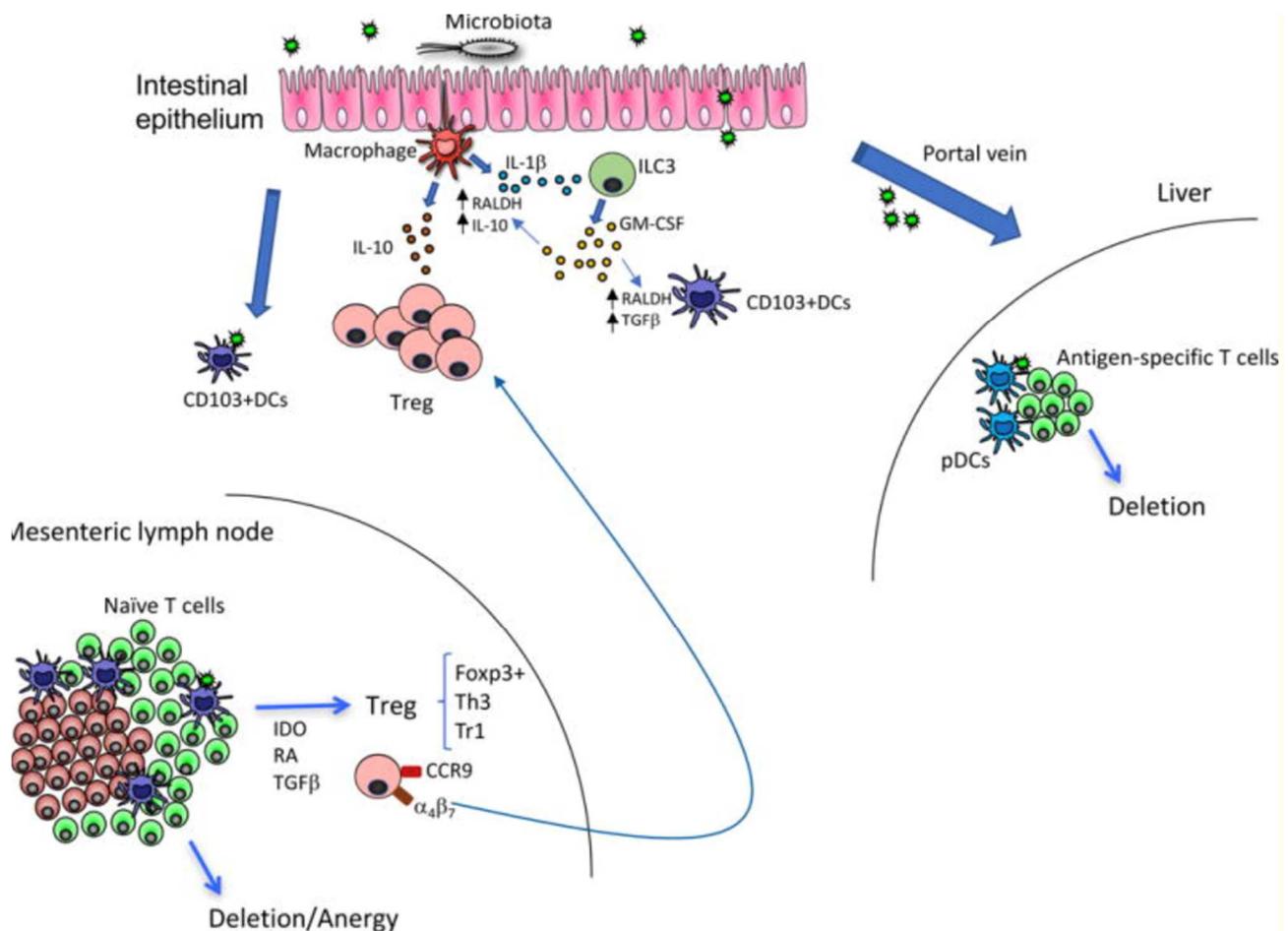


Fig 11 : Mécanismes de la tolérance orale

Dans un processus physiologique, des mécanismes, comme l'induction de LTreg, l'anergie ou la délétion, sont en place afin d'éviter l'apparition d'une intolérance aux allergènes ingérés (voir Fig 11). Cependant, chez les malades atteints de maladie cœliaque, ces mécanismes ne sont apparemment pas suffisants pour empêcher la création et le maintien d'une réponse adaptative dirigée contre les antigènes dérivés du gluten.

2.4. Manifestation clinique de la maladie

2.4.1. Manifestation clinique de la maladie

La maladie cœliaque se déclenche habituellement chez le nourrisson, entre 6 mois et 2 ans, ou chez l'adulte, entre 20 et 40 ans.

Dans sa forme classique, la maladie débute chez le nourrisson, peu de temps après l'introduction du gluten dans son alimentation. Les signes du développement de la maladie cœliaque sont une diarrhée chronique, sur une période de plus de deux semaines, avec des selles abondantes, ainsi qu'une apathie et une anorexie de ce dernier. On observe les signes de dénutrition, avec perte de masse musculaire et des réserves graisseuses ainsi qu'un ballonnement abdominal, dû à un excès de gaz digestifs.

La maladie cœliaque provoque une diminution de l'absorption des nutriments, et cela se confirme par la « cassure » de la courbe de poids. Il s'agit d'un ralentissement important de la prise de poids, voire une diminution du poids du nourrisson, et peut également être accompagnée d'un ralentissement de la croissance.

2.4.2. Maladie cœliaque classique

Le tableau clinique de la maladie cœliaque classique est la conséquence de la malabsorption des nutriments, de l'inflammation chronique et de l'agression des villosités intestinales (voir Tableau 1).

Adultes	Enfants
Diarrhée chronique	Diarrhée chronique
Perte de poids	Retards staturo-pondéral, Perte de poids, Fonte musculaire, Petite taille
Anémie ferriprive	Anémie ferriprive
Ballonnements (distension abdominale)	Ballonnements (distension abdominale)
Malaise et fatigue	Irritabilité et mal-être
Hypo-protéïnémie (entraînant des œdèmes)	Hypo-protéïnémie (entraînant des œdèmes)
Ostéoporose	Vomissements

Tableau 1 rassemblant les signes et symptômes de la maladie cœliaque classique, chez l'adulte et l'enfant ^{xli}

2.4.3. Maladie cœliaque non classique

Dans ce cas, les symptômes peuvent être gastro-intestinaux, extra-intestinaux voire non spécifiques de la maladie cœliaque.^{xlii} On a ici une grande diversité de symptômes, avec des patients qui peuvent n'en présenter qu'un, qui peuvent en présenter un ensemble ou qui présentent des symptômes à une faible intensité.^{xliii}

Les malades atteints de MC non classique peuvent présenter les symptômes suivants en plus de ceux évoqués dans la forme classique^{xliv} :

- Distension abdominale
- Douleur abdominale
- Crise cœliaque^{xlv}
- Fatigue chronique
- Migraines chroniques
- Manifestations dermatologiques (éruptions cutanées, psoriasis, bulles)
- Neuropathie périphérique
- Hypertransaminasémie chronique (non expliquée)^{xlvi}
- Carence en acide folique (vitamine B9)
- Ostéoporose
- Stérilité inexplicée
- Ménopause précoce
- Avortement inexplicé, accouchement prématuré ou nouveau-né petit pour l'âge gestationnel
- Problèmes d'émail dentaire
- Troubles alimentaires (Dyspepsie, anorexie, satiété précoce)
- Dépression et anxiété, sautes d'humeur et irritabilité
- Carence en Cobalamine (Vitamine B12)

Les jeunes patients peuvent présenter des symptômes spécifiques comme des constipations chroniques. Il est également possible que ce trouble entraîne un retard pubertaire, notamment des premières règles.

La crise cœliaque est un symptôme rare mais mettant en danger la vie du malade, adulte ou enfant. Cela se manifeste de manière brutale, par des diarrhées abondantes, une déshydratation sévère, une instabilité hémodynamique et par d'importantes perturbations électrolytiques et métaboliques. L'instabilité hémodynamique est définie comme un dysfonctionnement, plus ou moins marqué et durable, allant d'une baisse de tension artérielle à des troubles du rythme cardiaque voire un état de choc. Cette crise est considérée comme une manifestation aiguë et fulminante de la maladie cœliaque.

Dans la maladie cœliaque non classique, les symptômes sont plus difficiles à interpréter. En effet, ces derniers peuvent être très divers, très généraux, voire complètement extra-intestinaux. Le fait que les symptômes puissent être de très faibles intensités, et donc non décrits par le patient, associés aux éléments précédents, rendent logiquement le diagnostic de la maladie cœliaque difficile dans le cas d'une forme non classique, particulièrement dans le cas où le patient ne présente pas de signes de malabsorption.^{xlvii}

2.4.4. Maladie cœliaque asymptomatique

De nombreux malades, diagnostiqués lors d'un dépistage, et ayant rempli un questionnaire détaillé ne décrivent aucun des symptômes décrits plus haut, même si les lésions intestinales sont confirmées par une biopsie. De plus, une étude a montré que presque la moitié des malades diagnostiqués sont dans la catégorie de la maladie cœliaque asymptomatique, aussi appelée silencieuse.^{xlviii}

Il est également important de noter que les patients atteints de la maladie cœliaque asymptomatique font la remarque, après le suivi d'un régime sans gluten, d'une « nouvelle normalité », tant et si bien que la plupart continue dans cette voie.^{xlix}

Depuis 20 ans, les connaissances sur la maladie cœliaque ont bien changé et la forme qui était considérée comme « classique » car largement majoritaire ne l'est plus. Ce sont bien les formes atypiques, ou frustrées, qui sont pressenties comme les plus fréquentes. Ces dernières ne se manifestent pas seulement via des symptômes digestifs mais également via des signes extra-digestifs. Elles sont plus difficiles à diagnostiquer, et donc certainement sous-représentées, mais pourraient représenter 50 % des malades.^{1 li}

Plusieurs formes différentes existent, plus ou moins difficiles à diagnostiquer. Souvent ce sont les symptômes découlant de la malabsorption qui permettent de réorienter le diagnostic vers ces troubles, les autres symptômes étant souvent trop généraux pour permettre cela. Le diagnostic sera donc difficile à poser pour les patients souffrants de ces symptômes trop généraux et il faudra souvent éliminer d'abord les autres diagnostics potentiels avant que la MC soit envisagée.

2.5. Épidémiologie de la maladie cœliaque

2.5.1. En France

D'après la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, on comptabiliserait, en France, 700 000 personnes atteintes de maladies cœliaques. De plus, cela ne représenterait que 10 à 20 % des cas totaux, une proportion non négligeable de malades étant très peu symptomatiques, voire asymptomatiques.

La probabilité de développer la maladie cœliaque, sous n'importe laquelle de ses formes, est de 1 %. Cependant, dans le cas où un proche au 1^{er} degré est affecté par ce trouble, la probabilité est plus élevée, point appuyant la présence d'une composante génétique ou environnementale. ^{lii}

2.5.2. En Europe

En Europe, des études ont montré que, comme en France, la prévalence globale est proche de 1 %. ^{liii} Cependant, il y a une grande disparité entre les différents pays. Par exemple, la prévalence en Finlande est proche des 2 %, alors qu'en Allemagne elle est d'environ 0,3 %. ^{liv}

2.5.3. Dans le monde

Au niveau mondial, et jusqu'à récemment, la maladie cœliaque était vue comme survenant uniquement, ou au moins de manière particulièrement dominante, en Europe du Nord et de l'ouest. Aujourd'hui, il est reconnu que ce n'est pas le cas et qu'on la retrouve bien à travers le monde. Les nations « occidentales » comme l'Australie, la Nouvelle-Zélande et les États-Unis d'Amérique, le taux serait approximativement semblable à celui des pays européens. De plus, l'existence de la MC a été établie depuis longtemps dans les pays d'Amérique Centrale

et du Sud, dont la population est également principalement d'origine européenne.^{lv} Cependant, cette maladie n'est pas exclusive à la population caucasienne, une prévalence comparable étant retrouvée en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Cela pourrait s'expliquer par le fait que, comme la population européenne, le blé y est consommé de manière habituelle. En effet, ce trouble est beaucoup plus rare, voire quasi-inexistant chez certaines populations ne consommant habituellement pas de blé ou de céréales contenant du gluten depuis des millénaires, comme certaines régions d'Afrique ou d'Asie.

La revue des études menées dans différents pays permet d'établir une prévalence moyenne d'environ 1,4 %, représentant la proportion de la population étant diagnostiquée, sur la base du taux sérique d'anticorps spécifiques. Cela pourrait cependant être une surestimation, étant donné l'imperfection de cette méthode de diagnostic. En effet, en utilisant la méthode de diagnostic recommandée, via une biopsie intestinale, cette prévalence tombe à environ 0,7 %. Cependant, la méthode de diagnostic par biopsie pourrait, quant à elle, sous-estimer le nombre de patients atteints, tous les patients diagnostiqués par sérologie ne se soumettant pas forcément à un examen complet, ce dernier étant lourd à mettre en place. On obtiendrait donc bien une prévalence moyenne d'environ 1 % dans le monde.

On remarque, dans toutes les régions, que l'incidence et la prévalence de la maladie augmentent avec le temps. Cette augmentation peut être expliquée, en partie, par l'amélioration des méthodes de diagnostic et des connaissances des professionnels de santé, autant que celles de la population. Cette prise de conscience collective de la maladie entraîne une augmentation de l'incidence et donc de la prévalence.

L'incidence de la maladie est plus importante chez les femmes que chez les hommes, respectivement 17 et 7,8 personnes atteintes sur 100 000 et par an, bien que la cause de cette différence puisse être que les hommes sont plus souvent non-diagnostiqués.^{lvi} Les hommes étant moins enclins à subir une biopsie duodénale dans le cas de diarrhées ou de perte de poids.^{lvii} Certaines études, basées sur l'étude du taux d'anticorps sériques, ont montré une faible prédominance chez les femmes, alors que d'autres ne montrent pas de différence entre les deux sexes.

Il semblerait que les habitudes alimentaires des régions ou pays jouent dans le déclenchement de la maladie et donc sur sa prévalence et incidence. En effet, en Inde, 1,2 % de la population de la province du Punjab serait atteinte de la MC et, en général, est plus élevée dans le nord que dans le sud, malgré le fait que la prévalence des haplotypes DQ2 et DQ8 soit la même entre nord et sud. La province du Punjab ayant même la plus grande prévalence d'individus atteints de MC. Cela pourrait être expliqué par le fait que l'ingestion de blé est la plus fréquente dans cette région. Il est également possible que plusieurs facteurs soient impliqués dans ce phénomène.

En effet, une étude aux Etats-Unis d'Amérique a montré une incidence différente entre les populations hispaniques et noires, avec environ 0,2-0,3 % d'incidence, et la population blanche, avec environ 1 %. Cependant, cette différence pourrait également être expliquée par des facteurs socio-culturels.^{lviii}

Les quatre cartes qui suivent permettent de comparer, bien que de manière incomplète, la proportion de la population atteinte de la maladie cœliaque de différents pays, leur consommation de blé ainsi que la proportion de la population pouvant développer la maladie (voir Fig 12 à 15). On observe ainsi des correspondances ou des différences qui permettent de dire que la consommation de blé et le groupe CMH ne sont pas les seuls facteurs permettant d'expliquer les disparités dans les proportions de malades, entre les pays.^{lix}

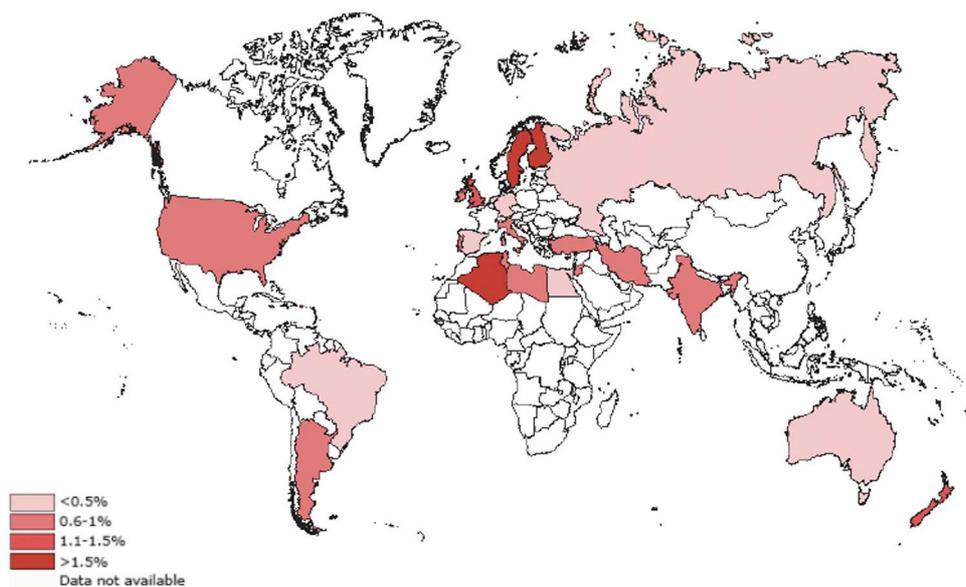


Fig 12 : Distribution géographique de la prévalence de la maladie cœliaque (%)^{lix}



Fig 13 : Distribution géographique de la consommation de blé (g/hab/j)^{lxi}

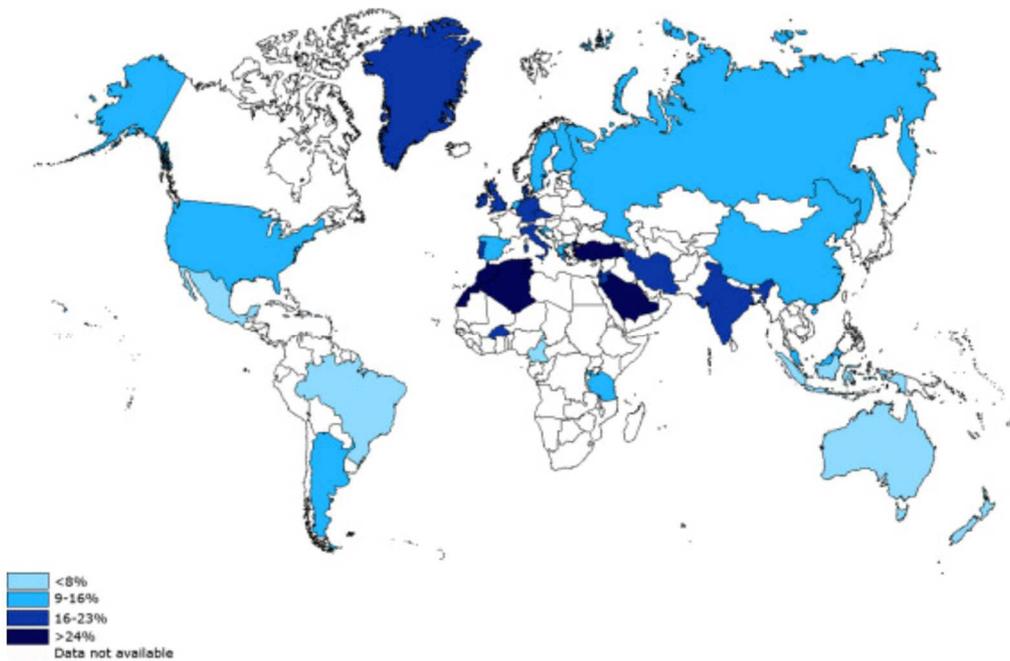


Fig 14 : Distribution géographique du groupe HLA-DQ2 (%)^{lxii}



Fig 15 : Distribution géographique du groupe HLA-DQ8 (%)^{lxiii}

2.5.4. L'iceberg cœliaque

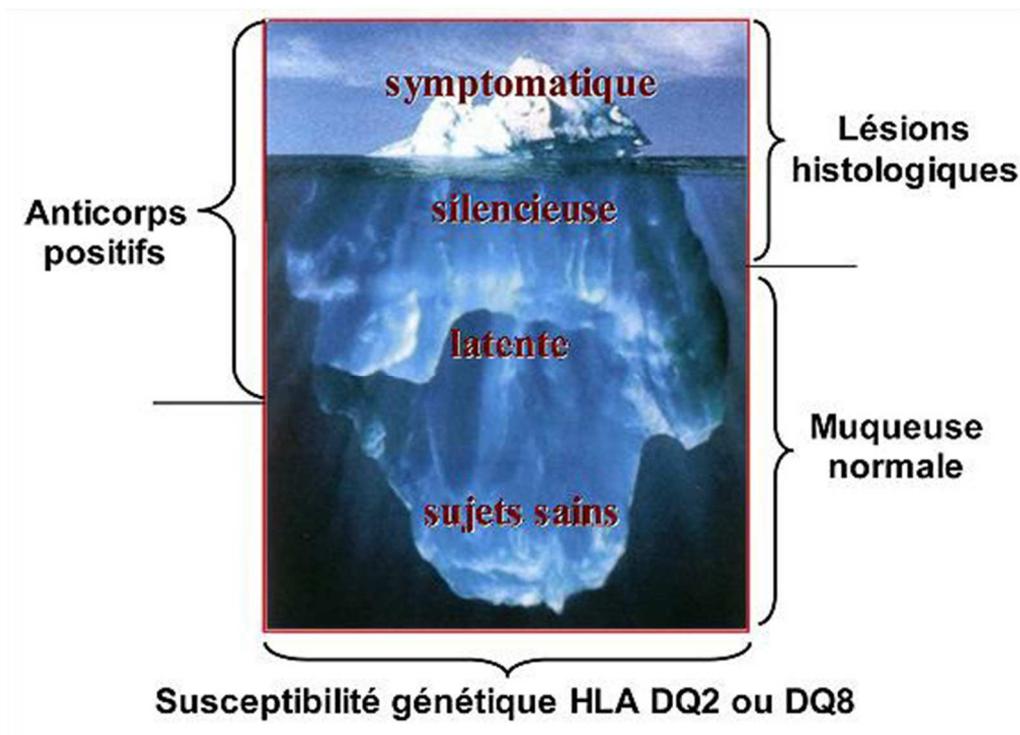


Fig 16 : Représentation de l'iceberg cœliaque^{lxiv}

L'image de l'iceberg cœliaque, et ce qu'elle représente, est communément acceptée par tous les experts de cette maladie. Elle permet de représenter simplement les différentes catégories de population en fonction de leur lien avec cette maladie (voir Fig 16).

Il représente l'ensemble de la population susceptible de contracter la maladie cœliaque à cause de leur haplotype, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ce qui est un prérequis nécessaire. Ceux qui n'en développeront aucun signe sont les sujets sains.

Parmi ces sujets génétiquement prédisposés, un certain nombre va être considéré dans une phase latente de la maladie. C'est-à-dire qu'ils seront positifs à une sérologie de dépistage bien qu'ils ne souffrent d'aucun symptôme et n'ont aucune anomalie au niveau de la muqueuse intestinale.

Dans cette population de malades qui développe des anticorps spécifiques à la MC, on va en retrouver une partie qui va développer des anomalies intestinales, comme vu sur la classification de Marsh, mais en restant toujours asymptomatique. Ils sont atteints de la maladie cœliaque dite « silencieuse ».

Enfin, les sujets qui accumulent la susceptibilité génétique, la présence d'anticorps significatifs, les anomalies intestinales, et les symptômes, représentent les malades atteints de la maladie cœliaque dite « symptomatique ». Pour rappel, ceux développant des symptômes uniquement digestifs souffrent de la maladie cœliaque dite « classique » et pour ceux dont les symptômes sont, au moins en partie, extra-digestifs, elle est dite « non classique » ou « atypique ».

2.5.5. Qui diagnostiquer ?

Il devrait paraître évident, ici, que les patients qui souffrent de troubles digestifs récurrents et qui correspondent à ceux de la maladie cœliaque seront diagnostiqués. Cependant, la versatilité des symptômes et le fait que la plupart ne soient pas spécifiques, peut entraîner le professionnel à préférer une autre piste. Par exemple, il semblerait que 25 % des malades atteints de MC aient d'abord été traités pour un Syndrome du Côlon Irritable, un trouble intestinal dont les symptômes se rapprochent de ceux de la maladie cœliaque.^{lxv}

De plus, la maladie cœliaque possède une composante héréditaire et semble fortement liée à d'autres maladies auto-immunes (diabète, dermatite herpétiforme). Ainsi, il peut être intéressant de tester en priorité la piste de la maladie cœliaque chez des patients atteints de symptômes pouvant correspondre, s'ils ont un parent du 1^{er} degré atteint par cette maladie ou s'ils souffrent eux-mêmes d'une maladie auto-immune. Si un proche parent souffre de la maladie cœliaque, la probabilité d'en souffrir également est estimée à environ 10-15 %.^{lxvi}

2.6. Méthodes de diagnostic

Afin que les différentes méthodes de diagnostic puissent démontrer l'atteinte d'un patient par la maladie cœliaque, il est nécessaire qu'il ne change pas ses habitudes alimentaires. En effet, le suivi d'un régime sans gluten, va entraîner la régression, voire la disparition, des signes cliniques permettant le diagnostic. Il serait ainsi beaucoup plus ardu de dépister cette maladie. D'autant plus quand le régime est pratiqué depuis longtemps.

2.6.1. Gluten Challenge

Le Gluten Challenge était le seul moyen de diagnostic lors de la découverte de la maladie et avant l'arrivée des dosages sériques d'anticorps ou la réalisation de biopsies. Maintenant, il permet d'améliorer le diagnostic. Celui-ci est recommandé dans le cas d'un doute sur un diagnostic ou si aucun n'a pu être posé, dans le cas où le patient suivait déjà un régime sans gluten lors des tests.^{lxvii}

Ce test est réalisé avec une supervision médicale, un gastro-entérologue formé à la maladie cœliaque, et est déconseillé chez les enfants de moins de 5 ans et pendant la poussée pubertaire.^{lxviii}

Avant de commencer le Gluten Challenge, le patient doit suivre un régime sans gluten depuis au moins 4 semaines. Ce régime est aussi strict que celui pour les patients souffrant de maladie cœliaque avérée, c'est à dire sans trace de gluten et sans possibilité de contamination croisée.

Deux types de challenge peuvent être réalisés :

- Pour un simple diagnostic d'un patient, une procédure en simple aveugle est suffisante.
- Dans le cadre de recherches, la procédure en double aveugle reste le choix le plus judicieux.

Dans le cas où l'amélioration apportée par le régime sans gluten est particulièrement faible, le challenge doit être entrepris avec précaution. Par exemple, il peut être nécessaire de le répéter afin de se débarrasser d'un fort effet nocebo, souvent retrouvé chez ces patients.

Le Gluten Challenge se déroule sur 3 phases, d'une semaine chacune :

- Pendant la première, le patient continue son régime sans gluten et consomme chaque jour un « véhicule » qui peut être un placebo ou contenir du gluten. Il s'agit d'une phase de challenge
- La deuxième sert d'intermédiaire entre les deux étapes de test et permet au patient de revenir vers un niveau basal avant la dernière phase. Pendant cette phase, le régime sans gluten strict est suivi. C'est une phase de « lavage ».
- La dernière se déroule de la même manière que la première. Dans le cas où un véhicule placebo a été utilisé pendant la première, le véhicule contiendra du gluten, et si le véhicule de la première phase contenait du gluten, le placebo sera distribué ici. C'est une phase de challenge, comme la première.

Les phases de challenge peuvent être plus longues si le patient montre des symptômes fluctuants comme des céphalées par exemple. A l'inverse, ces phases peuvent également être plus courtes si les symptômes sont trop sévères pour que le patient les supporte pendant une durée d'une semaine.

Le questionnaire « Gastrointestinal Symptoms Rating Scale » (GSRS) est rempli de manière quotidienne par les patients, tout au long du challenge. De la même manière que lors de la première étape, le patient rapporte 1 à 3 symptômes principaux, et, si on retrouve une variation de plus de 30 % entre la phase de prise de gluten et celle de prise de placebo, le résultat du challenge est considéré comme positif.

2.6.1.1. Le « véhicule »

Le véhicule permet d'apporter, ou non, la dose de gluten journalière pour les phases de challenge. Il peut prendre plusieurs formes, comme des gélules, du pain, des galettes, barres de céréale...

Ce véhicule doit avoir le moins d'influence annexe possible sur l'apparition ou la modulation des symptômes. Par exemple, l'utilisation de gélules n'est pas conseillée, en effet, le gluten contenu n'a pas été dilué dans le bol alimentaire ni mâché. Le gluten risque ainsi de rester compact après digestion de l'enveloppe et ne représentera pas une consommation « habituelle » où l'apport de gluten est généralement dilué dans le repas.

Ainsi, ce véhicule devrait respecter les conditions suivantes :

- Dans le cas du véhicule contenant du gluten, ce dernier doit être cuit. Il doit également être distribué de manière homogène. Le véhicule doit également être analysé afin de déterminer la teneur en facteur pro-inflammatoire "inhibiteurs de l'amylase/trypsine », ces derniers étant soupçonnés de jouer un rôle dans, voire d'être à l'origine de la SNCG. Les symptômes pouvant être similaires à la maladie cœliaque, cela peut fausser les résultats.
- La placebo ne doit pas contenir de gluten
- Les deux types de véhicule ne doivent pas être distinguables visuellement, par la texture ou le goût.
- Ils devraient être équilibrés en sucres, fibres, graisses et protéines.

2.6.2. La Sérologie

L'objectif de la recherche d'anticorps est de ne pratiquer la biopsie intestinale que pour en confirmer le diagnostic. En effet, la sérologie est plus simple et moins invasive. De plus, l'interprétation des signes cliniques n'étant pas aisée, en raison du manque de spécificité de ces derniers, et à cause de la proportion importante de malades asymptomatiques, cette méthode est celle actuellement privilégiée.

Dans la maladie cœliaque, plusieurs cibles sont visées par les anticorps produits par les lymphocytes B. Nous allons ici nous intéresser aux recommandations de la HAS, de 2007, qui

identifie 4 cibles principales et qui évalue la pertinence de la détection de 7 anticorps différents.^{lxi}

Les auto-anticorps dirigés contre la réticuline ont été les premiers à être décrits dans le cadre de la maladie cœliaque. Des études du début des années 1970 montraient que les malades atteints de maladie cœliaque, ou de malabsorption, présentaient plus souvent des anticorps anti-réticuline que la population saine. De plus, chez certains malades, le titre d'anticorps dans le plasma était corrélé à l'ingestion de gluten. En effet, le titre de cet anticorps variait en fonction du retrait du gluten de l'alimentation et de sa réintroduction. Cependant, sur les 3 études, la présence d'anticorps chez les patients atteints de maladie cœliaque varie de 54 % à 68 %. Enfin, la présence de ces anticorps peut être expliquée par le fait que le patient est atteint d'une autre maladie du même type, comme la maladie de Crohn ou une stéatorrhée. Ces arguments n'en font pas, a priori, un bon marqueur de diagnostic.^{lxx lxxi lxxii} La HAS indique dans son rapport que, après étude de la bibliographie, la recherche des auto-anticorps anti-réticuline ne devrait plus être remboursée par l'assurance maladie et qu'elle ne doit plus être effectuée afin d'établir le diagnostic de la maladie cœliaque.

Les anticorps anti-gliadine, autant IgA et IgG, sont recherchés pour l'exploration de la maladie cœliaque depuis les années 1980. Ils peuvent être détectés par la méthode ELISA. Après étude de la littérature, la HAS établit que la recherche des anticorps IgA anti-gliadine semble n'avoir un intérêt que pour le diagnostic des enfants de moins de 2 ans, bien que cela ne soit pas recommandé, et qu'il n'y ait aucun intérêt à effectuer cette recherche pour les adultes ou les enfants de plus de 2 ans. Il en va de même pour la recherche des isotypes IgG, qui est effectuée dans le cas d'un déficit en IgA. De plus, il a été montré, expérimentalement, que la disparition des anticorps anti-gliadines démontre bien le suivi consciencieux d'un régime sans gluten, la gliadine étant, pour rappel, le type de protéine avec le plus gros potentiel antigénique chez le blé.

Cependant, malgré ces arguments encourageants, à cause d'une performance variable des kits d'analyse disponibles sur le marché et de l'existence d'alternatives plus efficaces et spécifiques, la détection de ces anticorps anti-gliadine ne trouve pas sa place dans la stratégie de diagnostic de la maladie cœliaque. L'HAS préconise donc formellement de ne pas

rechercher ces anticorps et ajoute même que cette recherche ne devrait plus être remboursée par l'assurance maladie.

Les auto-anticorps anti-endomysium de classe IgA ont été décrits, pour la première fois, dans le cadre de la maladie cœliaque en 1984. La détection est réalisée par fluorescence sur tranche de tissu d'œsophage de singe.^{lxxiii} A cause du coût du réactif et de la nouvelle politique tendant vers la réduction de l'utilisation de cobayes animaux, des techniques ont été développées sur des coupes de cordons ombilicaux humain.^{lxxiv} Ces anticorps sont dirigés vers la Transglutaminase Tissulaire.^{lxxv}

Après l'étude de la littérature concernant les auto-anticorps anti-endomysium, l'HAS décrit la recherche de ces anticorps comme des analyses de première importance dans le diagnostic de la maladie cœliaque. Chez l'adulte, si le résultat est positif, une biopsie de l'intestin grêle est effectuée. Chez l'enfant, dans le cas de symptômes faisant suspecter la maladie cœliaque, le « National Institutes of Health » recommande, en 2004, l'utilisation de ce marqueur.^{lxxvi} L'HAS reprend cette recommandation et, si le résultat est positif, la biopsie de l'intestin grêle est directement indiquée, comme chez l'adulte.

Cette méthode de diagnostic est parmi les deux meilleures à la disposition des professionnels actuellement, les deux autres, que nous venons de décrire, ont été supplantées et ne sont plus utilisées.

La détection des IgA est utilisée en seconde intention chez les enfants, dans le cas où la détection des anticorps anti-transglutaminase ait donné un résultat négatif. Un résultat négatif à ce deuxième dépistage, et après une évaluation complète, évite le plus souvent une biopsie de l'intestin grêle.

La détection des IgG est, quant à elle, pratiquée chez les patients ayant un déficit en IgA. Dans ce cas, les recommandations de l'HAS changent et la détection des anticorps anti-endomysium passe en première intention chez les enfants et les adultes. Cependant, elle reste en deuxième intention chez les enfants suspectés de souffrir de la maladie cœliaque et qui suivent un régime classique, non exempt de gluten, dans le cas d'un premier test négatif, que celui-ci soit anti-transglutaminase ou anti-endomysium.

Ce test a également sa place pour évaluer l'observance du régime sans gluten des patients. Pour les patients positifs, aux IgA autant qu'aux IgG, le test est réalisé après 6 et 12 mois de régime. L'existence de ces tests adaptés au suivi des patients, et le fait que ces derniers le sachent, permettrait une amélioration de l'observance du régime par le patient.

Les auto-anticorps anti-transglutaminase, dont la cible a été identifiée en 1999, ont entraîné l'arrivée de nouvelles méthodes de diagnostic sérologique, leur détection par ELISA, en utilisant de la transglutaminase de cobaye ou de la transglutaminase recombinante humaine. Cette dernière méthode, la plus récente, est maintenant une des deux seules utilisées. En effet, la détection de ces auto-anticorps anti-transglutaminase est la technique de diagnostic la plus efficace actuellement. Elle trouve donc une place de premier plan dans la stratégie de diagnostic.

La détection des IgA est donc utilisée en première intention chez les enfants et les adultes. Pour les enfants suspectés de souffrir de la maladie cœliaque et ayant une alimentation normale, le même test peut être effectué en deuxième intention.

La détection des IgG est, quant à elle, utilisée lorsque le patient a un déficit en IgA et trouve également sa place en première intention chez l'adulte et l'enfant, et, en seconde intention, chez les enfants ayant une alimentation normale, après un résultat négatif lors d'une recherche d'IgG anti-endomysium ou d'IgG anti-transglutaminase.

Ces tests ont également leur place dans la stratégie de diagnostic au niveau du suivi de l'observance du patient. En effet, ils sont indiqués après 6 et 12 mois de régime sans gluten et encourage le patient dans son régime.

Bien que les tests de suivi puissent être effectués, il n'est pas démontré, au moment de la rédaction de ce rapport, de corrélation entre la présence de ces anticorps et l'observance du régime sans gluten. Leur objectif est donc plus d'améliorer cette observance par leur présence plutôt que par leur efficacité, ce que le malade ignore.

Il est également important de noter que réitérer le même test sérologique après un résultat négatif ne permettrait pas d'améliorer le diagnostic. Cependant, dans le cas d'enfants voire de nourrissons, l'importance du diagnostic peut être vital et il peut donc être pertinent de réitérer ces derniers.

Le dosage de ces différents anticorps en premier lieu permet de s'assurer que le malade a de fortes chances de souffrir de maladie cœliaque avant d'effectuer la biopsie, ou, au contraire, d'écarter ce diagnostic et d'éviter cette dernière. En effet, la biopsie intestinale est un examen lourd et invasif qui ne devrait être conduit que s'il est indispensable.

2.6.3. Biopsie

Le « gluten challenge », la recherche d'anticorps spécifiques et les symptômes permettent d'aiguiller les professionnels de santé vers le diagnostic de maladie cœliaque, mais, la biopsie reste obligatoire pour poser le diagnostic de maladie cœliaque de manière certaine. En effet, afin d'affirmer ce diagnostic, il faut vérifier l'existence de lésions intestinales spécifiques à cette maladie et pouvoir apprécier leur gravité. Pour cela, il est, actuellement, nécessaire de disposer d'un échantillon de tissu intestinal. La biopsie de l'intestin est donc la méthode indispensable de diagnostic de la maladie cœliaque. Cette confirmation doit avoir lieu avant toute mise en place du traitement, le régime sans gluten. En effet, l'arrêt de l'ingestion de gluten va venir réduire l'inflammation intestinale et l'interprétation sera, en conséquent, moins aisée, voire faussée et le diagnostic risque de ne pas être établi.

La biopsie est effectuée pendant une endoscopie, c'est à dire qu'un tube flexible, équipé d'une caméra et d'un éclairage, est introduit par la bouche, parcourt l'œsophage et l'estomac pour arriver à l'intestin, et plus précisément au duodénum. Plusieurs échantillons du tissu intestinal sont prélevés, si possible entre 4 et 6, à différents niveaux, trois au minimum. Les lésions intestinales pouvant être inégalement réparties et une coupe perpendiculaire aux microvillosités étant nécessaire, le pluri-échantillonnage permet à la fois d'avoir des coupes interprétables et d'éviter les faux-négatifs. Une partie des fragments peut être congelée pour permettre de réaliser des examens et études *a posteriori*.^{lxxvii lxxviii}

L'interprétation des coupes se fait selon la classification de Marsh-Oberhuber, en fonction du niveau d'atrophie des villosités, de l'infiltration lymphocytaire, de l'hypertrophie des cryptes et de l'appréciation de l'inflammation au niveau du chorion.

On considère une biopsie positive à la maladie cœliaque dans le cas où le stade 3 de la classification Marsh est atteint.

Si on est en présence d'un stade 2, cela renforce le diagnostic de maladie cœliaque, d'autant plus si la sérologie est positive mais sans pouvoir le poser assurément.

La stade 1, quant à lui, n'est pas spécifique à la maladie cœliaque.^{lxxix}

Cette méthode est invasive et nécessite l'administration de sédatifs, allant jusqu'à une anesthésie générale lors de sa pratique chez l'enfant. Ainsi, elle n'est pas utilisée en première intention, afin d'éviter le maximum de désagréments au malade. On préfère avoir un faisceau d'indices qui pointe vers la maladie cœliaque avant de réaliser cette intervention.

Il peut arriver, rarement, que l'étude de la biopsie du tissu duodéal ne révèle aucune anomalie (stade Marsh 0). Dans ce cas, il est possible de les chercher plus profondément dans le tube digestif, avec une biopsie du jéjunum. Dans ce cas, et si la sérologie est positive pour les anticorps, un diagnostic d'entéropathie sensible au gluten est posé en attendant de déterminer le trouble exact à l'origine des symptômes.

Enfin, même dans le cas d'une biopsie négative, le diagnostic de maladie cœliaque n'est pas totalement mis de côté, le tissu duodéal pouvant se normaliser au cours de la maladie, même si l'ingestion de gluten ne cesse pas, .

2.6.4. Étude du groupement CMH du patient

Il pourrait sembler que la détermination du groupe CMH auquel appartient le patient soit un bon début dans la stratégie de diagnostic de la maladie. Si le patient n'appartient pas aux seuls groupes concernés, le diagnostic de la maladie cœliaque peut être écarté. Cependant, dans la pratique, on ne réalise pas le typage CMH du patient. En effet, une grande partie de la population occidentale fait partie d'un de ces groupes et le typage n'est donc que peu discriminant. De plus, la réalisation de ce dernier, reposant sur la technique de PCR, est plus complexe que le dosage des anticorps et est donc certainement plus coûteux. La détermination du groupe CMH ne sert donc pas dans le diagnostic mais permet uniquement de savoir si un individu est prédisposé. On préfère donc faire directement un dosage des anticorps sériques qui indiquent, quant à eux, le développement de la maladie de manière beaucoup plus certaine.

La détermination du groupe CMH reste utilisée mais dans le cadre de la recherche, afin de constituer des groupes de patients prédisposés génétiquement à ce niveau-là et permet l'étude d'autres paramètres, ce qui ne serait pas possible autrement.

2.6.5. Schéma général de diagnostic

Les deux figures, 17 et 18, présentées ci-dessous décrivent la stratégie reconnue de diagnostic de la maladie cœliaque. Le premier représente la marche à suivre dans le cas où le patient ne présente pas de déficit en IgA, ou si cette information n'est pas connue en premier lieu. Le second, quant à lui, couvre les cas où le déficit en IgA est connu dès le départ.

Figure 1 : Stratégie diagnostique chez les patients non déficients en IgA ou dont le déficit en IgA est inconnu au départ.

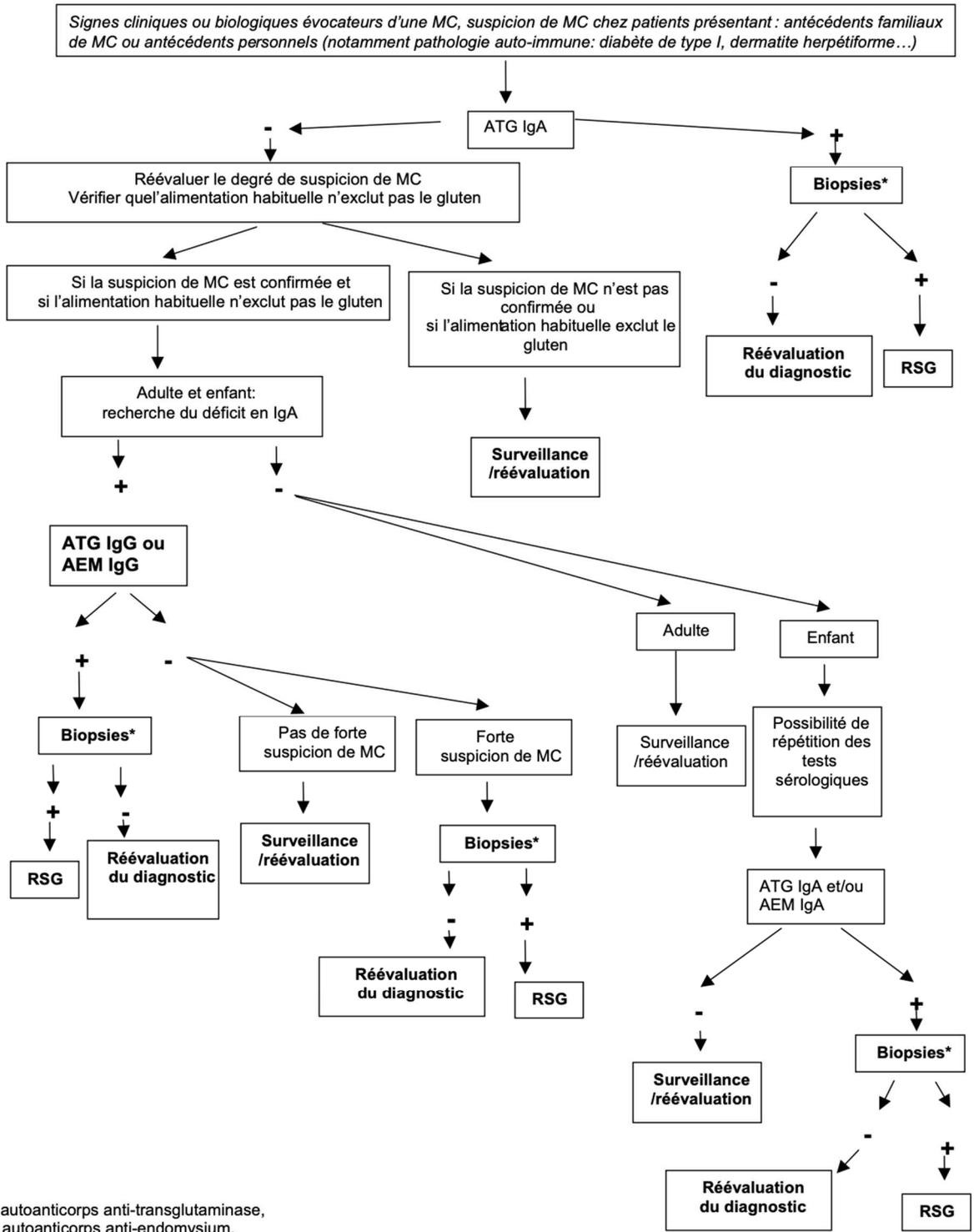
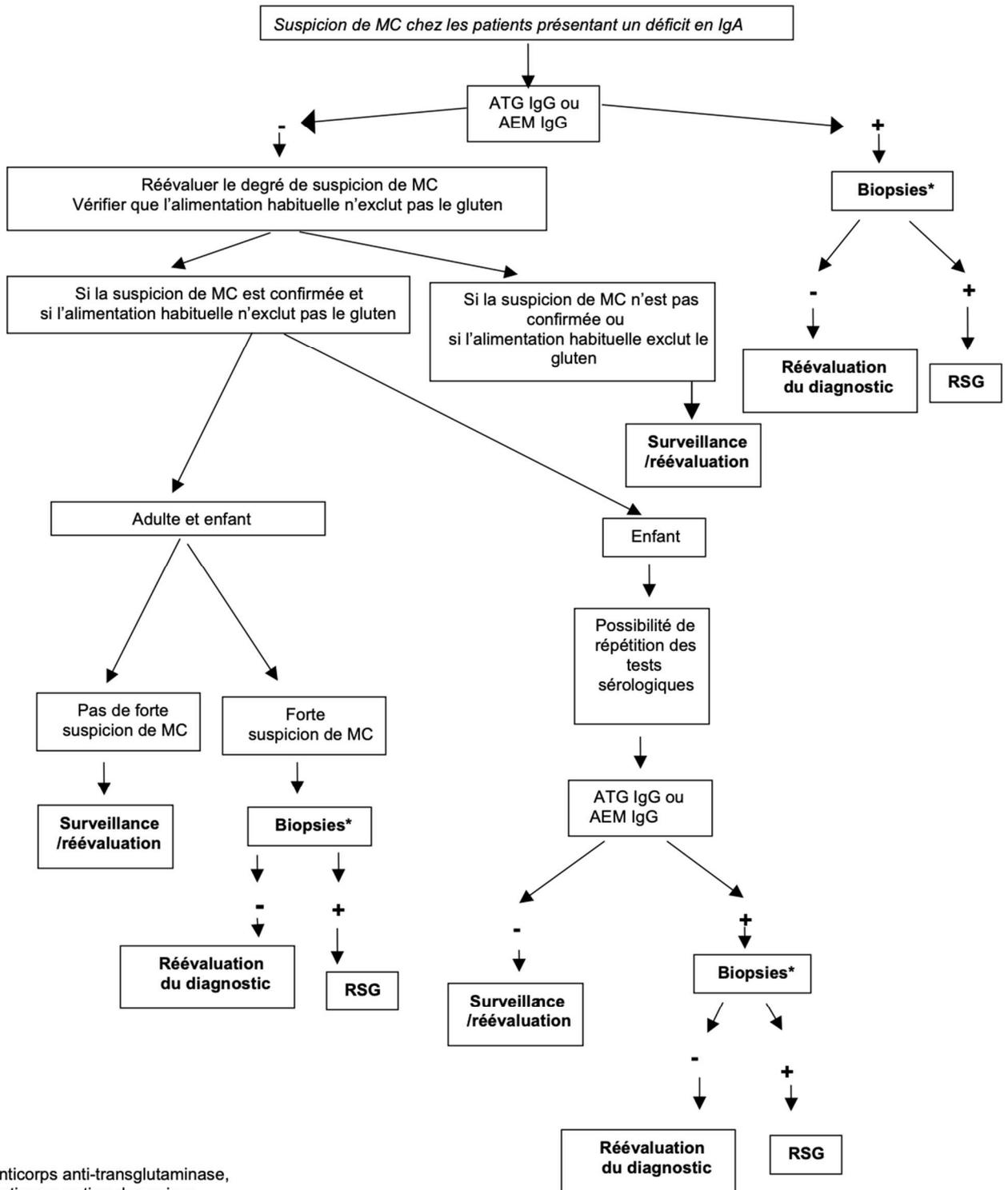


Fig 17 : Stratégie de diagnostic chez les patients ne présentant pas de de déficience en IgA au départ^{1xxx}

Figure 2 : Stratégie diagnostique chez les patients, dont le déficit en IgA est connu au départ.



ATG : autoanticorps anti-transglutaminase,
 AEM : autoanticorps anti-endomysium,
 MC : maladie cœliaque ; RSG : régime sans gluten.

Fig 18 : Stratégie de diagnostic chez les patients présentant un IgA connu au départ^{lxxxix}

2.6.6. Pourquoi la maladie cœliaque est-elle difficile à diagnostiquer ?

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le fait que cette maladie soit complexe à diagnostiquer.

Le premier est la difficulté des professionnels de santé à envisager ce trouble. A cause des raisons suivantes, la maladie cœliaque n'est pas forcément la maladie la plus plausible, ou la plus évidente, lors de l'analyse des symptômes du patient. Ces raisons sont :

- Le nombre important de symptômes différents.
- Le fait que l'expression des symptômes puisse changer le long de la vie du malade.
- Le fait que, chez certains patients, la majorité, voire l'intégralité, des symptômes soient extra-digestifs.
- Le fait que la maladie puisse être confondue avec le syndrome du côlon irritable, qui présente des symptômes très similaires.
- Le fait que la maladie soit mal connue des cliniciens et de la population, même si l'importance de ce facteur a fortement diminué ces dernières années, tant l'engouement autour du sans-gluten, et de ses prétendus nombreux bienfaits, a braqué les projecteurs sur cette maladie.
- La forte proportion de malades asymptomatiques.

Le deuxième est le fait qu'il peut arriver que la recherche d'anticorps ne soit pas fructueuse. Au-delà du déficit en IgA qui est pris en compte et qui peut être contourné en testant la présence d'IgG, certains malades ne présentent aucun signe sérologique de maladie cœliaque.

Dans ce cas, et malgré le fait que la sérologie soit négative, la suspicion de maladie cœliaque continue tout de même à être prise en compte et, si la recherche d'autres troubles ne mène à rien, ou si un important faisceau d'indices pointe la maladie cœliaque, une biopsie est réalisée afin d'infirmier ou confirmer ce diagnostic.

Le troisième est la rare possibilité que la biopsie ne révèle pas d'anomalie, même chez un patient souffrant de la maladie cœliaque.

2.7. Facteurs influençant l'apparition de la maladie cœliaque

2.7.1. Facteur(s) génétique(s)

2.7.1.1. Le complexe majeur d'histocompatibilité

Comme nous l'avons vu plus tôt, appartenir à certains groupes de complexes majeurs d'histocompatibilité est un prérequis indispensable au développement de la maladie cœliaque sans que cela n'assure le développement de celle-ci. D'autres facteurs génétiques, non liés au CMH, influent également le développement de ce trouble.

2.7.1.2. Facteurs non liés au complexe majeur d'histocompatibilité

De nombreuses études ont été menées afin de déterminer d'autres facteurs génétiques pouvant expliquer le développement de la maladie cœliaque chez les malades. Il s'agit d'« Études d'association pangénomique » (ou GWAS) qui analysent des nombreuses variations génétiques, chez une grande population, afin de découvrir une corrélation entre certains allèles et l'expression de traits phénotypiques, ici le développement de la maladie cœliaque.

Aujourd'hui, grâce à cette technique, plusieurs dizaines de gènes liés au fonctionnement du système immunitaire, et dont certaines variations sont liées au développement de la maladie, ont été déterminés. Plusieurs aspects du fonctionnement du système immunitaire peuvent être perturbés, comme la régulation de la prolifération des LT, l'activité des récepteurs à chimiokines, leur production...

2.7.2. Les signaux cellulaires

2.7.2.1. L'interleukine-10

L'interleukine 10 (IL-10) est la cytokine ayant l'action la plus anti-inflammatoire. En effet, son action principale est de diminuer l'inflammation provoquée par les LT et les macrophages. Cette action est atteinte via la suppression de la production de cytokines pro-inflammatoires par les LTh1. L'IL-10 est notamment employée dans les thérapies prévenant le rejet des greffes mais également dans le traitement de maladies auto-immunes. De plus, elle est impliquée dans la différenciation des lymphocytes B, des cellules dendritiques et des LTreg, trois types cellulaires impliqués dans l'immunité.

Chez le modèle murin, le gluten entraîne la différenciation de LT anti-inflammatoires qui produisent une grande quantité d'IL-10. Une étude montre que l'Interleukine-10 peut empêcher l'infiltration de lymphocytes T intra-épithéliaux. De plus, l'IL-10 permettrait d'empêcher l'accumulation d'une population de LT CD4+ et CD8+ cytotoxiques, l'hyperprolifération de l'épithélium intestinal et l'effet du stress inflammatoire sur les cellules épithéliales.^{lxxxii}

Ainsi, certaines mutations de gènes concernant l'Interleukine-10 pourraient augmenter la probabilité de développer la maladie cœliaque. En effet, si ces mutations entraînent une production moins importante de la cytokine, ou si ses récepteurs ont moins d'affinité pour elle, la réduction de l'inflammation sera moins importante. L'intestin serait plus régulièrement dans un état d'inflammation, les cellules de l'immunité, et pro-inflammatoires, seraient plus présentes et cela entraîne une baisse de la tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires, dont le gluten. Ainsi, les porteurs de l'allèle T et de l'allèle A, pour le promoteur du gène à l'IL-10, présentent un risque plus élevé de maladie cœliaque.^{lxxxiii}

2.7.2.2. L'Interleukine-15

Compte tenu du rôle de l'IL-15 dans la cascade de signalisation et de recrutement de cellules de l'immunité, aboutissant à une inflammation persistante puis aux effets destructeurs dirigés vers l'épithélium intestinal, ce paramètre a été étudié à de nombreuses reprises afin de savoir si son polymorphisme pouvait être mis en cause dans la maladie cœliaque.

Il a ainsi été montré que les polymorphismes rs2857972 GG and rs1057972 TT, sur le gène de l'IL-15, étaient respectivement 1,5 et 2,5 fois plus présents chez des patients cœliaques et leur famille que chez le groupe contrôle. Cela suggère que ces polymorphismes du gène de l'interleukine 15 peuvent entraîner une augmentation, chez le patient, de la probabilité de développer la maladie cœliaque, à condition que ce dernier soit HLA-DQ8 ou HLA-DQ2.2.^{lxxxiv}

2.7.2.3. L'Interleukine-2

Il semble que d'autres prédispositions génétiques entrent en compte dans le développement de la MC, comme les gènes codant pour IL-2 et IL-21^{lxxxv}, ou ceux permettant l'activation des Lymphocytes T. L'IL-2, excrétée par les lymphocytes T qui ont rencontrés un antigène, est une cytokine clef permettant l'activation des lymphocytes T et leur prolifération. De son côté, l'IL-21 augmente la prolifération des lymphocytes T, B et NK, et, la production d'interférons-gamma.

Des polymorphismes semblables à ceux découverts pour l'IL-15 seraient possibles et pourraient agir de la même manière.

2.7.2.4. Les polymorphismes

Le polymorphisme d'un gène codant pour une cytokine, comme l'IL-15, 2 ou 21, pourraient entraîner une augmentation de l'affinité de cette dernière pour ces récepteurs, la rendre plus résistante à la dégradation ou augmenter sa production.

Cependant, les polymorphismes peuvent être retrouvés à d'autres niveaux. En effet, ils pourraient influencer la production de récepteurs, leur affinité avec les cytokines associées, la dégradation des récepteurs autant que des cytokines, la cascade intracellulaire...

De plus, on estime que ces résultats sont loin de représenter l'intégralité des facteurs de risque génétiques non liés au complexe majeur d'histocompatibilité. En effet, cette méthode GWAS permet, pour le moment, uniquement de détecter les variations fréquentes qui augmente le risque de développer la maladie cœliaque. Ainsi, les variations rares, mais influençant beaucoup plus fortement la probabilité de développement de la maladie, sont plus difficilement repérables. Pour en apprendre plus sur les variations rares, une population beaucoup plus importante, ainsi que le séquençage de leurs gènes serait nécessaire.

2.7.3. Un terrain commun à plusieurs troubles liés à l'immunité

Enfin, un résultat intéressant issu de ces études GWAS est le chevauchement des variants identifiés dans un certain nombre de maladies auto-immunes différentes dont plusieurs traits sont liés au système immunitaire. Des polymorphismes sur des localisations communes ont

été identifiés avec le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn, pouvant suggérer qu'un même polymorphisme peut augmenter la probabilité de développer un trouble lié à une sur-activation du système immunitaire.

Ainsi, il pourrait exister des polymorphismes « généraux », augmentant le risque de développer une maladie immunitaire de manière globale. Ils entraîneraient une sur-activation du système immunitaire de manière générale, en augmentant, par exemple, l'affinité entre une cytokine non spécifique et son récepteur. Ces derniers augmenteraient les risques de développer un grand ensemble de troubles liés à l'immunité. Un polymorphisme « spécifique », quant à lui, n'augmenterait les risques que pour un nombre restreint de maladies, en influençant une interaction beaucoup plus précise, et spécifique à certains troubles.

Il est cependant pertinent de penser que certains polymorphismes seraient, au contraire, protecteurs contre cette maladie. En effet, de la même manière que certains entraînent une sur-activation du système immunitaire, d'autres pourraient provoquer une sous-activation de ce dernier, réduisant donc les risques de contracter les troubles liés. Cependant, aucune étude n'a été publiée sur l'effet protecteur de certains polymorphismes. En effet, démontrer un pouvoir protecteur semble beaucoup plus difficile et n'aurait que peu d'intérêt dans l'approfondissement des connaissances sur les différentes maladies impliquant le système immunitaires. De plus, modifier l'ADN afin de remplacer un polymorphisme négatif par un protecteur ne semble pas pertinent, tant le rapport bénéfice/risque est faible.

2.7.4. Facteurs Environnementaux

2.7.4.1. [La zonuline](#)

La zonuline, une protéine, est le seul régulateur connu des jonction serrées intercellulaires. Une augmentation de sa concentration entraîne une augmentation de la perméabilité cellulaire, ayant pour résultat l'infiltration d'antigènes alimentaires ou microbiens. La régulation de la zonuline pourrait donc être impliquée dans l'apparition de maladies auto-immunes, en permettant la présentation d'un antigène extérieur au système immunitaire via un mécanisme non habituel. De nombreuses maladies auto-immunes présentent une altération de

la perméabilité intestinale, comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, l'asthme...^{lxxxvi}

Deux déclencheurs majeurs, responsables de la libération de la zonuline, ont été décrits :

- Certaines bactéries, *E. coli* et *Salmonella typhi* ont déjà montré la capacité de déclencher la libération de Zonuline de la part de l'intestin, lorsqu'ils sont accolés à la surface apicale. De plus, de nombreux pathogènes entéraux sont capables de produire des entérotoxines qui agissent de manière analogue à la zonuline, et qui augmentent donc la perméabilité intestinale. Cela rejoint le fait que les infections entérales ont été impliquées dans l'émergence de différentes maladies, comme des maladies auto-immunes ou inflammatoires.
- La gliadine, protéine du blé, provoque également la libération de zonuline lorsqu'elle est mise en contact avec la surface apicale. Cela a été démontré dans un modèle de culture cellulaire mais également lors d'études ex-vivo.^{lxxxvii}

Cette augmentation de la perméabilité intestinale permettrait à des antigènes extérieurs et d'autres molécules, de s'infiltrer via la voie intercellulaire, entraînant potentiellement une bascule de la tolérance vers l'absence de tolérance. De plus, selon certaines explications des symptômes extra-intestinaux ressentis par les malades seraient dus à l'infiltration de ces molécules et peptides étrangers.

2.7.4.2. [L'alimentation en bas-âge](#)

Bien que l'ingestion de gluten soit nécessaire au développement de la maladie cœliaque, des études randomisées et contrôlées ont été menées et n'ont pas permis de vérifier que l'âge auquel le gluten était introduit dans l'alimentation avait un impact sur le déclenchement de la maladie. Il avait été supposé qu'introduire le gluten dans l'alimentation précocement, ou tardivement, pouvait permettre de réduire le risque de développement de la maladie. Plusieurs études semblent cependant montrer le contraire, la quantité de gluten ingérée serait le facteur environnemental responsable. Plus la quantité serait importante et plus la probabilité de développer la maladie cœliaque serait élevée.

L'étude la plus marquante a été réalisée en Suède, après que les recommandations sur la diversification alimentaire aient changé et aient entraîné une augmentation de la consommation de gluten lors de cette phase. En effet, la proportion d'enfants de moins de deux ans souffrant de maladie cœliaque est passée de 1/1000, avant l'augmentation de la consommation, à 1/300, après. Cependant, dans ce cas, il serait possible que la quantité de gluten n'augmente pas la probabilité de développer la maladie mais qu'elle entraîne simplement une manifestation plus précoce de celle-ci.^{lxxxviii lxxxix xc}

De plus, la durée de l'allaitement maternel ou sa poursuite en parallèle de l'introduction du gluten dans l'alimentation ne permettrait pas de réduire le risque de développement de la maladie cœliaque.^{xcii xciii}

Cependant, les études qui investiguent l'influence de l'alimentation en bas-âge sont souvent en contradiction. Cela peut être dû au hasard ou au fait que les études sur ce sujet ne puissent pas être normalisées. Par exemple, la définition de précocement et tardivement, à propos de l'âge d'introduction du gluten dans l'alimentation, changent en fonction des études. Il n'y a, en effet, pas de consensus sur l'âge avant lequel on peut parler de « précoce » et après lequel on peut parler de « tardif ». Il en va de même avec la quantité de gluten ingérée, cette dernière étant impossible à définir avec précision et nécessitant donc des approximations et un choix arbitraire de la valeur de référence à partir de laquelle les risques sont étudiés. En effet, la quantité de gluten était évaluée sur la base des repas consommés sur 3 jours, tous les 6 mois.

Il reste donc très difficile d'interpréter les résultats de plusieurs études dans leur ensemble, sans avoir accès aux données exactes de chaque participant.

2.7.4.3. Infections du tractus gastro-intestinal

Les infections virales, comme l'adénovirus ou l'hépatite C, sont connues depuis longtemps pour être associées à l'augmentation du risque de développement de la maladie cœliaque.^{xciv} Récemment, il a été montré, chez le modèle murin, une mécanique pouvant expliquer comment les infections virales pourraient entraîner la perte de tolérance vis-à-vis d'antigènes alimentaires. En utilisant des virus qui infectent l'intestin des souris (reovirus et norovirus

murins), il a été démontré qu'ils étaient capables d'influer sur la réponse des LTh1 envers les antigènes alimentaires et sur la gestion de l'inflammation.

D'un côté, ces études montrent que l'infection peut provoquer la sécrétion d'interféron de type 1, dont les IFN- α font partie, et que cela entraîne le blocage de la différenciation des LT naïfs en LTreg. Les LTreg sont au cœur de l'homéostasie immunitaire et agissent dans de nombreux contextes tels que les relations hôte-microbiote, les cancers, les allergies, etc, en inhibant d'autres cellules de l'immunité telles que les LTh1.^{xv} Leurs actions régulatrices de l'immunité est donc un mécanisme indispensable dans la gestion de l'inflammation causée par le système immunitaire. Le blocage de la différenciation des LT naïfs en LTreg entraîne une baisse de la régulation négative de l'immunité et est donc un facteur pouvant entraîner la persistance et l'importance de l'inflammation.

De l'autre, elles montrent que la présence d'Interferon Regulatory Factor 1 (IRF1), facteur influençant la transcription de nombreux gènes, est nécessaire à la différenciation des LT naïfs en LTh1. La différenciation est caractérisée par le fait que les cellules dendritiques se mettent à produire de l'IL-12, la production d'anticorps de type IgG dirigés contre les peptides du gluten et leur présence dans le sérum, la présence de tTG2 active dans la lumière intestinale. Ces symptômes sont les mêmes que ceux retrouvés chez les patients atteints de maladie cœliaque et montrent que la balance penche bien vers l'hypersensibilité et non vers la tolérance.^{xvi xvii}

L'infection par certains virus pourrait donc, si le modèle murin est applicable chez l'Homme, entraîner une augmentation du risque de développer la maladie cœliaque par deux mécanismes, en empêchant la régulation et en augmentant la réaction immunitaire (voir Fig 19).

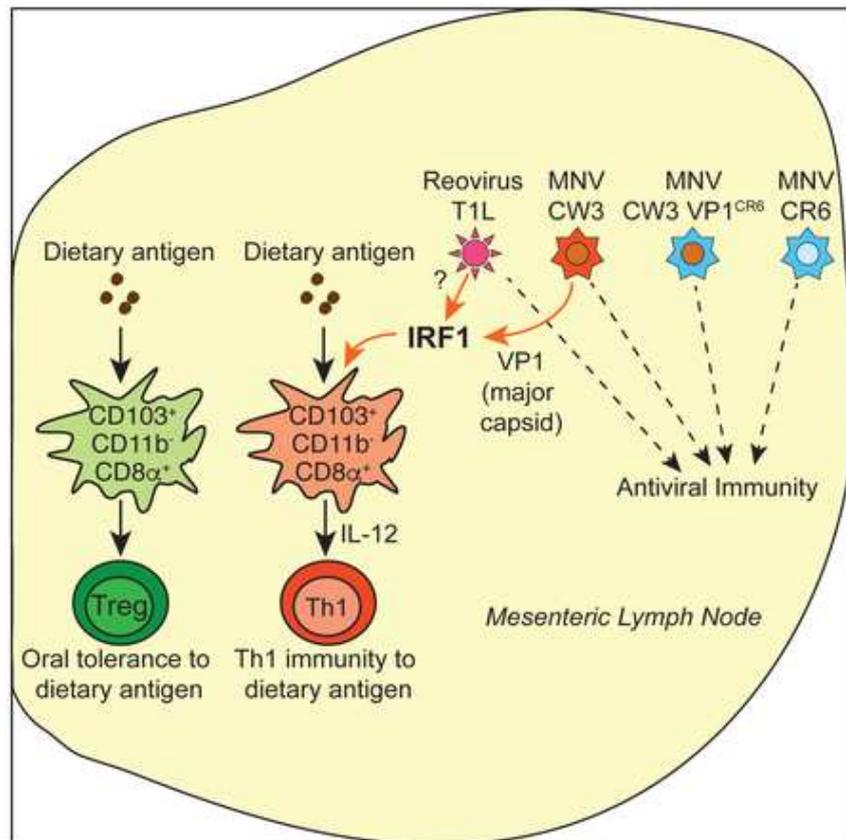


Fig 19 : Représentation de l'induction de LTh suite à la réponse inflammatoire envers les antigènes ingérés^{xcviii}

De plus, les infections au rotavirus ou à l'adénovirus pourraient provoquer une altération de la muqueuse intestinale, favorisant ainsi la rencontre entre les peptides immunogènes et le système immunitaire sur-actif.

L'étude de nombreux facteurs différents, pouvant influencer les risques de développer la maladie cœliaque, apporte un éclaircissement sur les causes et les mécanismes responsables. Il semblerait que le développement de cette maladie soit le fruit de l'accumulation de différents facteurs perturbant suffisamment le système immunitaire pour faire pencher la balance vers la maladie plutôt que vers la tolérance.

3. Sensibilité Non Cœliaque Au Gluten

3.1. Définition

La sensibilité non cœliaque au gluten a été décrite pour la première fois dans la revue scientifique « The Lancet » en 1978. Le cas d'un patient, souffrant de diarrhées et de douleurs au niveau de l'abdomen, y est décrit. Bien que le suivi d'un régime sans gluten, entraînant une amélioration de la condition du patient, fasse penser à la maladie cœliaque, on ne retrouve pas les lésions caractéristiques permettant de la diagnostiquer. Cependant, un changement significatif, bien que faible, de la composition cellulaire est remarqué. On observe, dans la lamina propria, l'augmentation de la concentration en plasmocytes et en lymphocytes, ainsi qu'une diminution de la concentration en lymphocytes dans l'épithélium.^{xcix}

Depuis 2010, la définition de la sensibilité non cœliaque au gluten a été discutée dans des conférences d'experts afin d'aboutir à un consensus. Cependant, compte tenu des incertitudes vis-à-vis des signes cliniques et du manque de marqueurs de diagnostics, chaque tentative a abouti à une définition basée sur les critères d'exclusions suivants :

- Le syndrome, induit par l'ingestion de gluten, entraîne des symptômes intestinaux ou extra-intestinaux, lesquels disparaissent lorsque le gluten est exclu de l'alimentation.
- La maladie cœliaque et l'allergie au blé doivent avoir été mises hors de cause.^c

3.2. Description de la Sensibilité Non Cœliaque au Gluten

Cette définition, reposant sur les critères d'exclusion, s'explique par le fait que la SNCG est pour le moment une maladie extrêmement peu connue, contrairement à la maladie cœliaque.

On sait que la SNCG est causée, comme pour la maladie cœliaque, par l'ingestion de céréales contenant du gluten. Cette consommation entraîne l'apparition de symptômes digestifs et/ou extra-digestifs.

Il n'y a, pour le moment, aucune certitude sur le fait que le gluten soit responsable de l'apparition des symptômes dans ce trouble. Leur apparition pourrait être due à d'autres molécules contenues dans ces céréales.

De plus, ce trouble ne s'exprime pas via les voies connues des allergies ou des mécanismes auto-immuns, aucun biomarqueur et aucune lésion intestinale n'ont pu être mis en évidence.^{ci}

Cette maladie est donc très peu connue et est, pour le moment, impossible à caractériser directement. L'exclusion des autres formes s'y rapprochant, comme la maladie cœliaque ou l'allergie au blé est indispensable afin de pouvoir poser le diagnostic de la SNCG.

3.2.1. Manifestation clinique de la maladie

Bien que la SNCG et son fonctionnement ne soit encore que très peu connus, il a été possible d'en dresser un portrait approximatif de manière empirique (voir tableau 2). En effet, plusieurs études ont permis d'observer d'importants échantillons de population.

Grâce à des questionnaires, et après avoir écarté les patients atteints de MC ou d'allergie au blé, il a été possible de tester l'apparition, le maintien, l'accentuation ou la diminution des symptômes intestinaux et extra-intestinaux des patients, en fonction de l'ingestion de gluten, ou non. Logiquement, les symptômes apparaissant ou se renforçant lors de l'ingestion de gluten et s'estompant voire disparaissant lors de l'introduction d'un régime sans gluten seront considérés comme étant connectés à la SNCG.

Symptômes digestifs	Fréquence	Symptômes extra-digestifs	Fréquence
Ballonnements	0.87	Manque de bien-être	0.68
Douleurs abdominales	0.83	Fatigue	0.64
Diarrhées (3 à 10 selles/j)	0.54	Maux de tête	0.54
Douleurs épigastriques	0.52	Anxiété	0.39
Nausées	0.44	Esprit embrumé	0.38
Aérophagie	0.36	Engourdissement	0.32
Reflux gastro-oesophagien	0.32	Douleur musculo-articulaire	0.31
Stomatite aphteuse	0.31	Rash cutané	0.29

Alternance constipation/diarrhées	0.27	Perte de poids	0.25
Constipation	0.24	Anémie	0.23
		Dépression	0.18
		Dermatite	0.18
		Rhinite	0.1
		Asthme	0.05

Tableau 2 répertoriant les symptômes digestifs et extra-digestifs de la sensibilité non cœliaque au gluten et leur fréquence associée chez les malades

Dans la même étude, les patients ont été interrogés sur le délai entre l'ingestion de l'aliment contenant du gluten et la manifestation des symptômes en découlant. Pour plus de la moitié des participants, ils se sont manifestés dans les 6 heures suivant l'ingestion. Pour environ 40 % d'entre eux, le délai est de 6 à 24h, et, enfin, pour moins de 10 % d'entre eux, l'apparition des symptômes se produit plus d'un jour après l'ingestion.

On peut observer ici que le délai entre l'ingestion et l'apparition de symptômes est plus court que pour la maladie cœliaque mais plus long que pour une réaction allergique.^{cii}

3.2.2. Explications possibles de l'origine des symptômes

3.2.2.1. Perméabilité intestinale

Tout comme dans la maladie cœliaque, l'intervention de la zonuline dans l'apparition ou le développement de l'intolérance non cœliaque au gluten se pose.

Comme vu précédemment, la zonuline est une protéine qui permet de moduler la perméabilité intestinale en jouant sur les jonctions serrées des cellules épithéliales. On parle d'intestin poreux, ou « leaky guts » en anglais.

Cette explication rend possible l'explication de certains symptômes, jamais démontrés, tels que le déclenchement de la schizophrénie voire de l'autisme. En effet, cette perméabilité rendrait possible le passage d'acides aminés voire de peptides, dérivés du gluten ou non, du

compartiment externe, l'intestin, vers la circulation sanguine, au travers de la barrière intestinale. Une fois dans la circulation sanguine, ces peptides franchiraient la barrière hémato-encéphalique à leur tour et entraîneraient, d'une manière ou d'une autre, une inflammation du système nerveux central et les symptômes cités : la schizophrénie et l'autisme, par perturbation de la transmission cérébrale. Les rapports entre la SNCG et la schizophrénie, et l'autisme, n'ont cependant jamais été prouvés. De plus, cette explication d'infiltration d'acides aminés ou de peptides est très générale et pourrait s'appliquer à de très nombreux symptômes.

L'hypothèse de la perméabilité intestinale a été étudiée mais sans résultat probants. Les résultats de l'étude montrent que les malades atteints de la SNCG n'ont significativement pas une perméabilité intestinale plus importante que les sujets sains. Cependant, la quantification de l'expression de gènes d'intérêt, gènes codant pour des protéines présentes au niveau des jonctions serrées, via PCR, ne montre pas de différence entre les différents groupes. Sauf dans le cas des protéines « Claudine 4 », protéine dont l'effet est de diminuer la perméabilité de l'intestin, que l'on retrouve en plus grande quantité chez les patients atteints de SNCG.^{ciii}

Lors d'une autre étude, deux groupes de patients (Rome II) ont été constitués. Le premier suivait un régime sans gluten et le second en contenant, pendant 4 semaines avant le test de perméabilité intestinale. Il s'agit d'un test au lactulose/mannitol. Il révèle une augmentation significative de la perméabilité pour le groupe consommant un RCG par rapport au groupe consommant un RSG, pendant les deux premières heures du test. Différence qu'on ne retrouve pas pendant la deuxième partie de l'observation. De plus, cette étude montre que la perméabilité de l'intestin est plus importante chez les patients HLA-DQ2 ou HLA-D8.

Les ARNm ont également été quantifiés dans cette étude. Chez les patients suivant le RCG, on observe une diminution significative de la production d'ARNm codant des zonula-occludens ou les protéines occludine 1 et claudine 1. Cette diminution se retrouve, encore, plus forte dans le cas où le patient possède le groupe HLA-DQ2 ou HLA-D8. Cela suggère que le gluten peut influencer sur l'expression de ces ARNm, modifiant la perméabilité intestinale chez le patient.^{civ}

3.2.2.2. Liens avec le système immunitaire inné

Il a été observé que, chez les patients atteints de la SNCG, le gène codant pour le « Toll Like Receptor 2 » était plus exprimé que chez les malades atteints de MC ou que les patients sains. De plus, il a également été remarqué que la concentration en interféron gamma (IFN γ) était plus importante chez les malades atteints de MC que chez ceux atteints de la SNCG.

3.2.2.2.1. *Toll-like Receptor 2*

Les récepteurs Toll-like sont des protéines jouant un rôle primordial dans l'immunité innée. Elles permettent aux cellules immunitaires innées, comme les macrophages et les cellules dendritiques, de reconnaître des motifs moléculaires dérivés de pathogènes. Le deuxième récepteur de cette famille, TLR-2, peut servir à reconnaître des molécules ne faisant pas partie du soi mais peut également transmettre un signal aux cellules immunitaires.

TLR-2 aurait également un rôle inné dans le maintien de l'inflammation auto-immune. En effet, *in vitro*, les macrophages de type M2 qui sont stimulés par un agoniste synthétique à TLR-2 perdent leur capacités anti-inflammatoires. Chez le modèle murin, on peut observer que ce changement précède la situation inflammatoire, par diminution de la production d'IL-10. Cependant, l'augmentation radicale de l'inflammation via cette voie reste un processus physiologique que l'on peut retrouver dans des conditions normales. Cela n'indique donc pas forcément un problème d'origine auto-immun.

L'intérêt se porte plutôt sur des changements de tolérance ou de sensibilité. De tels changements chez les macrophages ont été documentés lors de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque. Les macrophages tirés de patients souffrant de cette maladie montraient des réponses plus importantes aux agonistes de TLR-2 que ceux tirés d'individus sains. Cela impliquerait que plus l'expression de TLR-2 est importante moins il y a de tolérance.^{cv}

3.2.2.2.2. *IFN γ*

L'IFN γ est une cytokine impliquée à la fois dans l'immunité adaptative et innée. Il induit une activation des macrophages et l'expression des molécules du CMH de type II. Une expression

inhabituelle de cette cytokine est reliée à plusieurs troubles auto-immuns ou inflammatoires. Elle est notamment produite par les cellules lymphoïdes innées du groupe 1.

On peut déduire, des observations faites chez les malades atteints de SNCG, que ce trouble évoque un rapport plus proche avec l'immunité innée qu'avec celle adaptative.

De plus, la relation entre TLR-2 et tolérance indiquerait que l'augmentation de la production de TLR-2, retrouvée dans le cadre de la SNCG, est due à un manque de tolérance, bien que son origine soit inconnue.

Cela permet de dégager deux cibles thérapeutiques potentielles pour les troubles concernés :

- L'inhibition des TLR-2
- L'augmentation de la tolérance

3.2.3. Autres causes possibles de la SNCG

Étant donné que la physiopathologie de l'intolérance non cœliaque au gluten est extrêmement mal connue, d'autres pistes, autres que le gluten, sont explorées. En effet, rien de garanti que le gluten soit entièrement responsable des symptômes. Pour le moment, la seule certitude est que ces symptômes apparaissent lors de la consommation de céréales contenant ce dernier. D'autres éléments, également contenus dans ces céréales, pourraient très bien en être à l'origine.

3.2.3.1. Les FODMAPs

Les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols) sont des sucres à chaîne courte et ne sont que peu absorbés par le système digestif. Ces sucres retiennent l'eau dans le compartiment extérieur, par le mécanisme d'osmose, à cause de leur forte concentration. Ces sucres simples sont également facilement assimilables par les bactéries et fermentent donc rapidement dans le côlon. Les céréales, dont le blé, en contenant une grande quantité, on les retrouve naturellement de façon abondante dans l'alimentation occidentale moderne.

Des liens ont pu être établis entre la consommation d'aliments riches en FODMAPs et certains des symptômes de la SNCG comme les ballonnements, les douleurs abdominales, les nausées, diarrhées...

Ceux-ci peuvent être expliqués de façon plus convaincante :

- Les diarrhées peuvent être expliquées par l'activité osmotique des FODMAPs. En effet, les plus petites molécules appartenant à cette classification, par leur faible poids moléculaire et leur concentration élevée, attirent l'eau du compartiment intérieur vers l'extérieur. Cela aurait comme conséquence d'accélérer le transit.
- Les ballonnements et les douleurs seraient dus aux FODMAPs de poids moléculaire plus important. En effet, leur activité osmotique est faible, mais, ces molécules sont facilement dégradables par les bactéries commensales, via la fermentation. Il en résulte une production de gaz provoquant une distension intestinale, pouvant provoquer des sensations de ballonnement, voire des douleurs intestinales chez certains patients prédisposés et qui répondent de manière très importante à la distension.^{cv}

Réduire l'apport de FODMAPs semble atténuer les symptômes digestifs dont souffrent les malades, l'exemple le plus courant est la réduction de l'apport en lactose. De plus, réduire l'apport de plusieurs FODMAPs de manière concomitante apparaît comme plus efficace dans la lutte contre les symptômes.

Cependant, cette réduction entraîne l'atténuation des symptômes digestifs mais sans impacter ceux extra-digestifs. Cela montre que la SNCG est un trouble complexe qui possède certainement plus d'un facteur à l'origine de son développement et de son expression.

3.2.3.2. [Les inhibiteurs d'amylase/trypsine](#)

Parmi les composants du blé, on retrouve une famille de protéines, n'appartenant pas au gluten, appelée ATI (Amylase/Trypsine Inhibiteur). 11 protéines sont pour le moment comprises dans cette famille qui représente 2 à 4 % du total protéique du grain de blé.^{cvii}

On retrouve ces protéines dans l'endosperme du grain de blé. Leur rôle naturel est de servir de défense contre les insectes et les parasites, en inhibant les activités enzymatiques de type amylase et trypsine, et dans la régulation du métabolisme de l'amidon, durant la germination et le développement du nouveau plant.

Ces protéines sont déjà connues et identifiées comme un allergène majeur dans l'asthme du boulanger et pour entraîner une réponse immunitaire innée. Les ATI provoquent une importante réponse immunitaire via le complexe TLR4-MD2-CD14 chez les macrophages humains, les monocytes et les cellules dendritiques, ainsi que lors de challenges in-vivo systémiques ou oraux.^{cvi}

Lors d'études sur des souris exprimant HLA-DQ8 et donc sensibles au gluten, l'ingestion d'ATI entraîne une augmentation de la réponse inflammatoire au gluten.

En parallèle, chez les souris témoins, dont le régime contient des ATI, un dysfonctionnement de la barrière intestinale sans dommage pour la muqueuse, et médié par le TLR4, a été observée.^{cix}

Les ATIs conservent leur bio-activités malgré les différentes étapes de transformation industrielles ou lors de la cuisson. Les procédés de sélection réalisés pendant des années et ayant pour but de développer des cultures à haut rendement et, surtout, très résistantes aux parasites ont conduit à une augmentation de la concentration d'ATI chez ces derniers. Pour rappel, il s'agit d'insecticides naturellement produits par le blé. Il a, en effet, été constaté que les aliments de base contenant du gluten, contiennent également plus d'ATI activant le système immunitaire, via TLR4, que ceux ne contenant pas de gluten.

Il a été montré, dans le modèle murin, que l'ingestion de ces protéines entraînait une augmentation de l'inflammation intestinale en activant les cellules myéloïdes de l'intestin et du ganglion lymphatique mésentérique.^{cx} Plus récemment, il a été suggéré que l'ingestion d'ATI entraînait un bouleversement du microbiote intestinal qui serait à l'origine du développement de la maladie.^{cx}

3.2.3.3. Agglutinine du germe de blé

Les agglutinines du germe de blé sont des protéines faisant partie du groupe des « lectines », lesquelles se lient de manière réversible avec certains glucides. On retrouve ce genre de protéines dans de nombreux processus physiologiques, notamment dans la reconnaissance cellulaire. Dans le grain, cette dernière permet de le protéger des insectes, des levures et des bactéries. La sélection naturelle, effectuée sur le blé, afin d'augmenter son taux de protéines, a également provoqué une augmentation proportionnelle de la quantité d'agglutinine. Cela a permis d'améliorer la résistance du blé envers les nuisibles.

L'agglutinine est une protéine particulièrement stable et résistante à la dégradation. Elle pourrait affecter le tractus gastro-intestinal de plusieurs manières différentes :

- Elle se lie spécifiquement aux sucres exprimés à la surface des entérocytes et des cellules immunitaires.
- Chez les basophiles, elle induit une production et une libération d'IL-4 et IL-13,
- Dans un modèle expérimental mimant l'interaction entre les cellules de l'immunité et celles retrouvées au niveau de l'intestin, des effets toxiques et une inflammation ont pu être observés. Il semblerait que cela soit dû à une perturbation de l'intégrité de l'épithélium et/ou à une induction de la production de cytokines inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8 par les cellules mononucléées sanguines périphériques.

D'autres interactions ont également été mises en évidence dans des modèles murins, la présence d'agglutinine entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires par différents types de cellules.

Bien que nous manquions encore d'information sur l'effet réel de cette protéine chez l'humain, des anticorps IgG et IgA dirigés contre celle-ci ont déjà été retrouvés.

Chez les rongeurs, des effets anti-nutritifs ont été observés, réduisant la digestibilité des autres protéines alimentaires et leur captation. En effet, elle induit une hyperplasie cellulaire et une croissance hypertrophique. Spécifiquement chez les rats, les bordures en brosse des entérocytes ont été endommagées, réduisant leur surface de contact et accélérant la perte cellulaire. On retrouve également une réduction de la taille des villosités et une dégradation du cytosquelette.^{cxii}

3.3. Connaissance physiopathologiques actuelles

Bien que la pathogenèse de la SNCG reste inconnue, des progrès ont été réalisés ces dernières années sur sa physiopathologie. Les données montrent que le rôle principal serait tenu par le système immunitaire inné.

L'étude de biopsies intestinales de patients présumés souffrant de la SNCG a montré chez ces derniers, entre autres, une augmentation de l'expression de récepteurs toll-like 2, et une baisse de l'expression du facteur Foxp3, régulant le développement et l'activité des LTreg.^{cxiii} Dans le cas d'une maladie auto-immune, la diminution de l'activité de Foxp3 peut permettre aux LT d'attaquer directement les cellules du soi. On observe également des niveaux plus hauts en IL-10, TGF- α , GM-CSF, CD14 et LPS-binding proteins. Ces informations ont tendance à supporter le fait que l'immunité innée joue un rôle prépondérant dans la SNCG.^{cxiv cxv}

Cependant, d'autres facteurs introduisent une participation de l'immunité adaptative, comme l'augmentation d'anticorps anti-gliadine chez 50 % des patients souffrants de la SNCG.^{cxvi} On retrouve également une augmentation de l'INF- γ dans la muqueuse intestinale de ces malades après une consommation de gluten, bien que son rôle dans la pathologie ne soit pas défini.^{cxvii}

Des études récentes ont montré qu'il y a bien des changements au niveau intestinal chez les patients. On retrouve une augmentation des taux d'éosinophiles, des LT intraépithéliaux CD3⁺ et des cellules CD45⁺ de la lamina propria.^{cxviii} Une densité plus importante en mastocytes est également constatée, et cet élément est corrélé avec l'intensité des douleurs abdominales et des ballonnements.^{cxix cxx} La production de nombreuses cytokines est également augmentée dans ce trouble. Ces constatations suggèrent qu'à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative sont impliquées.

Un dysfonctionnement de la barrière intestinale est également avancé comme jouant un rôle dans la pathogenèse. Les patients atteints de la SNCG présentant des concentrations sériques en CD14, en protéines liées aux lipopolysaccharides et en anticorps dirigés contre des composants microbiens. L'augmentation des rencontres entre ces composants et le système immunitaire, inné et adaptatif, à cause de la dégradation de la barrière intestinale, pourrait

contribuer au développement de la SNCG.^{cxxi} Il a été suggéré que l'intégrité de cette barrière pouvait être altérée lors d'un déséquilibre de la flore intestinale ou à cause de l'augmentation de la production de zonuline.

La sensibilité non cœliaque au gluten pourrait donc avoir plusieurs origines différentes. Pour le moment, aucune d'entre elle n'a pu être liée de manière certaine à cette maladie. De plus, il reste possible que ce trouble soit en réalité un regroupement de plusieurs troubles différents, dont les symptômes sont particulièrement proches, et difficilement discernables sans les marqueurs de diagnostics appropriés.

3.4. Épidémiologie

La prévalence de l'Intolérance Non Cœliaque au Gluten reste mal définie, basée sur un nombre réduit d'études, hétérogène et difficilement calculable. De plus, la majorité des « Intolérants au gluten » sont auto-diagnostiqués.

La limite majeure à la récupération des données de prévalence de la SNCG est simplement la difficulté de diagnostic, à cause du manque de marqueurs le permettant. Pour le moment, la seule stratégie de diagnostic est le test de challenge au gluten. Ce test est difficile pour le patient, et long à mettre en place.

Une estimation correcte peut être atteinte à travers des études en double aveugles. Cependant, comme vu plus haut, l'établissement d'une étude est difficile pour diverses raisons, ainsi, une étude à grande échelle semble inatteignable.

En se basant sur les informations rapportées par les patients eux-mêmes, la prévalence de la SNCG est estimée entre 0.5 % et 15 % de la population, ce qui est une large fourchette.

La prévalence de la SNCG est plus importante dans la 3ème et la 4ème décennie de vie et est en général plus importante chez les femmes que chez les hommes.^{cxxii cxxiii}

3.5. Diagnostic de la maladie

3.5.1. Le syndrome de l'intestin irritable

Ce trouble doit être défini ici de par son fort lien avec l'SNCG.

Le syndrome du côlon irritable, également appelé colopathie fonctionnelle ou troubles fonctionnels intestinaux, est un trouble chronique localisé au niveau de l'intestin et l'une des maladies gastro-intestinales les plus répandues.

Cette maladie était également connue, jusqu'il y a peu, par le nom de syndrome du côlon irritable mais l'intestin grêle étant également concerné, son appellation a été mise à jour.

Ce syndrome se traduit le plus fréquemment par des maux de ventre, des ballonnements, de la diarrhée et de la constipation. Des symptômes extra-digestifs peuvent également s'ajouter, comme des maux de tête, des douleurs musculaires ou de la fatigue.

Il est le plus fréquemment observé entre 20 et 40 ans et les femmes semblent plus touchées que les hommes, représentant 2/3 des cas diagnostiqués, bien que cette différence puisse être expliquée par le fait que les hommes rapportent peut-être moins ces symptômes à leur médecin. Les personnes soumises régulièrement à un stress semblent également plus souffrir.

De nouveaux critères de diagnostic ont été définis en Juin 2016 dans le rapport de la fondation de Rome, où le Syndrome de l'Intestin Irritable y est défini comme « un trouble de l'interaction intestin-cerveau ». Ils sont appelés critères Rome IV et il s'agit de la 4eme définition de ces derniers. Ils reflètent les résultats de la recherche depuis la définition des critères Rome III, en 2006.

Pour être diagnostiqué, le patient doit souffrir de douleurs abdominales au moins 1 jour par semaine, en moyenne, et depuis au moins 3 mois. Il doit également présenter au moins 2 des critères suivants depuis 3 mois et ces derniers doivent être apparus depuis au moins 6 mois :

- Les douleurs abdominales sont soulagées à la défécation

- Elles sont associées à un changement de la fréquence de défécation (diarrhées ou constipation)
- Elles sont associées à un changement de forme des selles.^{cxxiv}

Ce trouble toucherait environ 10 % de la population mondiale, avec une ration femme/homme de 2. Les origines de ce trouble étant très peu connues, le traitement se concentre sur le traitement médicamenteux des symptômes. La prise en charge comprend également la mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

3.5.2. Diagnostic de la maladie

Plusieurs troubles comme la Maladie Cœliaque, l'Intolérance Non Cœliaque au Gluten, le Syndrome de l'Intestin Irritable ou l'allergie au blé ne sont pas facilement distinguables de prime abord. En effet, les symptômes cités sont très généraux et peuvent se recouper.

C'est particulièrement le cas du Syndrome de l'Intestin Irritable, dont l'ensemble des symptômes sont retrouvés dans ceux de la SNCG. De plus, la constipation mise à part, ils font partie des plus fréquents. On pourrait également relier le manque de bien-être et l'anxiété à ce trouble, bien qu'ils ne soient pas officiellement des symptômes. Le premier, très général, pourrait être décrit par les patients atteints de SII s'il faisait partie d'un questionnaire médical. Le second, bien qu'il soit un facteur de risque supplémentaire, est également lié à ce trouble et pourrait, de la même manière, être décrit par le patient, la distinction entre cause et conséquence étant difficile à évaluer ici.

De plus, en l'absence de biomarqueurs, autant dans le cas de la SNCG que de la SII, il est nécessaire d'avoir une méthode rigoureuse et standardisée afin de les différencier entre eux et des autres troubles décrits.

Dans ce but, lors des rencontres entre experts internationaux des troubles liés au gluten, troisième édition et ayant lieu en 2014, à Salerne, en Italie, une méthode de diagnostic standard a été proposée. Elle se base sur la réalisation d'un gluten challenge en étudiant les symptômes dont le patient souffre (voir Tableau 3).

The clinical manifestations of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS).

Frequency	Intestinal	Extra-Intestinal
Very Common	Bloating	Lack of wellbeing
	Abdominal pain	Tiredness
Common	Diarrhea	Headache
	Epigastric pain	Anxiety
	Nausea	Foggy mind
	Aerophagia	Numbness
	GER	Joint/muscle pain
	Aphthous stomatitis	Skin rash/dermatitis
	Alternating bowel habits	
Undetermined	Constipation	
	Hematochezia	Weight loss
	Anal fissures	Anemia
		Loss of balance
		Depression
		Rhinitis/asthma
		Weight increase
		Interstitial cystitis
		Ingrown hairs
		Oligo or polymenorrhea
		Sensory symptoms
		Disturbed sleep pattern
		Hallucinations
		Mood swings
		Autism
	Schizophrenia	

Tableau 3 décrivant les manifestations cliniques de la sensibilité non cœliaque au gluten, retenus lors de la conférence de Salerne

La présence de symptômes extra-intestinaux dirige le diagnostic vers la SNCG, à condition qu'ils permettent d'exclure le SII. Leur absence, quant à elle, ne permet pas d'écarter cette maladie, les symptômes extra-intestinaux n'étant pas systématiquement présents.^{cxxv} Les critères de Rome IV permettent cependant de les différencier dans le cas de symptômes similaires bien que cela soit subtil ou que cela puisse prendre plusieurs mois.

3.5.3. Protocole de diagnostic

Ce diagnostic ne devrait être envisagé que chez les patients souffrants de symptômes intestinaux et/ou extra-intestinaux et montrant des résultats normaux lors du diagnostic de l'allergie au blé ou de la maladie cœliaque.

La méthode de diagnostic a un double objectif :

- Évaluer la réponse clinique au régime sans gluten.
- Mesurer les effets d'une réintroduction du gluten après une période d'éviction de ce dernier

Le premier objectif ne peut être atteint que si le patient ne suit pas de régime sans gluten. Malheureusement, cela n'est pas souvent le cas. Dans cette situation, seul le deuxième objectif pourra être atteint, grâce à une version simplifiée et raccourcie de la procédure.

Dans les deux cas, l'évaluation clinique est réalisée en utilisant un outil auto-administré et qui incorpore une version modifiée du « Gastrointestinal Symptom Rating Scale » (GSRS).

La GSRS est une échelle qui permet l'évaluation clinique des symptômes gastro-intestinaux chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable ou d'ulcère gastro-duodénal. Elle est constituée de 15 questions, avec, pour chacune, un gradient de 7 résultats possibles allant de « pas d'inconfort » à « inconfort très sévère ». Ces questions permettent d'évaluer 5 différents aspects :

- La douleur abdominale (douleur, maux d'estomac et nausées)
- Les reflux (Brûlure d'estomac et reflux gastro-œsophagien)
- Les diarrhées (Diarrhées, selles molles, besoin impérieux de déféquer)
- L'indigestion (borborygme, distension abdominale, éructation, augmentation des flatulences)
- La constipation (constipation, selles dures, sensation d'évacuation incomplète)

Afin de permettre d'évaluer l'ensemble des symptômes de la SNCG, des questions qui concernent les manifestations extra-digestives ont été ajoutées. Il est également possible

d'ajouter des symptômes dans le cas où le patient en présenterait certains qui ne font pas partie de la liste (voir Fig 20).

Questionnaire used for Step 1 evaluation (the same items are evaluated during Step 2).

Intestinal Symptoms	Baseline	1 Week	2 Week	3 Week	4 Week	5 Week	6 Week
Abdominal pain or discomfort							
Heartburn							
Acid regurgitation							
Bloating							
Nausea and vomiting							
Borborygmus							
Abdominal distension							
Eructation							
Increased flatus							
Decreased passage of stools							
Increased passage of stools							
Loose stools							
Hard stools							
Urgent need for defecation							
Feeling of incomplete evacuation							
Extra-intestinal symptoms							
Dermatitis							
Headache							
Foggy mind							
Fatigue							
Numbness of the limbs							
Joint/muscle pains							
Fainting							
Oral/tongue lesions							
Other (specify)							

Fig 20 : Questionnaire d'évaluation complété par le patient

Le patient identifie un à trois symptômes principaux qui seront évalués quantitativement, de léger à sévère, sur une échelle plus large, de 1 à 10 (voir Fig 21).

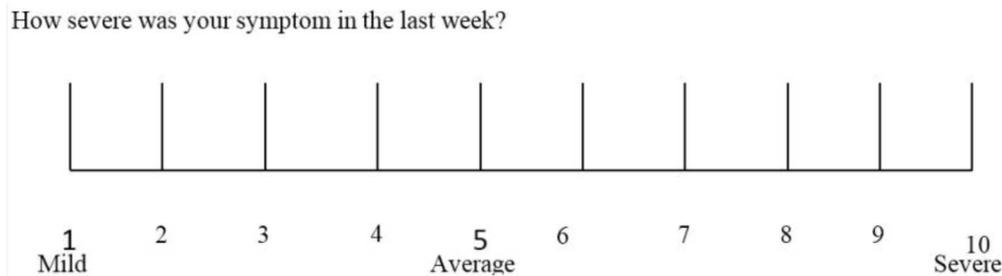


Fig 21 : Echelle permettant l'évaluation de l'ampleur des symptômes

3.5.3.1. [Les critères des experts de Salerne](#)

Des biomarqueurs permettant le diagnostic n'étant pas encore disponibles, les critères des experts de Salerne, datant de 2015, sont actuellement les seules recommandations disponibles pour le diagnostic de la SNCG. Ce dernier ne devrait plus être effectué juste par l'exclusion des autres troubles mais devrait comporter un gluten challenge, au moins en simple aveugle, bien qu'il ait été montré que presque 2 tiers des patients interrogés présentaient un effet nocebo. La réalisation d'un challenge en double aveugle est donc conseillée mais très difficilement réalisable en pratique.

La suspicion de l'influence des ATIs et des FODMAPs sur l'apparition des symptômes n'ayant pas pu être réfutée, il est considéré qu'ils peuvent intervenir sur les résultats de l'essai. Il est donc important d'adapter le régime pendant le challenge afin de minimiser l'impact de tels éléments sur le résultat.

L'utilisation de produits « classiques » contenant du gluten est recommandée, plutôt que l'utilisation d'une capsule. Il est cependant important de noter qu'il n'y a, pour le moment, pas de recommandation sur la dose précise de gluten à employer dans le challenge.

Bien que la physiopathologie de la SNCG ne soit pas encore connue, des différences significatives entre les malades souffrant de celle-ci, ceux souffrant d'autres troubles similaires et des individus sains commencent à apparaître. Pour le moment, ils ne sont pas aussi fiables que ceux de la maladie cœliaque et toujours associés à d'autres marqueurs ou conditions, comme l'exclusion de la maladie cœliaque.

Cependant, ces différences montrent bien que la SNCG est un trouble à part entière et que les études sur les marqueurs diagnostics dans ce trouble doivent être poursuivies.

3.5.3.2. 1^{ère} étape : Définition d'un patient répondant au Régime Sans Gluten

En cas de suspicion d'un trouble lié au gluten chez le patient, il doit d'abord avoir été testé pour la maladie cœliaque et l'allergie au blé tout en ayant un régime normal, qui contient du gluten.

Les étapes suivantes permettent d'évaluer la réponse du patient au régime sans gluten :

- Pour commencer, le patient doit avoir un régime normal, contenant du gluten, depuis au moins 6 semaines. Afin d'établir les symptômes qui serviront de référentiel, le patient remplit le questionnaire aux semaines -2, -1 et 0, juste avant le suivi du Régime Sans Gluten.
- A t0, le régime sans gluten est expliqué dans les détails, préférentiellement par un diététicien, puis entamé.
- Le régime est suivi pendant 6 semaines. Bien que les symptômes devraient s'améliorer rapidement après l'introduction du RSG, il est important de prolonger ce dernier pendant les 6 semaines, afin de s'assurer que l'évaluation de la relation de cause à effet soit bien réalisée, particulièrement concernant les symptômes fluctuants comme les céphalées.
- Le questionnaire d'évaluation des symptômes est réalisé hebdomadairement par le patient pendant ces 6 semaines. Il identifie d'un à trois symptômes principaux. Ces derniers doivent au moins avoir un score initial de 3 sur l'échelle.

Chaque symptôme est évalué séparément et on considère que le patient répond au régime sans gluten dans le cas où la sévérité de des symptômes a diminué d'au moins 30 % par rapport au niveau de référence, calculé avant l'introduction du régime.

On considère que le patient répond au RSG s'il y a eu une réduction de la sévérité supérieure à 30% pour 1 à 3 symptômes principaux, ou pour au moins un d'entre eux et sans dégradation des autres, pendant au moins 3 semaines sur les 6.

S'il n'y a pas eu d'amélioration notable après 6 semaines de RSG, le diagnostic de la SNCG est exclu. D'autres diagnostics devraient donc être envisagés et testés.^{cxxvi}

3.5.3.3. 2^{ème} étape : Le Gluten Challenge

La deuxième étape, le challenge au gluten permet de confirmer le diagnostic de la SNCG chez les patients répondant au régime sans gluten. Ce dernier suit la même méthodologie que celui présenté dans la partie de la maladie cœliaque, « 2.6.1 Gluten Challenge » (voir Fig 22).

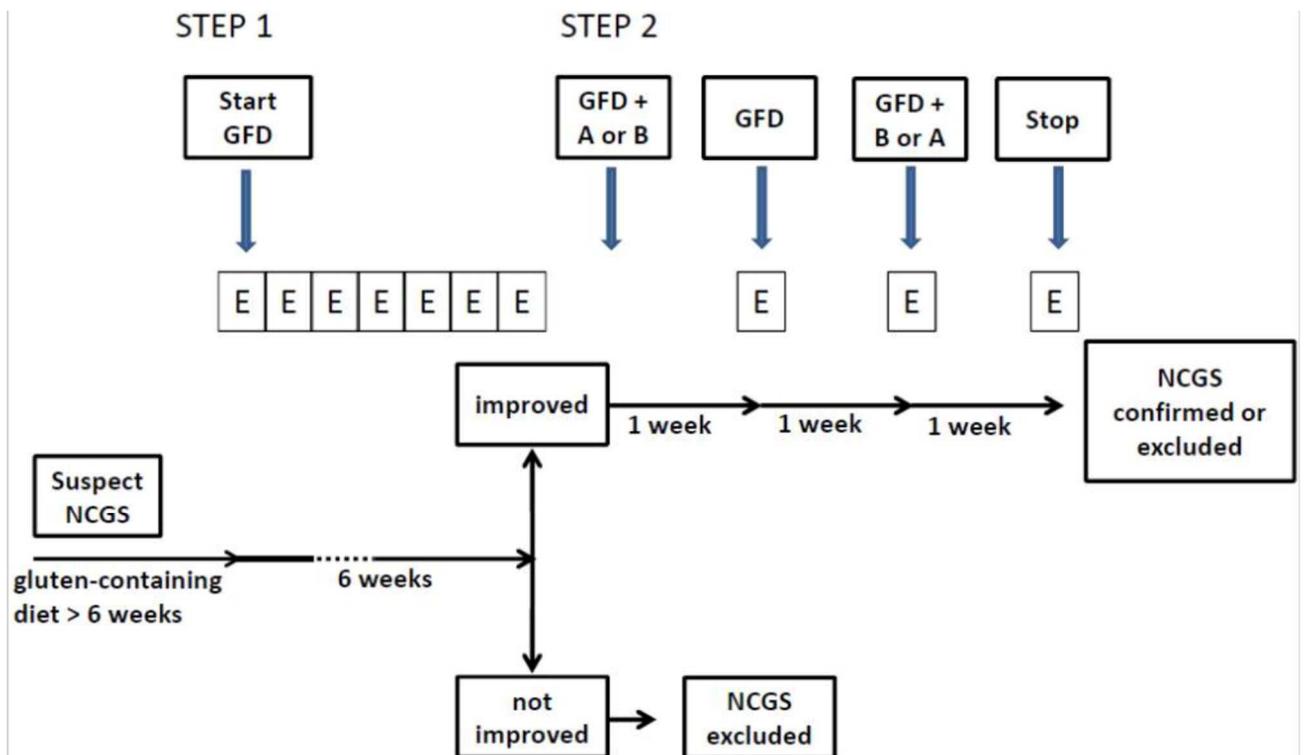


Fig 22 : Diagramme de flux représentant le processus de diagnostic de la SNCG^{cxxvii}

GFD = RSG ; A = Produit A (gluten ou placebo) ; B = Produit B (placebo ou gluten) ; E = Évaluation (Questionnaire à remplir)

A cause du manque de marqueurs biologiques, poser le diagnostic de la SNCG est difficile. On doit exposer le patient à l'aliment qu'il ne tolérerait pas sur une longue période. En effet, on demande, si possible, de ne pas suivre de régime sans gluten avant que le diagnostic soit établi. Or, la première partie de celui-ci repose sur l'exclusion. Cela signifie que le patient ne doit pas en suivre un tant que l'allergie au blé et la maladie cœliaque n'ont pas été mis hors cause.

De plus, les résultats sont difficilement interprétables. Bien que les critères de Palerne semblent précis, le seuil de 30 % de différence dans les symptômes, entre le suivi d'un RSG et le suivi d'un régime en contenant, est un seuil arbitraire qui ne repose sur aucune étude épidémiologique. De plus, ils ne sont pas basés sur des valeurs mesurables mais repose sur le ressenti des patients vis-à-vis de leurs propres symptômes, ce qui peut grandement être influencé par de nombreux facteurs comme la perception des symptômes, les effets blouse blanche ou nocebo du test, ce qui est propre à chacun.

4. Découvertes et nouveautés des dernières années

4.1. Concernant la maladie cœliaque et la sensibilité non cœliaque au gluten

4.1.1. Les améliorations possibles du RSG

4.1.1.1. Souches de blés génétiquement modifiées

Une des solutions pour obtenir un régime sans gluten serait évidemment de réduire voire d'annuler la production des protéines problématiques directement dans le plant de blé.

Une possibilité serait d'hybrider les souches récentes avec des souches plus anciennes, qui contiennent moins de protéines de type gliadine antigénique. Ces souches posséderaient, en effet, une plus faible proportion en gliadines α , β , γ et ω . Bien que cela soit le critère principal, il est difficile de mettre de côté l'aspect commercial des produits à base de blé, dont l'appréciation se fait sur des critères de goût, d'odeur, de texture, de réaction à la cuisson... Dans ce cadre-là, la variété « Psyllium » semble correspondre à ces critères, en ne modifiant que légèrement le goût et la texture tout en conservant de bonnes propriétés lors de la production de produits à base de blé.

Une autre alternative serait d'utiliser des ARN interférents afin de venir inhiber l'expression des gènes responsables de la production des gliadines immunogéniques afin de réduire leur concentration dans le plant de blé.

Dans même registre, il serait possible d'altérer la séquence ADN de souches de blé afin de supprimer ces mêmes gènes. La suppression d'un locus lié à l' α -gliadine, situé sur le chromosome 6, d'une variété de blé hexaploïde a permis de réduire le nombre d'épitopes reconnus par les lymphocytes T. Cette amélioration a pu être effectuée sans que cela affecte la réponse des produits dérivés aux processus industriels ou de cuisine.

Ces gènes supprimés laissent cependant un vide dans l'activité métabolique du plant de blé et il est possible que le remplacement de ces derniers soit nécessaire afin de conserver les qualités gustatives et de transformation. Dans ce cas, l'objectif tout désigné sera de les remplacer par des gènes codant pour des protéines les moins immunogènes possible.

Cependant, dans ce cas, nous ne connaissons pas encore les conséquences potentielles sur la souche de blé. Sera-t-elle capable de fournir le même rendement ou les mêmes apports nutritifs, d'être aussi résistante, de se cultiver aussi bien ou dans les mêmes conditions ? Il reste de nombreuses questions auxquelles il faudra répondre avant de modifier complètement le mode de production du blé. L'idéal serait d'obtenir le blé le moins immunogène possible et qui conviendra, gustativement, autant aux malades qu'aux individus ne souffrant pas de maladies liées au gluten.

On ne connaît pas les conséquences que ces modifications génétiques pourraient avoir sur ceux qui en consomment. Certains individus pourraient être particulièrement sensibles à ces nouvelles souches. En effet, le fait qu'une protéine ne soit pas produite pourrait faire augmenter la production d'une autre protéine, potentiellement néfaste, en remplacement.

Enfin, les malades atteints de SNCG pourraient toujours souffrir de ce trouble, même avec des nouvelles variétés de blé. Cependant, les connaissances apportées par la sélection, ou la modification, des souches de blé pourraient nous apporter les éléments nécessaires pour mieux comprendre les différents troubles.

4.1.1.2. Prétraitement de la farine

Bien que le gluten soit résistant à la dégradation par le système digestif humain, la glutamine et la proline, principaux facteurs de cette résistance, peuvent directement être dégradés dans la farine de blé grâce aux peptidases de différents probiotiques, du genre Lactobacille. Quand elles sont incorporées au levain, elles permettent d'hydrolyser les peptides riches en glutamine et proline, en particulier le peptide 33-mer.

Une étude en double aveugle a été menée afin de comparer les effets de l'ingestion de 2g de gluten, en utilisant des pains obtenus avec une levure classique et d'autres obtenus en utilisant des lactobacilles pour la fermentation. Chez les malades atteints de MC, on remarque une augmentation significative de la perméabilité intestinale lors de l'ingestion du pain « classique », réaction que l'on ne retrouve pas dans le cas du pain fermenté avec les lactobacilles. Cependant, cette étude ne concernait que 17 personnes et n'a pas pu apporter d'informations sur l'inactivation des protéases au cours du temps. De plus, les pains produits

à partir de ce type de fermentation, bien que présentant une concentration plus faible en glutamine et gliadine, est friable et présente un goût désagréable.

4.1.1.3. Vérification de l'appellation « Sans Gluten »

Comme nous l'avons vu, l'avoine est généralement acceptée comme substitut, même s'il semblerait qu'il puisse déclencher, chez certains malades, la même réaction immunitaire que le gluten de blé, via une réactivité croisée. Cependant, en plus de ce problème, il semblerait que l'avoine puisse également être contaminé par du gluten provenant du blé, de l'orge ou du seigle.

Selon le Codex Alimentarius de juillet 2008, un produit est considéré comme sans gluten lorsque celui-ci contient moins de 20 mg de gluten par kg, soit 20 ppm. La faible teneur peut être due au fait que le produit ne contient pas de blé, orge, seigle ou avoine ou au fait que le produit a été traité pour retirer du gluten. Un seuil « pauvre en gluten » est également présent, pour les produits dont la teneur est comprise entre 20 et 100ppm.

Les deux défis principaux dans la production de produits « sans gluten » sont les suivants :

- Maintenir le niveau de contamination en dessous de ce seuil de 20ppm
- Avoir une technique analytique robuste permettant de garantir que le niveau de contamination est inférieur à ce seuil

Les techniques de quantification sont toutes basées sur l'utilisation d'une technique ELISA. Bien que la technique de base soit la même, on observe des variations, permettant au kit d'être mieux adapté au produit testé. On retrouve ces variations au niveau de l'anticorps utilisé voire même au niveau de la cible détectée. La méthode « Morinaga », entreprise agroalimentaire japonaise, a été reconnue par la FDA comme méthode de détection du gluten, bien que celle-ci ait été développée pour la détection de protéines allergènes provenant du blé, y compris pour les protéines hydrosolubles et les prolamines.

Les kits d'analyse commerciaux montrent de grandes différences de résultats entre les différents types de kits et même entre des kits du même type. Trois principaux aspects ont été identifiés dans les méthodes ELISA :

- Le processus d'extraction est un défi, les protéines constituant le gluten sont hétérogènes et structurellement complexes, elles ont des solubilités différentes et sont grandement affectées par l'ensemble des traitements subis par le produit
- Le procédé de détection change en fonction de de la sensibilité et la spécificité de l'anticorps choisi. Chaque anticorps utilisé dans ce cadre est dirigé contre certaines protéines spécifiques du gluten, ou type de protéine. Certains sont dirigés contre le peptide 33-mer, d'autres contre les ω -gliadines voire contre toutes les protéines du blé, avec les anticorps poly-clonaux de la méthode Morinaga.
- Il n'y a, pour l'instant, pas de matériau certifié servant de référence pour la calibration. Et cela ne sera pas simple de s'arrêter sur une référence représentative de tous les types de céréale et/ou de toutes les méthodes ELISA existantes.

Par exemple, la quantification de la contamination à l'orge par l'utilisation d'un anticorps anti-gliadine donne un résultat largement surestimé. Cela est dû, d'un côté, à la grande affinité de cet anticorps pour l'hordéine de l'orge, à cause du nombre important d'épitopes y correspondant. De l'autre, cette surestimation provient du fait que la composition de l'hordéine est différente de la gliadine du blé, qui a servi à calibrer la méthode.

Un facteur de conversion peut être utilisé pour traduire la quantité de protéine détectée et dont le gluten ne représente qu'une fraction, en quantité de gluten. Ce facteur de conversion change en fonction des céréales et n'est parfois même pas valable pour différents produits issus de la même céréale, car dépendant également du procédé subi par l'aliment.

Il semble donc que nous soyons encore très loin de méthodes de quantifications valables pour mesurer les contaminations. La source de contamination est également très peu souvent connue, rendant encore plus complexe son analyse. Afin de lutter contre cela, un kit ELISA quantifiant le Gluten Total, grâce à l'utilisation de nombreux anticorps, a été développé récemment. Les premiers résultats de cette méthode montrent qu'elle peut servir à détecter le gluten total provenant de blé, d'orge et de seigle avec une grande précision, principalement pour une concentration de gluten allant de 10 à 20 ppm, soit exactement l'intervalle nécessaire.

Il semblerait que certaines protéines ne devant pas être détectées le soient tout de même. Donc, bien que cette méthode semble prometteuse, il reste encore à la mettre à l'épreuve dans un contexte industriel.

Dans le marché florissant du sans gluten, on peut donc dire qu'il n'y a pas encore de consensus sur la manière d'évaluer la concentration en gluten, trop de paramètres étant en jeu. Ainsi, chaque entreprise doit développer sa propre méthode, adaptée à ces produits. Cette stratégie permet aux industriels de développer librement leurs maîtrises des risques, leurs méthodes d'analyse... Cependant, pour que cela soit bénéfique pour le patient, il est nécessaire que les autorités effectuent suffisamment de contrôles et s'assure de la fiabilité des méthodes et des résultats obtenus.

4.1.2. Les limites du régime sans gluten

Le régime sans gluten, bien que seul traitement efficace pour lutter contre la maladie cœliaque et l'intolérance non cœliaque au gluten, n'est pas sans effet indésirable ou sans faille :

- La contamination croisée peut arriver sur les chaînes de production ou dans la cuisine, lors de la préparation de la nourriture sans gluten.
- Le régime sans gluten n'est pas un régime équilibré, il conduit à des carences en nutriments. Cet aspect est particulièrement à surveiller lorsque ce régime est suivi par un enfant ou un adolescent. Cela concerne, plus précisément, un manque en minéraux (Ca, Fe, Mg, Zn), en vitamines (D, B12 et folates) et en fibres.^{cxxviii cxxix}

Sur cet aspect, des auteurs promeuvent une « éducation diététique » pour les malades. En effet, certaines carences, folate ou fibres par exemple, pourraient dépendre des choix d'alimentation de chacun, mais ce n'est pas le cas de toutes les carences.

Au-delà des besoins nutritionnels minimums à combler, il y a les excès à éviter. En effet, bien que l'alimentation « sans gluten » soit connotée plus saine et diététique que l'alimentation « normale », les aliments industriels sans gluten sont en moyenne plus gras, sucrés ou salés. Ainsi, le patient doit très bien être informé pour maintenir un régime diététiquement satisfaisant, en cherchant à éviter les carences caractéristiques, mais aussi les excès. Cela

explique bien la vision de certains auteurs qui veulent promouvoir une vraie prise de conscience nutritionnelle par les malades et, peut-être par ce biais, par les industriels.^{cxxx}

De plus, il a également été montré, aux États-Unis, que la consommation d'un régime sans gluten correspondait à des taux d'arsenic, de mercure et d'autres métaux toxiques, plus élevés dans les urines ou le sang, marquant une bien plus grande exposition. La restriction des résultats pour représenter uniquement les adultes et l'ajout d'un ajustement pour prendre en compte les écarts de revenu et d'éducation n'a pas permis d'expliquer ce phénomène. Cet écart viendrait donc bien de la consommation d'un régime sans gluten. Avec la popularité de ce type de régime prenant de l'ampleur, et les conséquences très fortement suspectées de ces métaux, même à faible dose, dans l'augmentation du risque de cancer ou d'autres maladies chroniques, cela pourrait devenir une vraie question dans le débat public. Aucune cause exacte n'a pour l'instant pu être trouvée pour expliquer cette différence, mais, les auteurs de l'article pensent que cela proviendrait du riz, principal substitue au blé utilisé dans ces régimes.^{cxxxi}

4.1.3. Les nouveaux traitement potentiels

4.1.3.1. Prébiotiques, Probiotiques et autres compléments alimentaires

A cause des différences nutritionnelles, les RSG entraîneraient une modification du microbiote, pouvant entraîner une perte de l'homéostasie métabolique et immunitaire. Des études ont montré une restauration incomplète du microbiote, même après deux ans de RSG, notamment en ce qui concerne les Bifidobactéries et les Lactobacilles, ainsi qu'une perte générale de diversité. Il a également été montré que les enfants souffrant de MC, et sous RSG, avaient des niveaux plus élevés en Bactéroïdes, Staphylocoques, Salmonelles, Shigelles (*Escherichia coli*) et Klebsielles. De plus, ces enfants ont montré des niveaux plus faibles en acides gras à chaîne courte. Ainsi, il est possible de conclure que la restauration du microbiote intestinal n'est pas complète, malgré l'instauration et le suivi d'un régime sans gluten. Cela n'est pas étonnant, l'adhésion à un régime sans gluten chez des sujets sains entraîne une diminution de la présence de nombreuses souches, notamment chez les Bifidobactéries et les Lactobacilles. De plus, cette modification du microbiote, causée par le RSG, déséquilibre la voie inflammatoire. Cela se traduit par un changement pro-inflammatoire, dû à des apports

nutritionnels différents entre RSG et régime normal, provoquant la modification du microbiote.

Des études sur la complémentation du régime sans gluten avec des probiotiques ont montré un potentiel pour restaurer la composition du microbiote intestinal et pour pré-digérer le gluten, réduisant la réaction inflammatoire, la perméabilité intestinale, et la production de cytokines et d'anticorps.

L'utilisation de prébiotiques, afin de de stimuler la croissance de souches bactériennes bénéfiques pour la santé, en complémentation pourrait également être une bonne solution pour améliorer le traitement actuel.

4.1.3.1.1. Probiotiques

Le microbiote, leur production métabolique et le système immunitaire de l'hôte sont les trois éléments principaux qui permettent le maintien de l'homéostasie immunitaire. En partant de cette hypothèse, une étude a montré qu'une altération du microbiote est liée aux symptômes réfractaires gastro-intestinaux que sont la carence en fer, la faible densité osseuse et l'anémie, chez les malades atteints de MC et sous RSG. La MC est fortement influencée par une modification du microbiote, et plusieurs théories accordent à cette modification de faciliter la perte de tolérance au gluten, chez les sujets prédisposés.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, administrés en quantité raisonnable, peuvent être bénéfiques pour le patient. Les probiotiques utilisés dans le cadre de la MC pourraient permettre de moduler la composition du microbiote, afin de réduire ou supprimer certains symptômes provoqués par l'ingestion de gluten. Ils sont également capables de réguler la réponse immunitaire via différents moyens :

- Dégradation des récepteurs/transporteurs
- Compétition avec les transporteurs du gluten
- Blocage des sites d'adhésion
- Production de substances inhibitrices dirigées vers les pathogènes aggravant les symptômes ou la maladie.^{cxxxii}

Il a déjà été montré, *in vitro*, que certains probiotiques spécifiques (*Lactobacillus fermentum* ou *Bifidobacterium lactis*) avaient un effet protecteur contre les effets toxiques de la gliadine, un dérivé du gluten, sur les cellules intestinales. Cette relation est dépendante de la dose et repose sur l'inhibition de l'augmentation de la perméabilité intestinale par la gliadine, ainsi que sur la stimulation de la production d'IL-10 par les LTreg.^{cxxxiii cxxxiv}

D'autres souches de bifidobactéries sont capables de réduire l'inflammation et d'améliorer la composition du microbiote qui avait été altérée par la MC.^{cxxxv} De plus, des fragments de gliadine et certaines bifidobactéries induisent une régulation négative d'ARN messager (ARNm) pro-inflammatoires, au travers des cytokines NFkB, TNF-alpha et IL-1beta.^{cxxxvi} L'expression des récepteurs à la transférine hépatique est réduite par l'ingestion de gliadine et également pu être restaurée. De plus, *Lactobacillus casei* semble être utile pour la récupération de l'homéostasie des tissus lymphoïdes associés à l'intestin et de la structure muqueuse.^{cxxxvii}

L'administration de *Bifidobacteriums* et de *Lactobacillus* semble avoir le potentiel de restaurer le microbiote à son niveau d'avant le déclenchement de la MC, et de pré-digérer le gluten afin de réduire l'inflammation associée, inhiber l'augmentation de la perméabilité intestinale ainsi que la production de cytokine et d'anticorps.

Cela permet d'améliorer le confort du malade en réduisant ses symptômes et le potentiel impact d'une contamination croisée. Cependant, on ne parle ici que d'une amélioration des symptômes ou d'une atténuation des effets provoqués par le gluten. En effet, il est impossible d'annuler totalement la cascade immunitaire ou de pré-digérer l'ensemble du gluten par ce biais. Il doit donc être couplé à un RSG.

Bien que l'utilisation des probiotiques en routine ne soit toujours pas conseillée par les directives internationales, on retrouve déjà leur utilisation chez les malades atteints de MC et de la SNCG, ou chez les personnes pensant en souffrir. En effet, des naturopathes conseillent déjà l'utilisation de probiotiques.

4.1.3.1.2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substrats qui sont utilisés sélectivement par des microorganismes du microbiote et qui sont bénéfiques pour la santé de l'hôte. Ils ne sont, en général, pas digestibles ou absorbables par l'Homme.

Parmi les différentes thérapies explorées, les prébiotiques sont prometteurs et sont surtout des éléments supplémentaires sûrs. Ils ont le pouvoir de stimuler la croissance et l'activité de souches bactériennes intestinales pouvant améliorer la santé du malade. Comme vu précédemment, les souches de *Bifidobacteriums* ou de *Lactobacillus* sont les plus prometteuses pour cette amélioration et devraient donc être la cible principale des prébiotiques. De plus, les prébiotiques seraient très simples d'utilisation et économiques, en addition du RSG.

Très peu d'études ont été menées pour étudier la réaction aux prébiotiques chez les malades atteints de MC, la plupart étudiant une association entre prébiotique et d'autres composés.

La première, étudiant l'effet d'inuline enrichie au oligofructose chez des jeunes patients atteint de MC, a montré une augmentation de *Bifidobacterium* et une diminution de lactobacilles, par rapports au groupe contrôle dont le nombre de *Bifidobacterium* a diminué pendant le même laps de temps. L'augmentation des *Bifidobacteriums* est encourageante, de par leurs effets bénéfiques potentiels, vus précédemment.^{cxxxviii}

Une autre étude a pu confirmer que l'administration d'inuline augmentait fortement le nombre de *Bifidobacterium*.^{cxxxix} Les inulines sont des polysaccharides composés de fructoses liés entre eux. C'est une substance de stockage, comme l'amidon, et une fibre alimentaire. Elles ne sont pas digestibles par les enzymes humaines, permettant leur absorption uniquement par le microbiote.

Il a pu être démontré, dans une autre étude, que l'inuline n'était pas directement capable de stimuler la croissance des principales souches de Lactobacilles. Cependant, d'autres prébiotiques, comme le lactulose et l'acide lactobionique, semblent avoir cet effet, dans certaines compositions de pré et pro biotiques.^{cxl}

L'ajout d'inuline enrichie à l'oligofructose, en plus du RSG, a également entraîné une amélioration du microbiote fécal, une augmentation des acides gras à chaîne courte comme le

butyrate et le propionate. Ce dernier effet pourrait être dû à la fermentation du probiotique, une source d'énergie immédiatement disponible. Les produits issus de la fermentation bactérienne agissent sur la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales du côlon, sur l'induction et la répression de gènes, les jonctions serrées et la production de claudine ou de protéines de la zonula occludens.

D'autres études, menées sur l'inuline enrichie au oligofructose, ont permis d'élargir le potentiel thérapeutique au-delà de la simple atténuation des symptômes « classiques ». En effet, la MC entraîne également des problèmes d'absorption de certains nutriments, parfois aggravés par le RSG. Or, l'administration de l'inuline semble améliorer l'absorption d'acides aminés, de fer et de calcium.^{cxli cxlii cxliii}

4.1.3.1.3. Préparation Symbiotique

Le terme de préparation symbiotique rassemble l'utilisation concomitante de probiotiques et de prébiotiques. Leurs effets permettent logiquement une synergie en apportant la souche de microorganisme voulue tout en permettant une croissance rapide de cette dernière.

Par exemple, cela a été étudié dans le cas de la rectocolite hémorragique, en utilisant une souche de *Bifidum longum* isolée à partir d'un épithélium rectal sain et accompagné de prébiotique à base d'inuline oligofructosée, sélectionnée pour correspondre au probiotique. Cela a permis l'obtention d'une bonne observance et l'amélioration des symptômes en phase aiguë.^{cxliv}

Pour le moment, la préparation symbiotique n'a pas été étudiée dans le cadre de la maladie cœliaque.

L'étude du microbiote, des probiotiques et des prébiotiques améliore la compréhension de l'interaction entre l'individu et ses micro-organismes associés. Elle permettrait également d'agir sur la santé des individus plus naturellement, sans avoir forcément recours à la solution médicamenteuse.

Cependant, il s'agit d'un réel écosystème rassemblant au moins plusieurs dizaines d'espèces par individus, avec une estimation de près d'un millier d'espèces différentes pouvant s'y trouver, et est donc d'une extrême complexité.^{cxlv}

Il est donc trop tôt pour dire si le développement de ce domaine pourra permettre le développement d'un traitement pour lutter contre les maladies liées au gluten.

4.1.3.2. Enzyme dégradant le gluten

Pour rappel, les molécules de gluten sont des protéines constituées en grande partie de glutamine, de proline et d'acides aminés hydrophobes, respectivement 35 %, 15 % et 19 %. Cette composition entraîne, pour certaines séquences de ces protéines, une grande résistance à la digestion humaine et plus précisément aux protéases. Cela s'explique par la conformation des molécules de gluten et par le manque d'activité de clivage sur les liaisons intra-chaines qui suivent les prolines. Cette dégradation incomplète des molécules de gluten permet l'obtention des peptides immunogènes et donc le déclenchement de la maladie coeliaque chez les personnes prédisposées.

L'intérêt du traitement enzymatique n'est pas de permettre aux malades d'avoir une alimentation à base de blé, cela n'est pas possible. En effet, il ne serait pas possible de neutraliser les 10 à 30 grammes de gluten quotidien de cette manière. Il se trouve plutôt dans le fait d'éviter aux malades de suivre un régime sans gluten très strict, en éliminant la faible quantité de gluten ingérée. En effet, l'observance d'un régime stricte est difficile pour le patient et un vrai défi quotidien.

Comme les protéases humaines, et plus généralement celles des mammifères, ne permettent pas de dégrader le gluten efficacement, il faut aller chercher dans une source extérieure.

Cependant, afin d'être considérée comme une réelle alternative thérapeutique potentielle, l'action de l'enzyme, la neutralisation des peptides antigéniques, doit être réalisée rapidement, avant que la réponse inflammatoire ne se déclenche dans l'intestin grêle proximal. Pour cela, une rapidité d'action et une résistance à l'inactivation dans les conditions du tractus gastro-intestinal sont nécessaires.

4.1.3.2.1. *Prolyl Endopeptidases (PEP)*

Ce type d'enzymes, extrait de bactéries ou champignons, cible les régions du gluten riche en proline, parmi lesquelles on retrouve plusieurs des séquences peptidiques immunogènes.

Des études ont été faites sur plusieurs d'entre elles. On retrouve bien une dégradation des régions antigéniques du gluten lors des études menées sur celles-ci. Cependant, tous les peptides immunogènes ne sont pas forcément ciblés par les enzymes. De plus, leur efficacité dépend de la longueur de la chaîne peptidique, certaines étant plus actives sur une chaîne longue et d'autres sur une chaîne courte. Enfin, la résistance aux conditions gastro-intestinales dépend évidemment de l'enzyme et entraîne des possibilités et des contraintes particulières.

Certaines sont actives à pH 6-7, correspondant au pH de l'intestin grêle proximal mais sont dénaturées par le pH trop acide de l'estomac, les protéases pancréatiques et la pepsine, protéase retrouvée dans l'estomac.

D'autres, actives à pH plus faible sont plus adaptées car cela signifie une action potentielle directement dans l'estomac. Cela permettrait d'éviter le recours à une protection contre la dénaturation et laisse beaucoup plus de temps à l'enzyme pour dégrader les épitopes, par rapport à une action intestinale. Cependant, des études cliniques de phase 1 ont montré une efficacité de la dégradation du gluten trop faible pour obtenir un résultat concluant.^{cxlvi}

4.1.3.2.2. *Glutamine-Specific Cysteine endoprotéase*

Des études ont montré les capacités protéolytiques de cette enzyme, obtenue à partir de graines d'orge en germination. Son action entraîne une rupture de la chaîne peptidique après les résidus glutamine, acide aminé représentant 35 % de la chaîne.

Une efficacité a pu être démontrée lors d'une étude, sur un macaque sensible au gluten, en comparaison avec un placebo. Après cela, une production de l'enzyme en bonne quantité, via des bactéries, a pu être obtenue. Cela a permis de tester une combinaison, in vitro, de cette enzyme avec des prolyl endopeptidases, vus précédemment, dans une simulation des conditions gastriques. Une synergie entre ces deux types d'enzymes a pu être constatée, permettant la digestion du gluten et une réduction de son immunogénicité. Ainsi, pour le

moment, cette enzyme est toujours considérée comme prometteuse en combinaison avec d'autres méthodes de traitement.

4.1.3.2.3. Gluten-degrading Enzymes dans la salive humaine

Il a été montré que la salive contient une endoprotéase agissant sur la glutamine, et d'origine microbienne. De plus, les micro-organismes de la salive et de la plaque dentaire sont également capables de digérer le gluten, et plus spécifiquement les fragments les plus immunogènes, 33-mer et 26-mer.

Plus de 1000 espèces de micro-organismes capables de dégrader le gluten ont été répertoriées et deux d'entre elles, du genre *Rothia*, sont les plus efficaces. Les enzymes produites sont des subtilisines, type d'enzyme déjà connu pour cliver les épitopes du gluten. Ces enzymes, issues des micro-organismes buccaux, permettent de cliver les épitopes centraux dans l'immunogénicité de la gliadine, et pourraient permettre d'éliminer la plus grande partie de celle-ci.

4.1.3.2.4. Conclusion sur les enzymes

La dégradation du gluten peut à la fois augmenter ou diminuer son immunogénicité en fonction du site de clivage et de la taille du fragment obtenu. Ainsi, toutes les enzymes dégradant le gluten ne sont pas des pistes concluantes et une bonne connaissance de l'immunogénicité des différents fragments est nécessaire.

Les enzymes décrites ici sont des protéines ayant des capacités protéolytiques. Cela entraîne une potentielle auto-dégradation et vient diminuer l'efficacité du traitement.

Afin de surpasser les contraintes posées par les conditions gastro-intestinales et par les spécificités des enzymes, de nombreuses stratégies sont développées :

- Utilisation d'un cocktail d'enzymes différentes, ayant des cibles et des pH d'activités différents, afin d'optimiser la dégradation et d'exploiter au maximum la fenêtre de temps entre l'ingestion et l'exposition à l'intestin.

- Utilisation de la modélisation moléculaire, dans le but de créer une nouvelle enzyme en partant de celles déjà connues et en essayant d'augmenter leur spécificité, ou leur activité, vis-à-vis du gluten.
- Modification chimique, pour réduire la sensibilité des protéases, au pH, enzymes gastro-intestinales et autres.

Les traitements enzymatiques sont toujours considérés comme des pistes prometteuses pour le développement de traitements qui visent à améliorer le confort de vie des patients atteints de maladie cœliaque, en leur permettant de consommer quelques grammes de gluten par jour. De plus, pour les patients très sensibles, cela leur apporterait une sécurité supplémentaire contre la contamination croisée ou contre la présence résiduelle de gluten dans les produits « sans gluten ». Pour rappel, un produit est considéré comme sans gluten lorsque la concentration est inférieure à 20ppm mais ne garantit pas son absence totale.

Plusieurs enzymes, ou associations d'enzymes, sont actuellement en phase clinique et bien de nouvelles sont en développement.

Pour le moment, aucun traitement convaincant n'a pu être élaboré. Bien qu'on retrouve certaines enzymes en vente en tant que compléments alimentaires, et que leur potentiel de dégradation du gluten a été démontré, leur efficacité n'est pas encore assez prononcée pour considérer qu'il s'agit d'un traitement.^{cxlvii}

De plus, pour traiter au mieux chaque patient, il faudrait déterminer quels fragments seront les plus immunogènes, afin d'éviter que l'action enzymatique n'exacerbe les conséquences en augmentant cette immunogénicité. Chaque individu ayant un groupe CMH différent, il sera difficile de le déterminer. Ainsi, au moins dans un premier temps, les traitements enzymatiques permettront d'éviter les fragments connus comme les plus immunogènes et se reposeront sur les statistiques.

4.1.3.3. [Empêcher l'augmentation de la perméabilité intestinale](#)

L'augmentation de la perméabilité intestinale serait due à la perméabilité à la fois trans-cellulaire et para-cellulaire de l'épithélium. Pour le moment, le seul candidat médicament est la larazotide, en phase 3 en 2021. Il s'agit d'un peptide synthétique, constitué de 8 acides

aminés et qui a montré un effet d'imperméabilisant intestinal, en améliorant l'assemblage des jonctions serrées et le réarrangement d'actines, à la fois in vitro et in vivo.^{cxlviii}

Dans la phase I, la proportion de patients souffrant de symptômes gastro-intestinaux ou de diarrhées était mesurée sur 1 jour, après l'administration de 2,5g de gluten. La proportion de patients souffrant de ces symptômes était plus faible chez les patients ayant reçu la molécule testée que le groupe placebo. Cependant, seulement 14 patients ont reçu le traitement et l'analyse de la perméabilité intestinale, via l'analyse du ratio lactulose-mannitol urinaire, ne montre pas de différence significative avec le groupe placebo. Aucun effet secondaire important n'a été détecté.

Les résultats de la phase 2a, effectuée sur des patients atteints de MC et suivant un régime sans gluten, montrent que la perméabilité varie grandement entre les patients. Cette dernière n'est pas significativement différente entre les patients toujours sous RSG et ceux sous gluten challenge, ou entre ceux sous placebo et ceux sous larazotide. De plus, les doses plus faibles semblent plus efficaces pour contrer l'augmentation de la sévérité des symptômes provoqués par l'ingestion de gluten par les malades.^{cxlix}

Pour ce qui est de la phase 2b, bien que l'analyse de la perméabilité intestinale ne diffère toujours pas significativement, les symptômes gastro-intestinaux étaient évités, mais seulement à une dose de 3mg/jour, une posologie plus importante ne donnait pas de meilleurs résultats. Cependant, toutes les posologies ont significativement réduit le niveau d'anticorps anti-TG2 chez les patients sous gluten-challenge par rapport aux placebos.^{cl} De plus, lors d'une autre étude étudiant les malades souffrant toujours de symptômes gastro-intestinaux, malgré leur stricte adhésion au RSG, une nette réduction de ces derniers a été obtenue grâce à une posologie de 1,5mg par jour, alors que les posologies plus élevées ne montraient aucune différence avec le groupe placebo.^{cli}

4.1.3.4. Augmentation de la tolérance au gluten

Le but ultime de la lutte contre la maladie coéliquaie serait de pouvoir rendre sa tolérance au système immunitaire, vis-à-vis du gluten, et revenir ainsi à l'état pré-maladie. L'approche

privilegiée est l'utilisation d'antigènes spécifiques, pour cibler les effecteurs périphériques et/ou les LT mémoires auto-réactifs, sans influencer sur des fonctions plus larges.

La méthode pourrait atteindre son objectif à travers 2 mécanismes :

- L'Anergie clonale, vue plus tôt
- La Suppression de la population pathologique, en stimulant la mort des Lymphocytes concernés et en agissant sur la différenciation des cellules immunitaires, afin d'obtenir une population de LTreg suffisante pour entraîner une tolérance chez les autres LT.^{clii}
cliii

L'approche thérapeutique la plus étudiée est l'utilisation d'un vaccin thérapeutique, Nexvax2, composé de 3 peptides du gluten, englobant 5 épitopes fréquemment reconnus par les LT spécifiques du gluten, dans le cas d'un CMH HLA-DQ2. Dans deux essais de phase I, l'administration du vaccin a entraîné des symptômes, incluant des diarrhées et des nausées, similaires à celles provoquées par l'ingestion de gluten. Après ajustement des dosages, les symptômes rapportés ne sont significativement pas différents de ceux obtenus chez le groupe placebo. Nexvax2 a essentiellement réduit la réponse des LT, induite par l'ingestion de plusieurs grammes de gluten.^{cliv clv}

Le pic de cytokine dans le sang, principalement d'IL-2, est présent 2 à 6h après l'injection et est corrélé à l'ampleur des symptômes. Cela suggère que le vaccin thérapeutique a bien ciblé les LT intestinaux relatifs à la maladie.

Ces résultats ont permis de lancer une étude de phase 2, où il s'agira d'étudier la protection apportée par Nexvax2, contre les symptômes provoqués par le gluten. Cela sera conduit grâce à une étude en double aveugle après ingestion d'un repas contenant 6g de gluten, ou d'un placebo. Les résultats ne montrent pas une protection significative contre ces symptômes.^{clvi}

Une autre piste est l'utilisation de nanoparticules de polymère contenant de la gliadine (TIMP-GLIA) pour modifier la tolérance immunitaire. Les données expérimentales montreraient que, après une administration systémique, ces nanoparticules sont prises en charge par des cellules présentatrices d'antigène, dans la rate et le foie, et présenteraient plusieurs peptides d'une manière tolérogène. L'injection de ces nanoparticules chez des souris

mimant la maladie cœliaque a permis de supprimer les réponses inflammatoires des LT et LB à la gliadine et a également réduit les signes d'entéropathie dépendants du gluten.^{clvii}

Une étude de phase 2 a été menée, les malades recevaient soit un placebo soit les nanoparticules, une semaine plus tard, et pour 14 jours, du gluten était consommé. Les résultats préliminaires montrent une réponse des LT mémoires spécifiques au gluten près de 6 fois inférieure au groupe contrôle, lors de la consommation de 6-12g de gluten par jour pendant 14 jours. De plus, une tendance à l'amélioration des lésions villositaires a été observée.

Les études cliniques ont été interrompues en 2019 suite aux résultats comparant le vaccin à un placebo. En effet, il n'a pas pu être démontré que le vaccin apportait une meilleure protection que ce dernier.

4.1.3.5. Séquestration du gluten par des polymères

La séquestration du gluten consiste à utiliser des résines à base de polymères pour empêcher l'interaction entre les molécules de gliadine, immunogènes, et la muqueuse intestinale. Des études in-vitro et animales ont montré que ces polymères sont capables de les agglutiner et d'empêcher leur dégradation. Pour rappel, la dégradation d'une molécule de gliadine peut entraîner la formation de plusieurs peptides, produits parfois plus immunogènes que le substrat. De plus, il a été montré, dans un modèle murin, que l'ajout d'un de ces polymères pouvait permettre de diminuer les lésions intestinales.^{clviii}

Cependant, l'action de ces polymères peut ne pas être limitée à la gliadine et pourrait ainsi séquestrer d'autres protéines ou d'autres nutriments. L'efficacité chez l'Homme de ceux-ci reste également à démontrer. Enfin, lors d'étude clinique de phase 1 d'un des candidat polymère, l'effet secondaire plus fréquent était les diarrhées.

Cette solution semble donc, à première vue, être loin de l'idéal. On retrouve potentiellement dans ce traitement deux des symptômes de la maladie cœliaque, les diarrhées et la réduction de l'absorption. Le but étant de permettre aux malades de consommer du blé sans en souffrir,

l'objectif n'est pas atteint et un régime sans gluten sera donc toujours préférable. Ce traitement pourra tout de même potentiellement être utilisé, en complément d'un autre.

4.1.3.6. Neutralisation du gluten par des anticorps

Les problèmes, issus de la non-spécificité potentielle des polymères séquestrant le gluten, ne se retrouvent pas, ou bien moins, en utilisant des anticorps de type IgG. Ces derniers se fixent et inactivent les peptides et les gliadines présents dans la lumière intestinale, avant interaction entre ces derniers et la muqueuse intestinale. Cette méthode de traitement existe déjà, notamment pour répondre aux infections à *Clostridium difficile*.^{clix clx}

Une étude a été menée, en utilisant des anticorps dirigés contre le gluten et produits à partir de jaune d'œuf, sur des malades atteints de MC et souffrant de symptômes légers ou modérés, à la suite d'un écart de court terme au RSG. La gravité des symptômes a été réduite, le niveau d'IgA anti-transglutaminase sériques a diminué et la perméabilité intestinale s'est améliorée.^{clxi}

4.1.4. Amélioration du diagnostic par ordinateur

L'utilisation de l'intelligence artificielle en médecine se développe dans le domaine du diagnostic et de manière très large. Grâce à l'immense somme de données disponibles, et au développement de la branche de « Machine learning », il est maintenant possible d'utiliser la puissance informatique au service de la santé des patients. En effet, les ordinateurs peuvent permettre de grandement améliorer le diagnostic, à partir de la description des symptômes faite par le patient, de l'analyse des marqueurs ou d'images (radios, photos, scanner...).

Dans notre cas, nous nous intéressons à l'analyse des images. Le machine learning nous permettrait le développement de deux possibilités.

La première est d'améliorer l'analyse des images obtenues à partir des biopsies. En effet, bien que la biopsie soit, pour l'instant, indispensable au diagnostic, cela ne signifie pas que son étude soit facile ou dénuée de potentielles erreurs. Les échantillons obtenus peuvent être difficilement interprétables, expliquant les prélèvements multiples. L'utilisation du machine learning pourrait donc permettre une meilleure analyse de ces échantillons et une potentielle

diminution du nombre de prélèvements intestinaux, cette meilleure analyse permettant de compenser la qualité d'échantillon requise.

La seconde est l'utilisation de vidéo-capsules, prenant des clichés de l'épithélium intestinal, ce qui pourrait permettre d'éviter le recours à une intervention invasive. Cette vidéo-capsule vient prendre des clichés de l'épithélium intestinal qui ne peuvent pas être analysés par des humains. En effet, cette analyse se base sur des critères qui, bien que quantifiables, restent difficilement analysables comme la luminosité des pixels, l'estimation de la motilité, l'analyse des formes et des ombres, la texture...

Pour le moment, ces méthodes ont une sensibilité et une spécificité moins importantes que les méthodes de diagnostic « traditionnelles » mais le machine learning n'est encore qu'à ses débuts et les bénéfices potentiels ne sont pas négligeables.^{clxii}

Comme dit précédemment, le fait d'éviter une intervention invasive possède de nombreux avantages. Une amélioration des vidéo-capsules est également envisageable, en améliorant la qualité des clichés ou, l'image n'étant pas analysée par un humain, en élargissant le spectre lumineux capté.

De plus, si la spécificité et la sensibilité peuvent être améliorées, la méthode de diagnostic par vidéo-capsule pourrait être utilisée dans différentes pathologies, plusieurs pathologies différentes partagent en effet des symptômes très similaires. Ainsi, l'étude des clichés par une IA

Enfin, cette technologie pourrait également servir à l'analyse des images obtenues par la nouvelle méthode d'imagerie photoacoustique.

4.2. Nouveautés et découvertes spécifiques à la maladie cœliaque

La fréquence de patients atteints de maladie cœliaque a augmenté au cours du temps et particulièrement depuis le début du siècle. Depuis 2003, les études ont bien montré que c'était le cas. Cela correspond à la période à laquelle les tests diagnostiques, basés sur l'analyse des

anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium, ont été élaborés puis utilisés par les systèmes de santé publiques.^{clxiii}

4.2.1. Nouveaux marqueurs de diagnostic

Comme nous l'avons vu, il peut arriver que les marqueurs biologiques recherchés dans le diagnostic de la maladie cœliaque ne reflètent pas sa gravité. Ces marqueurs sont, pour le moment, tous des anticorps, ce qui possède un certain nombre d'inconvénients. En effet, si le patient ne consomme pas de gluten, le taux en anticorps va diminuer beaucoup plus rapidement que la régénération de la muqueuse digestive qui est même, dans certains cas, incomplète. Ainsi, les possibilités de diagnostic non invasif sont limitées, et, même si on ne peut pas exclure la MC après des résultats négatifs, les seuls choix restants sont de se rediriger vers d'autres troubles pouvant expliquer les symptômes, comme la SNCG, ou pratiquer une biopsie afin de pouvoir, peut-être, poser un diagnostic définitif. Cependant, cette dernière possibilité comporte toujours un risque.

4.2.1.1. IL-2

Chez les malades atteints de maladie cœliaque, la consommation de gluten entraîne l'augmentation de la production en IL-2, cette dernière faisant partie de la cascade de signalisation impliquée dans la maladie. La corrélation entre symptômes apparaissant après l'ingestion de gluten et le taux sérique d'IL-2 a été étudiée afin de potentiellement l'intégrer aux méthodes de diagnostic.

Pour cela, un gluten challenge est réalisé par deux groupes, le premier composé de malades atteints de maladie cœliaque et le deuxième composé de volontaires sains, dont les membres consomment 6g de gluten. Le taux sérique d'IL-2 ainsi que la nature et la durée des symptômes sont suivis à la suite de l'ingestion de la dose prédéfinie de gluten.

Chez les patients atteints de maladie cœliaque, on retrouve bien l'élévation du niveau d'IL-2 sérique après consommation de gluten, d'une concentration inférieure au seuil de détection à une concentration supérieure à 0,5 pg/ml, pour 92% des malades après 4 heures. Ce n'est pas le cas dans le groupe témoin pour qui le taux d'IL-2 est resté indétectable pendant toute l'étude. L'étude du taux d'IL-2 chez les malades en fonction du temps et de la sévérité de

chaque symptôme montre une corrélation entre ces deux paramètres, principalement dans le cas de symptômes classifiés comme sévères.

On a bien, ici, une relation établie entre sévérité des symptômes et taux d'IL-2 sérique. Cependant, bien que ces résultats soient encourageants, il faudra d'autres études afin de préciser cette relation et qu'elle soit utilisée comme marqueur de diagnostic. En effet, les deux groupes constitués ne l'étaient que de 25 patients chacun. De plus, il faut vérifier que cette augmentation de la concentration sérique en IL-2 ne soit pas également retrouvée chez des entéropathies similaires, afin d'éviter les erreurs de diagnostic.

Cette étude montre également que les symptômes digestifs, les céphalées et la fatigue sont plus fréquents, chez les malades, dans le cadre d'un gluten challenge qui n'est pas effectué à l'aveugle.^{clxiv}

4.2.1.2. Micro ARN

Les microARN (miARN) sont des ARN simple brin d'une vingtaine de nucléotides et qui sont capables de contrôler l'expression des gènes après la transcription. Leur action est possible par appariement avec les ARN messagers cibles, par complémentarité des bases. Cela peut entraîner deux actions différentes, une répression de la traduction et donc de la protéine associée, ou, un clivage de l'ARNm au niveau du milieu du site de fixation.^{clxv}

Ces dernières années, ils ont démontré leur intérêt dans de nombreux troubles, grâce à leur application dans le diagnostic et comme outil thérapeutique.^{clxvi}

Plusieurs miARN ont été évalués comme de potentiels biomarqueurs dans les pathologies intestinales, y compris dans le cadre de la MC. On retrouve par exemple l'étude de leur présence dans la muqueuse de l'intestin grêle, à la fois pour le diagnostic et pour suivre l'effet du régime sans gluten.^{clxvii} L'étude de ces miARN n'a, jusqu'à récemment, été effectuée que chez une population pédiatrique mais, en 2019, la première étude conduite chez des adultes est publiée. Cette dernière montre, pour la première fois, la présence de miARN circulant chez les adultes atteints de MC et leur présence, pas seulement dans le plasma, mais aussi dans les monocytes périphériques et les cellules mononucléées sanguines périphériques.^{clxviii}

Les résultats de ces diverses études montrent que des miARN reliés à l'inflammation sont bien présents et dans un taux élevé chez les malades atteints de MC. Parmi ceux-là, certains pourraient certainement être utilisés comme marqueurs de diagnostic. Cependant, l'analyse de l'études conduite sur les adultes pointe des limites qu'il faudrait lever afin de pouvoir les utiliser dans ce sens :

- Aucune différence n'a été relevée entre les patients ne suivant pas de RSG et ceux en suivant un. Il semblerait que le taux plus élevé de ces miARN soit lié au trouble en lui-même et pas à l'état de la muqueuse où à l'ingestion de gluten. De plus, cette étude ne se base que sur 30 malades et ses résultats doivent donc toujours être confirmés.
- Ces mêmes marqueurs sont également augmentés chez les malades souffrant d'autres troubles inflammatoires ou auto-immuns, comme le lupus, la maladie d'Alzheimer...
- Dans cette étude, le génotype des sujets n'a pas été étudié, pas même leur groupe CMH alors qu'il est plus pertinent d'avoir une répartition plus représentative de la réalité chez les sujets témoins, afin de potentiellement différencier l'arrière-plan génétique entre le groupe contrôle et celui représentant les malades atteints de MC.

Il semblerait que l'âge du sujet puisse influencer l'analyse. En effet, le miARN-21 est augmenté chez la population de sujets non traités autant adulte que pédiatrique mais, chez les sujets suivant un RSG, cette augmentation est également retrouvée chez les adultes mais pas chez les enfants.

Toutes les études conduites jusqu'alors ne comptabilisent que très peu de participants atteints de MC. Les premiers résultats concernant l'utilisation des miARN comme marqueur de diagnostic doivent donc être considérés avec précaution, tant qu'ils n'ont pas été confirmés par de nouvelles études à plus grandes échelles. Bien que ces miARN ne puissent pas forcément permettre de poser un diagnostic sûr, il est possible que leur utilité se trouve dans le suivi du traitement du patient.^{clxix}

4.2.1.3. Protéines gastro-intestinales de liaison aux acides gras

Le rôle primaire de ces protéines de liaison aux acides gras (FABP) est de réguler l'absorption et le transport intracellulaire des acides gras à longue chaîne. Toutes, à l'exception d'un, ne se lient qu'à un seul acide gras spécifique.

On retrouve 3 d'entre elles dans le tractus gastro-intestinal, où elles y ont chacune un rôle et un tissu spécifiques. Cela est démontré par le fait que, chez l'animal et en culture cellulaire, elles ne se compensent pas et ne s'autorégulent pas, dans le cas de l'absence de l'une d'entre elles.

Dans le cadre de la maladie cœliaque, la protéine d'intérêt est la FABP intestinale (I-FABP). On retrouve celle-ci principalement dans les entérocytes matures des villosités jéjunales, et, dans de moindres proportions, dans les entérocytes du duodénum ainsi que, faiblement, dans les colonocytes. Cette protéine est la plus étudiée de par sa spécificité de l'intestin-grêle et par le fait qu'elle peut être détectée même à un faible taux sanguin, grâce au renouvellement cellulaire normal ayant lieu durant le fonctionnement normal de cet organe. Lors d'une souffrance intestinale, son taux augmente dans le sang.

De plus, dans le cadre de la maladie cœliaque, le niveau sanguin et urinaire d'I-FABP est relié positivement à la sévérité de l'atrophie villositaire et au niveau d'IgA anti-TGT lors du diagnostic.

Enfin, bien que la concentration sérique ne soit pas directement liée à un trouble mais uniquement à une ampleur de souffrance intestinale, il semblerait que des niveaux élevés de cette protéine permettraient de différencier les patients atteints de MC de ceux atteints du syndrome de l'intestin irritable. Cette affirmation devant encore être confirmée par de nouvelles études. Prises ensembles, les études montrent le potentiel que possède cette protéine pour être un marqueur de diagnostic en lui-même ou pour être un soutien à l'un d'eux, particulièrement pour la population pédiatrique, en réduisant le recours à la biopsie.

Cette protéine pourrait également être utilisée comme marqueur de suivi. En effet, pour le moment, les seules méthodes de suivi sont le suivi de la normalisation des niveaux d'anticorps sériques ou des biopsies intestinales répétées. En sachant que la normalisation de ces

marqueurs ne reflète que mal la récupération de la muqueuse intestinale, à cause de sa faible sensibilité, et qu'elle prend plus d'un an dans plus de 75 % des cas chez les enfants, il y a bien besoin d'un nouveau marqueur. I-FABP est un marqueur de souffrance intestinale avec une demi-vie relativement courte, favorisant sa normalisation rapide après le début du RSG. Lors d'une étude comparative, bien que les niveaux d'IgA anti-TGT et d'I-FABP aient significativement baissé en 3 semaines, celui d'I-FABP est le seul à avoir atteint un niveau normal en 6 mois.^{clxx} Dans une autre étude, cette normalisation concernait 80 % des enfants après 3 mois de RSG.^{clxxi} Cependant, concernant l'I-FABP, le seuil en dessous duquel le niveau est considéré comme normalisé ne fait pas encore l'objet d'un consensus, l'utilisation de ce marqueur potentiel n'étant considéré que depuis récemment. De plus, le niveau d'I-FABP a tendance à se stabiliser à un niveau supérieur chez les patients souffrant de maladie cœliaque que chez la population non malade, rendant encore plus difficile l'établissement d'un seuil.

Il est donc nécessaire de continuer à conduire des études afin de déterminer le seuil de normalisation et d'étudier l'évolution de ce marqueur au cours du temps, son suivi n'étant peut-être plus pertinent après 6 mois.

Enfin, cette méthode de diagnostic pourrait être utile dans le cas où le régime sans gluten a été commencé par le présumé malade, avant que le diagnostic ne soit posé. Une étude réalisée a montré que l'I-FABP était le seul marqueur dont l'augmentation significative apparaissait en 14 jours de gluten challenge.

Le marqueur utilisé actuellement est l'augmentation significative de la concentration en un anticorps, et n'est pas constatée avant le 28ème jour. De plus, les lignes directrices conseillent un gluten challenge d'une durée de 3 mois. Le résultat de cette étude suggère que le marqueur I-FABP pourrait grandement réduire le temps d'exposition au gluten du malade, avec un temps d'exposition au gluten au moins deux fois plus court.^{clxxii}

Ce marqueur semble prometteur dans de nombreux domaines mais il reste nécessaire de continuer à rassembler des informations à son sujet.

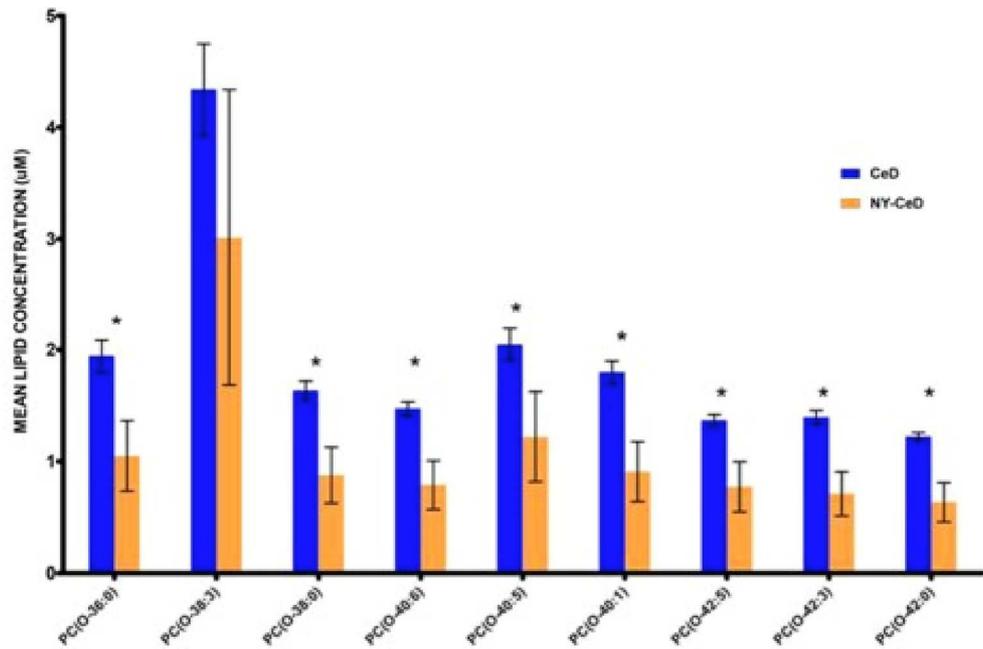
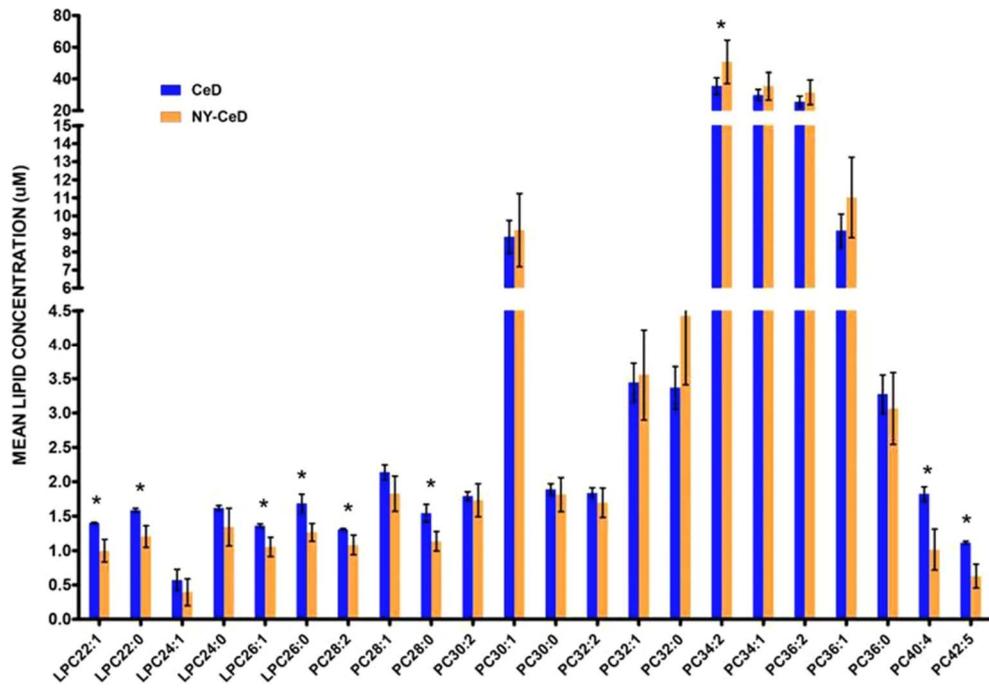
4.2.1.4. Profils lipidiques pendant l'enfance

L'étude des profils lipidiques pendant l'enfance se base sur le fait que, bien avant le contact avec l'antigène ou avant la production d'anticorps spécifiques, plusieurs mécanismes moléculaires seraient exprimés différemment chez les enfants qui développeront la maladie cœliaque, même dans le cas de profils génétiques similaires.

Une étude a suivi les profils lipidiques sériques d'enfants porteurs de prédispositions génétiques, les rendant enclin à développer la MC, pendant 8 ans. Elle a permis de comparer 30 patients ayant développé la MC avec un autre groupe de 20 patients ne l'ayant pas développée pendant ces 8 ans. Les deux groupes sont similaires en âge, sexe et sur le plan génétique.

Les phospholipides sériques ont été analysés à 4 mois, avant l'introduction du gluten, puis à 12 mois, sans qu'aucun des patients n'ait montré de signe d'atteinte par la maladie cœliaque. Les profils phospholipidiques ont également été analysés au moment du diagnostic.

On remarque des concentrations en certains phospholipides significativement différentes entre le groupe de patients ayant développé la maladie cœliaque et ceux ne l'ayant pas encore développée. Une signature phospholipidique sérique, prédisant la survenue de la maladie cœliaque chez les enfants à risque, a pu être identifiée avant l'apparition de symptômes cliniques, d'anticorps et avant même l'introduction de gluten (voir Fig 23).^{clxxiii}



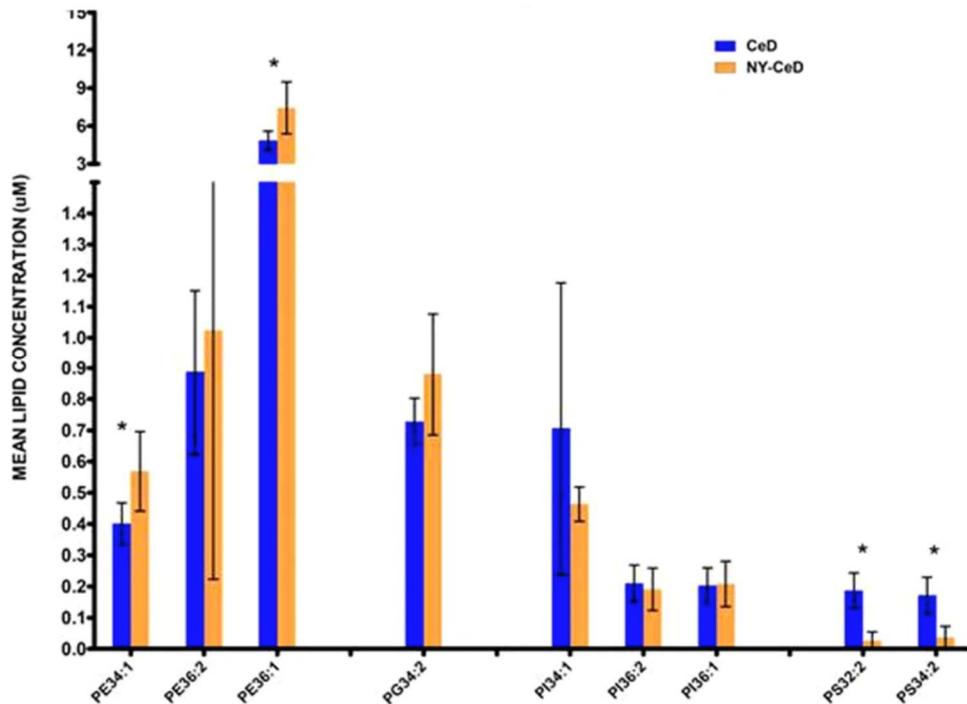


Fig 23 : Comparaison des concentrations moyennes en lipides entre les patients souffrants de maladie cœliaque et ceux n'en étant pas encore atteints^{clxxiv}

1^{er} graphique : Lysophosphatidylcholine et phosphatidylcholine ; 2^{eme} graphique : Alkylacylphosphatidylcholine ; 3^{eme} graphique : phosphatidyletanolamine, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, phosphatidylserine

Cette étude a permis d'étudier 256 individus prédisposés génétiquement, ce qui est assez pour donner un bon aperçu, bien qu'il faille vérifier cela au travers de nouvelles études plus étendues et sur différents centres.

Elle montre qu'il serait possible de faire la différence entre les individus qui développeront la maladie cœliaque et ceux pour qui cela ne sera pas le cas, et dès le plus jeune âge, avant leur premier anniversaire. Il serait donc possible d'éviter, pour les individus les plus à risque de développer la maladie, de modifier leur régime afin qu'ils ne consomment pas de gluten. Cela permettrait d'éviter à l'enfant des souffrances intestinales mais également un retard de croissance. De plus, ceux-ci, n'ayant pas encore développé d'anticorps, pourrait être moins sensibles aux contaminations ultérieures.

Enfin, la découverte de cette relation est encourageante dans le cadre d'autres maladies auto-immunes. En effet, si cela est applicable, cela permettrait de grandement avancer, et donc, améliorer la prise en charge du malade, potentiellement avant même les premiers symptômes. Même dans le cas où il n'y a pas de solution préventive pour empêcher le développement du trouble, cela permettrait d'étudier plus facilement la physiopathologie de ces maladies et donc

d'aboutir à une meilleure connaissance des mécanismes en place, dans le but de développer des solutions curatives ou préventives innovantes.

4.2.1.5. Marqueur Intraépithélial $\gamma\delta$ des Lymphocytes T

La confirmation du diagnostic de la maladie cœliaque doit, pour le moment, passer par la réalisation d'une biopsie. Cependant, dans le cas où les lésions de la muqueuse duodénale restent réduites, cela peut s'avérer complexe et nécessiter plusieurs interventions. Les lymphocytes T intraépithéliaux présents dans la muqueuse pourraient être utiles afin de déterminer l'avancement de la dégradation de la muqueuse intestinale. En effet, une faible proportion de ces LT expriment le récepteur $\gamma\delta$ et l'expression de ce récepteur serait un marqueur spécifique de la maladie cœliaque.

L'objectif de l'étude, en partant de ce postulat, est de développer une méthode d'analyse, basée sur les techniques d'immunohistochimie, applicable dans le cadre d'une biopsie duodénale. Pour cela, trois groupes de sujets prenaient part à l'étude, un groupe contrôle, un groupe de malades suivant un RSG et un groupe de malades nouvellement diagnostiqués.

Pour cela, la proportion de LT exprimant le récepteur $\gamma\delta$ a été étudiée dans près de 140 biopsies duodénales, en utilisant une technique de coloration classique en immunohistochimie, grâce à un nouvel anticorps. La quantification des LT intra-épithéliaux totaux a été réalisée grâce à une analyse digitale de l'image obtenue.

La densité de LT exprimant les récepteurs $\gamma\delta$ est significativement plus importante dans le groupe de malades nouvellement diagnostiqués par rapport au groupe témoin. Le seuil de 6,5 % de LT exprimant $\gamma\delta$ permet de distinguer les patients atteints de MC des sujets ne l'ayant pas développée, avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 96%. La densité de LT exprimant $\gamma\delta$ chez les malades suivant un RSG est également plus importante que chez le groupe témoin mais inférieure à celle retrouvée chez le groupe composé de malades nouvellement diagnostiqués. L'étude montre que cette nouvelle méthode de diagnostic est meilleure que l'analyse classique des biopsies, c'est à dire le dénombrement des lymphocytes épithéliaux et l'analyse immunohistochimique des LT CD3+, chez les deux groupes de

malades. La nouvelle méthode est également meilleure pour faire la distinction entre la maladie cœliaque et d'autres troubles ayant des conséquences histologiques similaires.

Les Lymphocytes T intraépithéliaux exprimant $\gamma\delta$ peuvent être colorés et décomptés de manière fiable dans les biopsies duodénales. La sensibilité et la spécificité obtenues pour la maladie cœliaque sont excellentes. Cette méthode de détection pourrait donc venir s'ajouter aux méthodes de routine histopathologique menée dans le cadre du diagnostic de maladie cœliaque. Cependant, cela nécessite de mener de nouvelles études à plus grande échelle, celle-ci n'étant réalisée que sur 12 patients.^{clxxv}

4.2.2. Nouvelles méthodes de suivi du RSG

4.2.2.1. Pourquoi avoir besoin de nouveaux outils de suivi ?

Les outils de diagnostic traditionnels s'adaptent mal à la surveillance du suivi d'un régime sans gluten par les malades. Un meilleur suivi pourrait améliorer la prise en charge du patient en permettant de confirmer plus facilement la non-réponse du patient au régime sans gluten. Un patient est considéré comme ne répondant pas au RSG si des symptômes cliniques et des lésions histologiques persistent plus de 12mois après son introduction.

Les méthodes de diagnostic permettent mal de faire le suivi car elles reposent sur la concentration en anticorps dans le sang et sur les biopsies. Or, la biopsie n'est pas une méthode envisageable afin de vérifier, après le diagnostic de MC, si le patient a consommé du gluten récemment. L'analyse des concentrations en anticorps dans ce but est également difficile et peut être pénible pour le patient sur le long terme. L'augmentation de leur concentration nécessite 28 jours pour atteindre un seuil significatif, mais également pour se normaliser à nouveau. De plus, il existe de nombreux cas où les malades ont des taux d'anticorps en dessous des seuils, malgré des symptômes et des lésions digestives bien présentes.

Un mauvais diagnostic de malade réfractaire au RSG augmente sensiblement le coût de la prise en charge, ainsi que le temps de suivi. De plus, de nombreux malades sont faussement considérés comme réfractaires au RSG, l'ingestion de gluten, involontaire ou non, étant l'autre phénomène pouvant causer la persistance des symptômes après l'initiation d'un RSG.

De nouvelles méthodes de suivi, plus adaptées au suivi du régime sans gluten, sont indispensables pour améliorer la prise en charge du patient.

4.2.2.2. Les Peptides immunogéniques présents dans les urines

La présence de peptides immunogéniques, liés au gluten (GIP), dans les urines, a été évaluée, dans le but de suivre l'exposition au gluten de malades atteints de maladie cœliaque réfractaire au RSG. Pour cela, des patients ont été sectionnés sur la persistance des lésions des villosités, ou de symptôme de malabsorption après 12 mois de régime sans gluten. Des tests diagnostiques ont été réalisés afin d'écarter tout malade souffrant d'un autre trouble digestif proche.

Bien que menée uniquement sur 4 malades, cette étude a bien montré la capacité de détecter la consommation de gluten grâce aux peptides immunogéniques présents dans les urines.

En effet, sur les 4 malades, 3 ont montré une présence de peptides immunologiques liés au gluten dans les urines. Ils ont donc été requalifiés comme « exposés au gluten » plutôt que comme malade réfractaire au RSG. Les traitements à base d'immunosuppresseurs ont été arrêtés et les personnes concernées ont été redirigés vers un expert nutritionniste afin de les accompagner dans l'abandon total du gluten dans leur alimentation. Après cette intervention, plus aucun de ces patients ne montra de GIP dans ses urines.

Le quatrième malade, quant à lui, a continué à perdre du poids et à souffrir de diarrhée malgré l'initiation d'un RSG. Un an après le diagnostic initial, une nouvelle biopsie a été réalisée et n'a pas montré de différence importante avec celle réalisée au moment du diagnostic. Tous ses échantillons étaient négatifs à la présence de GIP, montrant qu'il ne consommait pas de gluten. Cela a permis de le classer comme malade cœliaque réfractaire au RSG et il a pu entamer un traitement immunosuppresseur. Le patient est ainsi devenu asymptomatique.

Ce marqueur a permis d'apprécier objectivement l'exposition au gluten grâce au GIP. Cette méthode possède plusieurs avantages, elle est non-invasive et facilement réalisable. Cela lui permet d'être réalisée pour le suivi, par les malades eux-mêmes, permettant une économie de ressources et de temps plutôt conséquent. Pour rappel, les alternatives actuelles sont le titrage d'anticorps sériques spécifiques et une biopsie intestinale.

Enfin, cela permettrait une meilleure prise en charge des patients qui s'avèrent ne pas être réfractaires, en leur évitant une consommation d'immunosuppresseurs et les effets secondaires liés.^{clxxvi}

4.2.3. La réalisation d'une biopsie intestinale est-elle indispensable pour confirmer le diagnostic ?

Pour le moment, une biopsie intestinale est absolument nécessaire afin de confirmer le diagnostic de maladie cœliaque. Bien que cela permette d'avoir la certitude sur ce dernier et de connaître le degré de gravité chez le patient, cela reste une opération invasive, avec tous les risques, les désagréments et les coûts qui sont liés, particulièrement chez la population pédiatrique pour laquelle l'opération est réalisée sous anesthésie générale. Cependant, avec la progression de l'information des médecins et l'affinage des techniques de diagnostic, il serait possible que cette biopsie indispensable ne le soit plus, et qu'elle soit réservée aux malades dont le diagnostic ne peut pas être clairement établi.

4.2.3.1. Le taux d'anticorps sérique

La société européenne pour la gastro-entérologie, l'hépatologie et la nutrition pédiatrique (ASPGHAN) recommande, dans ces lignes directrices, que les enfants, ayant leur titre d'IgA dirigés contre la transglutaminase tissulaire 10 fois supérieur à la limite supérieure du seuil normal, et, ayant des anticorps anti-endomysium, soient considérés comme atteints de la maladie cœliaque sans réalisation d'une biopsie.

Afin de tester cette limite dans l'espoir de la diminuer, la relation entre une concentration supérieure à 5 fois la limite supérieure et les diagnostics de MC, a été étudiée, en confirmant ces derniers grâce à une biopsie. La maladie cœliaque est confirmée à partir du stade 2 de la classification de Marsh-Oberhuber.

Cette étude a été réalisée sur plusieurs centaines d'enfants. Sur les 457 enfants avec un taux d'anticorps supérieur à 5 fois la limite retenue, 455 ont eu leur diagnostic confirmé par une biopsie. Les deux manquants n'ont pas réalisé de biopsie mais ont été considérés comme

atteints sur la base des signes cliniques et pathologiques. Tous les enfants avec un taux entre 5 et 10 fois la limite souffraient bien de maladie cœliaque et cela a été confirmé par biopsie.

Ainsi, la probabilité d'être positif à une biopsie avec un titre d'anticorps supérieur à 5 fois la limite est bien plus significative statistiquement que celle en cas de titre inférieur à cette limite.

99,5 % des enfants avec leur taux d'anticorps supérieur à 5 fois la limite normale ont eu leur MC confirmée par biopsie. Le seuil de 5 fois semble donc être pertinent et si de nouvelles études venaient corroborer ces résultats, il est possible que les lignes directrices de l'ASPGHAN changent et que le seuil de 10 fois la limite soit abaissée à 5 fois celle-ci.^{clxxvii}

4.2.3.2. La biopsie « virtuelle »

Pour le moment, lors de l'opération visant à obtenir une biopsie interprétable, plusieurs échantillons sont prélevés, dans différentes orientations et à différents emplacements dans le tube digestif. Même avec ces précautions, les biopsies obtenues ne sont pas forcément interprétables et, dans ces cas-là, une nouvelle intervention doit être réalisée, avec tous les risques et les coûts associés. A chaque prélèvement, le patient risque saignement, infection voire perforation de l'intestin, avec toutes les conséquences associées, potentiellement fatales.

De plus, la préparation de chaque échantillon consomme un nombre de ressources élevé et prend du temps, environ 2 jours avant que l'interprétation soit réalisable.

Cependant, une nouvelle technique de biopsie virtuelle des tissus gastro-intestinaux pourrait permettre de réduire drastiquement les risques. Cette technique repose sur un système de microscopie photoacoustique non interférométrique sans contact, capable de réaliser des biopsie « virtuelles ». Elle serait capable d'obtenir un niveau équivalent d'information par rapport à la coloration, à partir d'un échantillon non préparé, en juste quelques secondes et, à terme, sans prélèvement (voir Fig 24). Il serait également possible d'étudier de plus larges zones à la manière d'un scanner.^{clxxviii}

Ainsi, il serait possible, entre autres, d'observer les cryptes et les villosités intestinales des malades et de déterminer l'ampleur des lésions afin de confirmer, ou non, le diagnostic de maladie cœliaque.

Cependant, cette méthode est encore nouvelle et demandera certainement un temps d'adaptation afin d'apprendre à interpréter ces nouvelles images, bien différentes de celles des biopsies plus classiques. Pour le moment, elle n'a été testée que sur des échantillons ex-vivo et donnait des résultats prometteurs. L'équipement permettant l'analyse in-vivo doit également être développé mais cela ne semble pas être une contrainte importante, il s'agit de mener un faisceau lumineux précis jusqu'à la paroi intestinale et ensuite de recapturer les photons renvoyés. Ce qui est déjà faisable avec de la lumière « classique ». Les nombreuses applications de cette méthode aideront certainement au développement et à l'appropriation de celle-ci par les professionnels de santé.

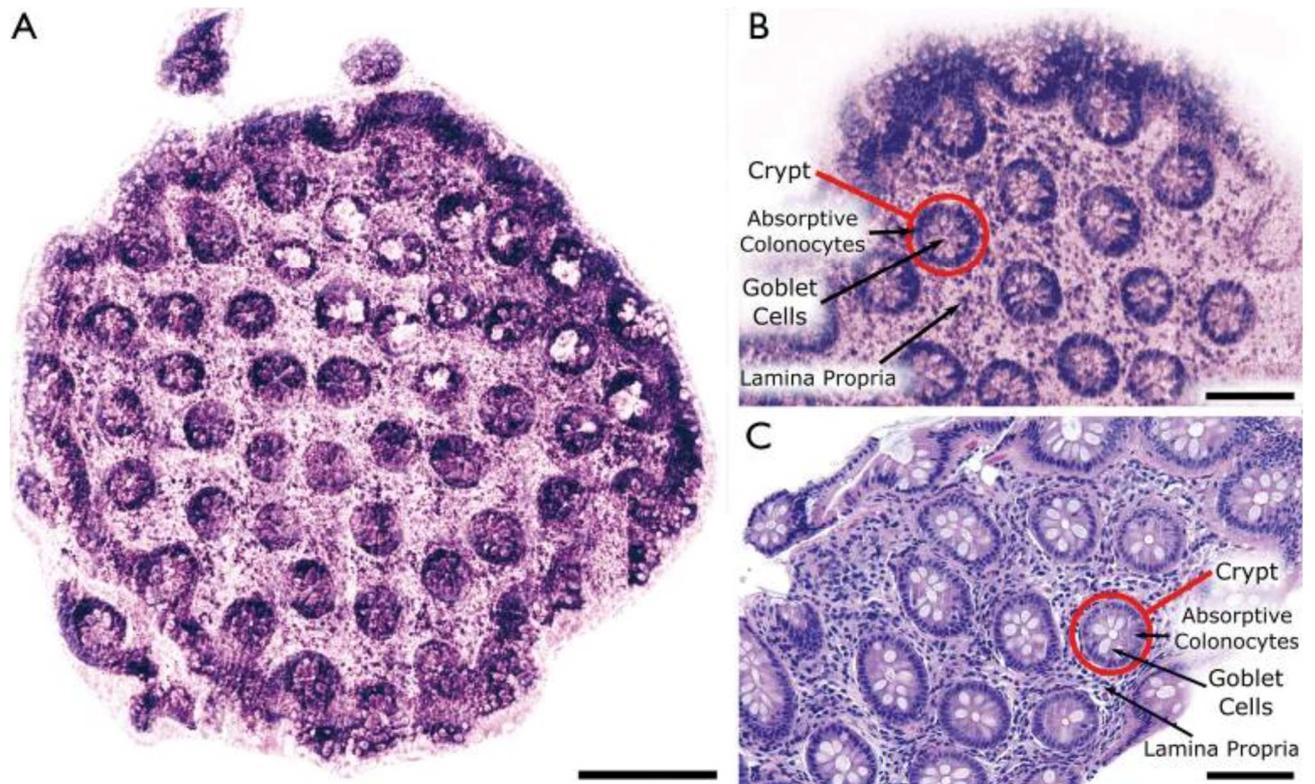


Fig 24 : Comparaison d'échantillons issus des différentes techniques^{clxxxix}

A : Image issue de coupes colorée, fixée par du formol et de la paraffine ; B : Image d'un large champ de vision, issue d'une coupe non colorée, fixée de la même manière, grâce à la nouvelle technique ; C : Image d'un faible champ de vision issue, d'une coupe non colorée, fixée de la même manière, grâce à la nouvelle technique

4.2.4. Facteurs influençant sur l'apparition de la MC

4.2.4.1. Les infections pendant la prime enfance

Une étude a été réalisée en 2020 et compare deux groupes d'une centaine de personnes, un composé de malades atteints de la maladie cœliaque et un autre contrôle. Pour ces deux groupes, 237 épisodes infectieux ont été recensés. Elle cherchait à étudier le lien entre le fait d'avoir souffert d'infection lors des 6 premiers mois de vie et le fait de souffrir de maladie cœliaque, et, allant plus loin, elle étudie également le type d'infection dont le patient a souffert, le microorganisme impliqué et si un traitement antibiotique a été utilisé.

Les résultats de cette étude montrent que les malades atteints de MC ont été plus nombreux à avoir traversé un épisode infectieux pendant les premiers mois de vie avec, en moyenne, plus d'épisodes également. Traverser un/des épisode(s) infectieux doublerai ainsi le risque de développer une MC, avec un risque étant le plus élevé pour des infections respiratoires, multipliant le risque par 2,3. De plus, avoir 3 infections ou plus multiplie le risque par 2,8. Aucun impact n'a été rapporté concernant l'influence du microorganisme impliqué ou l'utilisation d'antibiotiques.^{clxxx}

Il est cependant difficile de savoir si les infections entraînent une sensibilité, elle-même provoquant une plus grande chance de développer la maladie cœliaque, ou si leurs présence et répétitions soulignent uniquement une prédisposition du système immunitaire pour la maladie cœliaque.

4.2.4.2. Association entre *Helicobacter pylori* et Maladie cœliaque

Ces dernières années, de plus en plus de recherches ont rapporté qu'*Helicobacter pylori* pouvait être relié à la pathogenèse de la maladie cœliaque. En effet, l'infection provoquée par cette bactérie peut entraîner l'augmentation du taux de lymphocytes intraépithéliaux, ce qui est défini comme une liaison de type 1 dans la classification de Marsh-Oberhuber, bien que cela reste controversé.

La méta-analyse de 25 études publiées montre que l'infection à *H. pylori* est moins fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque, suggérant un potentiel effet protecteur.

Cependant, les résultats de l'analyse de 4 articles ne supportent pas ce résultat. En effet, ils permettent de comparer le taux d'infection à *H. pylori* chez des malades atteints de maladie cœliaque, suivant, ou non, un régime sans gluten. Or, on ne retrouve pas de différence significative entre ces deux groupes et le fait de souffrir de maladie cœliaque ne protégerait donc pas contre les infections à *H. pylori*.

La classification de Marsh ne sera finalement pas influencée, significativement, non plus par l'infection.

D'autres études ont montré que chez les patients atteints de maladie cœliaque, la régulation négative de la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes Treg était diminuée, voire perdue. Des expérimentations sur le modèle animal ont confirmé que les LTreg recrutés lors d'une infection à *H. pylori* jouent un rôle dans la réponse immunitaire. Ainsi, cette infection pourrait perturber la réponse immunitaire vis-à-vis du gluten, en recrutant des LTreg.

Enfin, les malades atteints de MC et infectés à *H. pylori* sont plus enclin à subir une douleur abdominale, des diarrhées et des ballonnements. Les symptômes étudiés par cette étude ont également été décrits comme des conséquences potentielles d'une infection à *H. pylori*.

En conclusion, cette méta-étude a pu confirmer une corrélation entre MC et *H. pylori*, sans pouvoir en préciser la causalité. Cela nécessiterait plus d'études sur cette association, pour déterminer si le rapport de corrélation change lors de l'éradication de l'infection ou le traitement de la maladie cœliaque.

4.2.4.3. Génétique

Bien que la génétique soit un facteur important dans la prédisposition des individus à souffrir de la maladie cœliaque, la principale étant les haplotypes HLA-DQ2 et DQ8. Le fait que cela soit l'haplotype de 30 à 40 % de la population mondiale montre que, bien qu'il s'agisse d'un facteur nécessaire, ce n'est définitivement pas le seul présent. Il a été estimé que ce facteur compte pour environ 40 % des prédispositions génétiques.

Des recherches sont donc menées afin de mieux appréhender l'influence de nombreux facteurs génétiques influençant l'apparition de la maladie, particulièrement les

polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP). Actuellement, 57 loci, associés à la maladie cœliaque ont été découverts. Cependant, ils n'ont pas pu expliquer l'ensemble des prédispositions génétiques. Il est estimé qu'ensemble, les prédispositions dues aux SNP et celles dues aux haplotypes du CMH, représentent environ 55 % de la totalité d'entre elles. Certains SNP sont retrouvées dans d'autres troubles immunitaires, comme le diabète de type 1 ou la maladie de Crohn, pouvant suggérer une prédisposition commune au développement de maladies immunes. Enfin, environ 80 % des SNP identifiés sont situés au niveau des introns ou des régions intergéniques, c'est à dire sur des régions non codantes ou non traduites. Ces polymorphismes influenceraient l'expression de gènes, potentiellement en interagissant avec des protéines ou des facteurs de transcription, entraînant une modification de l'état de la chromatine, un facteur épigénétique.^{clxxxix}

4.2.4.4. Épigénétique

L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmise lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.^{clxxxix}

Pour le moment, les prédispositions génétiques compteraient uniquement pour la moitié des prédispositions à la maladie cœliaque. Un rôle important pourrait donc être joué par l'épigénétique. En effet, elle peut agir à plusieurs niveaux différents sur les gènes, depuis la transcription jusqu'aux modifications post-traductionnelles. Plusieurs mécanismes sont mis en cause dans le cadre des prédispositions pour la maladie cœliaque :

- La modification de la compaction de l'ADN, à travers des actions sur les histones,
- La méthylation de l'ARN et de l'ADN,
- Les ARN non codants
- Les microARN^{clxxxix}

4.2.4.4.1. *Méthylation de l'ADN*

Il s'agit ici de la modification épigénétique la plus connue. Des enzymes de la famille des ADN méthyl-transférase transfèrent, comme leur nom l'indique, des groupements méthyles sur l'ADN et plus particulièrement sur le résidu C5 du cycle aromatique pyrimidique de la

cytosine. Ce phénomène se produit particulièrement dans les régions riches en enchaînement cytosine-guanine. Ces dernières sont principalement localisées dans les régions régulatrices et promotrices. L'ADN méthylé est moins accessible pour la transcription. Ainsi, plus ces régions sont méthylées et plus les gènes proches seront inhibés.^{clxxxiv}

La majorité des promoteurs sont ainsi méthylés, afin de réguler finement les gènes liés en fonction du type de cellule ou du tissu dans lequel elle évolue. Il a déjà été montré que le manque ou l'excès de méthylation de certains loci spécifiques pouvait prédisposer à certaines maladies ou cancer.^{clxxxv} De plus, cette méthylation peut n'apparaître que sur un seul allèle, entraînant une régulation encore plus fine.

Comme il a été démontré que certains facteurs de risques étaient partagés entre les malades atteints de la MC et d'autres maladies auto-immunes, il était logique de penser que certaines méthylations de l'ADN pouvaient donc être similaires voire identiques entre deux maladies auto-immunes. La MC et la polyarthrite rhumatoïde partageant le même facteur de risque sur le gène rs906868, la méthylation du promoteur de ce dernier a été étudiée. L'étude a montré une différence de méthylation entre les deux maladies, suggérant des profils potentiellement différents et spécifiques entre les deux maladies.^{clxxxvi}

Une méthylation spécifique d'un gène pourrait aussi changer le phénotype, en particulier si cette méthylation influence l'expression de protéines impliquées dans la maladie. Cela a été observé dans le cadre de la MC, avec non seulement une différence de méthylation entre le groupe de malade et le groupe contrôle, sur le gène régulant la cascade NFκB, mais également une méthylation intermédiaire chez les malades suivant un régime sans gluten. Le fait que la gliadine pourrait directement impacter la méthylation de gènes spécifiques n'est pas encore attesté, mais une longue exposition à cette dernière serait capable d'interférer avec la méthylation. En effet, les peptides riches en proline agiraient comme des opioïdes, modulant l'activité du glutathion et la méthylation de l'ADN. Le glutathion possède de nombreuses activités, il s'agit principalement d'un antioxydant mais, dans le cadre du système digestif, il réduit l'inflammation intestinale.^{clxxxvii}

La méthylation de l'ADN est différente entre les maladies mais également entre les types cellulaires, même dans le cas d'une même maladie, chez un unique patient. L'étude de la

méthylation de l'ADN d'un seul type peut donc livrer des informations essentielles. Cependant, les méthodes utilisées pour extraire un seul type cellulaire peut lui-même altérer la méthylation de l'ADN, de plus, un autre biais potentiel est l'amplification préférentielle des allèles et de l'ADN non méthylé. Pour ces raisons, de nouvelles techniques ont dû être mises en place. Elles permettent de comparer la méthylation de deux types de cellules, épithéliales et immunitaires, dans le cadre de la MC, et, de découvrir des centaines de différences entre la méthylation de ces deux types cellulaires par rapport au groupe contrôle. Ainsi, on retrouve 43 différences pour les cellules épithéliales et 310 pour les cellules immunitaires, hypo et hyper méthylations confondues.

Il est important de noter que seulement une partie de ces différences de méthylation étaient partagées par les deux types cellulaires, démontrant bien des modifications spécifiques et provoquées par la maladie.^{clxxxviii}

Une deuxième approche, tissulaire, a également été réalisée. En séparant l'épithélium et la lamina propria, et en étudiant la méthylation des gènes impliqués dans la MC, une diminution de cette-ci a été retrouvée chez les gènes SB2H3 et de l'IL-21, ce qui correspond à l'augmentation de leur expression dans les deux tissus, comparé aux groupes contrôles. Comme ces gènes prennent part dans la principale cascade impliquée, dans l'inflammation et dans l'intégrité de la barrière intestinale, identifier une signature différente chez les malades pourrait expliquer, au moins partiellement, la réponse anormale aux antigènes issus de la nourriture et pourrait aider à appliquer une approche stratifiée.^{clxxxix} La stratification consiste à définir, parmi un groupe de patient souffrant d'un même trouble, des sous-groupes en fonction de critères appelés sous-types. Cela permet d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction de ces sous-groupes.^{cxc}

Par exemple, dans le cas de malades du cancer, on peut les diviser en deux groupes, en fonction de si les cellules tumorales présentent des récepteurs hormonaux (RH+) ou pas (RH-). Parmi le groupe RH+, il y a ceux pour lesquels les récepteurs sont aux œstrogènes et ceux à la progestérone, on peut donc créer de nouveaux sous-groupes. Un traitement bloquant les récepteurs, et adapté à son agoniste seront donc mis en place dans le groupe RH+.

Dans le cas de patients souffrant de la maladie cœliaque, on pourrait avoir les groupes « IL-21 méthylation - » et « IL-21 méthylation + » en fonction de l'état de méthylation du gène codant l'IL-21, et, en fonction des conséquences de cette méthylation, le traitement pourrait cibler l'IL-21, sa cascade ou aucun des deux.

4.2.4.4.2. *Modification des Histones*

Le pas suivant dans la régulation de l'expression des gènes est la modification des histones. Ce sont des protéines, spécifiques de la chromatine qui permettent de compacter l'ADN, ce dernier étant enroulé autour des histones et l'ensemble formant des structures appelées nucléosomes.

En fonction de l'état des histones, l'ADN est plus ou moins compacté et, par conséquent, plus ou moins accessible à la transcription. Les modifications les plus souvent retrouvées sont l'acétylation, la phosphorylation, l'ubiquitinylation et la méthylation. L'analyse de l'expression de certains gènes, en comparant les biopsies de malades avec des contrôles, ont montré une différence dans la régulation des enzymes responsables de la modification des histones. Cela suggère que la MC provoque bien des modifications dans la gestion et la modification des histones par l'organisme.^{cxci cxcii}

L'acétylation des histones est régie par l'action des enzymes acétyltransférases et déacétylases. Cette action entraîne en général une relaxation de la chromatine et donc une augmentation de la transcription. Une étude a été menée, en exposant des lymphocytes T cytotoxiques, obtenus à partir de biopsies de patients atteints de MC, à l'IL-15, l'IL-21 et l'IFN β , et, en étudiant leurs réponses épigénétique et transcriptomique. Des réponses spécifiques ont été identifiées au niveau de la transcription et pour chaque cytokine. De plus, on retrouvait différents niveaux d'acétylation des histones H3K27.

Lors d'une stimulation avec l'IFN β , on retrouve dans la majorité des cas une augmentation de l'acétylation des histones H3K27 au niveau des régions promotrices. Alors que, dans le cadre d'une stimulation avec de l'IL-15, on ne retrouve pas cette augmentation de l'acétylation. En effet, la réaction suit un autre mécanisme et entraîne une expression différentielle de plusieurs gènes, exprimant des ARNnc. Cela suggère une autre voie de régulation indépendante de la modification des H3K27.^{cxci}

La méthylation des histones est, quant à elle, plus complexe. Elle entraîne principalement une répression de la transcription, mais ce n'est pas le cas de certaines, notamment les méthylations H3K4me1, H3K4me3 and H3K36me3.

4.2.4.4.3. *Les ARN longs non-codants*

Un ARN long non-codant (ARNlnc) est un ARN d'une longueur supérieure à 200 nucléotides et qui ne code pas pour une protéine. Ses fonctions sont encore mal connues, l'information génétique non codante étant, jusqu'à récemment, considérée comme inutile. Cependant, ces ARNlnc semblent réguler l'expression d'autres gènes et semblent impliqués dans de nombreux mécanismes biologiques ainsi que dans certaines maladies. Leurs actions peuvent avoir lieu aux niveaux transcriptionnel et post-transcriptionnel et peuvent intervenir aussi bien dans le noyau que dans le cytosol. On retrouve ces séquences, au niveau du génome, dans les régions intergéniques ou dans les introns des gènes codants.

Les mécanismes d'action des ARNlnc les plus fréquents sont les suivants :

- Séquestration des facteurs de transcription : En se liant à eux, cette interaction peut entraîner une régulation négative de l'activation des cibles.
- Interaction directe avec la séquence d'ADN : Les ARNlnc interagissent directement sur la transcription des gènes proches.
- Réarrangement de la chromatine : Interaction entre les ARNlnc et la chromatine, modifiant la conformation de cette dernière.
- Régulation de la modification des histones : les ARNlnc peuvent influencer l'activité des enzymes responsables de la modification des histones.
- MicroARN « sponging » : Les miARN, devant être traduits, sont séquestrés avant d'accéder à leur cible, entraînant l'inhibition de cette traduction ou leur dégradation, en fonction de l'affinité entre les deux séquences.
- Altération de l'épissage : Les ARNlnc déterminent un épissage préférentiel, en faveur d'une isoforme particulière par rapport aux autres possibilités.

Une des caractéristiques typiques de la MC est l'augmentation de la perméabilité intestinale à cause d'un relâchement des jonctions serrées. Un ARNlnc a été identifié dans une région génomique associée à la MC. Il est localisé dans un intron du gène « MAGI2 », codant pour une protéine de structure présente dans les jonctions serrées et capable de réguler l'intégrité de l'épithélium. Il joue également dans la régulation de l'expression de ce gène, intervenant donc sur la cascade de protéines liées aux jonctions serrées, comme des protéines de type « Claudine ». L'ARNlnc et MAGI2 seraient sous-exprimés chez les patients souffrant de MC, et il semblerait que l'ingestion de gliadine renforce cet effet.^{cxciv}

Un ARNlnc a été identifié comme facteur de susceptibilité à la maladie cœliaque, « lnc13 », démontrant le rôle que peuvent jouer ces séquences non codantes dans cette maladie. Il se lie à la ribonucleoprotéine nucléaire « hnRNPD » et à l'enzyme histone deacétylase 1, pour former un complexe qui va agir en tant qu'inhibiteur de l'expression de gènes pro-inflammatoires. Lors d'un stimulus inflammatoire, la voie NFkB est activée et cela réduit la présence de lnc13, entraînant une réduction de l'inhibition et donc une augmentation de la transcription des gènes pro-inflammatoires. Chez les patients atteints de MC, l'expression basale de lnc13 est réduite. On retrouve également un polymorphisme d'un seul nucléotide, générant un lnc13 légèrement différent et qui se lie moins facilement à hnRNPD.^{cxv}

4.2.4.4. Méthylation de l'ARN

Une régulation plus poussée pourrait se jouer au niveau de l'ARN, en le modifiant. De récentes découvertes montrent que la méthylation directe peut également se produire au niveau de l'ARN. Les mécanismes sont différents de ceux décrits pour l'ADN, et on retrouve plus de possibilités chez l'ARN, impliquant les microARN et les ARNnc.

La difficulté de l'étude de ces méthylations réside dans le fait de détecter et quantifier spécifiquement un site de méthylation. Cela a pu être fait afin d'étudier le SNP rs3087898, associé à la MC et localisé sur une région non traduite du gène de l'exportine 1, un modulateur de la voie NFkB. Les ARNm provenant d'individus possédant le variant associés à la MC étaient plus méthylés que ceux provenant d'individus témoins. Cette modification permet l'augmentation de la production de protéines pro-inflammatoires associées. La gliadine est capable d'augmenter cette méthylation et le niveau en exportine 1.^{cxvi}

4.2.5. Pistes de Traitement

Jusqu'à présent, le seul traitement existant pour lutter contre la maladie cœliaque est le régime sans gluten. Cependant, les contaminations croisées, la persistance des symptômes et le déséquilibre nutritionnel restent des sujets d'inquiétude pour les patients.

Afin de lutter contre les maladies liées à l'ingestion de gluten, plusieurs pistes sont possibles. La première possibilité est d'empêcher l'apport de gluten à l'organisme. Pour cela, la méthode

la plus simple est de ne pas en ingérer, en se restreignant à un régime sans gluten. Il est également possible d'améliorer la digestion de la molécule de gluten ingérée, grâce à des enzymes, améliorant la rupture des liaisons aminées problématiques, et contre lesquelles le processus normal n'est pas efficace, ou en utilisant les capacités de certaines bactéries intestinales à digérer le gluten.

4.2.5.1. Inhibiteurs de la Transglutaminase Tissulaire de Type 2

Comme vu précédemment, la transglutaminase tissulaire de type 2 est impliquée dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. En effet, l'action de désamination des peptides issu du gluten va augmenter leur présentation aux cellules immunitaires et ainsi déclencher la cascade de réaction conduisant à la MC. Il peut donc être intéressant de bloquer cette cascade dès le début.

Les premiers essais, *in vitro* et *ex vivo*, ont bien montré la capacité de ces inhibiteurs à réduire l'ampleur des effets toxiques de la gliadine, sur des cellules extraites lors de biopsie de malades atteints de MC. Les résultats montrent une augmentation des cellules CD25+ et de l'IL15+ ainsi qu'une prolifération de cellules des cryptes. On retrouve également une réduction des effets liés à la gliadine avec une amélioration de l'arrangement du cytosquelette, de l'expression de protéines de jonction et de la résistance trans-épithéliale, cependant sans effet sur l'expression des anticorps.

Malgré ces résultats prometteurs, d'importants effets secondaires sont à noter. Des isoformes de cette enzyme sont présentes dans la plupart des tissus du corps. Leur activité est essentielle dans la gestion des blessures. Elles ont la capacité de stabiliser les protéines et de réguler un large champ de types cellulaires qui sont recrutés, en cas de dommages, pour leur capacité de réparation. Ces isoformes partagent également une grande partie de leur séquence d'acide aminée, elles pourraient donc très probablement être des cibles non désirées de l'inhibiteur.

Heureusement, même s'il est difficile d'obtenir une sélectivité sur de telles isoformes, cela a pu être réalisé. Ces inhibiteurs sont 70 à 225 fois plus sélectifs envers la TGT2 d'intérêt qu'envers les autres. Certains de ces peptides sont déjà en phase de test clinique, et l'un d'entre eux a même déjà passé la phase 1.^{cxvii}

4.2.5.2. Anti-IL-15 et autres pistes immunitaires proches

L'IL-15 et sa cascade de signalisation sont des cibles particulièrement intéressantes, en effet, on retrouve l'IL-15 dans en plus grande concentration chez les malades atteints de MC, à la fois dans l'épithélium intestinal et dans la lamina propria, et elle est impliquée dans des processus cellulaires clefs. Un anticorps anti-IL-15 a donc été développé afin de découvrir ce que pouvait apporter le blocage de l'IL-15. AMG 714 est un anticorps monoclonal humain qui fixe toutes les formes de l'IL-15 et inhibe ainsi leurs fonctions.

L'utilisation de cet anticorps a été testée dans deux études de phase 2a. La première se basait sur une injection toutes les 2 semaines, et étudiait 2 doses différentes pour un total de 6 injections par patient. Le but principal n'a pas pu être atteint, les anticorps ne permettant pas d'éviter les conséquences de l'ingestion de 2 à 4g de gluten par jour, soit la lésion de la muqueuse intestinale. Cependant, bien que la quantité de lymphocytes intra-épithéliaux augmente avec l'ingestion de gluten, on a remarqué ici une augmentation moins importante chez les patients sous AMG 714. De plus, les symptômes de diarrhée ont été améliorés par les deux doses testées. Enfin, aucun effet secondaire important n'a été détecté lors de cette étude.

Ce candidat médicament a également été testé chez les patients atteints de maladie cœliaque réfractaire de type 2. Ce trouble est défini comme une malabsorption récurrente ou persistante, accompagnée d'une atrophie des villosités, malgré le suivi d'un RSG depuis 6 à 12 mois, ou comme une persistance sévère des symptômes malgré l'adhésion à un RSG, peu importe la durée de ce dernier.^{cxviii} Le type 2 ajoute la présence de lymphocytes intra-épithéliaux immatures et anormaux, ainsi que le risque de complications sévères de malnutrition et de lymphomes T intestinaux associé aux entéropathies (EATL).^{cxix} L'interleukine 15 étant surexprimée au niveau de l'intestin dans le cas de la maladie cœliaque, il a été postulé que cela pourrait contribuer à l'envahissement de la muqueuse par les LT intestinaux. L'AMG 714 a donc été testé dans son action de réduction de l'infiltration de la muqueuse par les LT intestinaux anormaux. Sur cet aspect, les résultats ne diffèrent pas entre le groupe ayant reçu ce traitement et le groupe placebo. Cependant, on retrouve une différence significative dans la proportion de patients souffrant d'au moins un épisode diarrhéique par semaine. Cette proportion a été diminuée chez le groupe prenant le traitement.

Des effets secondaires importants ont été répertoriés chez 26 % de patient prenant ce traitement et chez 11 % des patients prenant le placebo. Ces effets secondaires importants sont la tuberculose, l'infections aux pneumocoques et le syndrome cérébelleux.^{cc} Une étude de phase 2b a été lancée en 2019 et nous sommes en attente des résultats

La signalisation par IL-15 implique les récepteurs à 3 différentes chaînes :

- Récepteur à la chaîne γ , commune à 5 cytokines, dont l'IL-21,
- Récepteur β à IL-2-IL-15 (chaîne IL-15 β), partagé avec l'IL-2,
- Récepteur à la chaîne IL-15 α , spécifique de l'IL-15.

Ces récepteurs ont été étudiés comme potentielles cibles thérapeutiques dans la maladie cœliaque.

BNZ-2 est un peptide se liant à la chaîne commune γ et qui provoque une inhibition spécifique de l'IL-15 et l'IL-21, entraînant une diminution de l'activité de recrutement des LT. Chez les malades atteints de MC, la majorité d'entre eux surexprime à la fois l'IL-15 et l'IL-21 et cela montre bien que BNZ-2 est un candidat thérapeutique à ne pas négliger.^{cci}

L'anticorps monoclonal Mik- β -1, quant à lui, cible la sous-unité du récepteur sensible à l'IL-2 et l'IL-15. Une phase I a été complétée en 2019 mais sans que les résultats ne soient encore disponibles.

La suite de la cascade de signalisation est également étudiée. La liaison de l'IL-15 avec son récepteur entraîne l'activation des Janus Kinase. Des inhibiteurs de ces enzymes étaient déjà utilisés dans le schéma thérapeutique d'autres maladies. Parmi ceux-là, le tofacinib a montré des effets bénéfiques dans un modèle murin surexprimant l'IL-15, mimant la MC, et est actuellement/ a été testé en phase II et nous sommes en attente des résultats de cette étude.^{ccii}

4.2.5.3. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)

Le glucagon, en plus de son rôle de régulateur du glucose, est bénéfique pour le tractus gastro-intestinal. Ce peptide est étudié dans plusieurs troubles inflammatoires digestifs. Les bénéfices obtenus pourraient être liés à son influence sur la vidange gastrique, à des effets anti-inflammatoire ou à son influence sur le développement des tissus intestinaux. Les connaissances actuelles proviennent des traitements expérimentaux qui ont été testés chez le

modèle animal et grâce à de petits essais cliniques. De nouvelles stratégies incluant deux peptides issus du glucagon, GLP-1 et GLP-2, sont également en développement. Ils sont co-sécrétés lors du clivage protéolytique post-traductionnel spécifique du glucagon.

Le récepteur à GLP-1 est largement exprimé dans plusieurs tissus différents, dont le pancréas, le tractus gastro-intestinal, le cœur, les poumons, les reins et le système nerveux, central et périphérique. Tous ces récepteurs contribuent à la diversité des effets de GLP-1 :

- Le maintien de l'homéostasie du glucose, en stimulant potentialisant la sécrétion d'insuline en réponse à la présence de glucose
- L'expansion des îlots β du pancréas en augmentation la prolifération et la différenciation cellulaires
- L'inhibition de la sécrétion de glucagon,
- L'augmentation du délai avant la vidange de l'estomac
- L'inhibition de la sécrétion d'acides gastriques

Il intervient certainement dans la boucle de rétroaction entre le cerveau et l'iléon / le colon. Cette boucle permet de maîtriser le rythme du transit et ainsi s'assurer que l'apport des nutriments soit optimal pour l'absorption.

Ce peptide pourrait également entraîner une augmentation de la zone muqueuse. En effet, des traitements similaires, sur modèle murin, ont entraîné une augmentation du poids de l'intestin.

Le GLP-2, quand il est administré par voie externe, provoque l'amélioration des fonctions intestinales, la réduction de la dégradation des os, la protection du système nerveux et la croissance intestinale. De manière endocrine, sa sécrétion permet l'adaptation de la croissance intestinale et du métabolisme à l'apport en nutriment.

Il a également été montré que GLP-1 potentialisait les effets sur l'intestin de GLP-2, suggérant une interaction entre les deux peptides co-sécrétés.

GLP-1 et les molécules similaires développées ont montré une action sur la perméabilité intestinale et induisent un effet protecteur sur la barrière intestinale. De plus, une étude a montré que l'exendin-4, molécule proche du GLP-1, modérait la réponse immunitaire en

réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Il semblerait que GLP-1 ait également la capacité de réduire la phosphorylation de NF-kB et sa translocation dans le noyau, réduisant effectivement la production de cytokines inflammatoires. Des effets anti-inflammatoires de GLP-1 ont également été retrouvés au niveau du foie, du système sanguin, du cœur, des reins, des poumons et de la peau.

Suivant ces résultats, GLP-1 et GLP-2 ont été proposés comme ayant des effets bénéfiques dans le cas d'une maladie cœliaque. Des études ont été menées et bien que certaines montrent des taux de GLP-1 différents entre les malades et les patients sains, d'autres n'arrivent pas à reproduire ces résultats. Cela peut être dû aux différences dans la taille des études ou le manque de correspondance entre groupe de malades et groupe témoin, notamment au niveau du poids et de l'âge. Les récepteurs à cette molécule ont également été étudiés et ne montrent pas non plus de différence entre malades et individus sains. Le rôle de ces peptides dans la MC n'a donc, pour l'instant, pas pu être déterminé.

L'utilisation potentielle de cette molécule comme traitement de la MC doit également être étudiée en détail, à cause de la répartition et de ses effets à plusieurs niveaux du corps. Lors de l'étude d'agonistes, la liraglutide a pu être testée et a entraîné une grande perte de poids chez les malades. Ainsi, toute tentative de développement d'un traitement grâce à l'utilisation d'un agoniste de GLP-1r devra considérer attentivement le choix de la dose, afin d'éviter une perte de poids trop importante.

L'utilisation de ces agonistes peut également déclencher des nausées, pour environ de 30 à 50 % des malades, avant que la bonne dose de molécule active ne soit trouvée. De plus, 10 à 20 % des malades sont touchés par des diarrhées. Le GLP-1 doit donc être développé avec beaucoup de précaution à cause de ses nombreux effets secondaires, et pour ne pas aggraver l'état de santé du malade.^{cciii}

4.2.6. Mécanisme potentiel des manifestations extra intestinales

Dans la maladie cœliaque, les symptômes extra-digestifs directement liés à la réduction de l'absorption sont les plus communs et les mieux connus, comme l'anémie ferriprive ou l'ostéoporose par manque de calcium ou de vitamine D. Les autres sont quant à eux

extrêmement mal compris et ne sont encore expliqués que par des théories, certains étant juste supposément liés à la MC. Par exemple, la présence de la schizophrénie dans la liste est due au fait que le suivi d'un régime sans gluten améliore les symptômes de celle-ci, dans quelques cas rapportés. Cependant, les études les plus récentes ne montrent pas de corrélation significative entre les deux troubles.

L'ensemble des symptômes extra-intestinaux, même les plus improbables, sont décrits dans la Figure 24.

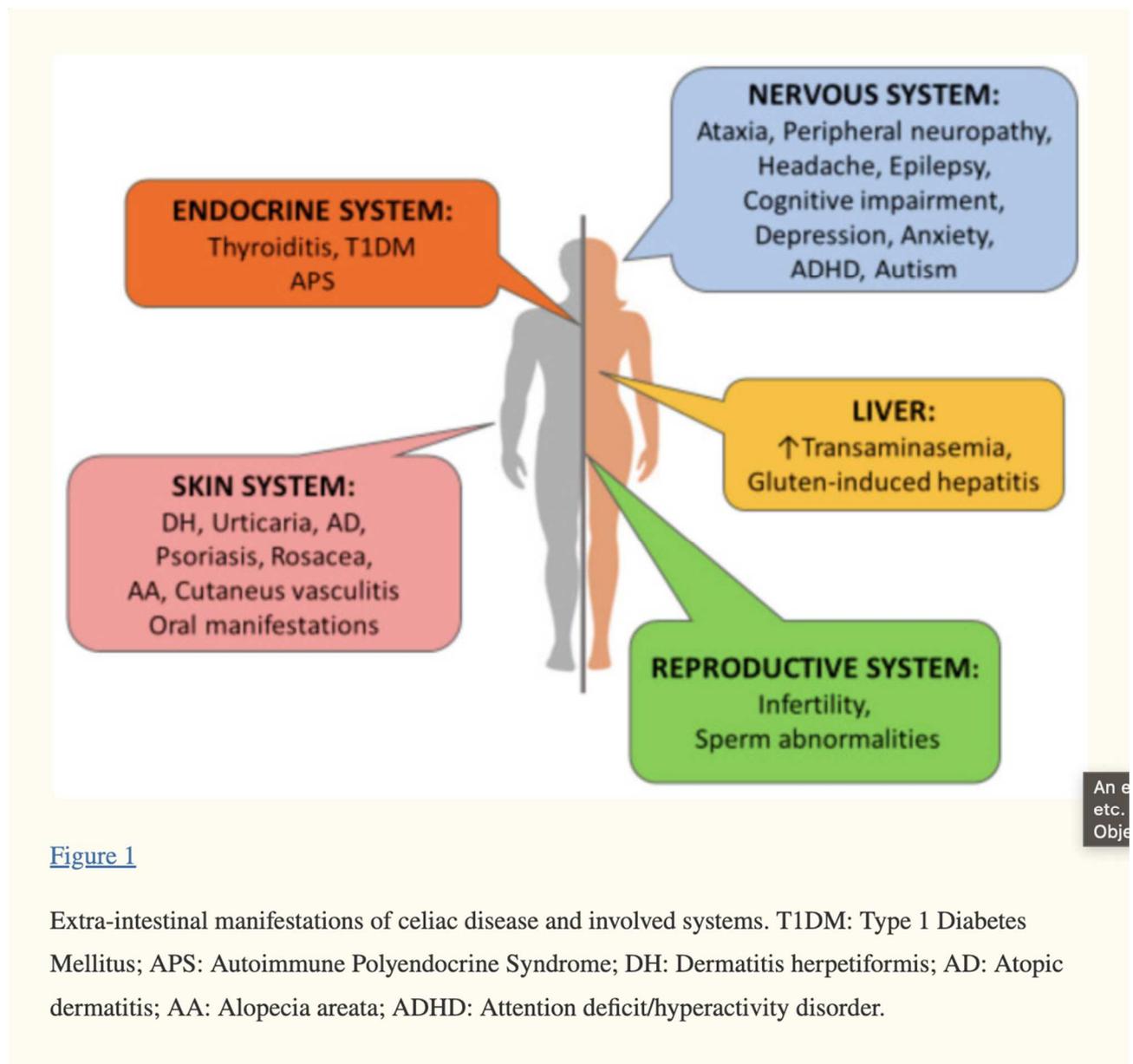


Fig 24 : Récapitulatif des symptômes extra-digestifs potentiels attribués à la maladie cœliaque^{cciv}

L'étude décrite ici s'intéresse à la possibilité que les effets extra-intestinaux découlent d'une interaction, non-immunologique, entre le peptide 33-mer, fragment de gliadine, et la protéine humaine « GRINA », le récepteur au glutamate ionotrope et associé au N-méthyl D-aspartate 1. Ce fragment 33-mer agirait comme un antagoniste naturel interférant avec GRINA, et les molécules auxquelles elle est liée. Cela serait dû à la ressemblance entre 33-mer et la région terminale N de GRINA. Le peptide 33-mer se conforme en hélice, ce qui pourrait également être le cas de GRINA, d'après les éléments de l'étude, rendant probable les interactions entre ces deux éléments.

Deux interactions sont envisagées :

- Interaction directement entre 33-mer et GRINA, entraînant une perte de fonctions et perturbant son oligomérisation
- Interaction directe de 33-mer avec les « partenaires de liaison » de GRINA et altération de leurs fonctions.

La première interaction peut être possible immunologiquement, par un mécanisme dirigé à l'encontre de GRINA, bien que cela ne soit pour le moment pas prouvé. La seconde, la perturbation de ses partenaires par 33-mer, semblent beaucoup plus difficile à expliquer de cette manière et est donc peu probable. Si l'hypothèse des perturbations extra-digestives non-immunologiques est la bonne, cela signifie qu'il devrait être possible d'observer des cas semblables en perturbant les gènes correspondants chez des modèles animaux.

Cette étude a pu montrer l'homologie entre 33-mer et GRINA, interagissant potentiellement avec ce dernier ou ses partenaires de liaison, et expliquer comment l'inhibition de ces cibles pouvait entraîner des symptômes similaires à ceux décrits par les malades.

Si les symptômes extra-digestifs découlaient de cette interaction entre GRINA et 33-mer, il y aurait plusieurs conséquences :

- Les modèles animaux ne sont pas adaptés, l'homologie entre 33-mer et GRINA n'étant pas retrouvée chez eux. Il faudrait donc en développer de nouveaux.
- Cette hypothèse fournirait un nouveau mécanisme commun qui pourrait permettre d'expliquer la si grande diversité des symptômes extra-digestifs décrits par les

malades atteints de MC ou de la SNCG. Ces derniers étant expliqués immunologiquement de manière bien insuffisante.

- Cela ouvrirait de complètement nouvelles possibilités de traitements et ceux-ci pourrait être spécifiques.^{ccv}

4.3. Nouveautés et découvertes spécifiques à la Sensibilité Non Cœliaque au Gluten

4.3.1. Diagnostic

Les symptômes dont souffrent les malades atteints de SNCG sont très similaires à ceux dont souffrent ceux atteints d'autres troubles liés à l'ingestion de blé ou de gluten, particulièrement la maladie cœliaque. Du point de vue physiopathologique, les malades atteints de la SNCG ont seulement une faible augmentation de la densité des lymphocytes intraépithéliaux et ne présentent pas d'atrophie des villosités, spécifiques de la MC. Pour le moment, le diagnostic de l'Intolérance Non Cœliaque au Gluten repose sur les symptômes et quasi-exclusivement sur l'exclusion des autres troubles intestinaux comme la MC, le syndrome de l'intestin irritable, l'allergie au blé... Cela est dû au fait qu'il n'existe pas, pour l'instant, de marqueur diagnostique dont l'utilisation est recommandée par les autorités de santé.

4.3.1.1. Lésions spécifiques de l'intolérance non cœliaque au gluten

L'une des principales difficultés dans le diagnostic de la SNCG est l'absence de marqueurs spécifiques définis. Pour le moment, le diagnostic de la maladie est difficile, de par le fait qu'il n'y ait pas de marqueur spécifique. Elle est généralement déclarée dans les cas où le diagnostic de maladie cœliaque a pu être suffisamment écarté, comme pour les autres entéropathies, et quand le gluten a pu être déterminé comme l'origine des troubles, via un challenge au gluten.

Cependant, une étude, publiée en juin 2022, étudie des biopsies duodénales provenant de malades atteints de MC, d'autres de la SNCG et de patients sains, afin d'étudier les différences de structure et d'inflammation de la muqueuse duodénale dans le cadre d'une SNCG par rapport aux deux autres groupes.

Pour cela, près de 700 biopsies ont été étudiées dans 9 pays différents. Les caractéristiques sur lesquelles se concentre principalement l'étude sont les suivantes :

- La taille des villosités
- La profondeur des cryptes
- Le ratio entre taille des villosités et profondeur des cryptes

Dans le groupe SNCG, 50 % sont au stade Marsh 0 et l'autre moitié au stades Marsh I ou II. Les malades du groupe MC sont classés comme Marsh I/II alors que le groupe contrôle est, quant à lui, logiquement uniquement composé de sujets ne souffrant pas d'inflammation ou de maladies intestinales et donc au stade Marsh 0.

La Fig 25 montre que la taille des villosités est significativement plus faible dans le cadre de la SNCG que chez le contrôle mais également significativement plus importante que chez les malades atteints de MC. Cependant, en comparant cette caractéristique chez des patients au stade Marsh I/II souffrant de MC et de la SNCG, on ne remarque pas de différence significative.

La profondeur des cryptes est significativement plus importante chez les patients souffrant de la SNCG que chez le groupe contrôle mais similaire à celles retrouvées chez des malades atteints de MC.

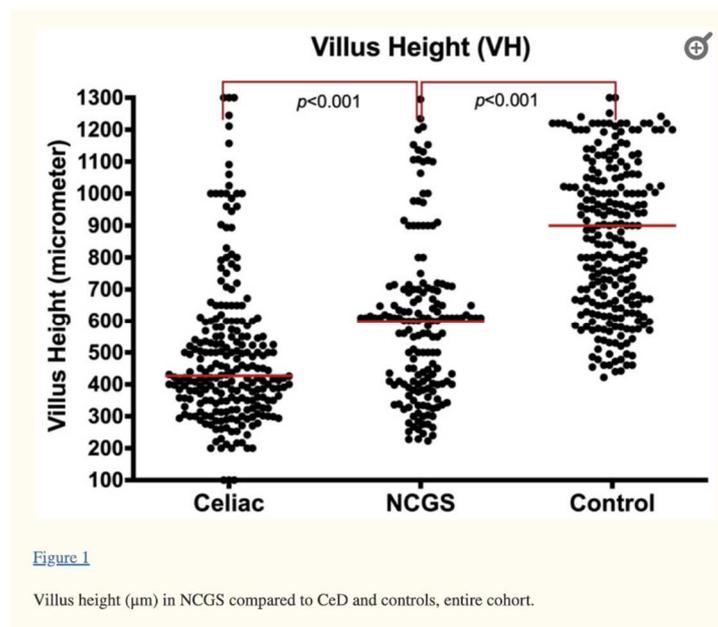


Fig 25 : Comparaison de la taille des villosités intestinales entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle^{ccvi}

La Fig 26, quant à elle montre que le ratio entre cryptes et villosités est significativement plus faible chez les patients souffrant de la SNCG par rapport au groupe contrôle. La différence reste significative même en prenant uniquement les sujets au stade Marsh 0 dans le groupe SNCG. Ce ratio est également significativement plus important que chez les malades atteints de MC, et cela reste le cas si seuls les sujets au stade Marsh I/II sont comptabilisés.

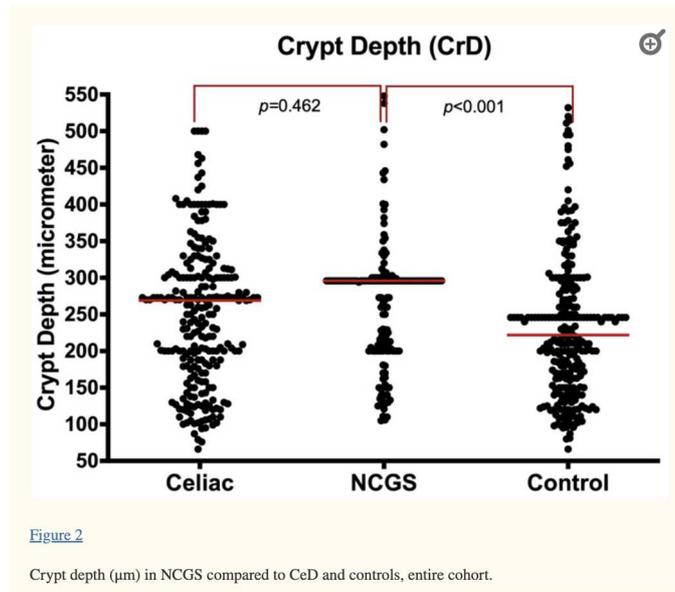


Fig 26 : Comparaison de la profondeur des cryptes intestinales entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle^{ccvii}

Enfin, la densité de lymphocytes intraépithéliaux chez les patients SNCG est significativement plus importante que chez le groupe contrôle et significativement moins importante que le groupe MC, comme le démontre la Fig 27. En comparant les patients SNCG et MC au stade Marsh I/II, on observe une densité un peu plus faible chez le groupe SNCG, sans que ce résultat soit significatif. Cette caractéristique permet de différencier les malades au stade Marsh 0 des sujets sains avec une sensibilité de près de 80 % et une spécificité de 55 % au seuil de densité 14/100. Cependant, il n'est pour le moment pas possible de différencier des malades MC de malades SNCG au stade Marsh I/II par cette méthode.

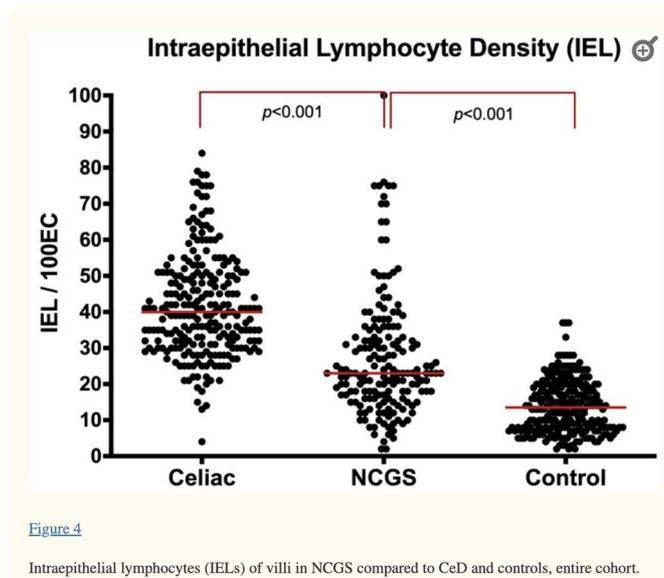


Fig 27 : Comparaison de la densité intraépithéliale en lymphocytes entre des malades souffrants de maladie cœliaque, de sensibilité non cœliaque au gluten et le groupe contrôle^{ccviii}

Cette étude montre qu'il y a bien des altérations de la muqueuse intestinale qui sont associées avec l'intolérance non cœliaque au gluten. De plus, on observe ces différences significatives avec la normale dès le stade Marsh 0. Au stade Marsh 0, la muqueuse est considérée comme normale, suggérant une redéfinition nécessaire des seuils de normalité de la muqueuse, afin de pouvoir différencier une muqueuse normale d'une ayant subi les premières altérations de la MC ou de la SNCG. Cela permettrait d'adapter les traitements et la prise en charge des patients.^{ccix}

4.3.1.2. Marqueurs génétiques

4.3.1.2.1. *Utilisation des micro-ARN*

Pour évaluer l'utilisation de micro-ARN dans le cadre du diagnostic de la SNCG, les niveaux d'expression de certains miARN ont été étudiés. Ce sujet d'étude ayant donné de bons résultats dans le cadre de la MC.

Pour mener cette étude, l'évaluation des miARN a été réalisée à travers l'analyse de biopsies duodénales et des leucocytes sanguins périphériques chez des patients nouvellement diagnostiqués comme souffrant de la SNCG. Ce groupe est constitué de patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, une sérologie négative aux IgA anti-TGT et/ou anti-EmA, montrant des taux normaux d'IgA et ayant une muqueuse intestinale préservée, c'est à dire au

grade Marsh 1 maximum. De plus, les patients ayant des parents du 1^{er} degré souffrant de MC sont exclus de l'étude. Cela permet d'écartier au maximum tout individus souffrant de MC de ce groupe, l'objectif étant de caractériser le plus spécifiquement la SNCG.

Le niveau d'expression de miARN chez le groupe de patients nouvellement diagnostiqués est comparé à des patients souffrant de MC ou de troubles intestinaux non liés au gluten. Ce dernier groupe est le groupe de contrôle.

Tous les participants à cette étude ont dû subir une biopsie dans le cadre de l'étude, afin de récolter 5 échantillons pour chaque. Du sang périphérique a également été prélevé et les leucocytes isolés et lysés. Les miARN étudiés seront extraits de ces échantillons.

L'expression de 136 mi ARN a été évaluée dans cette étude chez un petit groupe pilote. Ces derniers ont été sélectionnés et séparés en deux catégories sur la base de données issus de la littérature scientifique :

- Les premiers miARN sont exprimés différemment dans le cadre d'une réaction immunitaire pathologique.
- Les seconds auraient la capacité de réguler les gènes impliqués dans l'inflammation ou dans les maladies auto-immunes.

L'étude de l'expression de miARN dans le groupe pilote a permis de sélectionner 7 miARN qui étaient exprimés différemment, de manière significative, entre le groupe contrôle et le groupe SNCG.

Les taux de ces miARN ont ensuite été comparés entre le groupe SNCG et le groupe de malades souffrant de MC et l'expression différentielle de 6 des 7 miARN a été confirmée.

L'étude de l'expression de ces 6 miARN pourrait permettre de mieux classifier le trouble dont souffrent les patients. Pour rappel, le diagnostic de la SNCG est exclusivement basé sur l'exclusion des autres troubles gastro-intestinaux possibles et sur le « gluten challenge ». Les résultats de cette étude montrent une différence d'expression entre MC et SNCG. L'analyse de ces miARN, une fois combinée à la sérologie et à l'analyse histologique « classique » pourrait devenir un marqueur de diagnostic permettant de différencier MC et SNCG.

Pour cela, ces résultats doivent être validés par une étude de plus grande envergure, et les patients doivent être sélectionnés grâce aux critères de diagnostic les plus récents. De plus, on ne sait pas encore, avec l'étude menée, si les miARN exprimés différemment le sont de manière basale ou s'il s'agit d'une conséquence de l'ingestion de gluten.^{ccx}

4.3.1.2.2. Expression différentielle de gènes

Les études menées afin de mieux comprendre la physiopathologie de la SNCG, suggèrent, comme nous l'avons vu, une implication de l'immunité innée et de l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Les patients souffrant de la SNCG ne présentant que des signes mineurs sur l'implication de l'intestin en lui-même, il serait possible que de faibles changements chez plusieurs gènes puissent être suffisants pour entraîner des symptômes inconfortables.

Une étude a donc été menée afin de vérifier s'il existe une différence dans l'expression des gènes entre des individus sains et des patients souffrants de la SNCG. L'expression de l'ARN, extrait de la muqueuse de 12 malades et de 7 contrôles, est étudiée grâce à des puces à ADN. Après normalisation des niveaux d'expression, les signaux aberrants sont exclus, permettant d'obtenir plus de 53 000 mesures. La moitié des sondes utilisées ciblait des transcriptions codant pour des protéines et l'autre moitié des transcriptions non-codantes.

Les transcriptions exprimées différemment sont identifiées en deux étapes :

- La première permet de sélectionner les transcriptions dont l'expression moyenne diffère d'au moins une unité par rapport à la moyenne du groupe contrôle. La distribution de la fréquence de ces différences dans le transcriptome montre que seulement une faible partie des transcriptions remplissent ces critères.
- La seconde concerne uniquement les transcriptions ayant été sélectionnées lors de la première étape. Un test t de student et une correction de Benjamini-Hochberg sont appliqués. Cela permet de sélectionner 300 transcriptions dont 228 voient leur expression significativement réduite et 72 dont l'expression est significativement augmentée. Parmi les 300 transcriptions, seulement 37 % sont des ARN codant pour des protéines.

La base de données « STRING » permet d'évaluer la connexion biologique, c'est à dire le lien entre les transcriptions différentielles et les impacts qu'elles ont au niveau biologique. Parmi les 300 transcriptions non considérées comme normales, seules 96 d'entre elles étaient répertoriées dans cette base de données. Cependant, cela a permis de montrer 25 connexions entre une transcription différente et un impact biologique, alors que le hasard donnerait seulement 11 connexions. Ce résultat, plus élevé que l'attendu, est statistiquement significatif et suggère que, dans la sélection de transcriptions obtenue, au moins une partie d'entre elles sont connectées à un impact biologique.

Afin de réduire le nombre de variables impliquées, et ainsi mieux apprécier la relation entre l'expression de gènes et la SNCG, les données obtenues font l'objet d'une analyse en « composantes principales ». Cette technique permet de réduire les dimensions pour l'exploration statistiques de données complexes, et permet de construire le modèle statistique associé et ainsi de faire des estimations et des représentations (voir Fig 28). Le premier composant principal explique près de 39 % de la variance et a été associé avec la SNCG alors que le second n'en explique que 12,7 % et n'est pas associé avec le trouble. L'analyse ainsi tirée du composant principal 1 a été capable de grouper les échantillons en deux groupes, montrant la différence dans les schémas d'expression des gènes entre groupe contrôle et SNCG.

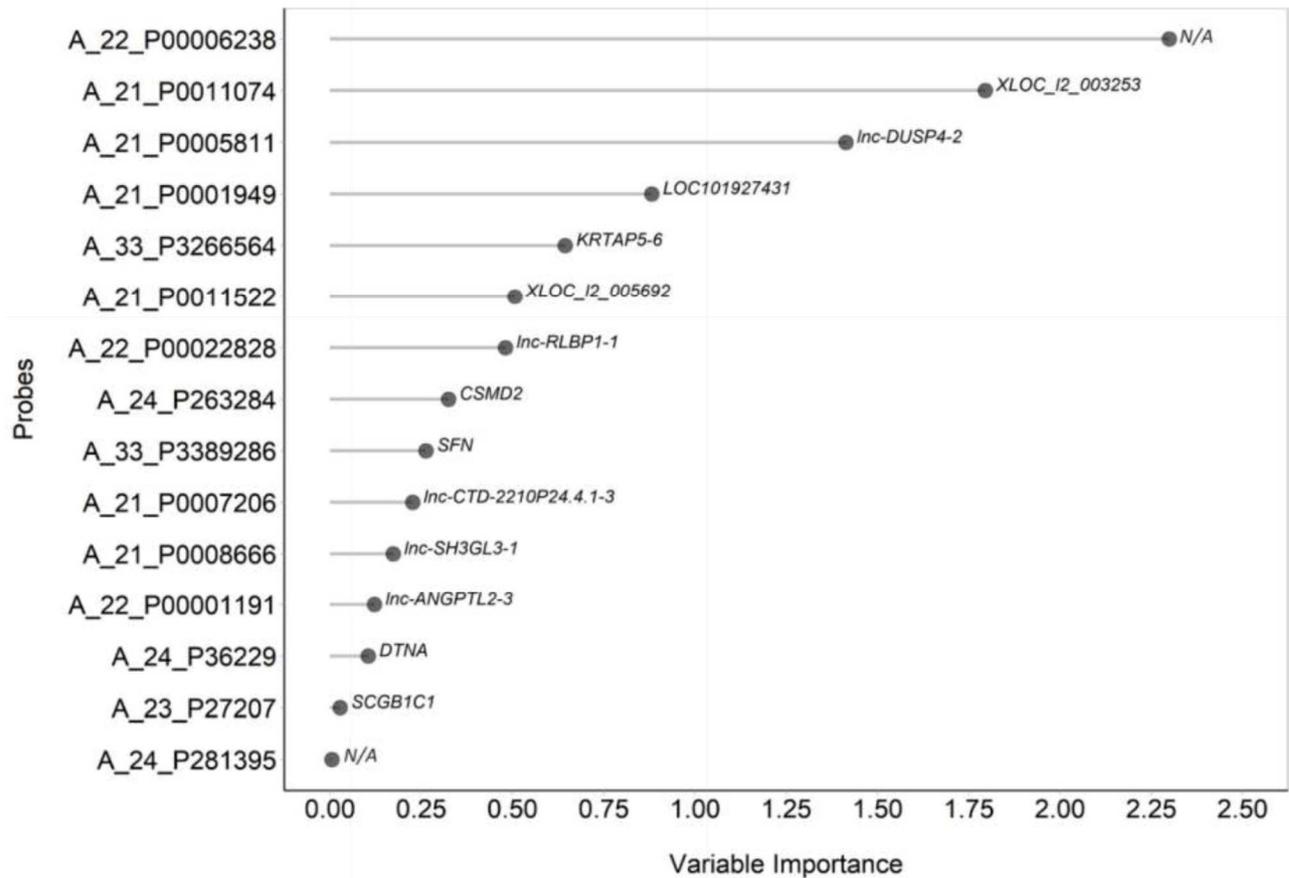


Fig 28 : Représentation de l'importance des variables identifiées par la méthode LASSO afin d'identifier un transcrit permettant le diagnostic de la sensibilité non cœliaque au gluten

Afin de définir quelle transcription pourrait être le meilleur marqueur de la SNCG et si un petit nombre d'entre eux pouvait être suffisant pour faire la distinction, la méthode LASSO a été utilisée. Cette analyse a permis de sélectionner 15 transcriptions contribuant à la différenciation des patients souffrant de la SNCG et des individus sains. Ces 15 transcriptions, étudiées sous l'angle du composant principal 1, montrent que les patients atteints de la SNCG sont homogènes et que cette faible expression génétique pourrait agir comme une signature et pourrait permettre de mieux faire la distinction entre malades et individus sains lors du diagnostic. L'étude d'une seule transcription pourrait même être suffisante pour classer des malades comme SNCG avec confiance.^{ccxi}

4.3.1.3. Concentration sérique en Zonuline et performance de diagnostic

La zonuline, comme nous l'avons vu plus tôt est une protéine impliquée dans la physiopathologie de la MC, de la SNCG et du SII. En effet, l'ingestion de gliadine, une des protéines du blé, entraîne une libération de zonuline par les cellules épithéliales qui, à son tour, provoque une augmentation de la perméabilité intestinale.

L'étude de la zonuline pourrait donc permettre de la mettre en avant comme marqueur de diagnostic dans la SNCG et d'établir des différences entre SNCG et SII afin de pouvoir classifier les patients ne souffrant pas de MC plus facilement.

Cette étude a été menée en 2015 grâce à la participation de 3 centres italiens. 4 groupes ont été constitués, le premier rassemble les patients souffrant de la SNCG, le deuxième ceux souffrant de SII avec des diarrhées prédominantes et respectant les critères de Rome III, le troisième des malades atteints de MC et le quatrième est le groupe contrôle, composé de patients ne souffrant pas de symptôme digestif.

Les données cliniques des individus étudiés (IgA anti-TGT, IgG anti-gliadine et IgE total) sont enregistrées et des biopsies intestinales sont pratiquées sur les patients des groupes SNCG et MC, mais seulement chez les malades ne suivant pas un RSG pour ce dernier groupe. Chaque individu a complété un questionnaire permettant d'apprécier les symptômes dont ils souffrent ainsi que leur gravité et leur fréquence. De plus, chez les patients atteints de la SNCG, les niveaux d'anticorps anti-gliadine ainsi que leur groupe CMH ont été analysés.

Tous les sujets de l'étude ont vu leur niveau de zonuline sérique être dosé alors qu'ils suivaient un régime contenant du gluten. Un sous-groupe de malades atteints de SNCG a ensuite suivi un régime sans gluten pendant 6 mois et la zonuline sérique des membres a ensuite été réévalué. Le taux de zonuline a été déterminé en utilisant un kit ELISA spécifique de la zonuline. Chaque échantillon a été analysé plusieurs fois et les résultats, normalisés en fonction du taux de protéines, pour donner un résultat en pg de zonuline par mg de protéine.

Parmi les différents groupes, il est important de noter certains éléments :

- La proportion de femmes dans les groupes était différente, particulièrement entre le groupe SNCG et le groupe SII.

- Les anticorps anti-TGT et anti-DPG étaient présents chez tous les sujets atteints de MC mais aussi chez certains sujets souffrant de la SNCG. Pour ces derniers, le fait de souffrir de MC a pu être écarté grâce à des raisons histologiques et génétiques.
- La proportion de sujets positifs aux IgE était significativement plus importante dans le groupe SNCG par rapport à celui MC.
- Parmi le groupe SNCG, composé de 85 patients, 37 se considèrent comme souffrant d'SNCG et 27 autres ont été confirmés comme souffrant de SNCG.

L'étude a montré les résultats suivants (voir Fig 29) :

- On ne retrouve pas de différence significative entre le groupe souffrant du SII-D et le groupe contrôle composé d'individus sains.
- On retrouve, chez les groupes SNCG et MC, des niveaux de zonuline significativement plus élevés que chez le groupe SII-D.
- On ne retrouve pas de différence significative entre les groupes SNCG et MC.
- Les patients se considérant SNCG montrent des niveaux de zonuline plus importants que les autres individus souffrant de la SNCG, confirmés ou non.
- Aucune différence significative n'a été remarquée entre les patients SNCG non confirmés et confirmés.

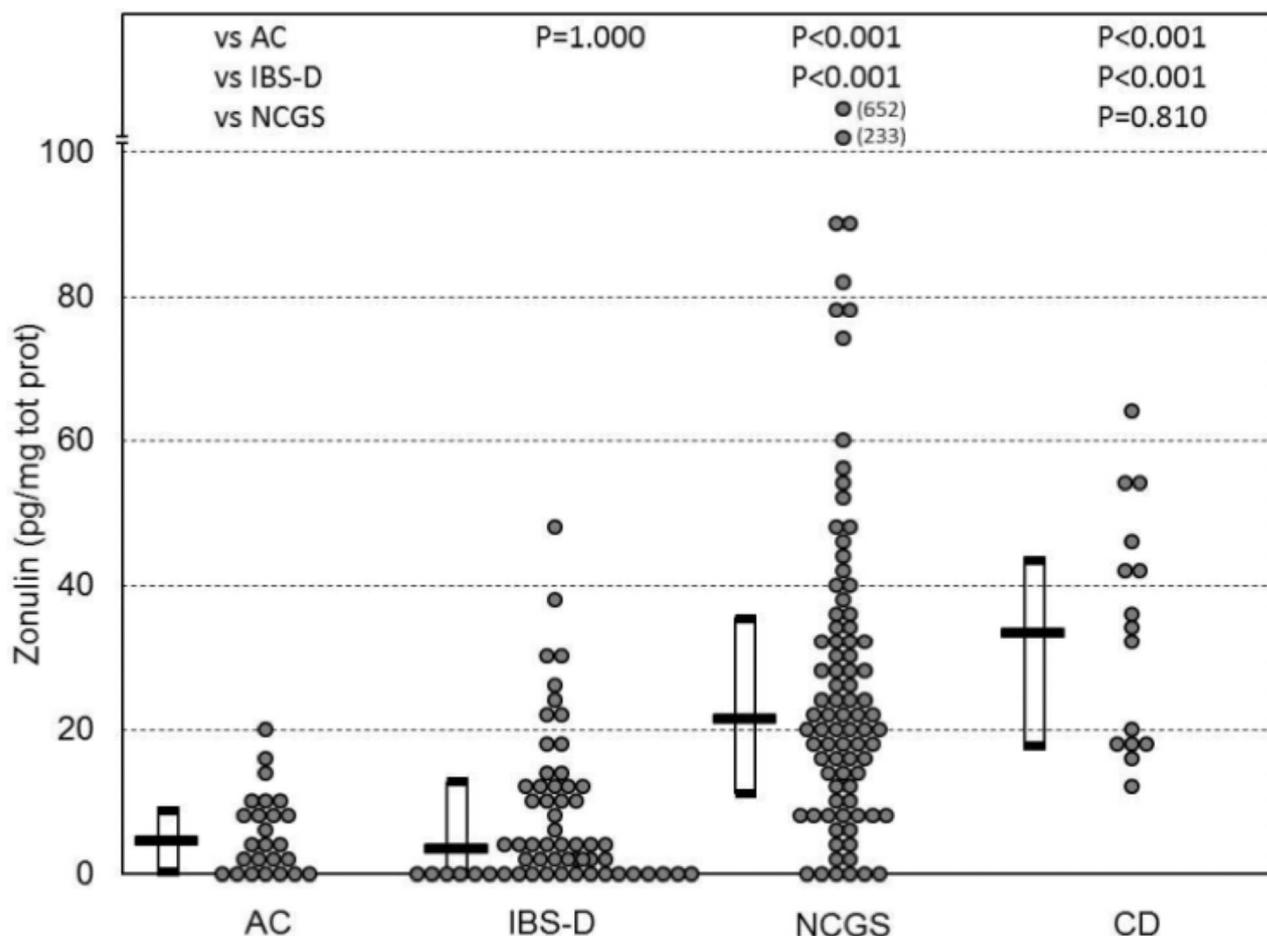


Fig 29 : Comparaison de la concentration sérique en zonuline les groupes de malades et le groupe contrôle

Durant cette étude, le lien entre le niveau de zonuline et les données cliniques a pu être étudié. De manière générale, le niveau de zonuline est corrélé positivement à la fréquence et à la sévérité de la distension abdominale. Chez les sujets souffrant de la SNCG, la zonuline est significativement corrélée avec l'âge, le sexe, le niveau d'anticorps IgE, les douleurs abdominales, la fréquence de distension, l'anxiété et les engourdissements.

Cette étude a également permis de mettre en évidence la possibilité d'utiliser ce taux de zonuline comme marqueur de diagnostic. Le meilleur résultat correspond à la discrimination de patients souffrants de MC par rapport à des témoins asymptomatiques, avec une sensibilité de 93,3 % et une spécificité de 96,0 %. Cependant, la discrimination entre patients atteints de la SNCG et individus sains donne également de bons résultats. En effet, on retrouve une sensibilité de 88,0 % à 93,3 %, en fonction de la différence de Zonuline (pg)/Protéine (mg).

Plus cette dernière est importante et plus la sensibilité est grande. Cependant, les résultats n'étant pas significativement différents entre SNCG et MC, il n'est pas possible de discriminer ces deux groupes sur ce critère. Il sera donc nécessaire d'écarter la MC avant de pouvoir faire le diagnostic de la SNCG par ce moyen.

Le SII-D et la SNCG partagent des symptômes très similaires, il est donc difficile de les différencier par ce biais. C'est pourquoi le développement d'un algorithme de diagnostic différentiel est lancé. Ce dernier se repose sur des données démographiques, cliniques et biologiques.

La MC est écartée directement par l'étude des taux d'anticorps spécifiques, les anticorps anti-TGT. Si le patient ne souffre pas de ce trouble, l'algorithme calcule un indice de discrimination en considérant le genre, le taux de zonuline sérique ainsi que la sévérité des douleurs abdominales et des distensions. La valeur de cet indice, entre 0 et 1, permet d'obtenir une probabilité pour les deux troubles et permet d'adapter le reste de la conduite du diagnostic.

Cette étude comporte cependant quelques limites :

- Des facteurs diététiques autres que le gluten n'ont pas été pris en compte, les FODMAPs ou les ATIs, comme pouvant être impliqués dans les symptômes des patients souffrant de la SNCG.
- Le manque d'application des critères de Rome chez les SNCG, alors qu'ils devraient être pris en compte dans les études suivantes.
- Le ratio Hommes/Femmes est inhabituel alors que l'étude montre que le sexe est un des facteurs clef du développement de l'algorithme.

L'algorithme développé ici est un outil prometteur car il permet d'affiner la discrimination entre SNCG et SII-D grâce à une échelle de probabilité, montrant également quand le diagnostic est peu fiable (proche de 0,5) et quand il l'est fortement (indice proche de 0 ou 1). La simplicité et la très faible invasivité de ce test en font un bon outil diagnostic et ferait de la zonuline un bon marqueur de diagnostic dans ce cadre.^{ccxii}

4.3.2. Traitement contre la SNCG

Le fait que le gluten soit à l'origine de cette maladie n'ayant pas encore été établi assurément, des méthodes se développent afin de couvrir les alternatives, comme les inhibiteurs de l'Alpha-Amylase / Trypsine, afin d'améliorer le confort de vie du malade. Nous savons que les ATI déclencheraient le dysfonctionnement de la barrière intestinale, via le TLR4, et qu'ils potentialiseraient la réponse inflammatoire intestinale au gluten.

4.3.2.1. Dégradation des ATI par la fermentation au levain

Ces molécules sont résistantes à la chaleur et à la dégradation par les protéases intestinales. Cependant, une solution pour diminuer la concentration en ATI dans le pain a pu être trouvée. En effet, une étude in-vitro comparant l'effet de deux types de fermentations sur la concentration en ATI a été réalisée. Lors de la fermentation à base de levure, technique devenue majoritaire depuis les années 1920, on n'observe pas de diminution de la teneur en ATI. Cependant, lors d'une fermentation utilisant du levain, lorsque le pH descend en dessous de 4, on observe l'activation de protéases aspartiques qui dégradent les tétramères d'ATI. Leur activité inhibitrice est réduite après ce type de fermentation, et les produits ainsi obtenus entraîneraient une réaction inflammatoire plus faible que s'ils avaient subi une fermentation à base de levure.^{ccxiii}

4.3.2.2. Régime sans FODMAPs

Dans le même principe que le régime sans gluten, il est possible de mettre en place un régime sans FODMAPs pour améliorer le confort du malade. Cependant, dans le cas où le facteur déclencheur des symptômes n'a pas pu être clairement établi, il sera nécessaire de combiner les deux régimes.

Cependant, le RSG montre déjà des différences nutritionnelles avec un régime « classique », l'ajout de la contrainte FODMAPs pourrait encore plus déséquilibrer les apports.

Afin de comparer les qualités nutritionnelles d'un RSG et d'un régime RSG et sans FODMAPs, une étude a été menée sur 46 patients atteints de maladie cœliaque et présentant les symptômes de la maladie. Elle n'a pas montré de différences significatives sur les apports

nutritionnels. Cependant, il peut être intéressant de noter que cette étude montre principalement que les malades sous RSG ont des apports nutritionnels de mauvaise qualité, mais cela dépend principalement des participants. En effet, ils pouvaient choisir les produits à consommer parmi un panier global, ce qui peut être source de disparité, surtout dans le cas d'un petit échantillon. Si les repas sont établis par un nutritionniste, on ne retrouve aucune disparité nutritive sur 3 semaines de régime.

4.3.2.3. Régime sans gluten en association avec *Bifidobacterium longum ES1*

Bifidobacterium longum ES1 est une souche de probiotiques qui est capable de coloniser l'intestin de l'Homme. Elle est également capable de dégrader la gliadine. Dans le but de trouver de nouvelles solutions nutritionnelles pour améliorer la qualité de vie des malades, en réduisant leur symptômes, l'association de cette souche bactérienne avec la consommation d'un RSG a été étudiée.

Des patients souffrant de symptômes attribuables à la SNCG, et ayant été diagnostiqués comme ne souffrant pas de maladie cœliaque ou d'allergie au blé, participent à cette étude, ainsi qu'un groupe témoin, suivant un RSG mais sans *Bifidobacterium longum ES1*.

Bien que l'étude soit menée sur un faible nombre de sujets, les résultats montrent que la combinaison de RSG et de *Bifidobacterium longum ES1* a un meilleur impact sur les symptômes qu'un RSG seul. En effet, la fréquence et l'intensité des symptômes observés ont été réduites de manière plus importante dans le régime combinant RSG et *Bifidobacterium longum ES1*.^{ccxiv}

Conclusion

La découverte et l'exploitation de l'agriculture a permis à l'être humain d'augmenter la taille de ses communautés, de construire des villages, des villes puis des civilisations. Ce développement de l'être humain a été supporté par les céréales, et plus particulièrement le blé dans les régions d'Afrique du Nord, d'Europe, des plaines d'Asie et de la péninsule arabique. En effet, le blé était la céréale la plus adaptée à ces environnements.

L'Homme a dû améliorer le blé afin de répondre à ses propres besoins. Pour cela, une des solutions était d'augmenter les apports protéiques prodigués par chaque plant. L'Homme a donc sélectionné pendant des milliers d'années les plants les plus aptes à nourrir la population. Cela s'est traduit par une sélection des plants portant le plus de grains, par exemple, mais aussi ceux contenant le plus de protéines de réserve et donc, de gluten. Sa concentration augmente donc au fur et à mesure des sélections.

Bien que les plants de blé aient permis un développement spectaculaire de l'espèce humaine dans ces zones, ce n'est pas une plante miracle. La fabrication de pain et leur consommation sont responsables de différentes maladies, dont l'asthme du boulanger et la maladie cœliaque, attestée depuis la Grèce antique.

Nous nous sommes concentrés, dans cette thèse, sur les deux principaux troubles gastriques, la maladie cœliaque et l'intolérance non cœliaque au gluten. Ce sont des troubles très similaires sur le plan symptomatique et se rapprochant également de nombreuses autres maladies intestinales. Ils peuvent se déclarer à n'importe quel stade de la vie et concernent une proportion non négligeable de la population occidentale. Les symptômes étant très généraux et divers, une grande partie de la population de malades est certainement sous-estimée.

Les mécanismes physiopathologiques sont suffisamment bien établis, dans le cadre de la maladie cœliaque, pour développer un test diagnostique, alors que ce n'est pas le cas de la sensibilité non cœliaque au gluten. En effet, la maladie cœliaque est étudiée depuis plusieurs dizaines d'années alors que la sensibilité non cœliaque au gluten n'a été considérée comme un véritable trouble nécessitant des recherches que dernièrement, le fait que le gluten soit à l'origine des symptômes de cette dernière n'est pas encore complètement établi.

Il est très probable, dans les deux troubles, que les symptômes soient liés à un manque de tolérance du système immunitaire envers certains éléments ingérés. Les mécanismes physiologiques de la tolérance orale ne sont pas encore totalement connus, ce qui complexifie l'étude des deux troubles. En effet, il semblerait que la maladie cœliaque soit déclenchée par un manque de tolérance de la part du système immunitaire adaptatif alors que, dans la sensibilité non cœliaque au gluten, l'immunité innée semble plus impliquée, sans que cela ne soit confirmé jusqu'à présent. Cependant, l'étude de ces deux maladies joue un grand rôle dans l'amélioration des connaissances sur la tolérance orale et les maladies auto-immunes. Certaines prédispositions génétiques partagées ont même pu être mises en évidence dans différentes maladies comme le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde.

Les méthodes de diagnostic pour la maladie cœliaque se sont améliorées ces dernières années, grâce à la découverte des anticorps dirigés vers la transglutaminase tissulaire et le développement de tests adaptés.

Bien que des marqueurs spécifiques de la sensibilité non cœliaque au gluten semblent avoir été découverts, les méthodes de diagnostic associées n'ont pas encore été acceptées par la communauté scientifique, leur approbation nécessitant de nouvelles études afin de confirmer les premiers résultats. De plus, les méthodes venant d'être développées, leur sensibilité et spécificité ne sont pas encore assez élevées, particulièrement pour distinguer maladie cœliaque et intolérance non cœliaque au gluten.

Grâce au grand engouement que provoque la mode du sans gluten, et la demande en constante augmentation, la recherche se développe rapidement afin de couvrir la demande. Ces recherches n'amélioreront pas la même occasion la prise en charge des individus souffrant vraiment de ces troubles en élargissant l'offre de produits sans gluten ou en permettant le développement de traitements non médicamenteux réduisant l'impact de la consommation de gluten. En effet, les individus atteints de maladie cœliaque et suivant un régime sans gluten ont souvent du mal à le suivre parfaitement.

Cependant, si l'ensemble des ressources sont concentrées sur l'élaboration de compléments alimentaires ou de probiotiques, révélés très peu efficaces mais déjà en vente, la création de vraies solutions thérapeutiques efficaces pour les malades risque de prendre plus de temps.

Les recherches sur la maladie cœliaque et la sensibilité non cœliaque au gluten permettent à la fois de progresser sur la compréhension de ces maladies, mais aussi sur les maladies inflammatoires, auto-immunes mais également sur la physiologie de l'interaction des compartiments interne et externe au niveau de l'intestin. Ces recherches transversales et le développement d'outils d'analyses, pouvant être utilisés dans d'autres troubles, permettront sans doute l'amélioration des connaissances dans d'autres pathologies. Par exemple, l'étude des profils lipidiques dans le cadre de la maladie cœliaque a permis de déceler des marqueurs sanguins des mois voire des années avant le déclenchement de la maladie. Cette méthode est une grande avancée, elle permettrait d'améliorer grandement la compréhension des troubles liés en permettant une observation plus facile du déclenchement du trouble, comme la bascule de la tolérance, avant les premiers symptômes. De plus, cela améliorerait grandement la prise en charge des malades, ou futurs malades, afin de repousser voire empêcher l'apparition de la maladie.

La sensibilité non cœliaque au gluten reste un sujet peu connu, dont le diagnostic se base sur l'exclusion des autres troubles. Bien que son existence ait été mise en doute, les recherches montrent que cette maladie existe bien, malgré la difficulté de trouver des marqueurs de diagnostic ou d'expliquer sa physiopathologie.

Pour le moment, le régime sans gluten est toujours le seul traitement réellement efficace. Ce dernier possède des défauts, principalement le fait que ce dernier apparaisse plus sain qu'un régime normal alors que les produits composants ce régime sont en moyenne plus gras, plus sucrés ou plus salés que ceux contenant du gluten, et mènent plus facilement à des déséquilibres alimentaires. Ainsi, le passage à un régime sans gluten ne doit pas se faire sans consultation et raison médicale, celui-ci entraînant également la résorption des marqueurs de diagnostics chez les malades, empêchant leur diagnostic. Cependant, même des médecins conseillent à leurs patients d'entamer un régime sans gluten avant même le test sanguin. Cela montre une nécessité de continuer l'éducation des professionnels de santé sur les problématiques de ce régime et le comportement à adopter lors de son diagnostic.

De plus en plus de personnes s'auto-diagnostiquent malades cœliaques ou sensibles au gluten et commencent à suivre un régime sans gluten sans confirmation du diagnostic. Cela peut être expliqué par la lourdeur de la procédure et la réalisation quasi-obligatoire d'une biopsie afin

de confirmer le diagnostic. Cependant, grâce à l'amélioration des connaissances sur la maladie cœliaque via la poursuite d'études de grandes ampleurs, certains marqueurs, comme des anticorps particulièrement élevés permettent de la rendre facultative. De plus, de nouvelles méthodes non invasives se démocratisent, comme le système de microscopie photoacoustique non interférométrique sans contact. Cela permettra de diagnostiquer plus de malades, les risques et la pénibilité du diagnostic étant réduits, et plus efficacement, entraînant une meilleure évaluation de la population de malades.

On peut espérer que, grâce à l'engouement autour des troubles liés à l'ingestion de gluten, dans les prochaines années, la poursuite des études permettent le développement de traitements permettant l'ingestion de gluten, mais également des découvertes permettant l'élaboration de traitements plus efficaces, dans le cadre des maladies inflammatoires et/ou auto-immunes, grâce aux recherches effectuées dans le cadre de la maladie cœliaque et l'intolérance non cœliaque au gluten. En effet, progresser sur les sujets de la relation hôte-microbiote, des mécanismes liés à la tolérance et à l'immunité et de la régulation de l'inflammation par le corps humain, sont des domaines transverses qui pourront avoir de nombreuses conséquences sur la compréhension et la prise en charge des multiples troubles et maladies, améliorant donc au final le confort de vie des patients.

Bibliographie

- i Anna Sapone et al., « Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification », *BMC Medicine* 10 (7 février 2012): 13, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>.
- ii Concepts K, « Anatomie du grain de blé », consulté le 17 septembre 2022, <https://inewa.ca/nutrition/item/56-anatomie-du-grain-de-ble>.
- iii « Comprendre l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque », consulté le 12 juillet 2021, <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/definition-causes-facteurs-favorisants>.
- iv « rapport_maladie_coeliaque.pdf », consulté le 30 août 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_maladie_coeliaque.pdf.
- v « Intestin grêle », in *Wikipédia*, 4 février 2021, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Intestin_gr%C3%AAle&oldid=179573088.
- vi Louise FINEL, « LES ÉTAPES DE LA DIGESTION (partie 5) : l'intestin grêle », *Bonheur de Diet* (blog), 29 novembre 2020, <https://bonheurediet.com/les-etapes-de-la-digestion-partie-5-lintestin-grele/>.
- vii « Duodénum ».
- viii « Jejunum », in *Wikipedia*, 31 janvier 2021, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Jejunum&oldid=1004006471>.
- ix « L'intestin grêle - Société canadienne du cancer », www.cancer.ca, consulté le 16 août 2021, <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine/small-intestine-cancer/the-small-intestine/?region=bc>.
- x « Ileum », in *Wikipedia*, 31 janvier 2021, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ileum&oldid=1004006878>.
- xi « Valvule connivente », in *Wikipédia*, 2 mai 2020, https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Valvule_connivente&oldid=170353664.
- xii « Intestinal Villus », in *Wikipedia*, 11 mars 2021, https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Intestinal_villus&oldid=1011474483.
- 9Qiao, S.-W. et al. Refining the rules of gliadin T cell epitope binding to the disease-associated DQ2 molecule in celiac disease: importance of proline spacing and glutamine deamidation. *J. Immunol.* 182, 4158–4166 (2005).
- xiii « 5ème : schéma d'une villosité intestinale « Blog des SVT », consulté le 17 septembre 2022, <https://lewebpedagogique.com/svtmissions/2018/09/27/5eme-schema-dune-villosite-intestinale/>.
- xiv « Les entérocytes », consulté le 17 septembre 2022, <https://bio.m2osw.com/gcartable/enterocyte.htm>.
- xv Ann L. Daugherty et Randall J. Mrsny, « Transcellular Uptake Mechanisms of the Intestinal Epithelial Barrier Part One », *Pharmaceutical Science & Technology Today* 2, n° 4 (avril 1999): 144-51, [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00142-X](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00142-X).
- xvi Jordan Voisine et Valérie Abadie, « Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease », *Frontiers in Immunology* 12 (2 juin 2021): 674313, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674313>.
- xvii « Tissue Transglutaminase », in *Wikipedia*, 1 mai 2022, https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tissue_transglutaminase&oldid=1085658611.
- xviii R. Ientile, D. Caccamo, et M. Griffin, « Tissue Transglutaminase and the Stress Response », *Amino Acids* 33, n° 2 (août 2007): 385-94, <https://doi.org/10.1007/s00726-007-0517-0>.
- xix Thomas R. DiRaimondo, Cornelius Klöck, et Chaitan Khosla, « Interferon- γ Activates Transglutaminase 2 via a Phosphatidylinositol-3-Kinase-Dependent Pathway: Implications for Celiac Sprue Therapy », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 341, n° 1 (avril 2012): 104-14, <https://doi.org/10.1124/jpet.111.187385>.
- xx Xi Jin et al., « Activation of Extracellular Transglutaminase 2 by Thioredoxin », *The Journal of Biological Chemistry* 286, n° 43 (28 octobre 2011): 37866-73, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.287490>.
- xxi Voisine et Abadie, « Interplay Between Gluten, HLA, Innate and Adaptive Immunity Orchestrates the Development of Coeliac Disease ».
- xxii Prashant Singh et al., « Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis », *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 16, n° 6 (1 juin 2018): 823-836.e2, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>. Singh et al.
- xxiii Sonia S. Kupfer et Bana Jabri, « Celiac Disease Pathophysiology », *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 22, n° 4 (octobre 2012): 10.1016/j.giec.2012.07.003, <https://doi.org/10.1016/j.giec.2012.07.003>.

-
- xxiv Valérie Abadie et Bana Jabri, « IL-15: A Central Regulator of Celiac Disease Immunopathology », *Immunological Reviews* 260, n° 1 (juillet 2014): 15, <https://doi.org/10.1111/imr.12191>.
- xxv S Godat et al., « [An update on celiac disease] », *Revue médicale suisse* 9 (4 septembre 2013): 1584-89.
- xxvi « Celiac Disease Pathophysiology - PMC », consulté le 17 septembre 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872820/>.
- xxvii Georg Oberhuber, Gerhard Granditsch, et Harald Vogelsang, « The Histopathology of Coeliac Disease: Time for a Standardized Report Scheme for Pathologists », *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 11, n° 10 (octobre 1999): 1185, <https://doi.org/10.1097/00042737-199910000-00019>.
- xxviii « Intestinal lesions celiac - UpToDate », consulté le 17 septembre 2022, <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F60343>.
- xxix Leticia Tordesillas et M. Cecilia Berin, « Mechanisms of oral tolerance », *Clinical reviews in allergy & immunology* 55, n° 2 (octobre 2018): 107-17, <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8680-5>.
- xxx Howard L. Weiner et al., « Oral Tolerance », *Immunological reviews* 206 (août 2005): 232-59, <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x>.
- xxxi Martin Vaeth et Stefan Feske, « NFAT control of immune function: New Frontiers for an Abiding Trooper », *F1000Research* 7 (2 mars 2018): 260, <https://doi.org/10.12688/f1000research.13426.1>.
- xxxii G Süss et K Shortman, « A Subclass of Dendritic Cells Kills CD4 T Cells via Fas/Fas-Ligand-Induced Apoptosis. », *Journal of Experimental Medicine* 183, n° 4 (1 avril 1996): 1789-96, <https://doi.org/10.1084/jem.183.4.1789>.
- xxxiii Takashi Izawa et al., « Fas-Independent T-Cell Apoptosis by Dendritic Cells Controls Autoimmune Arthritis in MRL/Lpr Mice », éd. par Pierre Bobé, *PLoS ONE* 7, n° 12 (12 décembre 2012): e48798, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048798>.
- xxxiv Mariam Nasreen et al., « Steady-State Antigen-Expressing Dendritic Cells Terminate CD4+ Memory T-Cell Responses », *European Journal of Immunology* 40, n° 7 (juillet 2010): 2016-25, <https://doi.org/10.1002/eji.200940085>.
- xxxv Tony J. Kenna, Ranjeny Thomas, et Raymond J. Steptoe, « Steady-State Dendritic Cells Expressing Cognate Antigen Terminate Memory CD8+ T-Cell Responses », *Blood* 111, n° 4 (15 février 2008): 2091-2100, <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-103200>.
- xxxvi Tony J. Kenna et al., « Targeting Antigen to Diverse APCs Inactivates Memory CD8 + T Cells without Eliciting Tissue-Destructive Effector Function », *The Journal of Immunology* 184, n° 2 (15 janvier 2010): 598-606, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900032>.
- xxxvii Honorio Torres-Aguilar et al., « Tolerogenic Dendritic Cells Generated with Different Immunosuppressive Cytokines Induce Antigen-Specific Anergy and Regulatory Properties in Memory CD4 + T Cells », *The Journal of Immunology* 184, n° 4 (15 février 2010): 1765-75, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902133>.
- xxxviii Mario R. Ehlers et Mark R. Rigby, « Targeting Memory T Cells in Type 1 Diabetes », *Current Diabetes Reports* 15, n° 11 (novembre 2015): 84, <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0659-5>.
- xxxix Andrew J Page, Mandy L Ford, et Allan D Kirk, « Memory T-Cell-Specific Therapeutics in Organ Transplantation », *Current Opinion in Organ Transplantation* 14, n° 6 (décembre 2009): 643-49, <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328332bd4a>.
- xl Leticia Tordesillas et M. Cecilia Berin, « Mechanisms of Oral Tolerance », *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 55, n° 2 (octobre 2018): 107, <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8680-5>.
- xli « celiac-disease-french-2016.pdf », consulté le 30 juillet 2022, <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2016.pdf>.
- xlii Jonas F Ludvigsson et al., « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms », *Gut* 62, n° 1 (janvier 2013): 43-52, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>.
- xliii « celiac-disease-french-2016.pdf », consulté le 31 août 2021, <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-french-2016.pdf>.
- xliv « celiac-disease-french-2016.pdf ».
- xlv W. Sbai et al., « Celiac Crisis in a Multi-Trauma Adult Patient », *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 40, n° 3 (juin 2016): e31-32, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.10.003>.
- xlvi Satu Korpimäki et al., « Gluten-Sensitive Hypertransaminasemia in Celiac Disease: An Infrequent and Often Subclinical Finding », *American Journal of Gastroenterology* 106, n° 9 (septembre 2011): 1689-96, <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.134>.
- xlvii « celiac-disease-french-2016.pdf ».
- xlviii Sampsa Kinos et al., « Burden of Illness in Screen-Detected Children With Celiac Disease and Their Families », *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 55, n° 4 (octobre 2012): 412-16, <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825f18ff>.

- xlix Kalle Kurppa et al., « Benefits of a Gluten-Free Diet for Asymptomatic Patients With Serologic Markers of Celiac Disease », *Gastroenterology* 147, n° 3 (septembre 2014): 610-617.e1, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.003>.
- l « Maladie cœliaque : de l'enfance à l'âge adulte », FMC-HGE, 27 mars 2013, <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-cœliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/>.
- li B. Admou et al., « Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing », *Gastroenterology Research and Practice* 2012 (2012): 637187, <https://doi.org/10.1155/2012/637187>.
- lii « Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive », consulté le 20 septembre 2021, <https://www.snfge.org/content/maladie-cœliaque>.
- liiii « Maladie cœliaque | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ».
- liv Elena Lionetti et al., « Celiac Disease from a Global Perspective », *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 29, n° 3 (juin 2015): 365-79, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.004>.
- lv Lionetti et al., « Celiac Disease from a Global Perspective ».
- lvi James A. King et al., « Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis », *American Journal of Gastroenterology* 115, n° 4 (avril 2020): 507-25, <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000523>.
- lvii Benjamin Lebwohl et al., « Gender and Racial Disparities in Duodenal Biopsy to Evaluate For Celiac Disease », *Gastrointestinal endoscopy* 76, n° 4 (octobre 2012): 779-85, <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.05.011>.
- lviii Benjamin Lebwohl et Alberto Rubio-Tapia, « Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease », *Gastroenterology* 160, n° 1 (janvier 2021): 63-75, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.098>.
- lix Elena Lionetti et Carlo Catassi, « Co-Localization of Gluten Consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 Genotypes, a Clue to the History of Celiac Disease », *Digestive and Liver Disease* 46, n° 12 (1 décembre 2014): 1057-63, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>.
- lx Elena Lionetti et Carlo Catassi, « Co-Localization of Gluten Consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 Genotypes, a Clue to the History of Celiac Disease », *Digestive and Liver Disease* 46, n° 12 (1 décembre 2014): 1057-63, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>.
- lxi Elena Lionetti et Carlo Catassi, « Co-Localization of Gluten Consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 Genotypes, a Clue to the History of Celiac Disease », *Digestive and Liver Disease* 46, n° 12 (1 décembre 2014): 1057-63, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>.
- lxii Elena Lionetti et Carlo Catassi, « Co-Localization of Gluten Consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 Genotypes, a Clue to the History of Celiac Disease », *Digestive and Liver Disease* 46, n° 12 (1 décembre 2014): 1057-63, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>.
- lxiii Elena Lionetti et Carlo Catassi, « Co-Localization of Gluten Consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 Genotypes, a Clue to the History of Celiac Disease », *Digestive and Liver Disease* 46, n° 12 (1 décembre 2014): 1057-63, <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.002>.
- lxiv « Maladie cœliaque : de l'enfance à l'âge adulte », FMC-HGE, 27 mars 2013, <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/maladie-cœliaque-de-lenfance-a-lage-adulte/>.
- lxv « affiche_campagne.jpg (703x1000) », consulté le 31 juillet 2022, https://www.afdiag.fr/phototheque/photos/charte/affiche_campagne.jpg.
- lxvi Gloria Serena et al., « The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes », *Nutrients* 7, n° 9 (26 août 2015): 7143-62, <https://doi.org/10.3390/nu7095329>.
- lxvii Denise Faustman, *The Value of BCG and TNF in Autoimmunity*, Elsevier Science, s. d. Faustman.
- lxviii Canadian Celiac Association, « Gluten Challenge », *Canadian Celiac Association* (blog), consulté le 17 septembre 2021, <https://www.celiac.ca/healthcare-professionals/diagnosis/gluten-challenge/>. Association.
- lxix « synthese_maladie_cœliaque.pdf », consulté le 1 septembre 2021, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_maladie_cœliaque.pdf. « synthese_maladie_cœliaque.pdf ».
- lxx P.P. Seah et al., « ANTI-RETICULIN ANTIBODIES IN CHILDHOOD CÆLIAC DISEASE », *The Lancet* 298, n° 7726 (septembre 1971): 681-82, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92248-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92248-3). Seah et al.
- lxxi R. Von Essen, E. Savilahti, et Pirkko Pelkonen, « RETICULIN ANTIBODY IN CHILDREN WITH MALABSORPTION », *The Lancet* 299, n° 7761 (mai 1972): 1157-59, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)91377-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)91377-3). Essen, Savilahti, et Pelkonen.
- lxxii R. Wright, « Immunological Studies in Coeliac Disease », *International Archives of Allergy and Immunology* 45, n° 1-2 (1973): 216-17, <https://doi.org/10.1159/000231032>. Wright.

- lxxiii T.P. Chorzelski et al., « IgA Anti-Endomysium Antibody. A New Immunological Marker of Dermatitis Herpetiformis and Coeliac Disease », *British Journal of Dermatology* 111, n° 4 (octobre 1984): 395-402, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1984.tb06601.x>.Chorzelski et al.
- lxxiv S Lepers et al., « La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux », *La Revue de Médecine Interne* 25, n° 1 (janvier 2004): 22-34, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2003.10.001>.Lepers et al.
- lxxv Walburga Dieterich et al., « Identification of Tissue Transglutaminase as the Autoantigen of Celiac Disease », *Nature Medicine* 3, n° 7 (juillet 1997): 797-801, <https://doi.org/10.1038/nm0797-797>.Dieterich et al.
- lxxvi « 2004CeliacDisease118pdf.pdf », consulté le 6 septembre 2021, <https://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118pdf.pdf>.« 2004CeliacDisease118pdf.pdf ».
- lxxvii « Intolérance au gluten : quels symptômes ? », consulté le 15 septembre 2021, <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/symptomes-diagnostic-evolution-intolerance-gluten>.« Intolérance au gluten ».
- lxxviii V. Verkarre et N. Brousse, « Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque », *Pathologie Biologie* 61, n° 2 (avril 2013): e13-19, <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2011.03.003>.Verkarre et Brousse.
- lxxix « BSPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease in Children », Coeliac UK, consulté le 16 septembre 2021, <https://www.coeliac.org.uk/document-library/122-bspghan/>.« BSPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease in Children ».
- lxxx « rapport_maladie_coeliaque.pdf », consulté le 18 septembre 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_maladie_coeliaque.pdf.
- lxxxi « rapport_maladie_coeliaque.pdf ».
- lxxxii L. M. M. Costes et al., « IL-10 Signaling Prevents Gluten-Dependent Intraepithelial CD4+ Cytotoxic T Lymphocyte Infiltration and Epithelial Damage in the Small Intestine », *Mucosal Immunology* 12, n° 2 (mars 2019): 479-90, <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0118-0>.
- lxxxiii « REED - Revista Española de Enfermedades Digestivas », consulté le 3 septembre 2022, <https://www.reed.es/ArticuloFicha.aspx?id=4099&hst=0&idR=91&tp=1>.
- lxxxiv Yalçın Kara et al., « IL-15 Gene Polymorphism in Celiac Disease Patients and Their Siblings », *The Turkish Journal of Gastroenterology* 32, n° 4 (1 avril 2021): 349-56, <https://doi.org/10.5152/tjg.2021.19083>.
- lxxxv David A van Heel et al., « A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21 », *Nature genetics* 39, n° 7 (juillet 2007): 827-29, <https://doi.org/10.1038/ng2058>.van Heel et al.
- lxxxvi Craig Sturgeon et Alessio Fasano, « Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases », *Tissue Barriers* 4, n° 4 (21 octobre 2016): e1251384, <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
- lxxxvii Sturgeon et Fasano, « Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases ».
- lxxxviii A Ivarsson et al., « Epidemic of Coeliac Disease in Swedish Children », *Acta Paediatrica* 89, n° 2 (février 2000): 165-71, <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb01210.x>.
- lxxxix Carin Andrén Aronsson et al., « Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk », *JAMA* 322, n° 6 (13 août 2019): 514-23, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10329>.Andrén Aronsson et al.
- xc Nicolai A. Lund-Blix et al., « Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Nationwide Cohort Study », *American Journal of Gastroenterology* 114, n° 8 (août 2019): 1299-1306, <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000331>.Lund-Blix et al.
- xc1 H. Szajewska et al., « Systematic Review with Meta-Analysis: Early Infant Feeding and Coeliac Disease – Update 2015 », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 41, n° 11 (2015): 1038-54, <https://doi.org/10.1111/apt.13163>.Szajewska et al., « Systematic Review with Meta-Analysis ».
- xc2 Marco Silano et al., « Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review », *BMJ Open* 6, n° 1 (25 janvier 2016): e009163, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009163>.Silano et al.
- xc3 Caroline R. Meijer et al., « Does Infant Feeding Modulate the Manifestation of Celiac Disease and Type 1 Diabetes? », *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 20, n° 3 (mai 2017): 222-26, <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000367>.Meijer et al.
- xc4 Leeor Plot et Howard Amital, « Infectious Associations of Celiac Disease », *Autoimmunity Reviews* 8, n° 4 (février 2009): 316-19, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.10.001>.Plot et Amital.
- xcv George Plitas et Alexander Y. Rudensky, « Regulatory T Cells: Differentiation and Function », *Cancer Immunology Research* 4, n° 9 (2 septembre 2016): 721, <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0193>.Plitas et Rudensky.

-
- xcvi Romain Bouziat et al., « Murine Norovirus infection induces TH1 inflammatory responses to dietary antigens », *Cell host & microbe* 24, n° 5 (14 novembre 2018): 677-688.e5, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.004>.Bouziat et al.
- xcvii Romain Bouziat et al., « Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease », *Science (New York, N.Y.)* 356, n° 6333 (7 avril 2017): 44-50, <https://doi.org/10.1126/science.aah5298>.Bouziat et al.
- xcviii Romain Bouziat et al., « Murine Norovirus infection induces TH1 inflammatory responses to dietary antigens », *Cell host & microbe* 24, n° 5 (14 novembre 2018): 677-688.e5, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.004>.
- xcix B.T. Cooper et al., « Gluten-Sensitive Diarrhea without Evidence of Celiac Disease », *Gastroenterology* 79, n° 5 (novembre 1980): 801-6, [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90432-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90432-1).
- c Alessio Fasano et al., « Nonceliac Gluten Sensitivity », *Gastroenterology* 148, n° 6 (mai 2015): 1195-1204, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.049>.
- ci Hanna Fjeldheim Dale et al., « Assessment of Markers of Gut Integrity and Inflammation in Non-Celiac Gluten Sensitivity After a Gluten Free-Diet », *International Journal of General Medicine* 14 (8 décembre 2021): 9459-70, <https://doi.org/10.2147/IJGM.S333078>.
- cii Umberto Volta, Maria Teresa Bardella, Antonino Calabrò, Riccardo Troncone, et Gino Roberto Corazza, « An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity », *BMC Medicine* 12 (23 mai 2014): 85, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-85>.
- ciii Anna Sapone et al., « Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity », *BMC Medicine* 9 (9 mars 2011): 23, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>.
- civ Maria I. Vazquez-Roque et al., « A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function », *Gastroenterology* 144, n° 5 (mai 2013): 903-911.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>.
- cv Kathryn E. Marks et al., « Toll-like Receptor 2 in Autoimmune Inflammation », *Immune Network* 21, n° 3 (25 juin 2021): e18, <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e18>.
- cvi Maria Raffaella Barbaro et al., « Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders », *Nutrients* 12, n° 12 (4 décembre 2020): 3735, <https://doi.org/10.3390/nu12123735>.
- cvii Frances M Dupont et al., « Deciphering the complexities of the wheat flour proteome using quantitative two-dimensional electrophoresis, three proteases and tandem mass spectrometry », *Proteome Science* 9 (11 février 2011): 10, <https://doi.org/10.1186/1477-5956-9-10>.
- cviii Yvonne Junker et al., « Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Drive Intestinal Inflammation via Activation of Toll-like Receptor 4 », *Journal of Experimental Medicine* 209, n° 13 (17 décembre 2012): 2395-2408, <https://doi.org/10.1084/jem.20102660>.
- cix Maria Gloria Mumolo et al., « Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? », *Nutrients* 12, n° 12 (10 décembre 2020): 3785, <https://doi.org/10.3390/nu12123785>.
- cx Victor F. Zevallos et al., « Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells », *Gastroenterology* 152, n° 5 (avril 2017): 1100-1113.e12, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.006>.
- cxii Valentina Leccioli et al., « A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence », *Nutrients* 9, n° 11 (2 novembre 2017): 1203, <https://doi.org/10.3390/nu9111203>.
- cxiii Maria Gloria Mumolo et al., « Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? », *Nutrients* 12, n° 12 (10 décembre 2020): 3785, <https://doi.org/10.3390/nu12123785>.
- cxiiii Bijan Shahbazkhani et al., « Prevalence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Refractory Functional Dyspepsia: a Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial », *Scientific Reports* 10 (12 février 2020): 2401, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59532-z>.
- cxv Maria I. Vazquez-Roque et al., « A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function », *Gastroenterology* 144, n° 5 (mai 2013): 903-911.e3, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.049>.
- cxvi Maria Chiara Valerii et al., « Responses of Peripheral Blood Mononucleated Cells from Non-Celiac Gluten Sensitive Patients to Various Cereal Sources », *Food Chemistry* 176 (1 juin 2015): 167-74, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.061>.
- cxvii Maria Infantino et al., « Anti-Gliadin Antibodies in Non-Celiac Gluten Sensitivity », *Minerva Gastroenterologica E Dietologica* 63, n° 1 (mars 2017): 1-4, <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.16.02351-5>.

-
- cxvii Margit Brottveit et al., « Mucosal Cytokine Response after Short-Term Gluten Challenge in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity », *The American Journal of Gastroenterology* 108, n° 5 (mai 2013): 842-50, <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.91>.
- cxviii Antonio Carroccio et al., « Duodenal and Rectal Mucosa Inflammation in Patients With Non-Celiac Wheat Sensitivity », *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17, n° 4 (mars 2019): 682-690.e3, <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.043>.
- cxix Giuseppe Losurdo et al., « T Helper Lymphocyte and Mast Cell Immunohistochemical Pattern in Nonceliac Gluten Sensitivity », *Gastroenterology Research and Practice* 2017 (2017): 1-9, <https://doi.org/10.1155/2017/5023680>.
- cxix Fiorella Giancola et al., « Mast Cell-nerve Interactions Correlate with Bloating and Abdominal Pain Severity in Patients with Non-celiac Gluten / Wheat Sensitivity », *Neurogastroenterology & Motility* 32, n° 6 (juin 2020), <https://doi.org/10.1111/nmo.13814>.
- cxix Melanie Uhde et al., « Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease », *Gut* 65, n° 12 (décembre 2016): 1930-37, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>.
- cxixii Barbaro et al., « Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders ».
- cxixiii Umberto Volta, Maria Teresa Bardella, Antonino Calabrò, Riccardo Troncone, Gino Roberto Corazza, et al., « An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity », *BMC Medicine* 12, n° 1 (23 mai 2014): 85, <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-85>.
- cxixiv « Rome IV Criteria », *Rome Foundation* (blog), consulté le 6 août 2022, <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.
- cxixv Detlef Schuppan et al., « Non-Celiac Wheat Sensitivity: Differential Diagnosis, Triggers and Implications », *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 29, n° 3 (juin 2015): 469-76, <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.04.002>.
- cxixvi Catassi et al., « Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) ».
- cxixvii Carlo Catassi et al., « Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria », *Nutrients* 7, n° 6 (18 juin 2015): 4966-77, <https://doi.org/10.3390/nu7064966>.
- cxixviii Ana Diez-Sampedro et al., « A Gluten-Free Diet, Not an Appropriate Choice without a Medical Diagnosis », *Journal of Nutrition and Metabolism* 2019 (1 juillet 2019): 2438934, <https://doi.org/10.1155/2019/2438934>.
- cxixix Teresa Nestares et al., « Is a Gluten-Free Diet Enough to Maintain Correct Micronutrients Status in Young Patients with Celiac Disease? », *Nutrients* 12, n° 3 (21 mars 2020): 844, <https://doi.org/10.3390/nu12030844>.
- cxixxx Nicoletta Pellegrini et Carlo Agostoni, « Nutritional Aspects of Gluten-Free Products: Nutritional Aspects of Gluten-Free Products », *Journal of the Science of Food and Agriculture* 95, n° 12 (septembre 2015): 2380-85, <https://doi.org/10.1002/jsfa.7101>.
- cxixxi Catherine M. Bulka et al., « The Unintended Consequences of a Gluten-Free Diet », *Epidemiology* 28, n° 3 (mai 2017): e24, <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000640>.
- cxixxii Charles Vanderpool, Fang Yan, et Brent D. Polk, « Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases », *Inflammatory Bowel Diseases* 14, n° 11 (1 novembre 2008): 1585-96, <https://doi.org/10.1002/ibd.20525>.
- cxixxiii Nobuyasu Baba et al., « Commensal Bacteria Trigger a Full Dendritic Cell Maturation Program That Promotes the Expansion of Non-Tr1 Suppressor T Cells », *Journal of Leukocyte Biology* 84, n° 2 (2008): 468-76, <https://doi.org/10.1189/jlb.0108017>.
- cxixxiv M Medina et al., « Differential immunomodulatory properties of Bifidobacterium longum strains: relevance to probiotic selection and clinical applications », *Clinical and Experimental Immunology* 150, n° 3 (1 décembre 2007): 531-38, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03522.x>.
- cxixxv J.m. Laparra et Y. Sanz, « Bifidobacteria Inhibit the Inflammatory Response Induced by Gliadins in Intestinal Epithelial Cells via Modifications of Toxic Peptide Generation during Digestion », *Journal of Cellular Biochemistry* 109, n° 4 (2010): 801-7, <https://doi.org/10.1002/jcb.22459>.
- cxixxvi José Moisés Laparra et al., « Bifidobacterium Longum CECT 7347 Modulates Immune Responses in a Gliadin-Induced Enteropathy Animal Model », *PLOS ONE* 7, n° 2 (10 février 2012): e30744, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030744>.
- cxixxvii R. D'Arienzo et al., « Immunomodulatory Effects of Lactobacillus Casei Administration in a Mouse Model of Gliadin-Sensitive Enteropathy », *Scandinavian Journal of Immunology* 74, n° 4 (2011): 335-41, <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02582.x>.
- cxixxviii Urszula Krupa-Kozak, Natalia Drabińska, et Elżbieta Jarocka-Cyrta, « The effect of oligofructose-enriched inulin supplementation on gut microbiota, nutritional status and gastrointestinal symptoms in

- paediatric coeliac disease patients on a gluten-free diet: study protocol for a pilot randomized controlled trial », *Nutrition Journal* 16 (22 août 2017): 47, <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0268-z>.
- cxviii Kieran M. Tuohy et al., « A Human Volunteer Study on the Prebiotic Effects of HP-Inulin—Faecal Bacteria Enumerated Using Fluorescent In Situ Hybridisation (FISH) », *Anaerobe* 7, n° 3 (1 juin 2001): 113-18, <https://doi.org/10.1006/anae.2001.0368>.
- cxli Oluwakemi Obasola Adebola, Olivia Corcoran, et Winston A. Morgan, « Synbiotics: The Impact of Potential Prebiotics Inulin, Lactulose and Lactobionic Acid on the Survival and Growth of Lactobacilli Probiotics », *Journal of Functional Foods* 10 (1 septembre 2014): 75-84, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.05.010>.
- cxlii Klaudia Feruś et al., « A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet », *Nutrients* 10, n° 11 (novembre 2018): 1818, <https://doi.org/10.3390/nu10111818>.
- cxliii Natalia Drabińska et al., « Plasma Profile and Urine Excretion of Amino Acids in Children with Celiac Disease on Gluten-Free Diet after Oligofructose-Enriched Inulin Intervention: Results of a Randomised Placebo-Controlled Pilot Study », *Amino Acids* 50, n° 10 (1 octobre 2018): 1451-60, <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2622-7>.
- cxliiii Urszula Krupa-Kozak et al., « Administration of Inulin-Supplemented Gluten-Free Diet Modified Calcium Absorption and Caecal Microbiota in Rats in a Calcium-Dependent Manner », *Nutrients* 9, n° 7 (juillet 2017): 702, <https://doi.org/10.3390/nu9070702>.
- cxliv E. Furrie et al., « Synbiotic Therapy (Bifidobacterium Longum/Synergy 1) Initiates Resolution of Inflammation in Patients with Active Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Pilot Trial », *Gut* 54, n° 2 (1 février 2005): 242-49, <https://doi.org/10.1136/gut.2004.044834>.
- cxlv « Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 4 septembre 2022, <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>.
- cxlvi María de Lourdes Moreno Amador et al., « A new microbial gluten-degrading prolyl endopeptidase: Potential application in celiac disease to reduce gluten immunogenic peptides », *PLoS ONE* 14, n° 6 (27 juin 2019): e0218346, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218346>.
- cxlvii Guoxian Wei et al., « Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease », *Nutrients* 12, n° 7 (15 juillet 2020): 2095, <https://doi.org/10.3390/nu12072095>.
- cxlviii Shobha Gopalakrishnan et al., « Larazotide Acetate Regulates Epithelial Tight Junctions in Vitro and in Vivo », *Peptides* 35, n° 1 (mai 2012): 86-94, <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.02.015>.
- cxlix Daniel A Leffler et al., « A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge », *The American Journal of Gastroenterology* 107, n° 10 (octobre 2012): 1554-62, <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.211>.
- cl C. P. Kelly et al., « Larazotide Acetate in Patients with Coeliac Disease Undergoing a Gluten Challenge: A Randomised Placebo-Controlled Study », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 37, n° 2 (2013): 252-62, <https://doi.org/10.1111/apt.12147>.
- cli Daniel A. Leffler et al., « Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial », *Gastroenterology* 148, n° 7 (juin 2015): 1311-1319.e6, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008>.
- clii José M. Carballido et Pere Santamaria, « Taming autoimmunity: Translating antigen-specific approaches to induce immune tolerance », *The Journal of Experimental Medicine* 216, n° 2 (4 février 2019): 247-50, <https://doi.org/10.1084/jem.20182287>.
- cliii Asbjørn Christophersen et al., « Therapeutic and Diagnostic Implications of T Cell Scarring in Celiac Disease and Beyond », *Trends in Molecular Medicine* 25, n° 10 (1 octobre 2019): 836-52, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.05.009>.
- cliv Gautam Goel et al., « Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Coeliac Disease: Two Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Studies », *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 2, n° 7 (juillet 2017): 479-93, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30110-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30110-3).
- clv A. James M. Daveson et al., « Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histology and Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Study », *EBioMedicine* 26 (22 novembre 2017): 78-90, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.018>.
- clvi Kenneth E. Truitt et Robert P. Anderson, « Editorial: A Non-Dietary Treatment for Coeliac Disease—Two Steps Forward, One Step Back? Authors' Reply », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 50, n° 8 (octobre 2019): 956-57, <https://doi.org/10.1111/apt.15494>.

- clvii Tobias L. Freitag et al., « Gliadin Nanoparticles Induce Immune Tolerance to Gliadin in Mouse Models of Celiac Disease », *Gastroenterology* 158, n° 6 (mai 2020): 1667-1681.e12, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.045>.
- clviii Maud Pinier et al., « Polymeric Binders Suppress Gliadin-Induced Toxicity in the Intestinal Epithelium », *Gastroenterology* 136, n° 1 (janvier 2009): 288-98, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.016>.
- clix Michael Maynard-Smith et al., « Recombinant antigens based on toxins A and B of *Clostridium difficile* that evoke a potent toxin-neutralising immune response », *Vaccine* 32, n° 6 (3 février 2014): 700-705, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.099>.
- clx M. P. Bauer et al., « [Recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea prevented by the administration of a whey concentrate from specifically immunised cows; prospective study] », *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 152, n° 35 (30 août 2008): 1919-26.
- clxi Satya Kurada, Abhijeet Yadav, et Daniel A. Leffler, « Current and Novel Therapeutic Strategies in Celiac Disease », *Expert Review of Clinical Pharmacology* 9, n° 9 (1 septembre 2016): 1211-23, <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1200463>.
- clxii Adriana Molder et al., « Current Evidence on Computer-Aided Diagnosis of Celiac Disease: Systematic Review », *Frontiers in Pharmacology* 11 (2020), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00341>.
- clxiii Mónica Villanueva et al., « Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades », *Nutrients* 12, n° 1 (6 janvier 2020): 156, <https://doi.org/10.3390/nu12010156>.
- clxiv Jason A. Tye-Din et al., « Elevated Serum Interleukin-2 after Gluten Correlates with Symptoms and Is a Potential Diagnostic Biomarker for Coeliac Disease », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 50, n° 8 (octobre 2019): 901-10, <https://doi.org/10.1111/apt.15477>.
- clxv Caroline Hartmann et al., « Les microARN: Une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique », *médecine/sciences* 20, n° 10 (octobre 2004): 894-98, <https://doi.org/10.1051/medsci/20042010894>.
- clxvi E. Bonneau et al., « How close are miRNAs from clinical practice? A perspective on the diagnostic and therapeutic market », *EJIFCC* 30, n° 2 (24 juin 2019): 114-27.
- clxvii Cristina Felli, Antonella Baldassarre, et Andrea Masotti, « Intestinal and Circulating MicroRNAs in Coeliac Disease », *International Journal of Molecular Sciences* 18, n° 9 (6 septembre 2017): 1907, <https://doi.org/10.3390/ijms18091907>.
- clxviii Karla A. Bascuñán et al., « A MiRNA-Based Blood and Mucosal Approach for Detecting and Monitoring Celiac Disease », *Digestive Diseases and Sciences* 65, n° 7 (juillet 2020): 1982-91, <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05966-z>.
- clxix Paolo Giuffrida et Antonio Di Sabatino, « MicroRNAs in Celiac Disease Diagnosis: A MiR Curiosity or Game-Changer? », *Digestive Diseases and Sciences* 65, n° 7 (juillet 2020): 1877-79, <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06081-0>.
- clxx Celiac Disease Study Group et al., « Progress towards Non-Invasive Diagnosis and Follow-up of Celiac Disease in Children; a Prospective Multicentre Study to the Usefulness of Plasma I-FABP », *Scientific Reports* 7, n° 1 (décembre 2017): 8671, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07242-4>.
- clxxi Anita C Vreugdenhil et al., « Additional Value of Serum I-FABP Levels for Evaluating Celiac Disease Activity in Children », *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 46, n° 12 (décembre 2011): 1435-41, <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>.
- clxxii Marlou P M Adriaanse et al., « Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short-Term Gluten Challenge », *American Journal of Gastroenterology* 111, n° 7 (juillet 2016): 1014-22, <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.162>.
- clxxiii R. Auricchio et al., « A Phospholipid Profile at 4 Months Predicts the Onset of Celiac Disease in At-Risk Infants », *Scientific Reports* 9, n° 1 (4 octobre 2019): 14303, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50735-7>.
- clxxiv R. Auricchio et al., « A Phospholipid Profile at 4 Months Predicts the Onset of Celiac Disease in At-Risk Infants », *Scientific Reports* 9, n° 1 (4 octobre 2019): 14303, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50735-7>.
- clxxv Popp et al.
- clxxvi María de Lourdes Moreno et al., « Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker », *Frontiers in Medicine* 7 (18 janvier 2021): 601854, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.601854>.
- clxxvii Siba Prosad Paul et al., « Evidence supporting safe diagnosis of coeliac disease in children with antitissue transglutaminase titre ≥ 5 times upper limit of normal », *Archives of Disease in Childhood*, février 2022, archdischild-2021-322000, <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322000>.
- clxxviii Benjamin R. Ecclestone et al., « Towards virtual biopsies of gastrointestinal tissues using photoacoustic remote sensing microscopy », *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 11, n° 3 (mars 2021): 1070-77, <https://doi.org/10.21037/qims-20-722>.

- clxxxix Benjamin R. Ecclestone et al., « Towards virtual biopsies of gastrointestinal tissues using photoacoustic remote sensing microscopy », *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 11, n° 3 (mars 2021): 1070-77, <https://doi.org/10.21037/qims-20-722>.
- clxxx Sandra Llorente Pelayo et al., « Infecciones en la primera infancia como factor de riesgo de enfermedad celiaca », *Anales de Pediatría* 94, n° 5 (1 mai 2021): 293-300, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.022>.
- clxxxii Elisa Gnodei, Raffaella Meneveri, et Donatella Barisani, « Celiac disease: From genetics to epigenetics », *World Journal of Gastroenterology* 28, n° 4 (28 janvier 2022): 449-63, <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.449>.
- clxxxiii « Epigénétique · Inserm, La science pour la santé », Inserm, consulté le 5 juin 2022, <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>.
- clxxxiv Gnodei, Meneveri, et Barisani, « Celiac disease ».
- clxxxv Bilian Jin, Yajun Li, et Keith D. Robertson, « DNA Methylation », *Genes & Cancer* 2, n° 6 (juin 2011): 607-17, <https://doi.org/10.1177/1947601910393957>.
- clxxxvi Jörg Tost, « DNA Methylation: An Introduction to the Biology and the Disease-Associated Changes of a Promising Biomarker », *Molecular Biotechnology* 44, n° 1 (janvier 2010): 71-81, <https://doi.org/10.1007/s12033-009-9216-2>.
- clxxxvii Deepa Hammaker et al., « Limb Bud and Heart Development Gene Transcription is Regulated by the Interplay of an Enhancer Risk Allele and DNA Methylation in Rheumatoid Arthritis », *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 68, n° 11 (novembre 2016): 2637-45, <https://doi.org/10.1002/art.39746>.
- clxxxviii Malav S Trivedi et al., « Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences », *The Journal of nutritional biochemistry* 25, n° 10 (octobre 2014): 1011-18, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>.
- clxxxix Nora Fernandez-Jimenez et al., « The methylome of the celiac intestinal epithelium harbours genotype-independent alterations in the HLA region », *Scientific Reports* 9 (4 février 2019): 1298, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37746-6>.
- clxxxx D. Cielo et al., « Combined Analysis of Methylation and Gene Expression Profiles in Separate Compartments of Small Bowel Mucosa Identified Celiac Disease Patients' Signatures », *Scientific Reports* 9 (10 juillet 2019): 10020, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46468-2>.
- exc docThom, « Médecine de précision / Médecine personnalisée / Thérapie ciblée », Vocabulaire médical, consulté le 4 septembre 2022, <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedia/336-medecine-de-precision-medecine-personnalisee-therapie-ciblee>.
- excii Johannes Wolf et al., « Deciphering the Transcriptomic Heterogeneity of Duodenal Coeliac Disease Biopsies », *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 5 (4 mars 2021): 2551, <https://doi.org/10.3390/ijms22052551>.
- exciii Ineke Luise Tan et al., « A Combined mRNA- and miRNA-Sequencing Approach Reveals miRNAs as Potential Regulators of the Small Intestinal Transcriptome in Celiac Disease », *International Journal of Molecular Sciences* 22, n° 21 (21 octobre 2021): 11382, <https://doi.org/10.3390/ijms222111382>.
- exciv Maria Magdalena Zorro et al., « Tissue alarmins and adaptive cytokine induce dynamic and distinct transcriptional responses in tissue-resident intraepithelial cytotoxic T lymphocytes », *Journal of Autoimmunity* 108 (mars 2020): 102422, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102422>.
- excv Amaia Jauregi-Miguel et al., « MAGI2 Gene Region and Celiac Disease », *Frontiers in Nutrition* 6 (19 décembre 2019): 187, <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00187>.
- excvi Ainara Castellanos-Rubio et al., « A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease », *Science (New York, N.Y.)* 352, n° 6281 (1 avril 2016): 91-95, <https://doi.org/10.1126/science.aad0467>.
- excvii Ane Olazagoitia-Garmendia et al., « Gluten-Induced RNA Methylation Changes Regulate Intestinal Inflammation via Allele-Specific XPO1 Translation in Epithelial Cells », *Gut* 71, n° 1 (janvier 2022): 68-76, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322566>.
- excviii Tiina Rauhavirta et al., « Are Transglutaminase 2 Inhibitors Able to Reduce Gliadin-Induced Toxicity Related to Celiac Disease? A Proof-of-Concept Study », *Journal of Clinical Immunology* 33, n° 1 (janvier 2013): 134-42, <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9745-5>.
- excix Richa Chibbar et al., « Refractory Celiac Disease Type II: A Case Report and Literature Review », *Frontiers in Medicine* 7 (3 décembre 2020): 564875, <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.564875>.
- cc « Refractory Celiac Disease », *NORD (National Organization for Rare Disorders)* (blog), consulté le 12 juin 2022, <https://rare-diseases.org/rare-diseases/refractory-celiac-disease/>.
- cc « Sci-Hub | Refractory Celiac Disease | 10.1007/s11894-020-0756-8 », consulté le 12 juin 2022, <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1007/s11894-020-0756-8>.

-
- cc1 Cezary Ciszewski et al., « Identification of a γ C Receptor Antagonist that Prevents Reprogramming of Human Tissue-resident Cytotoxic T Cells by IL15 and IL21 », *Gastroenterology* 158, n° 3 (février 2020): 625-637.e13, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.006>.
- ccii Seiji Yokoyama et al., « Tofacitinib, a janus kinase inhibitor demonstrates efficacy in an IL-15 transgenic mouse model that recapitulates pathologic manifestations of celiac disease », *Journal of clinical immunology* 33, n° 3 (avril 2013): 586-94, <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9849-y>.
- cciii Jenna Elizabeth Hunt et al., « GLP-1 and Intestinal Diseases », *Biomedicines* 9, n° 4 (5 avril 2021): 383, <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040383>.
- cciv Marilena Durazzo et al., « Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? », *Journal of Clinical Medicine* 11, n° 1 (4 janvier 2022): 258, <https://doi.org/10.3390/jcm11010258>.
- ccv Albert Garcia-Quintanilla et Domingo Miranzo-Navarro, « Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: 33-Mer Gliadin Binding to Glutamate Receptor GRINA as a New Explanation », *BioEssays* 38, n° 5 (mai 2016): 427-39, <https://doi.org/10.1002/bies.201500143>.
- ccvi Kamran Rostami et al., « Gluten Induces Subtle Histological Changes in Duodenal Mucosa of Patients with Non-Coeliac Gluten Sensitivity: A Multicentre Study », *Nutrients* 14, n° 12 (15 juin 2022): 2487, <https://doi.org/10.3390/nu14122487>.
- ccvii Rostami et al.
- ccviii Rostami et al.
- ccix Kamran Rostami et al., « Gluten Induces Subtle Histological Changes in Duodenal Mucosa of Patients with Non-Coeliac Gluten Sensitivity: A Multicentre Study », *Nutrients* 14, n° 12 (15 juin 2022): 2487, <https://doi.org/10.3390/nu14122487>.
- ccx Emanuela Clemente et al., « An explorative study identifies miRNA signatures for the diagnosis of non-celiac wheat sensitivity », *PLoS ONE* 14, n° 12 (13 décembre 2019): e0226478, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226478>.
- ccxi Konstantinos Efthymakis et al., « An Exploratory Gene Expression Study of the Intestinal Mucosa of Patients with Non-Celiac Wheat Sensitivity », *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 6 (13 mars 2020): 1969, <https://doi.org/10.3390/ijms21061969>.
- ccxii Maria Raffaella Barbaro et al., « Serum Zonulin and Its Diagnostic Performance in Non-Coeliac Gluten Sensitivity », *Gut* 69, n° 11 (novembre 2020): 1966-74, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319281>.
- ccxiii Xin Huang et al., « Sourdough Fermentation Degrades Wheat Alpha-Amylase/Trypsin Inhibitor (ATI) and Reduces Pro-Inflammatory Activity », *Foods* 9, n° 7 (16 juillet 2020): 943, <https://doi.org/10.3390/foods9070943>.
- ccxiv « Pilot Study on Non-Celiac Gluten Sensitivity: Effects of Bifidobacterium Longum ES1 Co-Administered with a Gluten-Free Diet - *Minerva Gastroenterologica e Dietologica* 2020 September;66(3):187-93 », consulté le 11 septembre 2022, <https://www.minervamedica.it/en/journals/gastroenterology/article.php?cod=R08Y2020N03A0187>.

Résumé

La maladie cœliaque et la sensibilité non cœliaque au gluten font partie des entéropathies inflammatoires les plus fréquentes en France et dans le monde. Le gluten, composant protéique essentiel du grain de blé, est désigné comme le coupable absolu de ces troubles, et de bien plus encore.

La maladie cœliaque est un trouble globalement bien défini et diagnosticable, est bien due à l'ingestion de gluten, via des mécanismes connus. Dans la sensibilité non cœliaque, par contre, bien que le blé ait été mis en cause, il n'y a, pour le moment, aucune preuve absolue que le gluten de blé soit le responsable. En effet, les mécanismes à l'œuvre restent de l'ordre de la supposition.

Ces deux troubles permettent de mettre en lumière le manque de connaissance actuel sur la relation entre le « soi », la nourriture ingérée et notre intestin, interface complexe entre les deux. De nombreuses recherches sont actuellement en cours sur l'importance et le rôle de cet organe, souvent qualifié de « deuxième cerveau ».

L'étude de ces deux troubles, et des découvertes associées aux méthodes de diagnostics, aux facteurs influençant et aux mécanismes physiopathologiques permettent le développement de nouveaux traitements, afin d'améliorer le confort des individus souffrant de ces maladies.

De plus, cela permet également d'ouvrir une porte sur la compréhension du système immunitaire, sur le développement de la tolérance et leurs liens avec le microbiote. Ces découvertes, associées à celles effectuées sur d'autres troubles immunitaires, auront certainement de nombreux impacts dans la compréhension des maladies de l'immunité, comme le diabète, voire dans la lutte contre ces dernières.

Discipline : Pharmacie

Mots Clefs :

Maladie Cœliaque ; Sensibilité Non Cœliaque au Gluten ; Microbiote ; Tolérance orale

Intitulé et Adresse du service d'enseignement :

UFR Sciences Pharmaceutiques,
Université de Bordeaux
14, Rue Dr Hoffmann Martinot,
33 000, Bordeaux